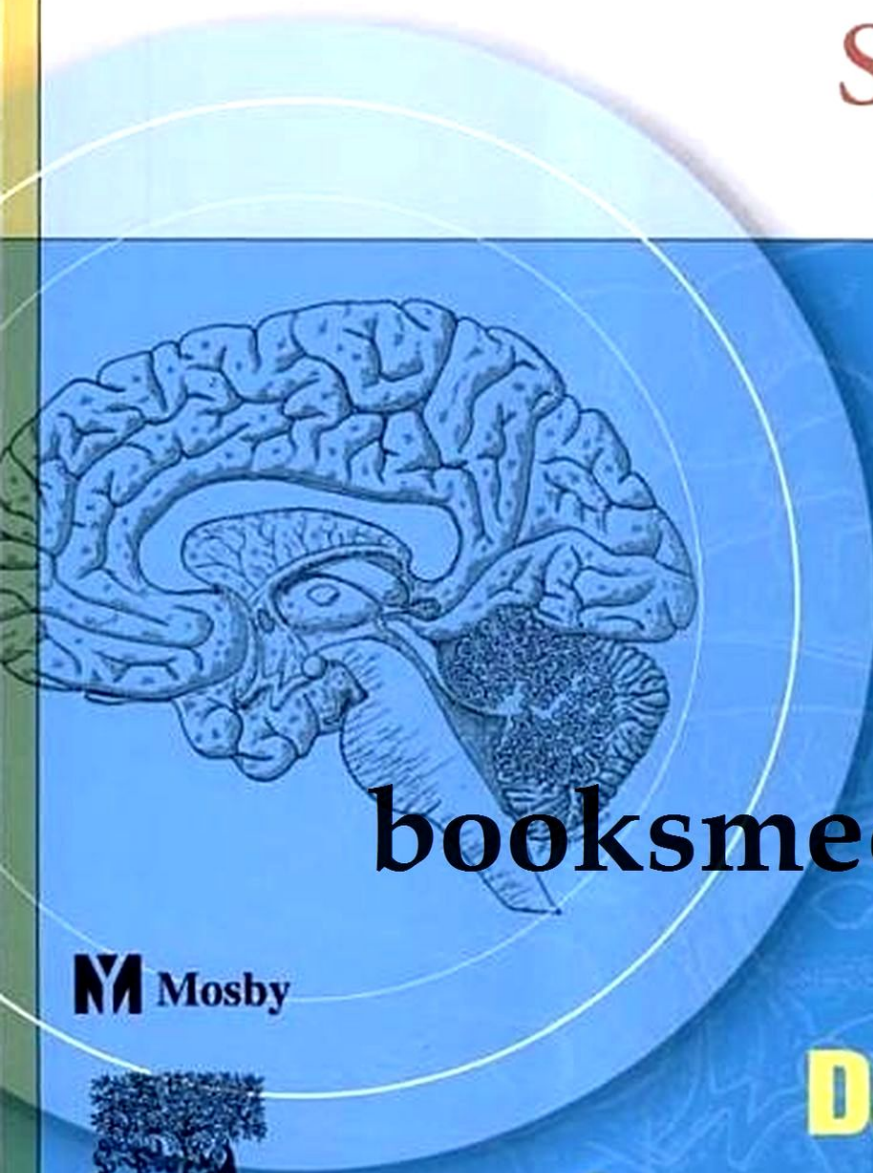


Manual de

PSIQUIATRÍA MÉDICA

SEGUNDA
EDICIÓN



booksmedicos.org

M Mosby



ELSEVIER

David P. Moore
James W. Jefferson

MANUAL DE PSIQUIATRIA MEDICA 2/e

BH

booksmedicos.org

AUTORES

Moore, D.: D. Moore, MD, Associate Clinical Professor, Department of Psychiatry and Behavioural Sciences, University of Louisville School of Medicine, Louisville, KY

Jefferson, J.: J. Jefferson, MD, Clinical Professor of Psychiatry, University of Wisconsin Medical School; Distinguished Senior Scientist, Dean Foundation for Health, Madison, WI.

DESCRIPCIÓN

- Manual práctico, pero exhaustivo, con una clara orientación médica, que cubre prácticamente todos los trastornos psiquiátricos, neurológicos y médicos que pueden afectar al estado mental, para lo que revisa todos los procesos que pueden causar alteraciones en el pensamiento, los sentimientos o el comportamiento, así como todos los agentes psicofarmacológicos relevantes para el tratamiento de los distintos trastornos. Dividido en 30 secciones que siguen el modelo del DSM-IV y que presentan la misma estructura: visión general del tema, cronología de la enfermedad, características clínicas, curso, complicaciones, etiología, diagnóstico diferencial y tratamiento. Esta segunda edición se apoya en los puntos fuertes de la primera, ser una obra extremadamente práctica que incluye toda la información necesaria para valorar, diagnosticar y tratar cualquier tipo de proceso que se dé en la clínica, el hospital o en la consulta. Es el tipo de texto que un estudiante o residente necesita tener a mano en su planta y también el que un médico en ejercicio consultaría si necesita recordar algunas cosas o se enfrenta a un cuadro poco frecuente o extraño. Resulta ideal también para el médico de familia, que muchas veces es el que debe realizar un primer diagnóstico psiquiátrico. Cada capítulo incluye una corta lista de referencias bibliográficas y muchos capítulos incluyen radiografías que muestran las características del proceso patológico.

MERCADO

MERCADO PRINCIPAL
Medicina:
Psiquiatría

MERCADO SECUNDARIO
Medicina: Medicina familiar y comunitaria.
Psicología: Psicología clínica.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

- ISBN: 9788481748499 ■ Encuadernación: Rústica
- 550 páginas ■ Fecha de publicación: Abril 2005
- Formato: 21.5*27.5 ■ Precio: 0 €

Área
MEDICINA
Especialidad
Tipo
Texto



**Novedad
editorial**

MANUAL DE PSIQUIATRIA MEDICA 2/e

BH

ÍNDICE DE CONTENIDOS

- Síntomas generales
- Trastornos que se suelen diagnosticar en la lactancia, la infancia o la adolescencia
- Trastornos por abuso de sustancias y otros relacionados
- Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos
- Trastornos del estado de ánimo
- Trastornos de ansiedad
- Trastornos somatoformes
- Trastornos disociativos
- Trastornos sexuales y de la identidad sexual
- Trastornos de la alimentación
- Trastornos del sueño
- Trastornos del control de los impulsos no clasificados en otro sitio
- Trastornos de la personalidad
- Trastornos inducidos por medicamentos
- Enfermedades facticias y por maltrato
- Comportamiento suicida y violento
- Delirio, demencia y otros síndromes secundarios
- Convulsiones parciales, epilepsia y trastornos relacionados
- Trastornos neurodegenerativos
- Trastornos vasculares
- Trastornos de base inmunitaria
- Lesiones encefálicas
- Masas e hidrocefalia
- Trastornos endocrinológicos
- Intoxicación por metales
- Deficiencias de vitaminas
- Trastornos infecciosos y relacionados
- Trastornos metabólicos
- Psicofarmacología
- Tratamiento de electroshock.

Área
MEDICINA

Especialidad

Tipo
Texto



- ISBN: 9788481748499 ■ Encuadernación: Rústica
- 550 páginas ■ Fecha de publicación: Abril 2005
- Formato: 21.5*27.5 ■ Precio: 0 €

SINTOMATOLOGÍA GENERAL

1 Sintomatología general

Tal como ocurre en todas las especialidades médicas, los síntomas que se describen en este capítulo muestran grados variables de especificidad y sensibilidad. En algunos casos, la especificidad es bastante elevada; por ejemplo, los síntomas de primer rango schneiderianos, aunque inespecíficos respecto de la esquizofrenia, son muy sugestivos de esta enfermedad. Por desgracia, este grado de especificidad es poco frecuente en la mayoría de los síntomas psiquiátricos; generalmente, gran parte de estos síntomas (como el estado de ánimo deprimido) se pueden observar en un elevado número de enfermedades.

Dada la relativa inespecificidad de la mayoría de los síntomas que se describen a continuación, es necesario conocer al menos los trastornos más frecuentes contemplados en este libro. Hay que destacar la enorme importancia del cuadro clínico global; en casi todos los casos, el diagnóstico no se puede efectuar únicamente en función de uno o dos síntomas. En el cuadro de la página 2 se recogen los signos y síntomas expuestos en este capítulo.

A. ASPECTO EXTERNO

El aspecto externo global del paciente ofrece una información diagnóstica muy útil. La forma de vestirse y de arreglarse, así como el porte, pueden formar parte integral de la sintomatología de una enfermedad.

Algunos pacientes visten de manera estrafalaria o bien presentan un aspecto desarreglado o desaliñado. Pueden llevar el pelo sin cortar, sucio y sin peinar, y las uñas largas y sucias. La ropa puede presentar desgarros y tener colores extraños, sin conjuntar; a veces el paciente lleva superpuestas varias camisas, jerseys y calcetines. El paciente puede utilizar adornos y bisutería en zonas extrañas; algunos usan un colgante metálico para ahuyentar los peligros o bien tienen tapones en los oídos para no escuchar voces. Este aspecto global se puede observar en la esquizofrenia.

En los casos de depresiones graves, la forma de vestirse y arreglarse del paciente dejan ver con claridad que estas cuestiones no son atendidas. El pelo, aunque quizá limpio, puede no estar peinado; las mujeres pueden dejar de maquillarse. En los casos menos graves, los pacientes presentan un aspecto relativamente normal, pero su porte puede indicar la presencia de depresión. Los hombros están hundidos, la postura es encorvada, la cabeza baja y la impresión global es la de un cuerpo al que se le han consumido las energías. En algunos casos, este aspecto de agotamiento puede ser especialmente notable. En la depresión, la piel puede presentar arrugas profundas y carecer de turgencia, y el pelo y los ojos carecen de brillo. Tras la recuperación, el cambio puede ser asombroso. Los pacientes pueden parecer 10 años más jóvenes; los ojos brillan, el pelo parece casi lustroso y la piel tiene un aspecto liso, turgente y vital.

Al contrario de lo que ocurre con los pacientes deprimidos, el aspecto externo de las personas con manía puede indicar una vitalidad excesiva. Su ropa es de colores chillones, en ocasiones provocadora. El paciente puede llevar encima abundante bisutería muy llamativa,

incluso puede estar literalmente recubierto de bisutería. El arreglo del cabello es inadecuado y las mujeres se pueden trenzar el pelo colocándose flores y cintas de colores. Este aspecto de colorido excesivo también se puede observar en los pacientes con trastorno histriónico de la personalidad. Sin embargo, la ropa de los pacientes histriónicos no suele ser tan chillona como la del paciente maniaco, a pesar de tener mucho colorido.

En ocasiones, los pacientes con anorexia nerviosa intentan ocultar su emaciación manteniendo el pelo largo y utilizando jerseys gruesos y camisas largas. Sin embargo, su cara demacrada y hundida contrasta con la robusta impresión que ofrece la ropa que llevan.

B. TRASTORNOS DE LA ACTIVIDAD**B1. Inactividad**

La inactividad puede deberse a diversas causas, como el inhibición psicomotriz y la falta de interés (o anhedonia), tal como se observa en la depresión; la inhibición general de todos los procesos, propio del hipotiroidismo; la actitud ambivalente y de «aniquilación de la voluntad», que se aprecia en la esquizofrenia; la abulia del síndrome del lóbulo frontal, y la peculiar combinación de ambivalencia paralizante y tensión que se percibe en el estupor catatónico.

Los pacientes con depresión pierden su capacidad de disfrutar: no consiguen satisfacción con nada; no hay nada que les excite o motive y pierden el interés por cosas que previamente sí les gustaban. Para ellos, la vida parece haber perdido todo su color, y haberse convertido en una carga dura, insípida y aburrida. Junto a esta falta de interés se observa en líneas generales una anergasia (o falta de energía) más o menos intensa. Los pacientes tienen una sensación de fatiga, de pérdida de energía y agotamiento. Algunos muestran una sensación de pesadez opresiva y de inhibición dolorosa de todos los procesos. En ocasiones, la fatiga de carácter opresivo puede ser tan intensa como para que acciones muy sencillas, como coger un tenedor, sean realmente imposibles de realizar.

Así, los pacientes deprimidos con sensación de fatiga y de aburrimiento vital pueden permanecer sentados y quietos durante horas; hasta las tareas más sencillas les suponen un esfuerzo enorme. Pueden hablar poco y, cuando lo hacen, su voz es un susurro que se interrumpe rápidamente para volver a permanecer en silencio.

La inhibición de los movimientos que se observa en el hipotiroidismo está constituida por los elementos de fatiga y de falta de energía. Al contrario que los pacientes con depresión, las personas con hipotiroidismo muestran a menudo cierto interés por las cosas y no suelen percibir una sensación de inhibición opresiva.

La actitud de ambivalencia que se observa en la esquizofrenia puede paralizar al paciente y hacer que permanezca inactivo. En este caso no es tanto la incapacidad para mantener la voluntad como la aparición simultánea de dos inclinaciones opuestas y de intensidad similar. Por tanto, cuando deben tomar una decisión, estos pacientes

Signos y síntomas

A. Aspecto externo	F6. Delirios de grandeza
B. Trastornos de la actividad	F7. Delirios de referencia
B1. Inactividad	F8. Síntomas schneiderianos
B2. Agitación e hiperactividad	F9. Delirios de carácter extraño
B3. Impulsividad	F10. Delirios erotomaníacos
B4. Comportamiento extraño	F11. Falsos recuerdos
C. Movimientos anómalos	G. Alucinaciones
C1. Tics, corea y temblores	G1. Alucinaciones auditivas
C2. Movimientos estereotipados	G2. Alucinaciones visuales
C3. Manierismos	G3. Alucinaciones táctiles
C4. Síntomas catatónicos	G4. Alucinaciones olfativas
D. Relación con el médico	H. Alteraciones del pensamiento
E. Alteraciones del estado de ánimo y del afecto	H1. Pérdida de asociaciones
E1. Síntomas depresivos	H2. Empobrecimiento del pensamiento y del habla
E2. Síntomas maníacos	H3. Bloqueo del pensamiento
E3. Irritabilidad	H4. Mutismo
E4. Ansiedad	I. Alteraciones cognitivas
E5. Labilidad afectiva	I1. Confusión
E6. Afecto inapropiado	I2. Desorientación
E7. Embotamiento afectivo	I3. Dismnesias y amnesias
F. Ideas delirantes	I4. Discalculias
F1. Delirios somáticos	I5. Pensamiento abstracto
F2. Delirios de pobreza	I6. Juicio e introspección
F3. Delirios nihilistas	J. Otros síntomas
F4. Delirios de culpa	J1. Obsesiones y convulsiones
F5. Delirios de persecución	J2. Fobias

pueden ser incapaces de realizar ninguna de las posibles elecciones. En un caso, un paciente que realmente tenía hambre se sentó delante de la comida sin comer nada debido a que era incapaz de decidir si para ello tenía que utilizar el tenedor o la cuchara.

En otros casos de esquizofrenia se puede observar una aniquilación real de la voluntad: el paciente puede perder la capacidad para actuar de manera voluntaria, para concebir un propósito y para ejecutarlo. Estos pacientes no son capaces de llevar a cabo ninguna actividad intencionada y pueden pasar las horas realizando tareas carentes de significación, como coger motas de polvo, o bien pueden permanecer inactivos en actitud de quietud completa, sentados o en la cama.

La abulia, tal como se observa en el síndrome del lóbulo frontal, comparte ciertas características con la aniquilación de la voluntad de la esquizofrenia. El paciente abúlico no sufre depresión, inhibición de los movimientos ni fatiga, pero muestra un aspecto apático y carente de motivación. Sus horizontes mentales no están perturbados por ningún impulso o necesidad de esfuerzo, de manera que estos pacientes pueden permanecer sentados y quietos durante largos períodos.

En el estupor catatónico, el paciente puede permanecer inmóvil durante horas, días, semanas o incluso más tiempo. La saliva cae de su boca y pueden manchar la ropa interior con orina o heces. Con independencia del grado de estupor, estos pacientes muestran una gran actividad en su interior y, como prueba de ello, en ocasiones presentan unos episodios súbitos de una excitación catatónica frenética.

B2. Agitación e hiperactividad

Los pacientes con depresión pueden presentar en ocasiones un grado extraordinario de agitación psicomotriz. Se pueden lamentar a voces, implorando socorro o incluso reclamando violentamente la muerte. Pueden caminar de manera agitada arriba y abajo en su habitación y se suelen retorcer las manos de manera intensa e incesante.

La catatonía con excitación presenta un cuadro clínico distinto. En este caso, los pacientes no están desesperados ni imploran ayuda; más

que ello, su hiperactividad carece de sentido y adopta formas extrañas. Un paciente puede permanecer en un rincón gritando en un tono declamativo; otros pueden caminar arriba y abajo de la planta hospitalaria yendo de una puerta de habitación a otra y tocando dos veces el pomo de cada una de ellas; otro puede simplemente hacer movimientos frenéticos de caminar sin moverse de donde está, pasando luego a otro punto para hacer lo mismo. En la excitación catatónica extrema, los pacientes pueden saltar, dar botes en el suelo, hacer movimientos de tipo salto mortal o despedazar las sábanas de la cama, de manera que finalmente es necesario aplicar restricciones físicas.

La excitación maníaca difiere de la agitación psicomotriz que se observa en la depresión debido a la abundante energía que se manifiesta en la manía, mientras que se diferencia de la excitación catatónica por la existencia de un propósito evidente en el comportamiento maníaco. Los pacientes exaltados y excitados pueden abordar rápidamente a una persona detrás de otra proclamando sus noticias. Golpean las puertas de las habitaciones, se suben a las mesas para pronunciar un discurso, le echan agua a la gente e insisten para que se emborrachen «ahora»; en general, en su excitación muestran una actitud de imposición hacia sí mismos y hacia cualquier persona que esté a la vista. En la manía aguda y en la manía confusa puede ser difícil determinar el objetivo de la hiperactividad que muestra un paciente. El aturdimiento puede ser tan intenso que los pacientes, ni bien inician una acción intencionada, dirigen rápidamente su atención y sus esfuerzos hacia otra actividad que reclama su atención. Finalmente, su comportamiento se caracteriza por una fragmentación y cambio de objetivo continuos. El paciente puede iniciar montones de cosas, algunas de ellas al mismo tiempo, sin finalizar ninguna de las mismas.

B3. Impulsividad

Aunque en un elevado número de trastornos los pacientes pueden realizar actos impulsivos aislados, la impulsividad como tal es menos frecuente. De los diferentes trastornos caracterizados al menos en parte por impulsividad, los dos más importantes son la manía y la catatonía con excitación.

El comportamiento de un paciente maníaco es casi siempre el de un auténtico brote de impulsividad: siempre presentan algún impulso que anula cualquier resto de constancia o regularidad que todavía pueda presentar el paciente. No toleran ninguna interferencia y no consideran que haya obstáculo suficiente que les impida hacer en cada momento lo que desean. En efecto, si alguien intenta bloquear el impulso de un paciente, esta persona puede recibir un torrente de insultos por parte del mismo.

La impulsividad del paciente con esquizofrenia catatónica con excitación (y, en menor grado, de los pacientes con los demás subtipos de esquizofrenia) es menos constante y más fluctuante que la de la manía. Así, entre los actos impulsivos, los pacientes catatónicos pueden mostrar una actitud de retraimiento e incluso de mutismo. Sin embargo, súbitamente y sin que exista ningún signo de alarma o provocación, el paciente catatónico puede saltar hacia adelante, golpear el mobiliario, cantar a gritos una canción, atacar a cualquier persona que esté cerca o rasgarse la ropa; después, de manera igualmente súbita, puede volver a romper todo contacto y a presentar retraimiento, colocándose quizá en un rincón o metiéndose en la cama.

El trastorno de déficit de atención/hiperactividad en los niños y los adolescentes se puede caracterizar por impulsividad y estos pacientes pueden soltar cualquier cosa que les venga a la cabeza o actuar a través de cualquier impulso que presenten.

Los alcohólicos activos pueden mostrar una impulsividad considerable, no solamente cuando están en situación de intoxicación sino también cuando se encuentran más o menos sobrios. La irritabilidad y a menudo el acalorado resentimiento que sufre el alcohólico superan fácilmente cualquier sistema de sujeción que se utilice o cualquier razonamiento que se les haga. Los pacientes con adicción a la cocaína,

a estimulantes o a opioides pueden mostrar también una gran impulsividad, y cuando no pueden acceder a la droga adoptan una actitud de búsqueda intensa de la misma. En estas situaciones, no son infrecuentes los actos impulsivos de violencia. Los pacientes con trastorno histriónico de la personalidad muestran casi una caricatura de impulsividad. La buena representación requiere actos impulsivos y estos pacientes pueden llegar incluso a fingir la impulsividad con el fin de «estar en el candelero». Las personas con trastorno límite de la personalidad presentan un cuadro clínico distinto: en este caso, el paciente carece de un control interno fiable; en situaciones de estrés los mecanismos de contención del paciente y su buen juicio son frágiles, lo que hace que sea presa de sus propios impulsos autodestructivos.

Los pacientes con demencia (especialmente, los que sufren síndrome del lóbulo frontal) pierden el dominio completo de sí mismos, mientras que los que padecen retraso mental nunca llegan a alcanzar este dominio. Por tanto, cuando ven algo que desean consideran que no hay nada que les impida obtenerlo. En este sentido, son parecidos a los niños de 2 años que actúan como si consideraran que todo lo que está a la vista les pertenece o les debería pertenecer.

B4. Comportamiento extraño

El comportamiento extraño o muy desorganizado siempre debe plantear la posibilidad de una esquizofrenia. Bajo la influencia de sus ideas delirantes, los pacientes pueden almacenar frutas podridas en un rincón, empapelar la habitación con papel de aluminio para que no entren radiaciones peligrosas, pintar las ventanas de negro para desbaratar los planes de las personas que les espían, o bien poner un anuncio en el periódico detallando sus planes para conseguir la paz mundial a través de un vegetarianismo estricto. Sin embargo, en ocasiones el comportamiento extraño puede tener lugar sin una motivación aparente: el paciente acumula fervientemente trozos de papel en sus bolsillos; puede realizar movimientos de marcha sin avanzar, caminar hacia atrás, declamar hacia una pared o poner al revés todos los muebles.

Especialmente la manía confusa puede dar lugar a un cuadro similar y en ocasiones casi indistinguible del que aparece en el comportamiento extraño. Tal como se señala en el capítulo correspondiente al trastorno bipolar, el diagnóstico diferencial se basa en este caso en la demostración de la existencia de signos típicos de manía antes de que el paciente haya comenzado con su comportamiento extraño y desorganizado.

Algunos pacientes con autismo pueden presentar un comportamiento especialmente extraño. Durante la consulta, estos pacientes pueden evitar la mirada del médico, dirigiendo su vista a cualquier otra persona excepto al mismo. En situaciones de estrés también pueden presentar una asterixis peculiar, o bien pueden meterse en un rincón, mantenerse agachados, defecar y gatear bajo las sillas, todo ello mientras hablan de cualquier cosa. En el capítulo sobre autismo se expone el diagnóstico diferencial, en ocasiones difícil, entre el autismo y la esquizofrenia de inicio durante la infancia.

El comportamiento extraño también se puede observar en los cuadros de leucodistrofia metacromática, porfiria hepática, psicosis interictal e intoxicación medicamentosa con fenciclidina.

C. MOVIMIENTOS ANÓMALOS

C1. Tics, corea y temblores

Los movimientos anómalos, como tics, corea y temblores peculiares, son muy sugestivos de ciertos trastornos específicos. No obstante, es necesario diferenciar los movimientos anómalos de los movimientos estereotipados y de los manierismos, que se exponen más adelante.

Los tics son movimientos involuntarios rápidos y repetitivos que tienen una similitud en mayor o menor grado con los comportamientos intencionados. Los tics simples pueden consistir en movimientos como el parpadeo o los gestos faciales; los complejos son mucho más

parecidos a los comportamientos intencionados e incluso pueden incluir vocalizaciones. Un ejemplo clásico, aunque poco frecuente, de tic vocal complejo es la coprolalia o vocalización involuntaria de obscenidades. Los tics siempre deben plantear la posibilidad de un síndrome de Tourette, aunque también pueden aparecer como efectos adversos de diversos medicamentos (p. ej., estimulantes, carbamazepina o lamotrigina), como parte de la discinesia tardía y, con poca frecuencia, en los pacientes que presentan enfermedad de Huntington, neuroacantocitosis y corea de Sydenham.

La corea consiste en una serie de movimientos rápidos no intencionados que aparecen de manera aleatoria tanto en el tiempo como en su localización en el cuerpo. Así, los movimientos parecen dispararse desde una parte del cuerpo a otra, como un relámpago. Son causas frecuentes de corea la enfermedad de Huntington, la discinesia tardía y la corea de Sydenham; otras son los medicamentos (p. ej., fenitoína, anticonceptivos orales y estimulantes), el hipertiroidismo y el lupus.

El temblor suele ser postural, de reposo o intencional. El temblor postural se puede observar en los cuadros de temblor esencial, ansiedad, hipertiroidismo e hipoglucemia; como efecto adverso de numerosos medicamentos; durante el delirio de diferentes causas, y —lo más frecuente— en las situaciones de abstinencia de alcohol. El temblor de reposo se observa en el parkinsonismo, tanto debido a la propia enfermedad de Parkinson como a alguna otra causa, por ejemplo como efecto adverso de un antipsicótico. El temblor intencional se aprecia en las lesiones cerebelosas y en los cuadros de intoxicación por alcohol o por hipnóticos sedantes, como las benzodiazepinas.

Tanto en el autismo como en la enfermedad de Wilson se puede detectar una asterixis peculiar.

C2. Movimientos estereotipados

Los movimientos estereotipados o estereotipias son una forma de perseverancia que se puede observar en la esquizofrenia y en algunos casos de intoxicación por cocaína o estimulantes. En la esquizofrenia, las estereotipias son a menudo de carácter extraño. Por ejemplo, un paciente puede leer una página, darle la vuelta, leer el otro lado y después volver a la página original, repitiendo una y otra vez estos movimientos de manera forzada y ritual hasta que acaba destruyendo la página. Otro paciente puede cantar repetidamente el mismo fragmento de una canción durante toda la mañana, chillando o con voz vacilante. Otro paciente puede arrastrarse por el vestíbulo mirando todo el tiempo hacia la pared y apoyando a ratos un dedo curiosamente contraído, arriba y abajo, durante horas. Algunos pacientes repiten una y otra vez la misma frase, carente de sentido. Esta estereotipia verbal se denomina verbigeración cuando es rápida y sostenida.

En algunos casos de intoxicación por cocaína o por estimulantes caracterizados por un comportamiento estereotipado, las estereotipias resultantes tienden a presentar un mayor grado de intención que las que se observan en la esquizofrenia, al menos en las primeras fases. Por lo general hay máquinas o aparatos implicados: un paciente desmonta repetidamente un aparato de radio y después lo vuelve a componer, mientras que otro intenta la misma maniobra con un reloj. Sin embargo, en los cuadros de intoxicación grave se puede perder la intencionalidad: un paciente puede sencillamente golpear de manera rápida y repetitiva su frente con la mano.

C3. Manierismos

Los comportamientos de manierismo se caracterizan por afectación, actitud forzada o ritualización extraña. Así, la actividad normal pierde su gracia, su fluidez y su intencionalidad tranquila y se transforma casi en una caricatura anómala del comportamiento normal. Más que presentar una sonrisa, la cara muestra una contorsión torcida; la mano que le ofrece el paciente al médico puede tener los dedos totalmente separados en hiperextensión. Los gestos presentan una tendencia especial

a la transformación manierística. En ocasiones, los dedos y las manos parecen tener vida propia, con movimientos que no tienen nada que ver con lo que el paciente está diciendo o haciendo. El paciente devuelve sus dedos o hace que adopten posiciones totalmente antinaturales y carentes por completo de cualquier posible comunicación gestual. La expresión facial también puede presentar manierismos. En concreto, el paciente puede realizar muecas extrañas de manera repetida.

Los manierismos también se pueden observar en el retraso mental y en diversas formas de delirium y demencia. Así, en presencia de cuadros de confusión o de alteraciones de la memoria, la orientación o el razonamiento abstracto, los manierismos carecen de especificidad diagnóstica. No obstante, en los pacientes con un intelecto normal y con capacidad de orientación y razonamiento, los manierismos son muy sugestivos de esquizofrenia.

C4. Síntomas catatónicos

Tradicionalmente, los siguientes síntomas se han considerado catatónicos: catalepsia y flexibilidad cérica, adopción de posturas, negativismo y obediencia automática (incluidas la ecocinesis y la ecolalia). Aunque son más típicos de la esquizofrenia catatónica y de los episodios depresivos o maníacos, estos síntomas se observan en ocasiones en las lesiones de los lóbulos frontales, en las psicosis relacionadas con la epilepsia y como efecto adverso de ciertos medicamentos, sobre todo del disulfiram.

En la catalepsia, los pacientes se quedan frente al médico que les explora en la posición en la que se les coloca, con independencia de lo difícil o incómoda que ésta sea. Así, aunque los miembros y el tórax permanezcan en posiciones antinaturales, los pacientes pueden mantener estas posturas quizá durante horas sin presentar signos de fatiga. A menudo, la catalepsia se acompaña de flexibilidad cérica. En este caso, el médico detecta una rigidez peculiar cuando intenta mover los miembros del paciente, como si estuviera intentando incurvar una vela de cera, o quizá un punto de soldadura reciente.

En la postura catatónica, los pacientes asumen espontáneamente posturas extrañas sin motivación aparente y las mantienen durante largos períodos de tiempo. Uno estuvo de pie con una pierna levantada como una cigüeña; otro sentado con la cabeza colgando y los brazos extendidos por delante de la misma, como si intentara coger algo.

El negativismo, o tendencia a hacer o decir lo contrario de lo que se le solicita al paciente o de lo que es adecuado a la situación, se suele confundir con la tozudez o la oposición sistemática. La diferencia entre el negativismo y la tozudez es de carácter cualitativo: en la segunda, el comportamiento del paciente es intencionado y puede ser modificable en cierta medida por el convencimiento o la persuasión. Por el contrario, el negativismo tiene un carácter instintivo, como si el paciente no tuviera otra elección que la de hacer lo contrario. La diferencia entre tozudez y negativismo es más clara cuando este último es intenso. Son ejemplos de ello el rechazo a vestirse, retirar la mano cuando el médico la ofrece como saludo, realizar muecas extrañas y mantener una actitud de mutismo cuando se le hace una pregunta.

La obediencia automática es casi lo contrario del negativismo. En este caso, los pacientes hacen o dicen cualquier cosa que se les pida, con independencia de las consecuencias. No es simplemente una actitud de intentar agradar sino que el paciente actúa de una manera rígida y mecánica, casi como si fuera un robot, y parece no tener en cuenta los posibles peligros. Por ejemplo, en el siglo XIX estos pacientes mantenían la lengua fuera cuando se les pedía, a pesar de que sabían que el profesional que les evaluaba la iba a perforar con una aguja; no rechistaban ni tampoco intentaban retirar la lengua cuando tenía lugar la perforación. En algunos casos de obediencia automática, el paciente puede presentar ecolalia o ecocinesis. En este caso, y sin que se le haya solicitado, el paciente repite lo que dice o hace la persona que le estudia. Si el médico habla, el paciente repite las palabras, a menudo con una voz monótona. Si el médico levanta un brazo, el paciente hace lo mismo.

D. RELACIÓN CON EL MÉDICO

Es muy difícil definir la calidad de la relación entre un paciente y su médico, por lo que pocos sistemas diagnósticos utilizan este aspecto como criterio diagnóstico. No obstante, la sensación que tiene el médico durante la consulta puede ofrecer información diagnóstica importante. Esta consideración es especialmente notable en el caso del «sentimiento precoz» relacionado con la esquizofrenia y en el caso del «buen humor contagioso» de la manía.

La expresión «sentimiento precoz» procede de la antigua denominación de la esquizofrenia, que era demencia precoz. En el curso de la anamnesis realizada a algunos pacientes con esquizofrenia, el médico puede percibir un sentimiento espeluznante, como si estuviera hablando con un ser extraño, es decir, con alguien que no tiene reacciones normales. En los pacientes con otras enfermedades, hay una cierta armonía afectiva entre el médico y el paciente, de manera que las reacciones del médico entroncan con el propio estado emocional del paciente, tanto si son de simpatía como de enojo o compasión. Sin embargo, en algunos pacientes que padecen esquizofrenia no se establece un lazo afectivo: no parece haber manera de conectar con el paciente, como si se estuviera hablando con un autómatas.

El buen humor contagioso de la manía es a menudo bienvenido por el médico. Cuando están en fase de euforia, los pacientes maníacos se encuentran tan animados y presentan un humor tan bueno que resulta difícil para el médico no reír con el paciente. Así, cuando el médico se siente estimulado de forma inexplicable y casi imprudentemente alegre durante la consulta, una de las primeras posibilidades a considerar en el diagnóstico diferencial es la de la manía.

Una respuesta receptiva de características similares puede hacer que el médico muestre un aspecto sombrío, desanimado y pesimista tras atender a un paciente con depresión.

E. ALTERACIONES DEL ESTADO DE ÁNIMO Y DEL AFECTO

Al hablar de estado de ánimo nos referimos al tono emocional sostenido y relativamente duradero del paciente. Así, el estado de ánimo puede ser deprimido, maníaco (eufórico o irritable) o ansioso. Por el contrario, el afecto se refiere al «aspecto» emocional del paciente: expresión facial, gestos y posturas, todos los cuales transmiten un cierto componente emocional. Mientras que el estado de ánimo es bastante constante, el afecto puede cambiar en cada momento en el contexto de las distintas reacciones que presenta el paciente frente a los acontecimientos y a las demás personas. Así, en ciertos casos el afecto puede cambiar tan rápidamente que puede considerarse «lábil». Como analogía, el estado de ánimo es al afecto lo que el clima al tiempo atmosférico.

La distinción entre el estado de ánimo normal y anormal puede ser difícil debido a que todas las personas presentan en algún momento depresión, irritabilidad, regocijo o ansiedad. El aspecto diferencial clave es la presencia o ausencia de autonomía o independencia del estado de ánimo del paciente, no sólo respecto de sus propios intentos de control sino también de los acontecimientos de sus vidas. Durante la vida normal, el estado de ánimo va y viene gradualmente, es comprensible a la vista de los acontecimientos que ocurren en la vida del paciente y, en gran medida, está sometido a un cierto grado de control voluntario: la mayoría de las personas se puede «quitar de encima» un estado de ánimo bajo y seguir con su vida. Sin embargo, los patológicos son autónomos y evolucionan por sí mismos. Son desproporcionados respecto de los acontecimientos que tienen lugar en las vidas de los pacientes; son simplemente demasiado intensos o duraderos en relación con cualquier supuesto acontecimiento vital precipitante. Además, en los casos en los que el supuesto factor precipitante desaparece, el estado de ánimo en cuestión persiste sin desaparecer gradualmente, de nuevo sin razón aparente. La autonomía del estado patológico también es evidente en su persistencia pese a todos los intentos razonables realizados por el paciente para «sacudírselo» o «quitárselo de encima».

E1. Síntomas depresivos

El estado de ánimo patológicamente deprimido se suele acompañar de una «estructura cognoscitiva» y de síntomas como disminución de la sensación de energía, pérdida del interés y dificultades con la concentración y la memoria. En el capítulo relativo a la depresión mayor se describen otros síntomas depresivos.

El estado de ánimo deprimido se puede describir de varias maneras. Los pacientes pueden referir que se sienten «decaídos», «melancólicos», infelices o simplemente tristes. En algunos casos, los pacientes señalan que perciben un agotamiento y vacío emocionales; en otros casos pueden presentar una sensación de pesadez y opresión. En los casos graves, los pacientes pueden negar la percepción de ninguna forma de sentimiento: algunos dicen únicamente que «están muertos por dentro».

En la depresión, el razonamiento puede estar distorsionado por un pesimismo penetrante: los razonamientos y las percepciones que no encajan con la depresión simplemente son descartados o rechazados. Al revisar su pasado, el paciente sólo se acuerda de sus desgracias y fechorías: si alguien le recuerda algún éxito o logro que consiguió anteriormente, el paciente lo niega o desprecia, o simplemente lo desestima como carente de importancia. Al contemplar el futuro, el paciente sólo ve inutilidad y fracaso. La falta de esperanza puede ser tan intensa como para hacer que el paciente no intente nada. Al contemplarse a sí mismos, los pacientes sólo ven que «no dan la talla» y que se sienten agobiados por la culpa, por la vergüenza y por un sentimiento completo de indefensión. En los casos graves, pueden mostrar una actitud de «rumia». En este caso, los mismos sentimientos de condena y depresión aparecen una y otra vez, como una cadena terriblemente pesada de la que el paciente no se puede desembarazar.

La anergasia se manifiesta en forma de una sensación de agotamiento y de flojera, o bien como una sensación de pesadez y fatiga plomiza. Al paciente todo le supone un enorme esfuerzo y, en los casos en los que la anergasia es intensa, incluso los obstáculos más pequeños le pueden parecer insuperables. Un paciente puede no tener la energía suficiente para vestirse al acudir al trabajo y se sienta sin moverse en la silla del dormitorio durante horas.

La pérdida de interés por actividades que previamente le eran agradables al paciente se define quizá mejor como anhedonia o incapacidad para sentir placer. Para el paciente anhedónico el mundo parece haber perdido su colorido y su atractivo. El alimento le sabe a cartón y todas las cosas se le aparecen de color gris, como si todo el color de la vida se hubiera perdido. Desaparece la libido y las situaciones de provocación sexual que en el pasado le habían excitado ahora le dejan al paciente frío e indiferente.

Se pueden perder la memoria y la capacidad de concentración. Los pacientes no son capaces de recordar los nombres ni dónde han puesto las cosas; a veces, en medio de una frase no se acuerdan de lo que querían decir. El razonamiento es lento y trabajoso, y los pacientes tienen grandes dificultades para atender a lo que dicen los demás o lo que están leyendo. Le piden continuamente a otras personas que repitan lo que han dicho o bien pueden leer una y otra vez la misma frase, sin llegar a comprenderla. Algunos describen una sensación de «bloqueo mental», como si su cabeza no pudiera retener ningún tipo de conocimiento. Algunos pacientes pueden incluso desconocer la fecha en la que viven. Un paciente se sentía absolutamente incapaz de comprender cómo era posible llevar a cabo las tareas matutinas cotidianas y, perplejo por ello, se quedaba en la cama. En estos casos, los pacientes pueden sentir como si todo estuviera cubierto por una especie de niebla. Así, uno de los primeros signos de recuperación puede ser la sensación de que desaparece «la niebla».

E2. Síntomas maniáticos

El estado de ánimo exaltado (eufórico o irritable), la sensación de aumento de la energía, la fuga de ideas, el habla incontrolada y la hiperactividad constituyen los síntomas maniáticos cardinales y repre-

sentan una imagen especular de la sintomatología depresiva. Se pueden observar en el trastorno bipolar, en la ciclotimia, en la hipermia y en la manía secundaria.

Los pacientes eufóricos pueden mostrar una actitud de gran regocijo y jovialidad. Todo les parece maravilloso, satisfactorio y estupendo. Pueden irradiar sentimientos positivos con confianza y buena voluntad, y ninguna tarea les parece insuperable. Tal como se ha señalado, su entusiasmo y buen humor son a menudo «contagiosos», de manera que sólo el médico experimentado es capaz de resistir esta «marea».

La irritabilidad puede ser extrema y finalizar en situaciones de violencia. Algunos pacientes maniáticos son predominantemente irritables, mientras que otros tienden a la euforia y sólo muestran irritabilidad cuando queda frustrado alguno de sus numerosos proyectos. Los pacientes irritables suelen tener una actitud despótica e insistente; se ofenden con facilidad y ejercen una presión constante para que los demás acepten sus opiniones y planes. Dado que buscan el control de todo lo que les rodea, inevitablemente entran en conflicto con otras personas, para las cuales se convierten a menudo en una amenaza que puede degenerar en violencia.

Al igual que el estado de ánimo, el nivel de energía está incrementado en la manía, en ocasiones hasta un grado casi ilimitado. Estos pacientes parecen inagotables, atacan cada nuevo proyecto con un entusiasmo incansable y a menudo tienen una necesidad escasa o nula de dormir. La fatiga es algo extraño para ellos. En algunos casos pueden trabajar sin pausa durante días, dejando agotados a todos sus colaboradores. En la manía grave, el nivel de energía puede superar al que el paciente es capaz de mantener y, al igual que una locomotora a toda marcha, el paciente tiene una sensación de pérdida completa de control.

Tal como era de esperar, la hiperactividad se acompaña en casi todos los casos de este aumento en el nivel de energía. Los pacientes parecen estar siempre en marcha, inquietos, incapaces de sentarse y de permanecer tranquilos. En las formas leves de la manía, la actividad se suele canalizar y suele ser claramente intencionada, a pesar de estar desencaminada. En un período de pocos días, un paciente comenzó tres nuevos negocios, se compró una casa, se casó y visitó a todos sus familiares solteros. Sin embargo, cuando la hiperactividad es más grave, el comportamiento del paciente empieza a presentar desintegración en objetivos múltiples, fragmentados y en ocasiones contradictorios. Inicia muchos proyectos y no termina ninguno o casi ninguno.

En los cuadros de fuga de ideas, los pacientes sienten que sus pensamientos tienen una progresión rápida, incontrolable y, en ocasiones, desorganizada. Algunos señalan que poseen «demasiados pensamientos», que sus pensamientos «están desbocados»; otros hablan de un «revoltijo de ideas» que no pueden comprender.

Los cuadros de habla incontrolada son casi inconfundibles. Los pacientes verbalizan un auténtico torrente de palabras inundando con el mismo a cualquier persona que esté lo suficientemente cerca como para escucharlas. El habla es rápida, a menudo en tono alto y típicamente plagada de rimas, juegos de palabras y con abundantes asociaciones fonéticas. Otros pacientes «casi no pueden dejar de verbalizar».

E3. Irritabilidad

El síntoma de irritabilidad está muy influido por el trastorno en cuyo contexto aparece. Los pacientes con paranoia pueden ser muy quejosos; los que presentan manía tienden a discutir y a amenazar de manera activa y constante. En los pacientes con esquizofrenia paranoide, el paciente suele mantener controlada su irritabilidad (casi siempre presente), aunque con una actitud constante de amenaza velada.

E4. Ansiedad

La ansiedad puede ser crónica o aparecer en episodios que a menudo se denominan «crisis de angustia»; estos episodios pueden tener factores precipitantes o carecer de ellos. Generalmente, la ansiedad se

acompaña de síntomas relativos al sistema nervioso autónomo, como temblores, palpitaciones y sudación profusa.

Las causas más frecuentes de la ansiedad crónica son la distimia, los episodios depresivos, el trastorno de ansiedad generalizada, el uso de sustancias (p. ej., cafeína) y –lo más importante– los cuadros de abstinencia de alcohol o de medicamentos sedantes-hipnóticos.

Las crisis de ansiedad con factor precipitante (también denominadas «crisis de situación o de predisposición») pueden aparecer en los cuadros de fobia (simple, social y agorafobia), en los trastornos de angustia, en el trastorno por estrés postraumático, en el trastorno de ansiedad por separación y en los pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo que no pueden controlar sus impulsos.

Las crisis de ansiedad sin factor precipitante aparente se observan en el trastorno de angustia, durante los episodios depresivos y en algunos otros procesos patológicos, por ejemplo, la hipoglucemia.

E5. Labilidad afectiva

En el adulto normal, el afecto se suele despertar lentamente, se mantiene durante un cierto tiempo y desaparece también de manera lenta. Por el contrario, en los cuadros de labilidad afectiva, el afecto puede ir y venir como ocurre con las tormentas pasajeras de verano. Este tipo de labilidad es normal en los niños y un buen ejemplo de ello es el de casi cualquier niño de 3 o 4 años.

En los adultos, se puede observar labilidad afectiva o emocional en los cuadros de manía, trastorno histriónico de la personalidad, delirium y demencia. En los pacientes con manía aguda o delirante, el afecto puede ser extremadamente voluble con cambios cada pocos segundos sin causa aparente. Por el contrario, en el trastorno histriónico de la personalidad se suele detectar un factor precipitante para el cambio afectivo, aunque en la mayor parte de los casos este factor precipitante es relativamente menor, mientras que el efecto resultante sobre el afecto suele ser espectacular y desproporcionado. Asimismo, los pacientes con demencia pueden llorar o reír en situaciones en las que otras personas sólo sienten una ligera pena o un cierto regocijo.

La risa y el llanto patológicos, tal como se describen en el capítulo correspondiente a la parálisis seudobulbar, representan una forma peculiar de labilidad emocional. En este caso, los pacientes pueden reír o llorar sin razón aparente; además, niegan honestamente sentirse felices o tristes. Hay una situación de divorcio entre la emoción percibida y la expresión facial de la emoción.

E6. Afecto inapropiado

El afecto inapropiado, tal como se observa en la esquizofrenia, tiene un cierto tinte extraño, como si las expresiones afectivas del paciente (parcialmente o en su totalidad) fueran inapropiadas respecto de lo que dicen sentir. Por ejemplo, un paciente hablaba del pesar que sentía por la muerte de su padre; sin embargo, mientras declaraba esta pena mostraba una franca sonrisa en el lado izquierdo de su cara. Otro ejemplo es el de un paciente que, al relatar las horribles torturas que tenía que soportar cada día, lo hacía con una expresión facial de carácter beatífico.

La expresión «afecto inapropiado» también se ha utilizado en situaciones en las que hay correspondencia emocional y afectiva pero en las que las personas que escuchan al paciente consideran que lo declarado por éste es ofensivo o inapropiado para la ocasión. Por ejemplo, es inapropiado que alguien se ría en el funeral de su padre, lo que choca ciertamente a otros deudores del mismo, aunque esta muestra de la actitud emocional puede no indicar la existencia de patología. Si el padre era una persona violenta y el hijo lo odiaba, entonces la risa puede ser en este caso «apropiada» respecto de la emoción que siente el paciente. Para evitar la confusión, se debe reservar el término de «afecto inapropiado» sólo para las situaciones en las que hay una falta de concordancia entre lo que el paciente dice que siente y lo que se refleja en su cara.

E7. Embotamiento afectivo

En el embotamiento afectivo, los pacientes carecen de cualquier tipo de sentimiento y de expresión emocional. Este síntoma es casi específico de la esquizofrenia y se acompaña a menudo de un grado importante de indiferencia. Aunque el paciente no está deprimido, nada alrededor le afecta y no muestra ninguna emoción. Los grados menores de este síntoma se denominan a menudo «aplanamiento» afectivo.

La cara de máscara del parkinsonismo se puede diferenciar del embotamiento afectivo por el hecho de que estos pacientes sí tienen emociones, sólo que no pueden expresarlas mediante gestos faciales.

De la misma manera, la aprosodia expresiva difiere del embotamiento afectivo también en el hecho de que estos pacientes presentan emociones. La aprosodia global puede ser muy difícil de diferenciar. Sin embargo, la ausencia de otros signos o síntomas característicos de la esquizofrenia obliga a descartar la existencia de una lesión en la corteza parietotemporal derecha.

F. IDEAS DELIRANTES

La idea delirante (o delirio) es una creencia falsa que no está justificada por la cultura, la educación ni por la religión del paciente. Por ejemplo, para un seguidor de Confucio la fe en la resurrección de los muertos debe ser considerada una idea delirante, mientras que no lo debe ser para un cristiano. Por supuesto, algunas creencias nunca son normales, con independencia de su contexto, y se debe considerar que son ideas delirantes: un ejemplo puede ser la creencia del paciente de que su pelo se ha transformado en una miríada de antenas cuyo objetivo es la captación de señales electrónicas emitidas por seres de otro mundo.

En algunos casos, las ideas delirantes pueden aparecer gradualmente y maduran de manera lenta hasta convertirse en creencias inquebrantables. En otros casos, aparecen de manera súbita, como a través de una revelación. Una vez establecidas, pueden ser sistematizadas o no. En el primer caso, representan un punto de vista elaborado y más o menos internalizado del mundo. Esta sistematización es frecuente en el trastorno de ideas delirantes y menos común en la esquizofrenia paranoide. Por el contrario, las ideas delirantes no sistematizadas son a menudo fragmentarias y pueden ser contradictorias entre sí, un hecho que a menudo le causa problemas al paciente que las sufre.

Quizá la distinción clínica más importante en las ideas delirantes es la de si son congruentes o incongruentes con el estado de ánimo. Al menos en EE.UU., hacia la mitad del siglo xx se consideraba erróneamente que su presencia indicaba casi con certeza un diagnóstico de esquizofrenia. Hoy sabemos que son muy frecuentes en la manía y en la depresión, y que en estos casos suelen ser congruentes con el estado de ánimo del paciente. Por ejemplo, cuando una persona deprimida, llena de odio por sí misma y de sentimientos de culpa desarrolla la creencia de que ha cometido pecados imperdonables, esta consecuencia parece lógica y comprensible a la vista de su estado de ánimo. De la misma manera, no debería sorprendernos el paciente maniaco que cree haber heredado millones de dólares. Un corolario relativamente frecuente de estos delirios de grandeza es la creencia por parte del paciente de ser perseguido por personas que quieren robarle su fortuna.

Sin embargo, ciertas ideas delirantes casi nunca muestran congruencia con el estado de ánimo. Por ejemplo, la suposición por parte del paciente de que sus pensamientos están siendo succionados por el cable telefónico no tiene relación con ningún estado de ánimo concebible. Aunque estos delirios no congruentes con el estado de ánimo son más probables en la esquizofrenia, hay excepciones; por ejemplo, en la manía confusa. A continuación se exponen los delirios más frecuentes.

F1. Delirios somáticos

Los pacientes pueden creer que padecen todo tipo de enfermedades. Los ruidos en el abdomen indican un tumor, la cefalea un accidente cerebrovascular y la tos un cáncer. Están convencidos de que

sufren enfermedades, con independencia de lo que digan los médicos. Los huesos son quebradizos, la piel es seca y se desprende. Los intestinos se han solidificado, el cerebro se ha convertido en polvo y todos los órganos internos se han consumido y secado. En los casos más extremos, el paciente puede creer que ya está muerto.

No obstante, se deben diferenciar de la hipocondría, en la que los pacientes solamente sospechan el padecimiento de una enfermedad grave.

F2. Delirios de pobreza

Los pacientes están convencidos de que sus recursos económicos se han agotado y de que han perdido todo. La situación es desesperada; los acreedores se van a llevar la casa y todos los bienes; la familia se morirá de hambre. Los extractos bancarios que indican la existencia de fondos no le justifican nada al paciente; los descarta; refiere que el banco está equivocado o que las salidas más recientes de fondos todavía no han sido contabilizadas. Les espera la miseria, la vida bajo las alcantarillas y la muerte; además, serán enterrados en una fosa común.

F3. Delirios nihilistas

En este caso, el paciente cree que todo está muerto, sin vida, inanimado. Las personas que le rodean no son realmente personas, son autómatas. Los árboles y los animales se convierten lentamente en cenizas. Algunos pacientes creen que parte de ellos ha muerto: aunque todavía pueden mover el brazo, piensan que está muerto y que debe ser amputado.

F4. Delirios de culpa

A medida que los pacientes cargados de culpa repasan su vida, pueden comenzar a comprobar que han cometido numerosos pecados, algunos de ellos monstruosos. Hacían trampas en el colegio, robaban a los vecinos y trataban con violencia a los hermanos menores. Han cometido adulterio en su corazón, han llevado a cabo desfalcos económicos y han desperdiciado todo el dinero. En los casos graves, pueden tener un grado intenso de fantasía. Los pacientes pueden creer que han amenazado al presidente, han envenenado los embalses o han traicionado a su país. Incluso pueden llegar a presentarse a las autoridades solicitando ser arrestados y castigados.

F5. Delirios de persecución

En este caso, los pacientes se sienten acorralados, perseguidos y atacados por todas partes, incluso creen que tienen la línea telefónica intervenida. En su persecución pueden estar implicadas organizaciones importantes, como la CIA, el FBI o la mafia. Camionetas de policías patrullan la calle enfrente de su casa; los pacientes encuentran pruebas que alguien había destruido. A veces estos delirios pueden ser extraños. Los pacientes señalan que han sido atacados por la noche, acuchillados, sometidos a descargas eléctricas o abrasados con agua hirviendo. Otros están convencidos de que es inminente su tortura, e incluso su ejecución. Oyen ruidos de cadenas, perciben olor a carne quemada, ven los maderos preparados para la construcción del patíbulo.

F6. Delirios de grandeza

Pueden aparecer aisladamente; sin embargo, a menudo se acompañan de delirios de persecución. En su forma más leve, algunos pueden ser difíciles de identificar como tales. Por ejemplo, algunos mendigos pueden insistir en que sus padres eran millonarios y que ellos están atravesando una mala racha. Sin embargo, por lo general los delirios de grandeza se alejan de la realidad. Los pacientes declaran que son multimillonarios, que han inventado la máquina de movimiento perpetuo o que el presidente les ha preguntado su opinión. Se pueden

considerar herederos del trono, elegidos de Dios o profetas de la paz y la salvación. Pueden creer que tienen poderes sobrenaturales: el paciente puede atravesar las paredes, librarse de los medios físicos de sujeción o hacer levitar un coche.

Estos delirios, aunque son típicos de la manía, también se pueden observar en la esquizofrenia y en el trastorno de ideas delirantes.

F7. Delirios de referencia

En este caso, los pacientes creen que diversos acontecimientos o encuentros aleatorios se refieren o pertenecen a ellos mismos de una manera u otra. En líneas generales, sirven para reafirmar otros delirios, como los de culpa, grandeza o persecución.

Los pacientes, convencidos de que han pecado, pueden notar la forma peculiar con la que les mira el policía: un signo de que su detención está cercana. El repique de las campanas de la iglesia se detiene cuando pasa el paciente: una indicación de que sus almas están perdidas y de que nadie va a rezar por ellos. Alguien que está en la habitación se ríe y el paciente considera que sus pecados ya son conocidos por todos y se han convertido en objeto de burla.

Para un paciente con delirio de grandeza, un paseo por la calle se puede convertir en una ocasión de exaltación. Los coches tocan el claxon a su paso, a modo de salutación; los transeúntes se cambian de acera para observarles mejor; las nubes se apartan para dejar pasar la bendición que le envían los ángeles.

Los delirios de referencia son quizá más frecuentes en los pacientes con delirio de persecución. Las conversaciones se detienen cuando entran en la habitación y los pacientes están convencidos de que esas personas están hablando de ellos. Las luces parpadean cuando entran en un edificio, un signo con el que sus perseguidores se comunican entre sí que su presa ha entrado. Los pacientes encuentran alusiones indirectas a ellos mismos en el periódico, en la radio o la televisión. Los intentos para convencer a estos pacientes de que todas estas cuestiones pueden ser simples coincidencias están condenados al fracaso. El paciente piensa sencillamente que son demasiadas coincidencias. Todo tiene su significado y el paciente está preparado para comprender esta significación, considera que quizá lo único que ocurre es que él es más listo que las personas que le atormentan.

F8. Síntomas de primer rango schneiderianos

Kurt Schneider, psiquiatra alemán, describió diversos delirios que consideraba «de primer rango» y más comunes en la esquizofrenia que en otros trastornos, como los de influencia, la radiodifusión del pensamiento, la inserción del pensamiento y el robo del pensamiento.

Los pacientes con delirio de influencia o control creen que sus pensamientos, sentimientos o acciones no están bajo su propio control sino que se hallan influidos y dirigidos por alguna fuerza u organismo externo. Algunos creen que sus pensamientos están orquestados por ondas de radio dirigidas hacia ellos y procedentes de un ordenador lejano. Otros pueden pensar que son autómatas o marionetas aunque mueven sus piernas para caminar y sus labios para hablar, consideran que éstos no son realmente movimientos suyos sino que se llevan a cabo bajo el control directo de seres de otro mundo que ejercen su control mediante radar.

En el delirio de control del pensamiento mediante radiodifusión, los pacientes consideran que sus pensamientos son extraídos literalmente de su cabeza o leídos por otros. Algunos pacientes hablan de telepatía, otros de difusión de los pensamientos como si fueran ondas de radio. Un paciente pensaba que le extraían los pensamientos con imanes y que después los transmitían a través de líneas telefónicas hasta máquinas preparadas para recibirlos.

El delirio de inserción del pensamiento consiste en creer que los pensamientos del paciente no son propios sino que han sido colocados allí o insertados directamente en su cabeza. Un paciente (un mé-

dico) comparó el pensamiento insertado como «un cuerpo extraño en la mente»; aunque comprendía claramente que él tenía el pensamiento, también consideraba que era un pensamiento extraño no elaborado por él.

El robo del pensamiento es en cierto sentido lo contrario del delirio de inserción del pensamiento. En el primero, el paciente considera que sus pensamientos son succionados o extraídos por una fuerza externa. Puede haber un corte súbito de sus pensamientos, con extracción de todos los fragmentos de los mismos. El paciente no tiene idea de cómo continuar el pensamiento previo. Cuando aparece el robo del pensamiento mientras el paciente está hablando, el signo que se observa se denomina bloqueo del pensamiento, tal como se describe más adelante.

F9. Delirios de carácter extraño

Especialmente en lo que se refiere a los pacientes con desorganización mental, se pueden escuchar en ocasiones diversas creencias fantásticas que resisten cualquier clasificación, excepto la de que son creencias extrañas. Las hormigas recorren las pupilas, el pelo está electrificado, las uñas de los dedos emiten luz, por la noche vienen unos seres pequeños que revuelven las sábanas.

F10. Delirios erotomaniacos

En este caso, los pacientes creen que otra persona, a menudo de posición social mucho más alta, se ha enamorado de ellos pero que, por alguna razón de carácter irrenunciable, no puede manifestarles abiertamente su amor. Este delirio no es infrecuente en los pacientes con trastorno de ideas delirantes y con esquizofrenia paranoide.

F11. Falsos recuerdos

Con más frecuencia de lo que se considera, los pacientes comunican como recuerdos suyos acontecimientos y experiencias que nunca ocurrieron. En algunos casos, lo que el paciente cree que ocurrió es una tergiversación o modificación de los episodios reales, mientras que en otros casos el supuesto recuerdo no tiene de hecho ningún tipo de fundamento. De esta forma, la historia clínica relativa a la enfermedad obtenida a partir del paciente carece de fiabilidad.

Un paciente con esquizofrenia paranoide señalaba que la persecución que sufría se había iniciado al terminar el doctorado, unos pocos meses antes. Tras preguntar a sus familiares, se descubrió que el paciente había abandonado los estudios antes de terminar la licenciatura.

Otros pacientes con una estructuración menor del pensamiento señalan con honestidad que nacieron en una familia de la realeza, fueron raptados por gitanos y enviados a un orfanato. Enfrentados a las pruebas de su nacimiento, por lo demás convencional, estos pacientes rechazan los papeles señalando que son una «falsificación».

Los falsos recuerdos se deben diferenciar de las mentiras simples por el hecho de que en el primer caso el paciente se los creyó desde que acudieron por primera vez a su mente; no le fueron sugeridos por nadie ni se iniciaron como una mentira, sino que fueron aceptados gradualmente como la verdad.

G. ALUCINACIONES

Las alucinaciones pueden aparecer en las cinco modalidades de sentidos: los pacientes pueden escuchar, ver, sentir, oler o degustar cosas que no son reales.

Los pacientes reaccionan de manera diferente ante estas experiencias. En ocasiones pueden tener información acerca de las mismas y reconocer que, aunque parecen tan vívidas y evidentes como las cosas que escuchan en otras personas, estas experiencias no son de hecho reales. Sin embargo, lo más frecuente es que los pacientes insistan en

que sí son reales, y cuando el médico niega escuchar o ver las mismas cosas que el paciente, éste puede asumir que el médico está mintiendo o que quizá forma parte del complot urdido contra él. En estos casos, es inútil intentar convencer a los pacientes de que están equivocados. Un paciente tenía la alucinación de que el demonio estaba sentado en otra silla de la habitación; el médico, al intentar convencer al paciente de lo contrario, se levantó y se sentó en la silla en la que estaba supuestamente el demonio. El paciente no se inmutó y comentó que «todo el mundo sabe que el demonio es un espíritu».

Al igual que las ideas delirantes, las alucinaciones pueden ser o no congruentes con el estado de ánimo. Por ejemplo, la percepción de una voz que anuncia un veredicto de culpabilidad y una sentencia de muerte puede tener una gran congruencia con el estado de ánimo de un paciente profundamente deprimido con delirio de culpa, o bien un paciente maniaco exaltado puede ver ángeles que descienden de los cielos y puede escuchar un coro de voces celestiales procedente de las nubes. No obstante, un ejemplo de alucinación incongruente con el estado de ánimo es el del paciente deprimido que escucha voces y risitas relacionadas con obscenidades. Aunque hay excepciones, la observación de alucinaciones incongruentes con el estado de ánimo suele ser un fuerte argumento en contra del diagnóstico de un trastorno del estado de ánimo y sugiere en cambio un diagnóstico de esquizofrenia, de trastorno esquizoafectivo o de algún proceso similar.

También se pueden observar alucinaciones en la demencia, el delirio, la psicosis sintomáticas, el alcoholismo, diversas intoxicaciones y algunas situaciones de abstinencia de sustancias.

G1. Alucinaciones auditivas

En ocasiones, sólo se escuchan sonidos sencillos: campanas, crujidos, «el sonido de masticar chicle» o el rugido de animales. También se puede escuchar música. En el caso de las voces, pueden ser sólo susurros o un hablar entre dientes sin que se entienda el mensaje. En otras ocasiones, el mensaje puede ser claro e incluso abrumador: «puta», «asesino», «culpable», «alerta». Por último, en otros casos los pacientes escuchan frases largas e incluso conversaciones.

En su mayor parte, el mensaje indicado por las voces es desagradable e incluso aterrador. Sin embargo, algunas veces los pacientes escuchan voces tranquilizadoras e incluso de felicitación.

Algunos pacientes sufren «alucinaciones auditivas conminatorias» o voces que les ordenan a hacer cosas específicas. Estas «órdenes» pueden ser inocuas: la voz puede indicar que el paciente se vista o que no tome ciertos alimentos. No obstante, en algunas circunstancias los pacientes escuchan voces que les ordenan hacer cosas peligrosas, como suicidarse o asesinar a alguien. La mayoría de los pacientes puede resistir estas alucinaciones verbales conminatorias, pero no siempre es así.

Casi todos los pacientes tienen su propia opinión acerca del origen de las voces. Pueden estar «en el aire», en las paredes o en los muebles, o bien proceder de la televisión, la radio o los aparatos eléctricos. No es infrecuente que los pacientes escuchen las voces en medio de la música, de las noticias de la radio, en el sonido del agua que corre o en el viento que agita las hojas de los árboles. A veces, las voces proceden del cuerpo, quizá del bazo o de algún otro órgano.

Kurt Schneider identificó tres tipos de alucinaciones auditivas que consideraba «de primer rango» y observó que eran más frecuentes en la esquizofrenia que en otras enfermedades. Estas tres alucinaciones son: voces que se hablan entre sí, voces que comentan lo que está haciendo el paciente y voces que repiten y verbalizan en tono alto los pensamientos del paciente. Esta última alucinación, denominada a menudo «alucinación de pensamientos audibles», es quizá la más sugestiva de esquizofrenia. Los pacientes escuchan en voz alta sus propios pensamientos, como si fuera un eco, y a menudo creen que otras personas también pueden oírlos, por lo que saben lo que están pensando. En ocasiones tienen la sensación de que sus pensamientos salen de manera verbal a través de un altavoz.

G2. Alucinaciones visuales

Las alucinaciones visuales varían en su complejidad desde simples destellos luminosos hasta escenas más detalladas. En ocasiones se observan sombras «en el ángulo del ojo». En otros casos el paciente ve formas flotantes en la oscuridad de la noche, «como si hubiera alguien allí». Pueden percibir formas de colores que flotan en el aire. Las caras de las demás personas pueden aparecer desfiguradas, grotescas o incluso fundidas o derretidas. Los cuerpos pueden flotar en el aire; se observa un esqueleto a través de la ventana. En el horizonte aparece un anfitrión celestial; los miembros del jurado caminan para anunciar su veredicto.

Las alucinaciones visuales que acompañan a las alucinaciones auditivas no tienen ninguna significación diagnóstica especial y se pueden observar en pacientes con esquizofrenia, manía, depresión, demencia, delirium y otras enfermedades. Sin embargo, cuando las alucinaciones visuales aparecen sin relación alguna con las auditivas, entonces posiblemente nos encontramos ante un paciente con demencia, delirium o psicosis secundaria.

G3. Alucinaciones táctiles

Cualquier sensación táctil imaginable puede percibirse en forma de alucinación. En los hormigueos se pueden percibir bichos que recorren la cara o enjambres en el cuerpo. El paciente puede sentir una agitación interna o sensaciones eléctricas profundas en el intestino. En la piel se pueden sentir quemaduras o pinchazos de cientos de agujas. Con menos frecuencia, las alucinaciones táctiles pueden ser agradables, generalmente de naturaleza sexual: la percepción de terciopelo suave sobre la piel, el disfrute de placeres inefables y en ocasiones orgasmos.

Las alucinaciones táctiles pueden aparecer en pacientes con esquizofrenia, manía, depresión, intoxicaciones (especialmente con cocaína) y cuadros de abstinencia de alcohol o de sedantes-hipnóticos.

G4. Alucinaciones olfativas

Los pacientes pueden percibir olores hediondos, «como si procedieran de un muerto». También pueden oler gases tóxicos o de humos con azufre «del infierno». En ocasiones perciben olores agradables, como los de un perfume. Estas alucinaciones se pueden observar en la esquizofrenia y en las convulsiones parciales simples o complejas, en las denominadas «crisis uncinadas o hipocámpicas».

G5. Alucinaciones gustativas

Los sabores que aparecen como alucinaciones son casi siempre desagradables. El alimento puede tener un sabor pútrido. Los pacientes pueden percibir el sabor de las heces.

Los sabores de tipo metálico se pueden observar en pacientes con convulsiones parciales simples o complejas y en algunos pacientes con intoxicación por metales pesados.

H. ALTERACIONES DEL PENSAMIENTO

H1. Pérdida de asociaciones

Los cuadros de pérdida de asociaciones, denominados «trastorno formal del pensamiento», se pueden observar en la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo y la manía confusa, y este síntoma tiene gran importancia diagnóstica.

Cuando se produce la pérdida de asociaciones, el médico no encuentra sentido a lo que dice el paciente. Los pensamientos parecen carecer de un objetivo y estar relacionados entre sí de manera accidental, casi por azar, como si fueran fragmentos de pensamientos distintos que hubieran sido mezclados de manera aleatoria. Un ejemplo puede aclarar este concepto. Tras ser preguntado por el médico sobre la causa que había dado lugar a su hospitalización, un paciente con esquizofrenia contestó: «Oh, pero doctor, los tranvías, los

coches y las estrellas, escribí una carta a mi madre, el perro, un color azul, si sólo fuera una vez, dos veces, ¡que tenga un buen día!». En su forma más grave, la pérdida de asociaciones se caracteriza por una «ensalada de palabras» en la que los distintos vocablos utilizados por el paciente no tienen ninguna relación entre sí, como si formaran parte de una «ensalada lingüística».

Por lo general, si el médico confiesa que tiene alguna dificultad para comprender lo que dice el paciente y le pide una explicación, el paciente no se muestra preocupado por ello ni hace ningún esfuerzo por aclarar lo que quiso decir.

La pérdida de asociaciones se acompaña a menudo de neologismos. En este caso, el paciente utiliza palabras totalmente particulares e inventadas con la misma facilidad que las palabras del lenguaje común. Por ejemplo, cuando se le pide que describa su actividad favorita, el paciente puede responder «discausatoteca». Cuando se le pregunta por el significado de este término, el paciente simplemente lo repite.

Dada la importancia diagnóstica que tiene la detección de la pérdida de asociaciones, es clave su diferenciación de otros síntomas (p. ej., de la fuga de ideas).

La fuga de ideas, tal como se observa en los pacientes con manía, se caracteriza por saltos súbitos de un pensamiento a otro, de manera que el paciente abandona cada pensamiento antes de desarrollarlo por completo. Aunque éste es a menudo un proceso rápido, hay excepciones, y en ocasiones la fuga de ideas puede ser un proceso muy lento. La clave para diferenciar este trastorno de la pérdida de asociaciones radica en la presencia o ausencia de coherencia. En el primer caso, aunque los pensamientos no han sido completamente desarrollados son, sin embargo, coherentes mientras los mantiene el paciente; por el contrario, en la pérdida de asociaciones no existe ningún tipo de coherencia.

La afasia expresiva se diferencia de la pérdida de asociaciones porque el paciente afásico se puede comunicar con otras modalidades distintas de la verbal. El paciente afásico puede escribir, utilizar el lenguaje de los signos o el «lenguaje corporal». Por el contrario, el paciente con pérdida de asociaciones no realiza ningún intento por comunicar sus ideas con mayor claridad a través de otras modalidades de lenguaje. La afasia receptiva o de Wernicke puede ser muy difícil de diferenciar de los cuadros de pérdida de asociaciones. Al igual que con los pacientes que presentan pérdida de asociaciones, los pacientes afásicos no comprenden lo que se les dice y a menudo es imposible comprender su habla incoherente. Por otra parte, como ocurre con los pacientes que sufren pérdida de asociaciones, a veces no muestran ninguna preocupación por su incoherencia ni por la incapacidad de los demás para comprenderles. La preservación de los gestos corporales y faciales correspondientes a la emoción puede ser un dato. Los pacientes con afasia de Wernicke suelen responder a los gestos emocionales y pueden reaccionar ellos mismos con gestos de este tipo. Por el contrario, los pacientes con pérdida de asociaciones muestran casi siempre anomalías en la afectividad que puede estar disminuida, con manierismos o embotada.

H2. Empobrecimiento del pensamiento y del habla

Tal como su denominación indica, en estos cuadros el paciente sencillamente tiene pocos o ningún pensamiento. En consecuencia, puede mostrar una comunicación verbal espontánea escasa o nula. El cuadro es distinto de la inhibición psicomotriz que se observa en la depresión, dado que estos pacientes no están deprimidos. También es diferente del mutismo debido a que estos pacientes responden a diversas preguntas, aunque de manera lacónica.

En la pobreza de pensamientos, el paciente puede conversar normalmente, incluso de manera prolongada, pero «dice» poco. Dadas las abundantes palabras y la escasez de contenido y significación, su conversación suele estar llena de frases hechas, repeticiones o referencias vagas o incluso extrañas.

Los cuadros de pobreza de pensamientos y de pobreza de habla se pueden observar en la esquizofrenia y en algunos casos de demencia.

H3. Bloqueo del pensamiento

El bloqueo del pensamiento se debe considerar en los casos en los que los pacientes dejan de hablar súbitamente en medio de una frase o incluso en medio de una palabra y actúan como si su mente se hubiera quedado en blanco. Si el médico pregunta qué es lo que ha pasado, el paciente puede responder que, en efecto, se ha quedado en blanco. Cuando se le insiste para que nos explique cómo ha ocurrido, el paciente suele expresar el robo de pensamiento, ya comentado bajo el epígrafe de los síntomas schneiderianos. Los pensamientos le fueron arrebatados y el paciente quedó «privado» de ellos; «las voces se los llevaron».

El bloqueo del pensamiento es diferente de los cuadros de habla escasa e interrumpida que se observan en la inhibición psicomotriz de la depresión. En la depresión toda el habla es lenta, y cuando se detiene, esta interrupción parece la consecuencia natural del lento desgaste que caracteriza el habla previa del paciente. Por el contrario, inmediatamente antes de los cuadros de bloqueo del pensamiento el paciente puede estar hablando de manera normal e incluso de manera animada.

H4. Mutismo

El mutismo, o ausencia de cualquier forma de elaboración verbal, puede aparecer en varias enfermedades. El estupor depresivo puede ser sugerido por el afecto deprimido del paciente, por su postura encorvada o por signos similares. En el estupor catatónico se observan por lo general síntomas de catatonía, como rigidez o flexibilidad cética. En el mutismo selectivo, los pacientes suelen ser niños, adolescentes o jóvenes, normales por lo demás. Los pacientes con afasia global grave o de Broca pueden no hablar pero hacen esfuerzos para comunicarse de otras formas. El mutismo acinético, tal como aparece en los pacientes con lesiones de la parte medial del lóbulo frontal, se debe considerar cuando se observa una acinesia global además de mutismo, sin síntomas depresivos o catatónicos acompañantes.

I. DEFECTOS COGNOSCITIVOS

Tradicionalmente, los síntomas cognoscitivos han sido: confusión, desorientación, disminución de la memoria, deficiencia en la capacidad de cálculo, deficiencia en la capacidad de abstracción y niveles bajos de juicio e introspección. Su significación diagnóstica aumenta en gran medida cuando se consideran su evolución y otras características asociadas. Por ejemplo, la falta de desarrollo de estas capacidades a la edad esperada durante la niñez indica generalmente retraso mental o una alteración específica del desarrollo, como la discalculia. Las deficiencias «adquiridas» se observan en el delirium, la demencia, la depresión, la manía confusa y la esquizofrenia. La presencia de síntomas asociados de carácter vegetativo puede sugerir depresión, mientras que los manierismos pueden indicar esquizofrenia.

I1. Confusión

Los pacientes con confusión no pueden comprender claramente ni sus propios pensamientos y sentimientos ni los acontecimientos que ocurren a su alrededor. La atención es errática y el paciente tiene dificultades para entender lo que está ocurriendo. «Todo era como en un sueño», señaló un paciente.

Son sinónimos de confusión los términos de «obnubilación del intelecto» y de «obnubilación de la conciencia».

I2. Desorientación

Los pacientes deben ser evaluados en cuanto a su orientación en tres áreas: personas, lugares y situaciones. La orientación temporal se determina preguntándoles a los pacientes la fecha en la que se encuen-

tran: el día, el mes y el año. La orientación espacial se determina preguntándoles simplemente el nombre del hospital en el que están y la ciudad en la que se halla dicho hospital. La orientación respecto de las personas no se pierde casi nunca. Son excepciones algunos casos de demencia profunda, de amnesia disociativa y de fuga disociativa.

Al evaluar a un paciente psicótico, es necesario no interpretar erróneamente la desorientación delirante como un cuadro de desorientación verdadera. Los pacientes con esquizofrenia pueden señalar que se encuentran en un castillo en el año 1584. Sin embargo, cuando se les insiste con suavidad, reconocen la fecha correcta en la que viven.

I3. Dismnesias y amnesias

Desde un punto de vista clínico, es más útil considerar las tres formas siguientes de memoria: inmediata, a corto plazo y a largo plazo. La memoria inmediata se puede evaluar solicitando al paciente que recuerde series cada vez más largas de números elegidos al azar, anotando la serie más extensa que es capaz de recordar. La mayoría de las personas normales puede recordar siete dígitos en dirección directa y cinco o seis en sentido inverso. La memoria a corto plazo se puede valorar nombrando tres cosas no relacionadas y pidiendo al paciente que las memorice. Cinco minutos después, se le pregunta para comprobar su capacidad de recuerdo: hay que procurar no introducir material que le distraiga demasiado durante los 5 minutos que transcurren hasta que se le vuelve a preguntar. Las personas normales pueden recordar las tres palabras. La memoria a largo plazo se determina preguntándole a los pacientes acerca de acontecimientos de sus vidas que puedan recordar, como sus años en el colegio, los nombres de sus hijos y su ocupación laboral antes de ser hospitalizados. La evaluación de la memoria a largo plazo se suele realizar de manera informal a lo largo de la anamnesis general y siempre con referencia a acontecimientos que pueden ser verificados por el médico.

I4. Discalculias

La habilidad para el cálculo se puede evaluar pidiéndole al paciente que realice operaciones sencillas de suma o resta, por ejemplo, restar 3 de 9. Si lo hace correctamente, se pueden proponer restas de números con dos dígitos como que reste 4 de 13. Si el paciente tiene éxito, el médico puede pasar a las series de setes, pidiéndole al paciente que reste 7 de 100, después que reste 7 del resultado anterior, etc. Las series de setes requieren una concentración considerable y, por tanto, en los pacientes con dificultades de concentración estas series pueden no ser un indicador válido de la capacidad de cálculo. Aunque se puede observar en los cuadros de retraso mental, demencia e ideas delirantes de distinto tipo, la deficiencia en la capacidad de cálculo no implica necesariamente por sí misma la existencia de patología, dado que esta deficiencia se observa también en las personas que han tenido poca educación formal.

I5. Pensamiento abstracto

La capacidad para el razonamiento abstracto se puede determinar pidiéndole al paciente que explique con sus propias palabras el significado de ciertos proverbios. Un proverbio típico es el de «las personas que viven en casas de cristal no deben arrojar piedras». Una respuesta abstracta podría ser algo como «todo el mundo tiene sus propios defectos». Por otra parte, una respuesta concreta podría ser la de «porque se pueden romper los cristales».

Esta incapacidad para realizar abstracciones se denomina a menudo concretismo o pensamiento concreto. Se pueden detectar indicios del pensamiento concreto en la anamnesis general. Un ejemplo clásico de ello es cuando el médico le pregunta al paciente qué es lo que le ha llevado al hospital, y el paciente responde «un coche». Se pueden observar cuadros de pensamiento concreto en el retraso mental, la

demencia y el delirium. Además, también se observa en pacientes con esquizofrenia; en este caso, el paciente puede ofrecer respuestas de carácter más extraño a las preguntas relativas a los proverbios. Por ejemplo, la respuesta al proverbio de «las casas de cristal» puede ser tan extraña como «la transparencia del cristal y la opacidad de la piedra se yuxtaponen al yin y yang de la fuerza de la vida».

16. Juicio e introspección

El juicio, o capacidad para valorar adecuadamente las situaciones nuevas y para elaborar las respuestas apropiadas a las mismas, puede estar alterado en varios trastornos, sobre todo en la esquizofrenia, la demencia y el delirio. La capacidad de juicio se puede evaluar de dos maneras: con preguntas de test específicas y con preguntas hechas más a medida. Una pregunta típica de test podría ser la siguiente: «¿Qué haría usted si estuviera en un teatro y olier a humo?». Las preguntas más elaboradas tienen en cuenta la situación actual del paciente: por ejemplo, a un policía se le podría preguntar qué actitud hay que tomar si un sospechoso se resiste a su detención.

La baja capacidad de juicio no es específica de ninguna enfermedad: muchas personas normales la sufren en diversas ocasiones. Sin embargo, si el médico detecta una capacidad de juicio escasa debe evaluarla con mayor detalle para determinar si está relacionada con problemas como el razonamiento concreto (que podría alterar la evaluación de la situación), las ideas delirantes, las alucinaciones u otros síntomas. En los casos en los que la alteración de la capacidad de juicio es secundaria a alguno de estos síntomas, se puede considerar en sí misma como parte del cuadro clínico.

Tal como se emplea en este capítulo, el término introspección se refiere sencillamente al reconocimiento o apreciación por parte de los pacientes de qué parte de su experiencia vital no es normal. Algunos con alucinaciones pueden no tener introspección en absoluto y quizá se pregunten cómo es posible que el médico no escuche las voces que ellos oyen. Por otra parte, algunos pacientes reconocen que, aunque ellos escuchan voces, estas voces no son de hecho reales y no pueden ser escuchadas por los demás. La introspección por parte del paciente de que un síntoma es justamente eso (un síntoma de una enfermedad y no algo real) es fuertemente deseable, debido a que puede motivar al paciente a solicitar y aceptar el tratamiento. Los pacientes que se dan cuenta de que están «enfermos» tienen más posibilidades de tomar la medicación que los que consideran que «todo está bien».

J. OTROS SÍNTOMAS

J1. Obsesiones y compulsiones

Las obsesiones son pensamientos injustificados, involuntarios, repetitivos y persistentes a pesar del esfuerzo del paciente para pensar en alguna otra cosa (se pueden encontrar ejemplos en el capítulo correspondiente al trastorno obsesivo-compulsivo). Las obsesiones tienen un carácter intrusivo y a menudo le aparecen al paciente como un absurdo. Definidas en términos médicos, las obsesiones se deben diferenciar de lo que vulgarmente se considera como obsesión. Por ejemplo, aunque una persona que no hace otra cosa que trabajar puede ser etiquetada de «obsesionada» por las personas que la rodean, realmente no sufre una obsesión en el sentido médico. La diferencia es que la persona obsesionada con su trabajo desea que esto sea así, trabaja duro para conseguirlo y se resiste a los consejos para reducir su dedicación al trabajo y disfrutar de la vida.

Las compulsiones son un ansia más o menos irresistible de hacer algo de manera repetida, y generalmente en respuesta a un temor de carácter obsesivo en el sentido de que puede pasar algo malo si no se lleva a cabo el acto compulsivo. El paciente reconoce que su temor es irracional pero, no obstante, es incapaz de disiparlo y de eliminar el ansia. En efecto, los intentos de resistir la compulsión causan inicialmente una ansiedad mayor. Son compulsiones frecuentes el ansia en

el lavado de las manos por temor a la contaminación, los impulsos de comprobar y volver a comprobar la estufa por el temor a que no haya sido apagada, y la necesidad de comprobar una y otra vez la puerta por temor a que no haya quedado bien cerrada. Cuando un paciente se abandona a la compulsión y lleva a cabo el acto compulsivo, disminuye su ansiedad y en ese momento muestra un alivio. Sin embargo, al poco tiempo vuelven a aparecer las dudas: quizá las manos no fueron lavadas de manera concienzuda; quizá, al comprobar si estaba bien cerrada la puerta se abrió de manera inadvertida. Por tanto, la compulsión de volver a realizar la actividad patológica es cada vez mayor a medida que aumenta la ansiedad.

Las obsesiones y las compulsiones se pueden observar en pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo, episodios depresivos, esquizofrenia, síndrome de Tourette o corea de Sydenham, y como efecto adverso de ciertos antipsicóticos, como clozapina, olanzapina y risperidona.

J2. Fobias

Las fobias son temores de cosas o situaciones específicas que el paciente reconoce como no razonables. Por ejemplo, un paciente con fobia a las polillas puede admitir fácilmente que «no hay nada de lo que asustarse», aunque si permanece en una habitación en la que hay una polilla puede desarrollar rápidamente una crisis de angustia.

Desde el punto de vista clínico, las fobias se suelen subdividir en los siguientes tipos: fobia simple (o «específica»), fobia social, agorafobia y fobia «escolar». En la fobia simple, el paciente teme a cosas específicas, como arañas, serpientes, grandes altitudes, espacios cerrados, etc. En la fobia social, la persona siente temor a ser humillado o avergonzado en situaciones específicas. Son ejemplos de ello el temor a hablar en público, a comer en público, a orinar en un servicio público, etc.

En la agorafobia, el paciente teme las situaciones en las que no hay una disponibilidad inmediata de ayuda o en las que no es posible el escape inmediato en el caso de que hubiera necesidad de evacuación. Así, el paciente con agorafobia tiene miedo a permanecer solo en las multitudes, a quedar detenido sobre un puente en un atasco de tráfico o a realizar un largo viaje con destino desconocido. En los casos extremos, las personas pueden sentir tanto temor que permanecen recluidos en su casa y rechazan abandonar la seguridad de su hogar.

La «fobia escolar», denominada más apropiadamente «trastorno de ansiedad por separación», es similar a la agorafobia en el sentido de que el niño muestra temor y ansiedad a dejar la seguridad que le proporcionan la madre y el hogar, y se niega a acudir al colegio.

Cada una de estas fobias se describe con mayor detalle en los capítulos respectivos.

BIBLIOGRAFÍA

- Bleuler E. *Dementia praecox or the group of schizophrenias*, translated by Zinken J, New York, 1950, International Universities Press.
- Bleuler E. *Textbook of psychiatry*, translated by Brill AA, New York, 1976, Arno Press.
- Hamilton M, editor. *Fish's clinical psychopathology*, ed 2, Bristol, England, 1975, John Wright & Sons.
- Kraepelin E. *Dementia praecox and paraphrenia*, translated by Barclay RM, Huntington, NY, 1971, Robert E. Krieger.
- Kraepelin E. *Manic-depressive insanity and paranoia*, translated by Barclay RM, New York, 1976, Arno Press.
- Kraepelin E. *Clinical psychiatry: a textbook for students and physicians*, translated by Diefendorf AR, Delmar, NY, 1981, Scholars' Facsimiles and Reprints.
- Moore DP. *Textbook of Clinical Neuropsychiatry*, London, 2001, Arnold.
- Schneider K. *Clinical Psychopathology*, New York, 1959, Grune & Stratton.

TRASTORNOS DIAGNOSTICADOS HABITUALMENTE DURANTE LA LACTANCIA, LA NIÑEZ O LA ADOLESCENCIA

2 Retraso mental (DSM-IV-TR #317–319)

En el retraso mental, el desarrollo del paciente se detiene en un cierto punto tanto en el sentido intelectual como en el sentido social, a pesar de que existan oportunidades adecuadas. Por convención, el retraso mental se clasifica en los cuatro grados que se recogen en la tabla 2-1, que se corresponden genéricamente con los niveles de desarrollo que tienen lugar durante la lactancia y la niñez.

El retraso mental es un síndrome secundario a numerosas causas, tal como se expone bajo el epígrafe de Etiología. La prevalencia del retraso mental de cualquier grado es de aproximadamente el 1% en la población general. Los grados más leves de retraso mental son los más frecuentes: el 80-85% de los casos son leves; el 10-12% de intensidad moderada; el 3-7% graves y quizá sólo el 1% corresponde a retraso mental profundo. En el grupo de retraso mental leve predomina el sexo masculino; sin embargo, a medida que aumenta el grado de retraso mental, la proporción entre ambos sexos se iguala de manera gradual.

INICIO

En la mayor parte de los casos, el retraso mental es un trastorno congénito. Entre las excepciones figuran diversos procesos posnatales, como la malnutrición grave, la fenilcetonuria y la eritroblastosis fetal. No obstante, la edad a la que se hace clínicamente aparente el retraso mental varía según su gravedad, oscilando entre la lactancia en el caso del retraso mental profundo y quizá el final de la enseñanza primaria en los pacientes con un retraso mental muy leve.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El retraso mental de grado leve puede no ser aparente hasta que el paciente inicia la enseñanza primaria. Estos niños tienen dificultades para aprender la lectura, la escritura y las matemáticas, de manera que finalmente llegan como mucho al cuarto, el quinto o quizá el sexto curso de primaria. El razonamiento de estos pacientes es más o menos concreto, y tienen dificultades para contemplar las cosas desde el punto de vista de otra persona o para darse cuenta de la importancia de cualquier aspecto que exceda sus preocupaciones inmediatas. Estos pacientes no captan los matices sociales y suelen parecer «inmaduros». Su afecto suele ser exagerado, con pocos «matices»: el paciente puede pasar en pocos momentos de una inmensa alegría a una desesperación inconsolable. Su capacidad de juicio suele ser escasa y a menudo muestra un cierto sentimiento de culpabilidad. Los cambios súbitos o las nuevas situaciones hacen que a menudo estos pacientes se sientan indefensos y con necesidad de una supervisión directa y personal para poder atravesar estas situaciones excepcionales. Sin embargo, en circunstancias tranquilas muchos de ellos pueden realizar trabajos sencillos y vivir independientemente o con una supervisión mínima.

El retraso mental moderado se hace aparente durante los años de educación preescolar. A menudo, estos niños son capaces de hablar pero tienen grandes dificultades para aprender a leer, escribir o a hacer operaciones aritméticas, de manera que por lo general sólo llegan hasta el segundo curso de primaria. Su razonamiento es escaso, muy concreto y limitado a las necesidades inmediatas. Estos pacientes no comprenden las convenciones sociales más elementales y tienen grandes dificultades para mantener relaciones con otras personas. Con una supervisión estrecha, pueden realizar tareas simples y vivir fuera de una institución, quizá en hogares de grupo.

El retraso mental grave se suele manifestar durante los primeros años de vida. Algunos de estos pacientes presentan malformaciones visibles desde el parto y no son infrecuentes las crisis convulsivas. Estos lactantes tardan en empezar a reír, tienen dificultades para imitar a otras personas y, como mucho, adquieren un habla limitada. No aprenden a escribir y su único razonamiento aritmético es el de contar; en los mejores casos pueden reconocer algunas palabras simples. Algunos de estos pacientes pueden vivir con su familia o en hogares de grupo altamente organizados, mientras que otros no pueden vivir fuera de alguna institución. Sin embargo, con independencia del lugar donde vivan, necesitan una supervisión estrecha y relativamente constante.

El retraso mental profundo se hace aparente por lo general durante el primer año de vida. En estos pacientes son frecuentes las malformaciones y las crisis convulsivas. Habitualmente, los lactantes no pueden caminar y algunos son incapaces incluso de permanecer de pie o sentados. No suelen adquirir el lenguaje y sus vocalizaciones se limitan a gruñidos, llantos o alguna forma de expresión de placer. Para el mantenimiento de una nutrición y una higiene personal adecuadas es necesaria una supervisión estrecha y constante. A menudo se requiere su asistencia en alguna forma de institución.

Además de los déficit específicos que se acaban de describir, los pacientes con retraso mental pueden presentar otras características asociadas. En todos los grados de retraso mental se pueden observar agresividad, impulsividad y un umbral bajo a la frustración. También es frecuente la insistencia en el mantenimiento de las rutinas. Los pacientes con un grado moderado e intenso de retraso mental pueden presentar movimientos estereotipados y comportamientos autolesivos. Entre los que sufren retraso mental intenso o profundo se pueden observar actitudes de disfrute con el recto y coprofagia.

Estos pacientes no suelen ser capaces de soportar una demora en la gratificación ni de aguantar la frustración en el sentido de los convencionalismos sociales, de forma que cuando «no se hace a su manera» pueden presentar berrinches o comportamientos agresivos.

La mayoría de los pacientes con retraso mental tiene un gran apego por las actividades rutinarias. En los casos extremos pueden ritualizar todo el contenido de cada día, de manera que el paciente

■ **TABLA 2-1.** Grados del retraso mental

Grado	Nivel de edad (años)	CI
Profundo	<1	<20-25
Intenso	1-3	20-25 a 35-40
Moderado («entrenable»)	3-7	35-40 a 50-55
Leve («educable»)	7-11	50-55 a 65-75

sufre accesos de furia si se producen variaciones. En estos pacientes, el cambio de una familia a otra o de una institución a otra puede acarrear consecuencias catastróficas.

Los movimientos estereotipados más habituales son el balanceo repetido, los giros de la cabeza, los movimientos ondulantes con las manos, la succión de los dedos o las expresiones verbales repetidas y sin sentido. Los comportamientos repetitivos autolesivos son las bofetadas, los arañazos, el arrancamiento del pelo, los golpes en las manos o los brazos y la presión sobre los globos oculares. Las mordeduras de los labios sugieren la posibilidad de un síndrome de Lesch-Nyhan.

El disfrute con el recto sólo se suele observar en los pacientes con retraso mental profundo atendidos en instituciones. En ocasiones esta actitud puede ser secundaria a la presencia de algún trastorno irritante, como hemorroides; sin embargo, a menudo es sólo algo intrínseco al propio retraso mental. Los pacientes pueden también jugar con las heces, y en ocasiones presentan coprofagia.

La pica, los vómitos por rumia y el rechazo de los alimentos sólidos son actitudes ocasionales que pueden poner en peligro al paciente; los vómitos y el rechazo de los alimentos sólidos pueden ser secundarios a algún otro proceso, como el paladar hendido, la espasticidad faríngea o la dismotilidad esofágica; sin embargo, tal como ocurre con el disfrute rectal, a menudo no se observa otra causa que el propio retraso mental.

Los pacientes con retraso mental tienen una probabilidad varias veces mayor que la existente en la población general de padecer otros trastornos psiquiátricos, como hiperactividad, autismo, alteraciones del desarrollo, depresión y trastorno bipolar. En los casos en los que existe algún otro trastorno psiquiátrico, el retraso mental en sí mismo modifica la forma de presentación clínica de la segunda enfermedad, que en ocasiones resulta irreconocible. La depresión puede evolucionar simplemente como un cuadro de insomnio, pérdida de peso o alteraciones psicomotrices. La manía puede cursar en forma de agitación, irritabilidad y falta de sueño. En los casos de esquizofrenia, su presencia se puede detectar únicamente por la presencia de manierismos o de un afecto extraño. Dado que el retraso mental altera la capacidad del paciente de comunicar sus síntomas, es necesario valorar con detalle los signos que pueden facilitar el diagnóstico de estos trastornos concurrentes.

CURSO CLÍNICO

Con pocas excepciones (tal como ocurre en algunas enfermedades por depósito), el retraso mental se mantiene de manera crónica y a lo largo de la vida del paciente, sin mostrar progresión.

COMPLICACIONES

Cuando son niños y adolescentes, estos pacientes suelen ser objeto de las burlas de sus compañeros, que los ponen en ridículo. La pubertad es una época de transición especialmente difícil. Los pacientes con retraso mental leve pueden ser capaces de trabajar de manera independiente y de establecer una familia, aunque con más dificultades que las personas de inteligencia normal. Los grados mayores de retraso mental suelen ser incapacitantes y hacen que el paciente dependa de otras personas para su supervivencia.

ETIOLOGÍA

En conjunto, es posible determinar la etiología en el 50-80% de los pacientes con retraso mental. En el retraso mental leve se establece una causa específica en alrededor del 50% de los casos, mientras que en el resto se considera que es un proceso idiopático o que se debe posiblemente a causas familiares poligénicas. A medida que aumenta el grado de retraso mental también lo hace la posibilidad de establecer la etiología, de forma que es posible determinar la misma en más del 90% de los pacientes con retraso mental profundo.

Actualmente, hay más de 1.000 procesos que pueden causar retraso mental; sin embargo, la mayor parte de ellos es muy infrecuente y, en la práctica, la inmensa mayoría de los casos se puede explicar por varias decenas de cuadros etiológicos. Estos cuadros etiológicos se clasifican en varios grupos: procesos genéticos o cromosómicos (p. ej., síndrome de Down, síndrome del cromosoma X frágil), que constituyen aproximadamente la mitad de las causas conocidas; procesos intrauterinos (p. ej., el síndrome alcohólico fetal), que representan alrededor de la quinta parte de los casos, y los procesos perinatales o posnatales (p. ej., la eritroblastosis fetal), que representan aproximadamente la tercera parte. En el recuadro que aparece en esta página se presentan ejemplos de procesos etiológicos de cada uno de estos grupos. Con mucha diferencia, las causas más frecuentes de retraso mental en Estados Unidos son el síndrome de Down, el síndrome del cromosoma X frágil y el síndrome alcohólico fetal.

En el estudio diagnóstico de un paciente con retraso mental es adecuada la consulta al especialista en los casos en los que no es posible establecer con fiabilidad un diagnóstico etiológico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Algunas alteraciones del desarrollo, como la disfasia del desarrollo, pueden impedir los progresos de tipo académico; sin embargo, en estos pacientes no se observa el déficit generalizado que existe en el retraso mental. Por ejemplo, un niño con disfasia del desarrollo grave todavía puede mostrar a través de su comportamiento un conocimiento aplicado y sutil de los matices sociales.

El autismo grave, especialmente si se acompaña de mutismo, puede asemejarse al retraso mental. Sin embargo, en este caso el paciente muestra un comportamiento evidente de evitación del contacto humano, en claro contraste con el comportamiento infantil y

Algunos factores etiológicos en el retraso mental

DEFECTOS GENÉTICOS Y CROMOSÓMICOS

Esclerosis tuberosa*
Enfermedad de Von Recklinghausen*
Síndrome de Lesch-Nyhan*
Síndrome de Prader-Willi*
Síndrome de Bardet-Biedl*
Aminoacidurias, por ejemplo, fenilcetonuria
Enfermedades por depósito, por ejemplo, enfermedad de Tay-Sachs
Síndrome de Down*
Síndrome del cromosoma X frágil*
Síndrome de Klinefelter*

PROCESOS INTRAUTERINOS

Radiación
Alcohol (*síndrome alcohólico fetal*) u otras sustancias o fármacos, por ejemplo, fenitoína
Infecciones, por ejemplo, rubéola, toxoplasmosis, citomegalovirus, VIH
Hipotiroidismo*
Hiperparatiroidismo

FACTORES PERINATALES Y POSNATALES

Malnutrición grave
Eritroblastosis fetal
Premadurez
Traumatismo de parto
Anoxia perinatal

*Véase el capítulo respectivo.

en ocasiones «pegajoso» del paciente con retraso mental. No obstante, tal como se señala en la sección correspondiente al autismo, el retraso mental se acompaña a menudo de síndrome de autismo.

La esquizofrenia de inicio infantil puede impedir los progresos académicos, por lo que se parece asimismo al retraso mental. Sin embargo, estos pacientes no sólo muestran un comportamiento extraño sino también una evolución fluctuante, características que no se observan en el retraso mental.

Las situaciones de privación profunda, tal como se observan en algunos orfanatos y en casos de abuso infantil grave, pueden hacer que el niño presente características casi indistinguibles de las del retraso mental. En este caso, el diagnóstico diferencial puede ser dudoso hasta que el niño no sea alimentado y cuidado con cariño. De la misma manera, los pacientes procedentes de otras culturas y los que muestran situaciones de carencia de educación pueden tener dificultades para adaptarse a las situaciones sociales complejas y alcanzar puntuaciones falsamente bajas en los test convencionales del cociente intelectual (CI). Los niños sordos que carecen de los recursos educativos apropiados también pueden presentar rendimientos muy bajos en los test de CI.

La demencia puede dar lugar a un cuadro clínico similar al del retraso mental. Sin embargo, en este caso la evolución es muy diferente debido a que la demencia cursa con un retroceso desde niveles que ya se habían alcanzado. En el retraso mental no se observa ninguna forma de retrocesos sino una falta de progresión. En cierto sentido, el desarrollo intelectual y social del paciente con retraso mental parece alcanzar su punto más alto en algún momento de la niñez. Por supuesto, la situación se puede complicar en el caso de algunos trastornos (como el síndrome de Down) que cursan con retraso mental y, finalmente, también con demencia en muchos pacientes.

TRATAMIENTO

Los programas especiales de educación y formación suelen ser útiles para incrementar la capacidad de los pacientes de cuidarse a sí mismos y de ayudar o colaborar con las personas que participan en su asistencia.

La orientación familiar suele ser útil para que los familiares se ajusten a las necesidades especiales del niño con retraso mental. En los casos hereditarios se debe ofrecer consejo genético.

Aunque no hay ningún tratamiento específico para el retraso mental en sí mismo, algunas características asociadas responden a diversas medidas concretas. La agresividad y la impulsividad pueden responder a las técnicas de modificación de conducta; además, la agresividad, la impulsividad y el comportamiento perturbador global también pueden responder a los antipsicóticos, especialmente a la risperidona a dosis de 0,02 a 0,06 mg/kg/día. El litio también puede ser eficaz en la impulsividad. Los movimientos estereotipados problemáticos responden en ocasiones a las técnicas de modificación de

conducta y a los antipsicóticos. Los comportamientos autolesivos son mucho más resistentes a los antipsicóticos, pero pueden responder a clomipramina. Las técnicas de modificación de conducta también pueden ser útiles; no obstante, en ocasiones son necesarias las medidas de protección, como los cascos, los guantes o las restricciones. Otros problemas asociados, como el disfrute rectal, los juegos con las heces y la coprofagia, así como los problemas de alimentación, pueden responder a las técnicas de modificación de conducta.

Las alteraciones asociadas, como la hiperactividad, el autismo o los trastornos del estado de ánimo, se tratan generalmente de la manera habitual. Una excepción puede ser la hiperactividad que presenta el niño con retraso mental y movimientos estereotipados. En este caso, dado que los estimulantes pueden incrementar los movimientos estereotipados, existen otras alternativas, tal como se expone en el capítulo de trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Además, si un paciente con retraso mental presenta convulsiones y un trastorno del estado de ánimo, se puede considerar la administración de un antiepiléptico que sea eficaz para ambos procesos, por ejemplo, carbamazepina para la depresión o la manía, lamotrigina para la depresión en el contexto del trastorno bipolar, o valproato para la manía.

BIBLIOGRAFÍA

- Aman MG, Collier-Crespin A, Lindsay RL. Pharmacotherapy of disorders seen in mental retardation. *European Child & Adolescent Psychiatry* 2000;9(Suppl1):98-107.
- Cherry KE, Penn D, Matson JL, et al. Characteristics of schizophrenia among persons with severe or profound mental retardation. *Psychiatric Services* 2000;51:922-924.
- King BH, State MW, Shah B, et al. Mental retardation: a review of the past 10 years. Part I. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1997;36:1656-1663.
- Lewis BH, Bodfish JW, Powell SB, et al. Clomipramine treatment for self-injurious behavior of individuals with mental retardation: a double-blind comparison with placebo. *American Journal of Mental Retardation* 1996;100:654-665.
- State MW, King BH, Dykens E. Mental retardation: a review of the past 10 years. Part II. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1997;36:1664-1671.
- Stromme P. Aetiology in severe and mild mental retardation: a population-based study of Norwegian children. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2000;42:76-86.
- Stromme P, Valvatne K. Mental retardation in Norway: prevalence and sub-classification in a cohort of 30037 children born between 1980 and 1985. *Acta Paediatrica* 1998;87:291-296.
- Szymanski L, King BH. Summary of practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with mental retardation and comorbid disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1999;38:606-610.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

En su forma plenamente desarrollada, la dismorfia facial se caracteriza por microcefalia, acortamiento de las fisuras palpebrales, epicantos, microftalmia, hipoplasia maxilar, labio superior fino con ausencia de surco central y un cierto grado de micrognatismo.

La gravedad de los déficit intelectuales es variable, desde el retraso mental hasta las discapacidades específicas de aprendizaje.

Además de la hiperactividad, otros problemas del comportamiento son la facilidad para la distracción y la irritabilidad.

También se pueden observar alteraciones cardíacas, como comunicaciones interauricular e interventricular.

La resonancia magnética (RM) puede ser normal en los casos leves; sin embargo, en los casos graves se pueden observar atrofia cortical, ventriculomegalia, hipoplasia o ausencia del cuerpo calloso, *cavum septi pellucidi* o *cavum vergae*.

CURSO CLÍNICO

Aunque durante la adolescencia se puede producir una cierta mejora, especialmente en lo relativo a las características faciales dismórficas, la evolución es crónica.

COMPLICACIONES

Las complicaciones del retraso mental son las que se describen en el capítulo correspondiente; las complicaciones de los problemas del comportamiento son similares a las que se recogen en el capítulo de trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

ETIOLOGÍA

Aunque este síndrome está claramente relacionado con el consumo materno de alcohol durante el embarazo, no se ha determinado si el tóxico principal es el alcohol en sí mismo o el metabolito del mismo, acetaldeído; tampoco se ha establecido el mecanismo subyacente de la toxicidad: algunos autores sostienen que el alcohol o el acetaldeído inducen apoptosis en las neuronas en desarrollo, mientras que otros han señalado que lo que se altera es la migración neuronal. Además, tampoco se ha establecido si hay un «umbral» de consumo de alcohol por debajo del cual no existe ningún tipo de riesgo, ni tampoco cuál es el momento del embarazo en el que el riesgo es mayor. Algunos autores consideran que el riesgo principal tiene lugar durante el primer trimestre, mientras que otros han señalado que los datos ob-

tenidos en animales de experimentación indican que la fase de mayor riesgo es el tercer trimestre.

Macroscópicamente, en los casos graves se observan atrofia cortical, lisencefalia, ventriculomegalia, agenesia del cuerpo calloso e hipoplasia cerebelosa. A nivel microscópico, se detectan heterotopias neuronales en la sustancia blanca periventricular y en las leptomeninges.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La dismorfia facial y los antecedentes de alcoholismo materno sugieren fuertemente el diagnóstico. En los síndromes parciales y en los niños mayores o en los adultos en los que ha tenido lugar una regresión sustancial de las características dismórficas puede ser difícil diferenciar el síndrome alcohólico fetal de otras causas de retraso mental, de cuadros de dificultades de aprendizaje o de trastorno por déficit de atención con hiperactividad; en estos casos puede ser útil la observación de las fotografías del niño tras su nacimiento.

TRATAMIENTO

El tratamiento del retraso mental y de las dificultades de aprendizaje se expone en los capítulos correspondientes. A pesar de que no se han realizado estudios con control, parece que la hiperactividad que acompaña al síndrome alcohólico fetal responde a los tratamientos descritos en el capítulo del trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

BIBLIOGRAFÍA

- Jones KL, Smith DW. Recognition of fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet* 1973;2:999-1001.
- Larsson G, Bohlin A-B, Tunell R. Prospective study of children exposed to variable amounts of alcohol in utero. *Archives of Disease in Childhood* 1985;60:316-321.
- Olney JW, Wozniak DE, Farber NB, et al. The enigma of fetal alcohol neurotoxicity. *Annals of Medicine* 2002;34:109-119.
- Roebuck TM, Mattson SN, Riely EP. A review of the neuroanatomical findings in children with fetal alcohol syndrome or prenatal exposure to alcohol. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 1998;22:339-344.
- Steinhausen HC, Spohr HL. Long-term outcome of children with fetal alcohol syndrome: psychopathology, behavior, and intelligence. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 1998;22:334-338.
- Swayze VW, Johnson VP, Hanson JW, et al. Magnetic resonance imaging of brain anomalies in fetal alcohol syndrome. *Pediatrics* 1997;99:232-240.

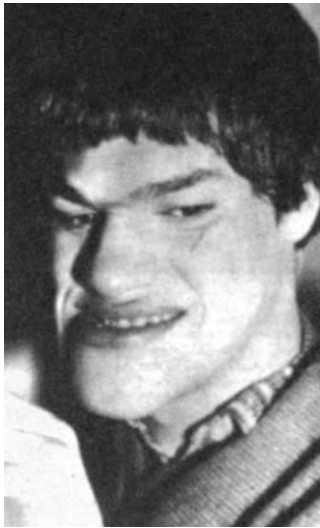


FIG. 4-1. Dismorfia facial en el síndrome del cromosoma X frágil. (De Wiedemann HR, Kunze J, Dibbern H. *Atlas of clinical syndromes: a visual aid to diagnosis*, 2.ª ed., Londres, 1992, Wolfe.)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El cuadro clínico es extremadamente variable y no es extraño que los pacientes sólo presenten parte del síndrome.

En la mayor parte de los estudios clínicos sólo han participado pacientes de sexo masculino, de manera que en este grupo de población el cuadro clínico ha sido bien caracterizado. A pesar de que la mayoría de los pacientes sufre algún grado de retraso mental, desde leve hasta intenso, una pequeña parte de los mismos muestra inteligencia normal; sin embargo, en estos casos casi siempre se observan déficit de tipo lingüístico, tanto de elementos receptivos como expresivos. La dismorfia facial, que se ilustra en la figura 4-1, afecta en algún grado a la mayoría de los pacientes y puede incluir cualquiera de las siguientes alteraciones: prognatismo, frente alta y ancha, cara larga y estrecha, y pabellones auriculares con diversas malformaciones. Tal como se ha señalado, la macrorquidia afecta a casi todos los pacientes pospuberales de sexo masculino; sin embargo, no parece existir hipogonadismo. La mayoría de los pacientes también presentan rasgos de autismo, como evitación de la mirada, movimientos estereotipados (como el aleteo de las manos) o comportamientos verbales inapropiados (como la ecolalia); no obstante, el síndrome completo sólo se observa en una pequeña proporción de estos pacientes. Otras características asociadas son hiperactividad, prolapso de la válvula mitral, tórax en embudo y paladar ojival. Un pequeño número de pacientes sufre epilepsia de tipo convulsiones tónicas generalizadas o convulsiones complejas parciales.

Las mujeres con síndrome del cromosoma X frágil muestran una afectación menos intensa que los hombres; aproximadamente sólo la mitad de ellas sufre algún grado de retraso mental y la dismorfia facial se observa en un porcentaje muy bajo. Una minoría de las pacientes también presenta características esquizotípicas, como aislamiento social, manierismos y expresiones verbales extrañas.

El diagnóstico se realiza mediante el análisis genético demostrando la expansión de la repetición de trinucleótidos mediante reacción en cadena de la polimerasa (RCP) o mediante análisis de inmunotransferencia Southern.

CURSO CLÍNICO

Aunque el defecto cognoscitivo suele ser estable en los casos en los que aparece, en una pequeña proporción de pacientes (generalmen-

te sólo hombres) se demuestra un deterioro progresivo de la capacidad intelectual.

COMPLICACIONES

Las complicaciones se exponen en los capítulos relativos al retraso mental y al autismo.

ETIOLOGÍA

El gen responsable, localizado en el brazo largo del cromosoma X, se denomina gen del retraso mental asociado al cromosoma X frágil-1 (FMR-1, *fragile X mental retardation-1*) y codifica la proteína del retraso mental asociada al cromosoma X frágil-1 (FMRP, *fragile X mental retardation-1 protein*). El gen contiene una secuencia de repeticiones del trinucleótido CCG, de forma que en las personas normales se pueden encontrar entre 5 y 50 de estos tripletes. La expansión de la secuencia hasta 50 a 200 tripletes se denomina «premutación», mientras que la expansión hasta más de 200 tripletes es una mutación completa. Los pacientes con la premutación son asintomáticos y portadores. En los casos con mutación completa no tiene lugar la transcripción del gen, los niveles de la proteína FMRP son muy bajos o indetectables, y aparecen los síntomas.

La sintomatología relativamente escasa que presentan las mujeres con mutación completa se debe a la inactivación aleatoria del cromosoma X, que permite la presencia de algunos cromosomas X normales con la consiguiente producción de una cantidad de proteína FMRP clínicamente significativa, aunque reducida.

Un aspecto interesante es que, aunque mujeres y hombres pueden presentar el estado de portador, sólo son las mujeres las que transmiten la mutación completa y, por tanto, el cuadro sintomático. La razón de ello es que, aunque la expansión puede tener lugar durante la ovogénesis, es muy poco probable que ocurra durante la espermátogénesis.

Los estudios realizados con RM han demostrado la hipertrofia del hipocampo y la atrofia de la circunvolución temporal superior y del vermis cerebeloso; en un estudio de autopsia se detectaron alteraciones difusas en las espinas dendríticas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La macrorquidia es un dato diagnóstico importante; la presencia de las otras características es útil, aunque su ausencia no descarta el diagnóstico, dada la variabilidad del cuadro clínico. Puede ser prudente descartar este diagnóstico en todos los hombres con retraso mental, así como en las mujeres con la dismorfia facial característica.

TRATAMIENTO

El tratamiento del retraso mental, del autismo y de la hiperactividad se describe en los capítulos correspondientes; un aspecto importante es que la hiperactividad de estos pacientes responde bien a metilfenidato. No se han confirmado los resultados preliminares sobre los supuestos efectos beneficiosos del tratamiento con ácido fólico. En todos los pacientes y en sus familiares de primer grado son necesarios la orientación y el consejo genéticos.

BIBLIOGRAFÍA

- de Vries BB, Halley DJ, Oostra BA, et al. The fragile X syndrome. *Journal of Medical Genetics* 1998;35:579-589.
- de Vries BB, Mohkamsing S, van den Ouweland AM, et al. Screening for the fragile X syndrome among the mentally retarded: a clinical study. *Journal of Medical Genetics* 1999;36:467-470.

- Enfiled SL, Tonge BJ, Florio T. Behavioral and emotional disturbance in fragile X syndrome. *American Journal of Medical Genetics* 1994;51:386-391.
- Freund LS, Reiss AL, Hagerman R, et al. Chromosome fragility and psychopathology in obligate female carriers of the fragile X chromosome. *Archives of General Psychiatry* 1992;49:54-60.
- Hagerman RJ, Murphy MA, Wittenberger MD. A controlled trial of stimulant medication in children with the fragile X syndrome. *American Journal of Medical Genetics* 1988;30:377-392.
- Mostofsky SH, Mazzocco MM, Aakalu G, et al. Decreased cerebellar posterior vermis size in fragile X syndrome: correlation with neurocognitive performance. *Neurology* 1998;50:121-130.
- Musumeci SA, Hagerman RJ, Ferri R, et al. Epilepsy and EEG findings in males with fragile X syndrome. *Epilepsia* 1999;40:1092-1099.
- Reiss AL, Lee J, Freund L. Neuroanatomy of fragile X syndrome: the temporal lobe. *Neurology* 1994;44:1317-1324.
- Rogers SJ, Wehner DE, Hagerman R. The behavioral phenotype in fragile X: symptoms of autism in very young children with fragile X syndrome, idiopathic autism, and other developmental disorders. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics* 2001;22:409-417.
- Rousseau F, Heitz D, Biancalana S, et al. Direct diagnosis of the fragile X syndrome of mental retardation. *The New England Journal of Medicine* 1991;325:1673-1681.
- Rudelli RD, Brown WT, Wisniewski K, et al. Adult fragile X syndrome: clinico-neuropathologic findings. *Acta Neuropathologica* 1985;67:289-295.
- Sabaratnam M, Vroegop PG, Gangadharan SK. Epilepsy and EEG findings in 18 males with fragile X syndrome. *Seizure* 2001;10:60-63.

El diagnóstico depende de la demostración de uno o más cromosomas X extra, lo que se puede determinar mediante un frotis de la mucosa yugal o, de manera más precisa, mediante el cariotipo.

Un pequeño porcentaje de pacientes también presenta disfunción tiroidea. Puede ser inexistente la respuesta de la TSH a la TRH y, de la misma manera, el tiroides puede no responder a la TSH. Otros problemas asociados que se observan en una pequeña proporción de pacientes son el trastorno bipolar, las convulsiones tónicas generalizadas, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el lupus eritematoso sistémico, la leucemia y la diabetes mellitus, que suele ser leve. Aunque infrecuente, el cáncer de mama tiene una incidencia 20 veces mayor en los pacientes con síndrome de Klinefelter que en la población general masculina.

CURSO CLÍNICO

La evolución de los síntomas se suele completar durante los primeros años de la vida adulta y el cuadro clínico se mantiene estable durante el resto de la vida del paciente.

COMPLICACIONES

Las complicaciones del retraso mental son las que se describen en el capítulo correspondiente al mismo. En los pacientes que no presentan retraso mental, su capacidad verbal relativamente escasa puede limitar el desarrollo laboral.

ETIOLOGÍA

Los pacientes pueden presentar uno o más cromosomas X extra, y aproximadamente el 10% muestra un patrón de mosaicismo. El cariotipo clásico es 47XXY, y este patrón es secundario a la falta de disyunción durante la meiosis en la madre o el padre.

La hialinización y fibrosis testiculares se inician por lo general en la pubertad y empeoran progresivamente a lo largo de la adolescencia, con disminución también progresiva de la producción de testosterona.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El cuadro clínico clásico es muy distintivo; no obstante, hay dificultades diagnósticas en los casos más leves, en los que el diagnóstico se

efectúa a menudo a través del estudio de los problemas de impotencia, infertilidad o ginecomastia.

TRATAMIENTO

La psicoterapia puede ayudar a estos pacientes a controlar las tareas del desarrollo durante la adolescencia. En los casos en los que hay dificultades para el lenguaje o para la lectura, son útiles los programas educativos especiales; el retraso mental se trata según lo señalado en el capítulo correspondiente. En los pacientes cuyas concentraciones de testosterona son bajas se puede administrar esta hormona en forma de enantato de testosterona, cipionato de testosterona o a través de un parche transdérmico, lo que mejora gradualmente la libido y la potencia sexual, el estado de ánimo y la sensación de energía, así como la aparición de la barba. Sin embargo, persiste la infertilidad.

La ginecomastia no desaparece con el tratamiento de sustitución de la testosterona sino que incluso puede empeorar. En los casos en los que es muy evidente, puede estar indicada una mamoplastia de reducción.

BIBLIOGRAFÍA

- Barker TE, Black FW. Klinefelter syndrome in a military population. Electroencephalographic, endocrine, and psychiatric status. *Archives of General Psychiatry* 1976;33:607-610.
- Everman DB, Stoudemire A. Bipolar disorder associated with Klinefelter's syndrome and other chromosomal abnormalities. *Psychosomatics* 1994;35:35-40.
- Khalifa MM, Struthers JL. Klinefelter syndrome is a common cause for mental retardation of unknown etiology among prepubertal males. *Clinical Genetics* 2002;61:49-53.
- Manning MA, Hoyme HE. Diagnosis and management of the adolescent boy with Klinefelter syndrome. *Adolescent Medicine* 2002;13:367-374.
- Nielsen J, Pelsen B, Sorensen K. Follow-up of 30 Klinefelter males treated with testosterone. *Clinical Genetics* 1988;33:262-269.
- Smyth CM, Bremner WJ. Klinefelter syndrome. *Archives of Internal Medicine* 1998;158:1309-1314.
- Tatum WO, Passaro EA, Elia M, et al. Seizures in Klinefelter's syndrome. *Pediatric Neurology* 1998;19:275-278.



FIG. 6-1. Joven de 15 años con síndrome de Down. (De Wiedeman HR, Kunze J, Dibben H. *Atlas of clinical syndromes: a visual aid to diagnosis*, 2.ª ed., Londres, 1992, Wolfe.)

El retraso mental puede ser leve o intenso. Estos pacientes suelen ser personas plácidas, de trato fácil y a menudo cariñosas. Sin embargo, un pequeño porcentaje de los mismos presenta un comportamiento perturbador.

Hasta el 40% de los pacientes tienen cardiopatía congénita. Son frecuentes los cuadros de comunicación interventricular y de conducto arterioso permeable. En ocasiones, estos defectos pueden causar embolia cerebral (en algunos casos séptica) e infartos cerebrales múltiples que, a su vez, pueden dar lugar a demencia multiinfarto.

Se observa hipotiroidismo en el 20-30% de los pacientes, en la mayoría de los cuales se detectan anticuerpos antitiroideos.

Se pueden observar obstrucción duodenal y estenosis intestinal, o bien cuadros de megacolon. Una minoría de pacientes sufre convulsiones y el riesgo de leucemia es 10-20 veces mayor que el de la población general. Aproximadamente la quinta parte de los pacientes presenta inestabilidad atlóxoidea con posibilidad de compresión o sección de la médula cervical. Un pequeño porcentaje de pacientes padece apnea obstructiva del sueño con fatiga diurna e irritabilidad, o incluso autismo.

En los pacientes que llegan a la edad adulta es frecuente el envejecimiento prematuro con calvicie, aparición de canas y cataratas; unos pocos desarrollan también sintomatología depresiva, que en ocasiones es tan intensa como para causar el síndrome de demencia de la depresión.

Tiene un gran interés el hecho de que la enfermedad de Alzheimer muestra una frecuencia cada vez mayor a medida que los pacientes alcanzan los 20 años, de manera que casi la mitad de los pacientes con síndrome de Down sufre demencia durante los decenios quinto y sexto de su vida.

A pesar de que el diagnóstico se puede establecer de manera fiable según las características clínicas, está indicada la realización del cariotipo no solamente para confirmar el diagnóstico de manera concluyente, sino también para determinar si el síndrome se debe a una trisomía 21 o a una translocación.

CURSO CLÍNICO

La edad media de fallecimiento es de 12 años; en la mayoría de los pacientes que fallecen antes de la edad adulta, la causa de muerte es una infección o una cardiopatía congénita. Los que llegan a la edad adulta suelen fallecer debido a envejecimiento precoz o enfermedad de Alzheimer. En general, la supervivencia desde el inicio de la enfermedad de Alzheimer es de aproximadamente 5 años.



FIG. 6-2. Cerebro con las características típicas del síndrome de Down. (De Parisi JE, Schochet SS. *Principles and practice of neuropathology*, St. Louis, 1993, Mosby.)

COMPLICACIONES

Las complicaciones se describen en los capítulos relativos al retraso mental y a la enfermedad de Alzheimer.

ETIOLOGÍA

Aproximadamente el 95% de los casos de síndrome de Down se debe a trisomía 21 como consecuencia de la falta de disyunción durante la meiosis; en casi todos los casos, la falta de disyunción tiene lugar en la madre. El riesgo de la falta de disyunción en la madre aumenta espectacularmente con la edad de la misma, desde aproximadamente 1 por cada 1.000 embarazos en los primeros años del tercer decenio de vida hasta cerca de 1 por cada 100 a partir de los 40 años y hasta casi 1 de cada 50 a partir de los 45 años. En una proporción muy pequeña de casos tiene lugar un mosaicismo, y estos pacientes presentan una sintomatología mucho más leve. En otro 5% de los casos de síndrome de Down se detecta una translocación, generalmente entre el cromosoma 21 y el cromosoma 14; estas translocaciones son esporádicas, o bien heredadas a partir de uno de los progenitores que es portador asintomático.

El cerebro es pequeño y redondeado, a menudo con el occipucio aplanado; los surcos corticales pueden estar poco desarrollados y la circunvolución temporal superior suele ser pequeña. En la figura 6-2 se muestra el cerebro característico del síndrome de Down. Asimismo, el cerebelo y el tronco encefálico son hipoplásicos. Al microscopio se observa una disminución en el número de neuronas corticales con reducción en el número de espinas dendríticas en las neuronas piramidales restantes que, además, muestran pocas sinapsis. Con la edad, aparecen ovillos de degeneración neurofibrilar y placas seniles; a partir de los 40 años estas alteraciones se observan en casi todos los pacientes. A pesar de que estas alteraciones anatomopatológicas no son idénticas a las que se observan en la enfermedad de Alzheimer, son extraordinariamente similares a las mismas; en este sentido, tiene interés el hecho de que el cromosoma 21 contiene el gen de la proteína precursora del amiloide, un constituyente importante de las placas seniles.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico del síndrome de Down es en sí mismo sencillo, dado que los signos clínicos son casi patognomónicos. En los casos en los que aparece demencia hay que considerar no solamente enfermedad de Alzheimer sino también hipotiroidismo y, con menos frecuencia, la demencia multiinfarto.

TRATAMIENTO

Si se detecta una translocación en el cariotipo del paciente, es necesario efectuar el cariotipo en todos los familiares en primer grado con el fin de descartar que sean portadores.

El tratamiento general del retraso mental se expone en el capítulo correspondiente. En todos los pacientes es necesario hacer una tomografía computarizada (TC) de la columna cervical para que el paciente evite los deportes en los casos en los que se demuestre inestabilidad atloaxoidea. Dada la incidencia relativamente elevada de hipotiroidismo, es una medida prudente la comprobación anual de las concentraciones de TSH y de T4 libre. Si aparece enfermedad de Alzheimer, se debe considerar el tratamiento con un inhibidor de la colinesterasa, como donepezilo; no obstante, hay que tener en cuenta que aún no se ha demostrado de manera concluyente que estos fármacos sean eficaces en los pacientes con síndrome de Down.

BIBLIOGRAFÍA

- Collacott RA, Cooper SA, Branford D, et al. Behavior phenotype for Down's syndrome. *The British Journal of Psychiatry* 1998;172:85-89.
- Cooper SA, Collacott RA. Clinical features and diagnostic criteria of depression in Down's syndrome. *The British Journal of Psychiatry* 1994;165:399-403.
- Down JH. Observation on an ethnic classification of idiots. *Clinical Letters and Reports of the London Hospital* 1866;3:259-262.
- Holland AJ, Hon J, Huppert FA, et al. Population-based study of the prevalence and presentation of dementia in adults with Down's syndrome. *The British Journal of Psychiatry* 1998;172:493-498.
- Hyman BT, West HL, Rebeck GW, et al. Neuropathological changes in Down's syndrome hippocampal formation. Effect of age and apolipoprotein E genotype. *Archives of Neurology* 1995;52:373-378.
- Kallen B, Mastroiacovo P, Robert E. Major congenital malformations in Down syndrome. *American Journal of Medical Genetics* 1996;16:160-166.
- Karlsson B, Gustafson J, Hedov G, et al. Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. *Archives of Disease in Childhood* 1998;79:242-245.
- Kent L, Evans J, Paul M, et al. Comorbidity of autistic spectrum disorders in children with Down syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1999;41:153-158.
- Levanon A, Tarasiuk A, Tal A. Sleep characteristics in children with Down syndrome. *The Journal of Pediatrics* 1999;134:755-760.
- Lund J, Munk-Jorgensen P. Psychiatric aspects of Down's syndrome. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1988;78:369-374.
- Pearson E, Lenn NJ, Cail WS. Moyamoya and other causes of stroke in patients with Down's syndrome. *Pediatric Neurology* 1985;1:174-179.
- Prasher VP. Epilepsy and associated effects on adaptive behavior in adults with Down syndrome. *Seizure* 1995;4:53-56.
- Prasher VP, Huxley A, Haque MS, et al. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Down syndrome and Alzheimer's disease—pilot study. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2002;17:270-278.
- Rasmussen P, Borjesson O, Wentz E, et al. Autistic disorders in Down syndrome: background factors and clinical correlates. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2001;43:750-754.
- Stoll C, Alembik Y, Dott B, et al. Study of Down syndrome in 238,942 consecutive births. *Annales de Genetique* 1998;41:44-51.
- Warren AC, Holroyd S, Folstein ME. Major depression in Down's syndrome. *The British Journal of Psychiatry* 1989;155:202-205.



FIG. 7-2. Calcificaciones corticales serpenteantes en el síndrome de Sturge-Weber. (De Haaga JR, Alfidi RJ, eds. *Computed tomography of the whole body*, vol. 1, 2.ª ed., St. Louis, 1988, Mosby.)

contralateral al angioma plano pueden aparecer hemiplejía, hemianopsia y hemianopsia; aproximadamente la mitad de los pacientes tiene retraso mental. La mayoría de los pacientes sufre episodios de tipo accidente cerebrovascular o ataques isquémicos transitorios.

En el momento del nacimiento, algunos pacientes muestran un ojo aumentado de tamaño (también denominado buphtalmia u «ojo de buey»); el glaucoma muestra una incidencia mayor a medida que avanza la edad, y finalmente afecta a la tercera parte o a la mitad de los pacientes.

Las calcificaciones corticales cerebrales ipsolaterales al angioma plano se pueden detectar en las radiografías simples, en la TC y en la RM. En la figura 7-2 se observan las calcificaciones serpenteantes en la corteza occipital parietal izquierda. En la TC y en la RM también se puede percibir un cierto grado de atrofia cortical ipsolateral. A pesar de que las calcificaciones son más frecuentes en la zona parieto-occipital, pueden afectar a todo el hemisferio, y en algunos pocos casos son bilaterales.

CURSO CLÍNICO

Aunque en la mayoría de los pacientes el grado de afectación intelectual no se modifica después de la primera niñez, en ocasiones se produce un deterioro progresivo que parece estar asociado con la actividad epiléptica persistente e incontrolada. En estos casos puede ser más adecuado hablar de demencia que de retraso mental.

COMPLICACIONES

Las complicaciones del retraso mental son las que se describen en el capítulo correspondiente.

ETIOLOGÍA

El aspecto clave de esta enfermedad es la angiomatosis leptomeníngea que, aunque generalmente se localiza en la zona parietooccipital, se puede extender en dirección anterior hasta el lóbulo frontal o incluso puede ser bilateral. Los vasos de la corteza subyacente están engrosados y muestran finalmente calcificación; en el parénquima cerebral también puede haber depósitos de calcio sin relación con vasos. Se observan gliosis y pérdida neuronal que justifican la atrofia detectada en las técnicas de neuroimagen.

En algunos casos se puede observar estasis venosa en las malformaciones angiomasas leptomeníngeas, con el consiguiente infarto venoso en la corteza subyacente.

Casi todos los casos de síndrome de Sturge-Weber son esporádicos; en los pocos casos familiares detectados, el trastorno hereditario parece presentar un patrón autosómico recesivo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los angiomas planos no son infrecuentes, pero en la mayor parte de los casos no indican síndrome de Sturge-Weber; sin embargo, la aparición de un angioma plano en la frente asociado con convulsiones y con retraso mental es casi patognomónica de esta enfermedad. Es muy raro que los pacientes no presenten angiomas planos, y en estos casos el diagnóstico diferencial se debe ampliar para incluir la enfermedad celiaca, que se puede asociar con convulsiones y con calcificación occipital.

TRATAMIENTO

Dado que las convulsiones recurrentes pueden causar un deterioro intelectual progresivo, en estos pacientes es esencial el tratamiento medicamentoso antiepiléptico, con recomendación de la carbamazepina; en los casos resistentes al tratamiento farmacológico se puede considerar la cirugía. Hay que vigilar la presión intraocular, generalmente con una periodicidad anual, tratando de manera activa el glaucoma. Algunos expertos recomiendan la administración de aspirina a dosis bajas en los pacientes con episodios de tipo accidente cerebrovascular o con ataques isquémicos transitorios; sin embargo, en los niños hay que contrapesar su efecto beneficioso con el riesgo de síndrome de Reye. El angioma plano se puede tratar mediante láser. El tratamiento genérico del retraso mental es el que se describe en el capítulo correspondiente.

BIBLIOGRAFÍA

- Arzimanoglou AA, Andermann F, Aicardi J, et al. Sturge-Weber syndrome: indications and results of surgery in 20 patients. *Neurology* 2000;55:1472-1479.
- Benedikt RA, Brown DC, Walker R, et al. Sturge-Weber syndrome: cranial MR imaging with Gd-DTPA. *American Journal of Neuroradiology* 1993;14:409-415.
- Chapieski L, Friedman A, Lachar D. Psychological functioning in children and adolescents with Sturge-Weber syndrome. *Journal of Child Neurology* 2000;15:660-665.
- Maria BL, Neufeld JA, Rosainz LC, et al. High prevalence of bihemispheric structural and functional defects in Sturge-Weber syndrome. *Journal of Child Neurology* 1998;13:595-605.
- Maria BL, Neufeld JA, Rosainz LC, et al. Central nervous system structure and function in Sturge-Weber syndrome: evidence of neurologic and radiologic progression. *Journal of Child Neurology* 1998;13:606-618.
- Pascual-Castroviejo I, Diaz-Gonzalez C, Garcia-Melian RM, et al. Sturge-Weber syndrome: study of 40 patients. *Pediatric Neurology* 1993;4:283-288.
- Sturge WA. A case of partial epilepsy, apparently due to a lesion of one of the vaso-motor centres of the brain. *Transactions of the Clinical Society of London* 1879;121:162-167.
- Sujansky E, Conradi S. Sturge-Weber syndrome: age of onset of seizures and glaucoma and the prognosis for affected children. *Journal of Child Neurology* 1995;10:49-58.
- Sujansky E, Conradi S. Outcome of Sturge-Weber syndrome in 52 adults. *American Journal of Medical Genetics* 1995;57:35-45.
- Taly AB, Magaraja D, Das S, et al. Sturge-Weber-Dimitri disease without facial nevus. *Neurology* 1987;37:1063-1064.
- Ville D, Enjolras O, Chiron C, et al. Prophylactic antiepileptic treatment in Sturge-Weber disease. *Seizure* 2002;11:145-150.

La esclerosis tuberosa, también denominada epiloia y enfermedad de Bourneville, es un trastorno sistémico que afecta no solamente al cerebro sino también a la piel, la retina, el riñón, el pulmón y otros órganos. Aunque por lo general esta enfermedad se inicia durante la niñez con la tríada de retraso mental, convulsiones y adenoma sebáceo, su inicio se puede retrasar hasta los primeros años de la edad adulta, en cuyo caso puede cursar como un cuadro de demencia. Es un trastorno poco frecuente, cuya prevalencia es de quizá 1 por cada 10.000 personas. Puede ser más habitual en los hombres que en las mujeres.

INICIO

Aunque los síntomas correspondientes a la afectación del sistema nervioso central no suelen aparecer hasta los primeros años de la niñez y, tal como ya se ha señalado, en ocasiones no lo hacen hasta los primeros años de la edad adulta, las manifestaciones cutáneas están presentes desde el nacimiento. Casi el 100% de los pacientes presenta desde el nacimiento áreas pequeñas y diseminadas de despigmentación con configuración en hoja, algunas de las cuales sólo son visibles con la lámpara de Wood. Hacia los 4 años de edad, aproximadamente el 90% de los pacientes presenta adenoma sebáceo.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

En la esclerosis tuberosa de inicio durante la niñez se observa retraso mental en aproximadamente las dos terceras partes de los pacientes, así como autismo en hasta la cuarta parte de los mismos, aunque otros muchos pacientes muestran rasgos autistas aislados. Las convulsiones afectan al 75% de los pacientes; inicialmente se suelen manifestar en forma de espasmos infantiles (o convulsiones «salaam»), aunque con la edad tienden a aparecer cuadros de convulsiones focales, mioclónicas o tonicoclónicas generalizadas típicas. Cuando está plenamente desarrollado, el adenoma sebáceo aparece en forma de múltiples pequeños nódulos distribuidos a menudo con un patrón en «alas de mariposa» en la cara, que suele respetar el labio superior (fig. 8-1). Otras manifestaciones son los fibromas subungueales y las placas «chagréen»,



FIG. 8-1. Adenoma sebáceo en la esclerosis tuberosa. (De Goodman RM, Gorlin RJ. *Atlas of the face in genetic disorders*, St. Louis, 1977, Mosby.)

que son áreas cutáneas bien delimitadas con consistencia de cuero localizadas a menudo en la parte inferior de la espalda.

En escasas ocasiones, la esclerosis tuberosa puede permanecer en una fase latente hasta la edad adulta, y entonces puede cursar como una demencia progresiva o, a veces, como un trastorno convulsivo de inicio reciente.

Los facomas retinianos son pequeños tumores planos y redondeados que aparecen a menudo en estos pacientes; otras manifestaciones habituales son los quistes renales o angiomiolipomas, los rabdomiomas cardíacos y, en ocasiones, los quistes pulmonares.

Quizá hasta el 10% de los casos puede presentar la transformación maligna de un tuber, generalmente con formación de un astrocitoma de células gigantes. Además, en los casos en los que un tuber o un astrocitoma obstruyen el agujero de Monro, aparece hidrocefalia con cefalea, náuseas, alteraciones de la marcha y deterioro cognoscitivo.

El electroencefalograma suele mostrar alteraciones, con actividad lenta generalizada y epileptiforme.

La radiografía de cráneo puede mostrar múltiples tuber calcificados. Asimismo, en la TC se observan numerosos tuber calcificados que suelen presentar una localización subependimaria, a menudo en la proximidad del agujero de Monro. Los tuber no calcificados son pasados por alto en la TC, pero se pueden detectar de manera fiable en la RM; la figura 8-2 muestra tuber subependimarios no calcificados.

CURSO CLÍNICO

Los niños con afectación grave no suelen vivir más allá de los 15 años; muestran un deterioro gradual de la función cognoscitiva y un incremento de las convulsiones. El fallecimiento puede deberse a estado epiléptico o a afectación cardíaca o renal. Por otra parte, en los casos de inicio en la edad adulta puede haber sólo una demencia lentamente progresiva, y el paciente no fallece a causa de la enfermedad a menos que aparezca un astrocitoma o algún otro tumor.

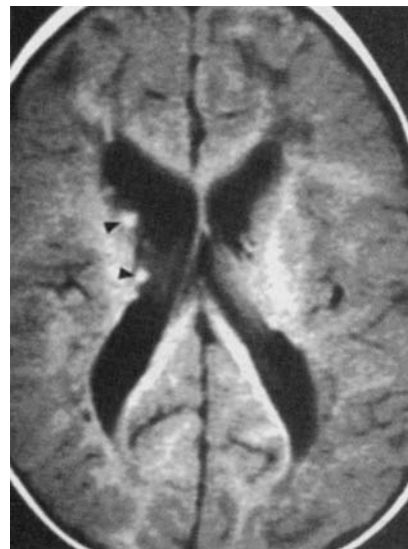


FIG. 8-2. Tuber subependimarios no calcificados. (De Osborn AC. *Diagnostic neuroradiology*, St. Louis, 1994, Mosby.)

COMPLICACIONES

Las complicaciones se describen en los capítulos correspondientes a la demencia y el retraso mental.

ETIOLOGÍA

En la autopsia se detectan numerosos tumores escleróticos denominados tuber, muchos de los cuales están calcificados. Se pueden localizar en la superficie de la corteza, en la sustancia blanca y, con mayor frecuencia, en las zonas subependimarias. Estos tumores subependimarios protruyen en el ventrículo y en ocasiones son tan numerosos que dan lugar al aspecto característico de la superficie ventricular en «cera de vela». Es menos habitual la observación de los tuber en el cerebelo o el tronco encefálico. Los tuber están constituidos por una combinación de células gigantes atípicas y elementos neuronales que a menudo tienen un tamaño extraordinariamente grande y que son vacuolados.

La esclerosis tuberosa es un trastorno genético; en aproximadamente la tercera parte de los casos se transmite con un patrón autosómico dominante, mientras que el resto de los casos corresponden a mutaciones espontáneas. Se pueden observar mutaciones en 1 de 2 genes: el gen TSC1, localizado en el cromosoma 9, codifica una proteína denominada hamartina, mientras que el gen TSC2 se localiza en el cromosoma 16 y codifica la tuberina. Los genes TSC1 y TSC2 actúan como «genes de supresión tumoral», por lo que se supone que en la enfermedad hay una ausencia de la «supresión» normal que facilita la aparición de los tuber y de las otras manifestaciones del proceso.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Cuando durante la niñez aparece la tríada clásica, no es fácil pasar por alto el diagnóstico. En los adultos que muestran un cuadro de demencia, las manifestaciones cutáneas pueden indicar el diagnóstico. En los casos en los que no existen estas manifestaciones cutáneas, la observación de tumores múltiples (muchos de ellos calcificados) en la TC o la RM sugiere el diagnóstico correcto.

TRATAMIENTO

Es imprescindible un tratamiento antiepiléptico activo, y en los casos resistentes al mismo se debe considerar la cirugía cuando se de-

tecta una zona epileptógena bien localizada y única; la cirugía también se debe considerar en los casos de hidrocefalia obstructiva. El retraso mental, el autismo y la demencia se tratan tal como se indica en los capítulos respectivos; no obstante, hay que tener en cuenta que se deben evitar los fármacos potencialmente cardiotoxicos, dada la frecuencia con la que estos pacientes presentan rabdomioma cardíaco. A los pacientes se les debe ofrecer consejo genético. Los padres aparentemente no afectados de los pacientes deben ser evaluados con detalle (con RM craneal, ecocardiografía, ecografía renal y radiología torácica) antes de considerar que la enfermedad del paciente es una mutación espontánea.

BIBLIOGRAFÍA

- Baker P, Piven J, Sato Y. Autism and tuberous sclerosis complex: prevalence and clinical features. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 1998;28:279-285.
- Franz DN, Tudor C, Leonard J, et al. Lamotrigene therapy of epilepsy in tuberous sclerosis. *Epilepsia* 2001;42:935-940.
- Guerreiro MM, Andermann E, Andermann E, et al. Surgical treatment of epilepsy in tuberous sclerosis: strategies and results in 18 patients. *Neurology* 1998;51:1263-1269.
- Gutierrez GC, Smalley SL, Tanguay PE. Autism in tuberous sclerosis complex. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 1998;28:97-103.
- Gutowski NJ, Murphy RP. Late onset epilepsy in undiagnosed tuberous sclerosis. *Postgraduate Medical Journal* 1992;68:970-971.
- Hunt A. Tuberous sclerosis: a survey of 97 cases. I: Seizures, pertussis immunization and handicap. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1983;25:346-349.
- Hunt A. Tuberous sclerosis: a survey of 97 cases. II: Physical findings. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1983;25:350-352.
- Langkau N, Martin N, Brandt R, et al. TSC1 and TSC2 mutations in tuberous sclerosis, the associated phenotypes and a model to explain observed TSC1/TSC2 frequency ratios. *European Journal of Pediatrics* 2002;161:393-402.
- Pampiglione G, Moynahan EJ. The tuberous sclerosis syndrome: clinical and EEG studies in 100 children. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1976;39:663-673.
- Weig SG, Pollack P. Carbamazepine-induced heart block in a child with tuberous sclerosis and cardiac rhabdomyoma: implications for evaluation and follow-up. *Annals of Neurology* 1993;34:617-619.



FIG. 9-1. Paciente de sexo masculino con las características típicas del síndrome de Bardet-Biedl. (De Hall R, Evered DC. *Color atlas of endocrinology*, 2.ª ed., Londres, 1990, Wolfe.)

puede no ser aparente durante muchos años y la ceguera generalmente se retrasa hasta la mediana edad.

CURSO CLÍNICO

Tal como ya se ha señalado, la distrofia retiniana es gradualmente progresiva; en los pacientes con afectación renal también puede haber una afectación progresiva, de manera que una pequeña proporción de estos pacientes muestra al final insuficiencia renal.

COMPLICACIONES

Las complicaciones se describen en los capítulos correspondientes al retraso mental y a la obesidad.

ETIOLOGÍA

Se han identificado 6 loci (BBS1 a BBS6) y, en la mayor parte de los casos, hay un patrón de herencia autosómico recesivo. Hasta el momento no se han definido alteraciones anatomopatológicas características del sistema nervioso central.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los síndromes de Prader-Willi y Alstrom-Hallgren se caracterizan por obesidad y por un patrón de herencia autosómico recesivo; sin embargo, ninguno de estos síndromes cursa con polidactilia. Los otros factores de diferenciación son el apetito voraz en el síndrome de Prader-Willi, y la sordera neurosensorial en el síndrome de Alstrom-Hallgren.

TRATAMIENTO

El tratamiento se expone en los capítulos correspondientes al retraso mental y a la obesidad. La testosterona no ha demostrado ser útil.

BIBLIOGRAFÍA

- Beales BL, Warner AM, Hitman GA, et al. Bardet-Biedl syndrome: a molecular and phenotypic study of 18 families. *Journal of Medical Genetics* 1997;34:92-98.
- Green GS, Parfrey PS, Harnett JD, et al. The cardinal manifestations of Bardet-Biedl syndrome, a form of Laurence-Moon-Biedl syndrome. *The New England Journal of Medicine* 1989;321:1002-1009.
- Katsanis N, Lupski JR, Beales PL. Exploring the molecular basis of Bardet-Biedl syndrome. *Human Molecular Genetics* 2001;10:2293-2299.
- Mykytyn K, Braun T, Carmi R, et al. Identification of the gene that, when mutated, causes the human obesity syndrome BBS4. *Nature Genetics* 2001;28:188-191.
- Mykytyn K, Nishimura DY, Searby CC, et al. Identification of the gene (BBS1) most commonly involved in Bardet-Biedl syndrome, a complex human obesity syndrome. *Nature Genetics* 2002;31:435-438.
- Ozer G, Yuksel B, Suleymanova D, et al. Clinical features of Bardet-Biedl syndrome. *Acta Paediatrica Japonica* 1995;37:233-236.
- Riise R, Tornqvist K, Wright AF, et al. The phenotype in Norwegian patients with Bardet-Biedl syndrome with mutations in the BBS4 gene. *Archives of Ophthalmology* 2002;120:1364-1367.

Algo menos de la mitad de los pacientes sufre un retraso mental que, en la mayor parte de los casos, es de grado leve.

A pesar de que hay una cierta controversia sobre esta cuestión, parece que hasta la tercera parte de los pacientes desarrolla una psicosis durante la adolescencia o la edad adulta con características fenotípicas muy similares a las de la esquizofrenia.

Otras alteraciones clínicas son la cardiopatía congénita (con mayor frecuencia, comunicación interventricular) y el hipoparatiroidismo.

CURSO CLÍNICO

La evolución clínica es crónica; aunque algunos pacientes fallecen debido a complicaciones de la cardiopatía, la mayoría tiene una esperanza de vida normal.

COMPLICACIONES

Las complicaciones del retraso mental y de la psicosis secundaria se describen en los capítulos correspondientes.

ETIOLOGÍA

El síndrome velocardiofacial es secundario a una microdeleción en el brazo largo del cromosoma 22. Aunque en la mayor parte de los casos esta microdeleción se hereda con un patrón autosómico dominante, también pueden aparecer casos espontáneos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico se establece por la dismorfia facial y por la voz nasal.

TRATAMIENTO

No hay ningún tratamiento específico para este síndrome; el retraso mental y la psicosis se pueden tratar según lo que se expone en los capítulos correspondientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Bartsch O, Nemeckova M, Kocarek E, et al. DiGeorge/velocardiofacial syndrome: FISH studies of chromosomes 22q11 and 10p14 and clinical reports on the proximal 22q11 deletion. *American Journal of Medical Genetics* 2003;117:1-5.
- Eliez S, Schmitt JE, White CD, et al. Children and adolescents with velocardiofacial syndrome: a volumetric MRI study. *The American Journal of Psychiatry* 2000;157:409-415.
- Eliez S, Antonarakis SE, Morris MA, et al. Parental origin of the deletion 22q11.2 and brain development in velocardiofacial syndrome: a preliminary report. *Archives of General Psychiatry* 2001;58:64-68.
- Pike AC, Super M. Velocardiofacial syndrome. *Postgraduate Medical Journal* 1997;73:771-775.
- Swillen A, Devriendt K, Legius E, et al. Intelligence and psychosocial adjustment in velocardiofacial syndrome: a study of 37 children and adolescents with VCFS. *Journal of Medical Genetics* 1997;34:453-458.



FIG. 11-1. Adolescente con síndrome de Prader-Willi. (De Kelly TE. *Clinical genetics and genetic counseling*, 2.ª ed., Chicago, 1986, Mosby.)

ETIOLOGÍA

El síndrome de Prader-Willi aparece en las personas que carecen de una porción crítica del cromosoma 15 de origen paterno. Este déficit se puede producir por tres mecanismos: el primero y más frecuente es una microdeleción en el cromosoma paterno; el segundo es una «disomía materna» en la que ambos cromosomas proceden de la madre; el tercero y menos frecuente es una mutación en la porción crítica del cromosoma de origen paterno. La determinación de si el cromosoma 15 del paciente tiene o no un origen paterno está facilitada por el hecho de que el patrón de metilación del cromosoma 15 paterno es diferente del patrón de metilación del cromosoma de origen materno; en consecuencia, si el análisis de metilación indica la ausencia del material procedente del padre, entonces el diagnóstico es correcto.

Hay poca información sobre la neuropatología de este síndrome: en un estudio se observó una disminución en el número de neuronas de los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de la obesidad se expone en el capítulo correspondiente a la misma, así como el del retraso mental.

TRATAMIENTO

El tratamiento nutricional temprano es esencial; en algunos casos puede ser necesario internar al paciente en alguna institución para restringir su acceso a los alimentos.

Las inyecciones de hormona de crecimiento pueden inducir un aumento de la actividad física y un incremento de la masa corporal magra. En un ensayo clínico con control doble ciego, la fenfluramina redujo la hiperfagia y la agresividad, mientras que en un estudio con diseño abierto la risperidona (administrada a una dosis media de aproximadamente 1,5 mg/día) causó los mismos efectos.

La mayor parte de los casos tiene un origen esporádico; tal como se ha señalado, en la mayoría de los pacientes la enfermedad se debe a una microdeleción en el cromosoma paterno o a una disomía uniparental materna. Ninguno de estos fenómenos es hereditario.

BIBLIOGRAFÍA

- Boer H, Holland A, Whittington J, et al. Psychotic illness in people with Prader-Willi syndrome due to chromosome 15 maternal uniparental disomy. *Lancet* 2002;359:135-136.
- Butler JV, Whittington JE, Holland AJ, et al. Prevalence of, and risk factors for, physical ill-health in people with Prader-Willi syndrome: a population-based study. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2002;44:248-255.
- Bye AM, Vines R, Fronzek K. The obesity hypoventilation syndrome and the Prader-Willi syndrome. *Australian Paediatric Journal* 1983;19:251-255.
- Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, et al. Benefits of long-term GH therapy in Prader-Willi syndrome: a 4-year study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002;87:1581-1585.
- Clarke DJ, Boer H, Whittington J, et al. Prader-Willi syndrome, compulsive and ritualistic behaviors: the first population-based survey. *The British Journal of Psychiatry* 2002;180:358-362.
- Clift S, Dahlitz M, Parkes JD. Sleep apnoea in the Prader-Willi syndrome. *Journal of Sleep Research* 1994;3:121-126.
- Durst R, Rubin-Jabotinsky K, Raskin S, et al. Risperidone in treating behavioral disturbances of Prader-Willi syndrome. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2000;102:461-465.
- Fridman C, Varela MC, Kod F, et al. Prader-Willi syndrome: genetic tests and clinical findings. *Genetic Testing* 2000;4:387-392.
- Greenswag LR. Adults with Prader-Willi syndrome: a survey of 232 cases. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1987;29:145-152.
- Hellings JA, Warnock JK. Self-injurious behavior and serotonin in Prader-Willi syndrome. *Psychopharmacology Bulletin* 1994;30:245-250.
- Manni R, Politini L, Nobili L, et al. Hypersomnia in the Prader-Willi syndrome: clinical-electrophysiological features and underlying factors. *Clinical Neurophysiology* 2001;112:800-805.
- Selikowitz M, Sunman J, Pendergast A, et al. Fenfluramine in Prader-Willi syndrome: a double blind, placebo controlled trial. *Archives of Disease in Childhood* 1990;65:112-114.
- Symons FJ, Butler MG, Sanders MD, et al. Self-injurious behavior and Prader-Willi syndrome: behavioral forms and body locations. *American Journal of Mental Retardation* 1999;104:260-269.

12 Síndrome de Lesch-Nyhan

El síndrome de Lesch-Nyhan es un trastorno hereditario recesivo ligado al cromosoma X muy infrecuente y asociado con una deficiencia casi completa de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa. Clínicamente, los pacientes presentan coreoatetosis, espasticidad, signos intensos de automutilación y grados variables de retraso mental.

INICIO

Los movimientos involuntarios anómalos se suelen observar durante el primer año de vida.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Aunque antes se consideraba que el retraso mental era de un grado al menos leve o moderado, las puntuaciones del CI son en ocasiones falsamente bajas debido al importante trastorno de los movimientos, de manera que algunos de estos niños pueden tener una inteligencia casi normal y ser muy conscientes de su terrible situación.

Hacia el final del primer año de vida, la coreoatetosis se vuelve evidente. También se pueden observar disartria y distonía. Algunos niños muestran además espasticidad, con marcha en tijera e hiperreflexia. Un pequeño porcentaje sufre convulsiones y otro pequeño grupo muestra anemia megaloblástica.

Los signos característicos de automutilación aparecen generalmente durante la niñez, después del tercer año de vida. A pesar de tener una sensibilidad normal al dolor, estos pacientes se muerden repetidamente los labios, la lengua, la mucosa yugal y los dedos. En los casos extremos, se arrancan literalmente los dedos y los labios con los dientes. En la figura 12-1 se muestran dos de estos pacientes.

Las concentraciones séricas de ácido úrico están elevadas casi siempre y estos pacientes pueden presentar gota tofácea y nefropatía por gota durante la adolescencia.

El diagnóstico se confirma por la observación de una disminución muy importante en la actividad de la hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa en los eritrocitos, la raíz del pelo o los fibroblastos cutáneos en cultivo, o bien mediante análisis con PCR.

CURSO CLÍNICO

La mayoría de los pacientes fallece debido a infecciones o a insuficiencia renal en la adolescencia o en los primeros años de su vida adulta.

COMPLICACIONES

En casi todos los casos es necesario internar a estos pacientes en alguna institución.

ETIOLOGÍA

La ausencia casi completa de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HPRT) es secundaria a alguna de las más de 100 mutaciones conocidas en el gen que codifica esta enzima, que se localiza en el cromosoma X. Aunque el trastorno resultante en el metabolismo de las purinas da lugar a una producción excesiva de ácido úrico, la hiperuricemia resultante es aparentemente un epifenómeno y no está relacionada de manera causal con la disfunción del sistema nervioso central.

Los estudios mediante tomografía con emisión de positrones (PET, positron-emission tomography) han demostrado una disminución de la actividad dopaminérgica en la corteza frontal, el estriado y el tegmento mesencefálico, mientras que con la RM se ha detec-



FIG. 12-1. Autoamputación de los labios en el síndrome de Lesch-Nyhan. (De Goodman RM, Gorlin RJ. *Atlas of the face in genetic disorders*, St. Louis, 1977, Mosby.)

tado una atrofia del núcleo caudado. Hay otros datos de alteración de la actividad dopaminérgica en el líquido cefalorraquídeo (LCR), en el que se observan niveles reducidos de ácido homovanílico (AHV); en un estudio de autopsia se demostró la disminución de la concentración de dopamina en el núcleo caudado.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Muchos pacientes que presentan otras formas de retraso mental también se muerden a sí mismos, tal como se ha señalado en el capítulo correspondiente. Sin embargo, el grado de automutilación que se observa en estos otros casos de retraso mental es mucho menor que el que acompaña al síndrome de Lesch-Nyhan.

TRATAMIENTO

Al anticiparse a la nefropatía gotosa, la administración de alopurinol puede prolongar la vida del paciente, pero no influye en los síntomas del sistema nervioso central.

A menudo son necesarias medidas de restricción para proteger los dedos de las manos. Un aspecto interesante es que estos pacientes suelen mostrar un gran alivio cuando se les aplican medidas de restricción, como si fueran incapaces de dejar de morderse aunque quisieran hacerlo. Los protectores de boca o de labios, así como las mascarillas faciales, pueden reducir la lesión de los labios, aunque en algunos casos es necesario extraer los dientes para proteger los labios. Los antipsicóticos como flufenazina, haloperidol o risperidona pueden reducir la coreoatetosis y la automutilación; se han publicado casos de disminución de la automutilación con carbamazepina y gabapentina. El 5-hidroxitriptófano por vía oral reduce la coreoatetosis, pero no modifica la automutilación.

La investigación actual está centrada en la terapia de sustitución genética. Hoy en día, es posible el diagnóstico prenatal mediante la amniocentesis con estudio de los fibroblastos en cultivo.

BIBLIOGRAFÍA

- Allen SM, Rice SN. Risperidone antagonism of self-mutilation in a Lesch-Nyhan patient. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry* 1996;20:793-800.
- Christie R, Bay C, Kaufman IA. Lesch-Nyhan disease: clinical experience with nineteen patients. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1982;24:293-306.
- Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, et al. Presynaptic dopaminergic deficits in Lesch-Nyhan disease. *The New England Journal of Medicine* 1996;334:1568-1572.
- Frith CD, Johnston EC, Joseph MH, et al. Double-blind trial of 5-hydroxytryptophan in a case of Lesch-Nyhan syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1976;39:656-662.
- Harris JC, Lee RR, Jinnah HA, et al. Craniocerebral magnetic resonance imaging measurement and findings in Lesch-Nyhan syndrome. *Archives of Neurology* 1998;55:547-553.
- Jankovic J, Caskey TC, Stout JT, et al. Lesch-Nyhan syndrome: a study of motor behavior and cerebrospinal fluid neurotransmitters. *Annals of Neurology* 1988;23:466-469.
- Lesch M, Nyhan WL. A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. *The American Journal of Medicine* 1964;36:561-570.
- McManaman J, Tam DA. Gabapentin for self-injurious behavior in Lesch-Nyhan syndrome. *Pediatric Neurology* 1999;20:381-382.
- Mizuno T. Long-term follow-up of ten patients with Lesch-Nyhan syndrome. *Neuropediatrics* 1986;17:158-161.
- Roach ES, Delgado M, Anderson L, et al. Carbamazepine trial for Lesch-Nyhan self-mutilation. *Journal of Child Neurology* 1996;11:476-478.
- Saito Y, Ito M, Hanaoka S, et al. Dopamine receptor up-regulation in Lesch-Nyhan syndrome: a post-mortem study. *Neuropediatrics* 1999;30:66-71.
- Wong DF, Harris JC, Naidu S, et al. Dopamine transporters are markedly reduced in Lesch-Nyhan disease in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1996;93:5539-5543.

■ TABLA 13-1. Discapacidades del desarrollo

DSM-IV	Términos equivalentes
Trastornos de la comunicación	
Trastorno del lenguaje expresivo	Disfasia del desarrollo
Trastorno mixto del lenguaje receptivo-expresivo	Disfasia del desarrollo
Trastorno del lenguaje	
Trastorno fonológico	Trastorno de disarticulación de la palabra
Trastornos del aprendizaje	
Trastorno de la lectura	Dislexia del desarrollo
Trastorno del cálculo	Discalculia del desarrollo
Trastorno de la expresión escrita	Disgrafía del desarrollo
Trastorno de las habilidades motoras	
Trastorno del desarrollo de la coordinación	Torpeza del desarrollo

que sus compañeros. Así, en general, la disfasia del desarrollo o disfasia receptiva es la que comienza a una edad más temprana, y en ocasiones se hace aparente hacia los 2 años de edad. En el otro extremo, la disgrafía del desarrollo es la que empieza de manera más tardía, y en ocasiones no se demuestra hasta los 10 años, en un momento en el que la mayor parte de los niños (al menos en nuestra cultura) ya es capaz de escribir razonablemente bien.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las descripciones individuales de cada forma de discapacidad se presentan en los capítulos respectivos; un aspecto importante es que, aunque una discapacidad del desarrollo puede aparecer aislada, lo más frecuente es que el paciente que la sufre tenga un trastorno mixto con dos o más discapacidades simultáneas. En concreto, la dislexia se suele acompañar de disgrafía y discalculia, y no es frecuente observar la disgrafía o la discalculia como trastornos aislados. Además, aunque los cuadros de torpeza pueden aparecer de forma aislada, a menudo se asocian con un trastorno de la articulación de la palabra o disfasia.

La hiperactividad se puede asociar con discapacidades del desarrollo, en especial con dislexia, disfasia, discalculia o torpeza del desarrollo.

CURSO CLÍNICO

En la evolución natural de los acontecimientos, la mayoría de los niños afectados muestran una remisión al menos parcial de sus síntomas. El grado y el momento de la remisión son variables. Por una parte, los niños con trastorno fonológico del desarrollo mejoran sustancialmente antes de la adolescencia; por otra parte, la disfasia del desarrollo suele mantenerse durante toda la vida.

COMPLICACIONES

Además de su propio sentido de vergüenza y de culpa, los niños son a menudo objeto de ridículo y humillación. Es frecuente el fracaso escolar. Actualmente se está debatiendo si la presencia de discapacidades del desarrollo predispone a la aparición de un trastorno del comportamiento y, finalmente, a la de un trastorno antisocial de la personalidad.

ETIOLOGÍA

Con excepción de la torpeza, todas estas formas de discapacidad del desarrollo presentan un carácter familiar. En el caso de la disfasia y la dislexia del desarrollo, se han observado alteraciones neuropatológicas muy sugestivas de disgenesia de maduración de la corteza cerebral.

En los casos en los que un niño presenta más de una forma de discapacidad del desarrollo, ambos trastornos pueden ser independientes o bien uno de ellos puede ser secundario al otro. Este fenómeno secundario se observa quizá con mayor claridad en los niños con disfasia receptiva del desarrollo y con dislexia o disgrafía. El niño que carece de la capacidad para entender lo que se le dice muestra una discapacidad en el aprendizaje para leer y escribir.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La ceguera y la sordera congénitas o de inicio temprano hacen que a menudo el niño sufra una discapacidad; no obstante, estos trastornos se suelen descartar fácilmente.

En el retraso mental, las habilidades del niño están muy por detrás de las de sus compañeros de clase. Sin embargo, en ocasiones el niño muestra habilidades inferiores en comparación con otros niños que también tienen retraso mental, en cuyo caso se debe establecer el diagnóstico tanto de retraso mental como de discapacidad del desarrollo.

Los niños con autismo, tanto si presentan retraso mental como si no, muestran un desarrollo muy desigual. No obstante, al contrario de lo que ocurre en el retraso mental, esta desigualdad (que es universal en el autismo) no indica la existencia de una discapacidad del desarrollo como trastorno específico. En conjunto, el niño autista se diferencia del niño con discapacidad del desarrollo por su indiferencia hacia el contacto humano o por su evitación activa del mismo.

En los casos infrecuentes de esquizofrenia de inicio en la primera niñez, el niño no desarrolla algunas habilidades. Sin embargo, en este caso se pueden observar las peculiaridades y comportamientos extraños de los pacientes con esquizofrenia, que no existen en los cuadros de discapacidad del desarrollo.

La privación o carencia de formación educativa puede hacer que el niño sea incapaz de leer, escribir o efectuar operaciones aritméticas; en los casos más extremos, llega a ser incapaz de hablar o de comprender lo que se le dice. No obstante, si a estos niños se les da la oportunidad de aprender y se deja a su profesor una cierta capacidad de maniobra, adquieren rápidamente las habilidades. En cambio, los niños con discapacidad del desarrollo muestran una adquisición lenta de las mismas.

Los niños con hiperactividad no suelen presentar progresos satisfactorios en el aprendizaje de la lectura, la escritura mide las operaciones aritméticas. Sin embargo, en este caso el bajo rendimiento es secundario a la incapacidad del niño de permanecer sentado y prestar atención en clase. Una vez que se trata adecuadamente la hiperactividad, estos niños realizan por lo general un progreso rápido en sus habilidades.

Los defectos de tipo adquirido no se deben confundir con los cuadros de discapacidad del desarrollo. Cualquier niño que pierde una habilidad que ya había conseguido (p. ej., la lectura) debe ser evaluado con detalle para descartar trastornos como la depresión, la esquizofrenia o diversos cuadros que cursan con demencia, como la adrenoleucodistrofia, la leucodistrofia metacromática y la panencefalitis esclerosante subaguda.

Las consideraciones que se acaban de señalar sobre el diagnóstico diferencial se aplican a todos los cuadros de discapacidad del desarrollo. En los capítulos correspondientes se presentan consideraciones adicionales.

TRATAMIENTO

La formación educativa de carácter terapéutico es esencial y da muy buenos resultados. Con excepción del piracetam (no comercializado en Estados Unidos), en los casos de dislexia del desarrollo los medicamentos no parecen ser útiles.

La información relativa a estos cuadros de discapacidad es muy útil para los padres; muchos de ellos consideran que su hijo es testarudo o perezoso, y su abordaje al problema puede ser mucho más constructivo cuando se dan cuenta de la naturaleza de la discapacidad.

La psicoterapia puede ser útil en los casos en los que el niño muestra una actitud de retraimiento o de rebeldía hacia el trabajo escolar o hacia el juego con los compañeros, en el intento de evitar la vergüenza.

En los casos en los que toda la familia está afectada por la discapacidad del niño, las sesiones de orientación familiar también pueden ser muy útiles.

Muchas de las complicaciones asociadas con estos cuadros de discapacidad del desarrollo se pueden prevenir mediante la detección temprana de los pacientes en el colegio y la intervención terapéutica a tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

- Anonymous. Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with language and learning disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1998;37(Suppl 10):46-62.
- Beitchman JH, Young AR. Learning disorders with a special emphasis on reading disorders: a review of the past 10 years. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1997;36:1020-1032.
- Sonnander K. Early identification of children with developmental disabilities. *Acta Paediatrica Scandinavica* 2000;89(Suppl):17-23.

Los niños con disfasia mixta receptiva-expresiva suelen tener un pronóstico malo en los casos en los que la evolución es la habitual. Aunque algunos pacientes con afectación leve pueden llegar a entender en grado suficiente lo que se les dice como para alcanzar un desarrollo razonablemente adecuado, los que presentan una afectación más grave pueden no llegar a comprender nunca lo que se les dice, ni a hablar.

El pronóstico de los niños con disfasia expresiva aislada es mejor. Muchos de ellos adquieren un lenguaje útil durante los años de colegio, y en muchos casos presentan un habla generalmente normal desde la adolescencia temprana.

COMPLICACIONES

La disfasia del desarrollo puede ser extremadamente discapacitante. Al ser incapaces de comunicarse de forma adecuada, estos niños tienen una capacidad menor para progresar, tanto social como académicamente.

ETIOLOGÍA

La disfasia del desarrollo suele ser un cuadro familiar. Además, entre los parientes en primer grado de los niños con disfasia del desarrollo se observa una incidencia mayor de la esperada de dislexia, disgrafía y trastorno fonológico.

En el estudio de autopsia efectuado a uno de estos pacientes se demostró una asimetría del plano temporal con displasia cortical focal en la superficie inferior de la circunvolución frontal izquierda, lo que indica un trastorno de la migración neuronal. Los estudios con electroencefalograma (EEG) del sueño han demostrado una actividad paroxística superior a la normal, lo que, de nuevo, es congruente con la existencia de una displasia cortical.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Por supuesto, la sordera puede parecerse a la disfasia del desarrollo; no obstante, a diferencia del niño con disfasia, el niño sordo no responde al sonido de la voz.

El mutismo selectivo se diferencia por su edad más avanzada de inicio y porque el paciente se puede comunicar con las personas que él mismo elige.

Los cuadros de privación grave pueden hacer que el niño no presente exposición al lenguaje y, por tanto, que sea incapaz de comprender y de hablar. Sin embargo, una vez que estos niños llegan a confiar en determinadas personas suelen adquirir de manera muy rápida el lenguaje. De la misma manera, los niños pequeños cuyos hermanos mayores «hablan todo por ellos» pueden presentar un cuadro similar al de la disfasia, pero estos niños empiezan a hablar rápidamente cuando se encuentran en una situación en la que nadie habla por ellos y en la que sus deseos no son cumplidos si no participan en la conversación.

Los niños autistas son a menudo inaccesibles para las personas que les hablan. Además, su propio lenguaje es a menudo idiosincrásico, y algunos pueden mostrar mutismo. Sin embargo, al contrario de lo que ocurre con los niños que presentan disfasia, los autistas tienen un distanciamiento emocional importante. El niño con disfasia presenta una actitud relativamente normal en cuanto a las manifestaciones de afecto, mientras que el niño autista se mantiene distante.

El retraso mental implica siempre déficit del lenguaje; sin embargo, estos pacientes son incapaces de aprender de ninguna forma. Por

el contrario, el niño con disfasia puede entender conceptos visuales o espaciales complejos.

En los casos extraordinariamente infrecuentes de esquizofrenia de inicio durante la primera niñez, los pacientes presentan trastorno del lenguaje. No obstante, a diferencia de lo que ocurre en la disfasia, en estos casos el paciente muestra un lenguaje y un comportamiento de carácter extraño.

Los niños con cuadros graves de trastorno fonológico del desarrollo también pueden presentar un lenguaje casi ininteligible, similar al de la disfasia expresiva del desarrollo. No obstante, el estudio detallado pone en evidencia una sintaxis normal que no se observa en los casos graves de disfasia expresiva.

Diversos tumores, cuadros de encefalitis y traumatismos pueden causar una disfasia que se diferencia de la del desarrollo por la presencia de signos focales o convulsiones asociados: una causa muy importante de afasia adquirida en los niños es el síndrome de Landau-Kleffner, caracterizado por un cuadro de convulsiones y afasia con deterioro progresivo.

TRATAMIENTO

Los programas educativos de carácter terapéutico son clave y a menudo muy útiles. A los niños con disfasia receptiva se les puede enseñar la lectura de los labios.

Algunos autores recomiendan el uso de fármacos antiepilépticos, como valproato, en los casos con actividad electroencefalográfica paroxística; sin embargo, no se ha demostrado de manera concluyente que este tratamiento resulte útil.

BIBLIOGRAFÍA

- Bartak L, Rutter M, Cox A. A comparative study of infantile autism and specific developmental receptive language disorder: I. the children. *The British Journal of Psychiatry* 1975;126:127-145.
- Beitchman JH, Wilson B, Johnson CJ, et al. Fourteen-year follow-up of speech/language impaired and control children: psychiatric outcome. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2001;40:75-82.
- Billard C, Toutain A, Loisel ML, et al. Genetic basis of developmental dysphasia. Report of eleven familial cases in six families. *Genetic Counseling* 1994;5:23-33.
- Caulfield MB, Fischel JE, DeBaryshe BD, et al. Behavioral correlates of developmental language disorder. *Journal of Abnormal Child Psychology* 1989;17:187-201.
- Cohen D, Caparulo B, Shaywitz B. Primary childhood aphasia and childhood autism: clinical, biological, and conceptual observations. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1976;4:604-645.
- Cohen D, Campbell R, Yaghai F. Neuropathological abnormalities in developmental dysphasia. *Annals of Neurology* 1984;25:567-570.
- Duvelleroy-Hommet C, Billard C, Lucas B, et al. Sleep EEG and developmental dysphasia: lack of a consistent relationship with paroxysmal EEG activity during sleep. *Neuropediatrics* 1995;26:14-18.
- Karlin IW. Congenital verbal auditory agnosia. *Pediatrics* 1951;7:60-68.
- Paul R, Cohen DJ, Caparulo BK. A longitudinal study of patients with severe developmental disorders of language learning. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1983;22:525-534.
- Picard A, Cheliout Heraut F, Bouskraoui M, et al. Sleep EEG and developmental dysphasia. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1998;40:595-599.

Trastorno de disarticulación de la palabra del desarrollo (trastorno fonológico, DSM-IV-TR #315.39)

El trastorno de disarticulación de la palabra del desarrollo, también denominado disarticulación de la palabra del desarrollo o, recientemente, trastorno fonológico, se caracteriza por la dificultad en la pronunciación. El niño puede cecear y en ocasiones su habla puede tener características similares a la de un niño pequeño.

Hasta el 3% de los niños menores de 8 años muestra un cierto grado de disarticulación de la palabra del desarrollo. Aunque la proporción entre niños y niñas no ha sido claramente definida, la impresión clínica es que es más frecuente en los primeros.

INICIO

El trastorno de disarticulación de la palabra del desarrollo se suele hacer evidente entre los 3 y los 6 años de edad, a medida que es cada vez más aparente la diferencia entre el habla del paciente y el habla cada vez mejor articulada de los niños de su edad.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A menudo, estos niños tienen dificultades para pronunciar las consonantes. En vez de decir «conmigo» pueden decir «comigo»; otros ejemplos son los de sustituir «juguete» por «jubete», «comer» por «omer» o «adiós» por «dadiós». A veces pueden mostrar un ceceo evidente. El habla puede ser lenta y en ocasiones tiene lugar con grandes dificultades. El niño sabe con precisión qué es lo que quiere decir y cuando las personas que le rodean no le entienden puede presentar frustración o quizá se puede enfurecer con las personas que no le entienden.

Los casos más leves son pasados por alto en ocasiones. Quizá al niño sólo se le reprocha ligeramente hablar como si fuera un «bebé». Sin embargo, en los casos más graves el habla es casi ininteligible excepto para las personas que viven con el niño.

El trastorno de disarticulación de la palabra del desarrollo se puede asociar a trastorno de torpeza del desarrollo.

EVOLUCIÓN

En la mayor parte de los casos, el trastorno de disarticulación de la palabra del desarrollo presenta remisión antes de los 8 años de edad; los pacientes que siguen mostrando síntomas mucho más allá de esta edad pueden presentar una mejoría gradual a lo largo de muchos años, aunque en estos casos la evolución suele ser crónica.

COMPLICACIONES

Estos niños pueden ser ridiculizados por sus compañeros y reprendidos por padres que desconocen el problema. Cuando la disarticulación de la palabra es tan intensa como para que el habla sea ininteligible, los progresos académicos y sociales pueden ser muy difíciles.

ETIOLOGÍA

El trastorno de disarticulación de la palabra del desarrollo es más frecuente entre los familiares biológicos de primer grado de los pacientes, en relación con lo que se podría esperar por azar.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los niños con sordera no pueden controlar su articulación de la palabra y pueden presentar numerosos errores en la misma.

Algunos dialectos favorecen lo que para la cultura general parece representar un defecto en la articulación de la palabra. En este caso, los niños a los que se enseña este tipo de dialectos pueden aprender fácilmente la lengua materna, a diferencia de los niños con trastorno de disarticulación de la palabra del desarrollo que, a pesar de los esfuerzos realizados, sólo muestran una mejoría lenta. La maloclusión dental y la hendidura palatina pueden causar un problema de disarticulación de la palabra; sin embargo, estos defectos anatómicos suelen ser aparentes.

Los niños con parálisis cerebral también pueden mostrar habla disarticulada. Los signos y síntomas típicos de la parálisis, tanto la hemiplejía como la distonía, facilitan el establecimiento del diagnóstico.

Los niños con retraso mental pueden presentar un habla disarticulada pero, al contrario de lo que ocurre en el trastorno de disarticulación de la palabra del desarrollo, estos pacientes muestran además una reducción global en sus distintas capacidades.

Los niños autistas también pueden presentar un habla disarticulada. En este caso, al contrario de lo que ocurre en el trastorno de disarticulación de la palabra del desarrollo, se observa el cuadro típico de indiferencia o rechazo de la gente.

En los casos graves de trastorno de disarticulación de la palabra del desarrollo puede haber dificultades para diferenciar este proceso de la disfasia expresiva del desarrollo. En ambos procesos, el habla puede ser casi ininteligible. Sin embargo, tal como ya se ha señalado en la sección correspondiente a la disfasia, el aspecto diferencial es la presencia o ausencia de sintaxis. Los pacientes con trastorno de disarticulación de la palabra del desarrollo presentan una sintaxis normal mientras que los que sufren disfasia expresiva tienen una sintaxis deficiente.

TRATAMIENTO

El tratamiento fonológico es muy eficaz. La participación de los padres puede ser especialmente útil mediante el modelado persistente del habla del niño, corrigiendo su pronunciación y advirtiéndole cariñosamente de sus errores.

BIBLIOGRAFÍA

- Almost D, Rosenbaum P. Effectiveness of speech intervention for phonological disorders: a randomized controlled trial. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1998;40:319-325.
- Berthal J, Bankson N. *Articulation and phonological disorders*, ed 4. Englewood Cliffs, 1998, Prentice Hall.
- Felsenfeld S, Broen PA, McGue M. A 28-year follow-up of adults with a history of moderate phonological disorder: linguistic and personality results. *Journal of Speech and Hearing Research* 1992;35:1114-1125.
- Felsenfeld S, Broen PA, McGue M. A 28-year follow-up of adults with a history of moderate phonological disorder: educational and occupational results. *Journal of Speech and Hearing Research* 1994;37:1341-1353.
- Mowrer DE, Wahl P, Doolan SJ. Effect of lisping on audience evaluation of male speakers. *Journal of Speech and Hearing Disorders* 1978;43:140-148.

16 Dislexia del desarrollo (trastorno de la lectura, DSM-IV-TR #315.00)

Los niños con dislexia del desarrollo pueden comprender el lenguaje hablado pero tienen grandes dificultades para el aprendizaje de la lectura. También presentan dificultades para deletrear y escribir. Sin embargo, su capacidad de hablar es generalmente normal. Son sinónimos de este trastorno los de ceguera congénita para las palabras y de trastorno de la lectura.

La prevalencia de la dislexia del desarrollo en cualquiera de sus grados en niños de nivel de enseñanza primaria es de alrededor del 4%. Aunque en los primeros estudios se señalaba que este trastorno era aproximadamente cuatro veces más frecuente en los niños que en las niñas, en estudios epidemiológicos más recientes se ha observado sólo un ligero predominio en los niños.

INICIO

La dificultad para el aprendizaje de la lectura se suele poner de manifiesto inicialmente a la edad en la que el niño debería adquirir esta habilidad, es decir, entre los 6 y los 9 años, o bien en el transcurso de los cuatro primeros cursos escolares. En los casos más graves, esta dificultad se reconoce antes.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Cuando intentan leer en voz alta, estos niños parecen tropezar con algunas palabras e intentan seguir con las siguientes; en ocasiones pueden leer equivocadamente y dicen una palabra distinta de la que aparece en el texto. Por tanto, el error parece a menudo «comprensible» en cierta medida; algunas letras de las palabras o de la página pueden quedar omitidas o son reconocidas como una letra distinta. En una inspección más detallada, se observa inversión de algunas letras, como la «d» por la «b», y en ocasiones se invierte toda la palabra, como «las» por «sal». La comprensión de la lectura también suele ser limitada; tras completar de manera vacilante la lectura de una frase, el niño puede no ser capaz de explicarla en sus propias palabras. Por el contrario, si se le lee la frase en voz alta, el niño puede repetirla sin dificultad.

Estos problemas peculiares con la lectura se observan a menudo también con la escritura, tanto con la espontánea como con la dictada. El niño puede escribir «los» cuando lo que quiere escribir es «sol»; invierte el orden de las letras. En ocasiones puede invertir frases enteras y escribir de derecha a izquierda. Es interesante el hecho de que incluso con estos errores tan importantes, cuando se le pregunta al niño si no ha observado que algo va mal con su escritura, la respuesta más frecuente es «no».

Al intentar leer, estos niños suelen mostrar una gran frustración, e incluso irritabilidad. En otros casos, pueden desarrollar estrategias para disfrazar su dificultad con la lectura, tal como la memorización de lo que ha de ser leído antes de la clase.

La dislexia del desarrollo se suele asociar con hiperactividad, disgrafía del desarrollo y discalculia del desarrollo.

CURSO CLÍNICO

La mayoría de los pacientes presentan algún tipo de dificultad con la lectura a lo largo de toda su vida. Sin embargo, con el tiempo y la

práctica, casi todos llegan a leer razonablemente bien. Evolucionan mejor los que tienen un mayor cociente intelectual (CI).

COMPLICACIONES

Avergonzados por sus dificultades, estos niños pueden intentar eludir las humillaciones rechazando leer en clase o incluso acudir a las clases. Así, al apartarse del contexto escolar pueden sufrir otros problemas sobreañadidos.

No hay acuerdo acerca de si el niño con dislexia tiene más posibilidades de desarrollar algún trastorno del comportamiento. Indudablemente, en algunos casos el fracaso escolar repetido puede dar lugar a comportamientos alterados, aunque parece que cuando estos niños se crían bien, no tienen más posibilidades de presentar comportamientos de carácter delictivo que los demás niños.

ETIOLOGÍA

La dislexia del desarrollo parece ser un cuadro hereditario. Casi la mitad de los familiares en primer grado de los niños disléxicos presentan también dislexia. Además, mientras que la tasa de concordancia para la dislexia es de aproximadamente el 25% en los gemelos dicigóticos, alcanza casi el 75% en los gemelos monocigóticos. Los estudios de relación genética han aportado pruebas acerca de la existencia de loci en los cromosomas 1, 2, 3, 6 y 15.

En algunos estudios con RM se ha señalado que los pacientes con dislexia del desarrollo muestran una asimetría anómala en los planos temporales, que contrasta con el aumento de tamaño asimétrico normal del plano temporal izquierdo comparado con el derecho; no obstante, este hallazgo no ha sido constante. La PET sugiere una disminución de la actividad metabólica en la zona parietotemporal izquierda. En algunos pocos estudios de autopsia se han demostrado cuadros de ectopia y displasia neuronales. Sin embargo, estas alteraciones no se limitan a la zona parietotemporal izquierda, sino que aparecen diseminadas en toda la corteza. En un estudio de autopsia también se demostró la presencia de alteraciones en las capas magno-celulares de los núcleos geniculados externos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las dificultades para el aprendizaje de la lectura pueden ser secundarias a una ceguera parcial o a una ansiedad excesiva respecto del aprendizaje de cualquier tipo.

Los cuadros de demencia infantil se pueden iniciar coincidiendo con el comienzo de la escolarización elemental, con dificultades para la lectura. Sin embargo, en estos casos la evolución posterior de otros síntomas descarta la dislexia.

TRATAMIENTO

Los programas educativos de carácter terapéutico centrados de manera específica en la lectura suelen ser espectacularmente eficaces. Los casos más leves pueden mejorar hasta el punto de que la lectura llega a ser casi completamente normal. El piracetam (no comercializado en Estados Unidos) también mejora la lectura y la comprensión.

Otras medidas, como los agentes antivertiginosos, las dietas de eliminación y otros tipos de dieta, así como los tratamientos con megadosis de vitaminas han sido aplicadas sin resultados constantes.

BIBLIOGRAFÍA

- Galaburda AM, Sherman GF, Rosen GD, et al. Developmental dyslexia: four consecutive patients with cortical abnormalities. *Annals of Neurology* 1985;18:222-233.
- Grigorenko EL, Wood FB, Meyer MS, et al. Linkage studies suggest a possible locus for developmental dyslexia on chromosome 1p. *American Journal of Medical Genetics* 2001;105:120-129.
- Habib M. The neurological basis of developmental dyslexia: an overview and working hypothesis. *Brain* 2000;123:2372-2399.
- Humphreys P, Kaufmann WE, Galaburda AM. Developmental dyslexia in women: neuropathological findings in three patients. *Annals of Neurology* 1990;28:727-738.

- Hynd GW, Semrud-Clikeman M, Lorys AR, et al. Brain morphology in developmental dyslexia and attention deficit/hyperactivity. *Archives of Neurology* 1990;47:919-926.
- Livingstone MS, Rosen GD, Drislane FW, et al. Physiological and anatomical evidence for a magnocellular defect in developmental dyslexia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1991;88:7943-7947.
- Nodola-Hemmi J, Myllyluoma B, Haltia T, et al. A dominant gene for developmental dyslexia on chromosome 3. *Journal of Medical Genetics* 2001;38:658-664.
- Orton ST. Word blindness in school children. *Archives of Neurology and Psychiatry* 1925;14:581-615.
- Rumsey JM, Donohue BC, Brady DR, et al. A magnetic resonance imaging study of planum temporale asymmetry in men with developmental dyslexia. *Brain and Language* 1999;70:187-204.
- Wilsner CR, Bennett D, Chase CH, et al. Piracetam and dyslexia: effects on reading tests. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1987;7:230-237.

17 Disgrafía del desarrollo (trastorno de la expresión escrita, DSM-IV-TR #315.2)

Los niños con disgrafía del desarrollo, también denominada trastorno de la expresión escrita, pueden comprender lo que se les dice, y hablar y leer claramente, pero tienen dificultades para el aprendizaje de la escritura. El defecto no está relacionado con la escritura manual ni con el dominio del bolígrafo sino con los signos de puntuación, el deletreo de las palabras y la construcción global de las frases y oraciones.

Aunque se desconoce la prevalencia de la disgrafía del desarrollo, la impresión clínica existente es la de que se trata de un trastorno frecuente. De la misma manera, a pesar de que no se conoce su distribución en los dos sexos, parece ser más frecuente en los varones.

INICIO

La dificultad para el aprendizaje de la escritura se suele detectar entre los 7 y los 10 años, por lo general en los niños que estudian tercer o cuarto curso, en la época en la que la mayoría de los estudiantes aprende a dominar esta habilidad.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los niños con disgrafía del desarrollo suelen deletrear mal; sin embargo, dado que la palabra escrita se suele deletrear de manera fonética, generalmente se puede entender lo que quiere escribir el niño. Las frases escritas suelen ser cortas y carecen de reglas gramaticales y sintácticas; se pueden omitir palabras completas. Los párrafos son cortos y mal organizados. Las frases suelen tener el estilo de «continuar sea como sea», y a menudo tienen un carácter «telegráfico».

Aunque por la expresión verbal de estos niños sabemos que son claramente capaces de un razonamiento complejo y en ocasiones sofisticado, lo que escriben no refleja este hecho.

La dislexia del desarrollo se asocia a menudo con la disgrafía del desarrollo. El paciente puede tener dificultades o no con el manejo de los instrumentos de escritura (bolígrafo, etc.); a menudo, la escritura manual en sí misma oculta lo que realmente escribe el niño.

CURSO CLÍNICO

Se desconoce la evolución de la disgrafía del desarrollo. La impresión clínica es la de que, aunque disminuye su intensidad a lo largo de los años, suele tratarse de un cuadro crónico.

COMPLICACIONES

Una vez informados de su déficit por los padres o los profesores y los compañeros, estos niños pueden presentar temor a escribir. Así, para evitar las reprimendas o el ridículo, pueden rechazar escribir por completo.

ETIOLOGÍA

La disgrafía parece ser más frecuente en los parientes biológicos en primer grado de los pacientes. Además, entre estos familiares también hay una incidencia mayor de dislexia, discalculia y disfasia del desarrollo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los niños con torpeza del desarrollo o que simplemente son poco hábiles con la escritura manual pueden escribir de manera tal que resulta difícil leer lo que han escrito. Sin embargo, en el estudio de estos casos se demuestra que los niños construyen bien las frases y los párrafos, utilizan de manera adecuada los signos de puntuación y deletrean de forma correcta; su problema es únicamente el de la habilidad para escribir.

TRATAMIENTO

Los programas educativos con orientación terapéutica dirigidos específicamente hacia la escritura suelen ser eficaces para aliviar la disgrafía.

BIBLIOGRAFÍA

- Deuel RK. Developmental dysgraphia and motor skills disorders. *Journal of Child Neurology* 1995;10(Suppl 1):6-8.
- Gubbay SS, de Klerk NH. A study and review of developmental dysgraphia in relation to acquired dysgraphia. *Brain & Development* 1995;17:1-8.
- Houck C, Billingsley B. Written expression of students with and without learning disabilities: differences across the grades. *Journal of Learning Disabilities* 1989;22:561-567.
- Myklebust H. *Developmental Disorders of Written Language*. New York, 1973, Grune and Stratton.
- Newcomer PL, Barenbaum EM. The written composing ability of children with learning disabilities: a review of the literature from 1980 to 1990. *Journal of Learning Disabilities* 1991;24:578-593.
- Temple CM. Developmental dysgraphias. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology* 1986;38:77-110.

19 Torpeza del desarrollo (trastorno del desarrollo de la coordinación, DSM-IV-TR #315.4)

La torpeza del desarrollo hace que el niño sea incapaz de moverse con precisión, destreza y gracia. Ridiculizados y humillados por sus compañeros, adeptos a los «movimientos elegantes», estos niños pueden restringir sus actividades a la imaginación y a la conversación. Hay numerosos sinónimos para la torpeza del desarrollo: apraxia del desarrollo, trastorno del desarrollo de la coordinación, síndrome del niño torpe y torpeza congénita.

La torpeza del desarrollo puede afectar hasta el 6% de los niños en edad escolar primaria; aunque en la mayor parte de los estudios se han observado más casos en el sexo masculino, en estudios recientes se ha señalado que este resultado podría ser un sesgo de referencia y que la proporción real entre niños y niñas podría ser cercana a 1.

INICIO

En los casos graves, esta torpeza de los movimientos puede evidenciarse en los niños de 2 a 3 años que tropiezan repetidamente cuando intentan correr. En los casos menos graves, puede no ser aparente hasta los 5 o 6 años, cuando el niño falla al vestirse o al abrocharse los botones.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A medida que crece, el niño muestra un cambio en sus intereses y habilidades, de manera que la torpeza se manifiesta de diversas formas. Los lactantes pueden tener dificultades para sentarse o para gatear; los niños que ya caminan tropiezan a menudo, sobre todo si corren. Los niños en edad preescolar corren y se caen, a menudo de bruces, cuando intentan dar saltos o jugar a «tres en raya». Los niños que se encuentran en la primera edad escolar tienen dificultades para anudarse los cordones, para utilizar la cremallera o para cepillarse los dientes. Los juegos con bloques pueden ser especialmente frustrantes. Los niños más mayores que ya han alcanzado la fase final de la enseñanza primaria son incapaces de ensamblar las pequeñas piezas de los modelos de aviones o de batallas; pueden abandonar estos proyectos o bien romper los modelos en su frustración. Los deportes son contemplados como un escenario para el fracaso: lanzar la pelota a la canasta, jugar al fútbol o al béisbol están simplemente fuera de sus posibilidades. La torpeza también se puede extender a actividades como el control de los instrumentos de escritura (bolígrafo, etc.) y de dibujo.

Además de la torpeza, algunos niños también presentan alteraciones leves en los movimientos que se describen como coreiformes, movimientos en espejo y movimientos falsos o de «rebosamiento».

Aunque la torpeza del desarrollo puede aparecer de manera aislada, los niños que la sufren también suelen presentar disfasia o trastorno fonológico del desarrollo, y hasta la mitad de estos pacientes también tiene trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

CURSO CLÍNICO

La torpeza del desarrollo parece ser un cuadro clínico. Incluso a pesar de que a lo largo de los años la torpeza puede ser menos llamativa, quizá debido a una compensación de la misma o a una remisión

parcial espontánea, los adultos todavía muestran aspectos residuales de su torpeza infantil.

COMPLICACIONES

Estos niños suelen evitar las actividades en las que se hace aparente su torpeza. Pueden rechazar la participación en la clase de gimnasia o en los juegos extraescolares que se realizan en el vecindario. Algunos de ellos, avergonzados de su escritura manual, pueden negarse a realizar las tareas escolares. Sus progresos académicos y sociales se ven así limitados.

ETIOLOGÍA

Se dispone de muy poca información acerca de la etiología de la torpeza del desarrollo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los niños con retraso mental suelen mostrar torpeza y dificultades motoras, aunque también se observa una reducción proporcionada del resto de las habilidades.

La parálisis cerebral puede cursar con dificultades de coordinación motora. Sin embargo, en este caso son evidentes defectos motores adicionales, como hemiplejía o distonía.

La ataxia cerebelosa aguda, la ataxia de Friedreich, los tumores cerebelosos y la ataxia telangiectasia pueden entrar en ocasiones en el diagnóstico diferencial, pero se distinguen por la edad de aparición, por su forma de inicio o por sus características asociadas.

Los niños hiperactivos pueden parecer torpes; sin embargo, en el estudio detallado se observa que las caídas y tropezones que sufren se deben a su hiperactividad e impulsividad globales, más que a una torpeza en sí misma.

TRATAMIENTO

Los programas educativos físicos de carácter terapéutico son habituales en el tratamiento de estos casos; en ocasiones se han propuesto otras posibilidades, con poco apoyo empírico.

BIBLIOGRAFÍA

- Fox AM, Lent B. Clumsy children. Primer on developmental coordination disorder. *Canadian Family Physician* 1996;42:1965-1971.
- Gordon N, McKinley I. *Helping Clumsy Children*. London, 1980, Churchill Livingstone.
- Gubbay SS, Ellis E, Walton JN, et al. Clumsy children. A study of apraxic and agnosic defects in 221 children. *Brain* 1965;88:295-312.
- Kadesjo B, Gillberg C. Developmental coordination disorder in Swedish 7-year-old children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1999;38:820-828.
- Pless M, Carlsson M, Sundelin C, et al. Preschool children with developmental coordination disorder: a short-term follow-up of motor status at seven to eight years of age. *Acta Paediatrica* 2002;91: 521-528.

Rasmussen P, Gillberg C. Natural outcome of ADHD with developmental coordination disorder at age 22 years: a controlled, longitudinal, community-based study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2000;39:1424-1431.

Shaw L, Levine MD, Belfer M. Developmental double jeopardy: a study of clumsiness and self esteem in children with learning problems. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics* 1982;3:191-196.

- Helm NA, Butler RB, Benson DF. Acquired stuttering. *Neurology* 1978; 28:1159-1165.
- Ingham RJ. Brain imaging studies of developmental stuttering. *Journal of Communication Disorders* 2001;34:493-516.
- Kidd KK, Heimbuch RC, Records MA. Vertical transmission of susceptibility to stuttering with sex-modified expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1981;78:606-610.
- Maguire GA, Riley GD, Franklin DL, et al. Risperidone for the treatment of stuttering. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2000;20:479-482.
- Murray TJ, Kelly P, Campbell L, et al. Haloperidol in the treatment of stuttering. *The British Journal of Psychiatry* 1977;130:370-373.
- Shahed J, Jankovic J. Re-emergence of stuttering in parkinson's disease: a hypothesis. *Movement Disorders* 2001;16:114-118.

ejemplo, puede decir «nube, nube, nube» cuando quiere utilizar su tenedor favorito. En los casos más graves, el niño presenta mutismo.

Un síntoma clásico del autismo es la «insistencia o monotonía». El pasillo de la tienda se debe atravesar siempre en la misma dirección y de la misma manera; cuando ve la televisión, los demás se deben sentar siempre en los mismos sitios; las cosas colocadas sobre la mesa nunca se deben cambiar. Cuando se modifican las rutinas, la reacción del niño puede ser verdaderamente catastrófica.

Los niños autistas pueden mostrar indiferencia al dolor. Sin embargo, paradójicamente, su reacción frente a ciertos estímulos inocuos puede ser extrema. Un arañazo o el sonido de un timbre les pueden inducir una ansiedad aterradora.

Además de estos síntomas, aproximadamente las tres cuartas partes de los niños autistas presentan también retraso mental, y entre el 25 y el 33% de estos pacientes también sufren convulsiones.

Además, en casi todos los casos el desarrollo cognoscitivo suele ser irregular, con independencia de su cociente intelectual (CI) total. En los niños con autismo y retraso normal se pueden observar «islas» de funcionalismo normal.

En los casos en los que existe, el retraso mental oscila entre leve y profundo; la mayoría de los pacientes tienen retraso mental moderado. No obstante, con independencia del grado del retraso mental, estos niños muestran todavía el sello inconfundible del autismo.

Las convulsiones no son más frecuentes en los autistas con retraso mental que en los que tienen un CI normal. El inicio de las convulsiones presenta dos períodos de incidencia máxima, el primero en la niñez temprana y el segundo en la adolescencia. En los niños se pueden observar espasmos infantiles, mientras que en los adultos o los adolescentes son más frecuentes las convulsiones parciales complejas o tónicoclónicas generalizadas.

Las «islas» de funcionalismo mejor que presentan los niños autistas con retraso mental pueden ser muy llamativas. Por ejemplo, algunos niños que son incapaces de razonamiento abstracto, realizan unas proezas prodigiosas de memoria. Pueden memorizar programas completos de vuelos de líneas aéreas y recitar un elevado número de páginas de la guía telefónica; otra «isla» común es su capacidad musical. Un niño que era incapaz de hablar pudo interpretar una sinfonía en el piano antes de los 3 años. En épocas anteriores, estos niños se definían como «idiotas sabios» que, aunque es un término poco afortunado, es la impresión que le queda a uno cuando tiene contacto con ellos.

No obstante, las «islas» de funcionalismo superior constituyen la excepción. En su mayor parte, la irregularidad del desarrollo cognoscitivo es menos espectacular. Los niños que son incapaces de sumar o de restar pueden leer razonablemente bien; el niño que no puede hablar es capaz en ocasiones de reparar aparatos pequeños. Por lo general, cuando se realiza un estudio formal del CI se obtienen puntuaciones dispares en las distintas escalas.

A pesar de que las características clínicas expuestas se observan en la parte media de la niñez y son aplicables a la mayoría de los casos, parte de la discusión se refiere también a los pacientes con afectación muy leve, es decir, a los pacientes con síndrome de Asperger. Estos pacientes con afectación leve tienen una inteligencia normal pero con el matiz «de tipo máquina» ya señalado. Al conversar con ellos, parecen no ser conscientes de los aspectos sociales y a menudo desarrollan un lenguaje pedante y excesivamente formal. En conjunto, su comportamiento es excéntrico y sus intereses escasos (aunque perseguidos con intensidad).

CURSO CLÍNICO

Tal como ya se ha señalado, el autismo es una enfermedad que se mantiene durante toda la vida. Sin embargo, su expresión clínica se modifica con el tiempo a medida que el niño crece. Desde el punto de vista del pronóstico, la edad de 5-6 años es una fase crítica en el autismo. La mejora de las habilidades lingüísticas y sociales durante esta época

auspicia un mejor pronóstico. La pubertad, una época difícil para cualquier persona, puede ser especialmente tormentosa en los autistas. Los pacientes pueden presentar una rebeldía tenaz y penetrante; en ocasiones se producen enfrentamientos violentos. Durante la edad adulta suele haber una disminución de los síntomas, que tienden a permanecer estables durante el resto de la vida del paciente.

La evolución final en el adulto es muy variable, aunque generalmente predecible según los antecedentes personales de cada paciente. En algunos pocos casos, los pacientes pueden finalizar incluso una carrera y alcanzar un cierto nivel laboral. Sin embargo, no se suelen casar y a menudo tienen pocos o ningún amigo. Evitan el trabajo que requiere la interacción social; prefieren el trabajo en solitario, especialmente con ordenadores. Además, con independencia de que su evolución puede ser buena, siempre quedan síntomas residuales. El lenguaje puede ser forzado o disprósico, y a menudo tiene una cadencia curiosa. El comportamiento con otras personas es rígido e incómodo, con poco seguimiento de las convenciones sociales. En el otro extremo, la evolución puede ser muy mala, hasta el punto de que se haga necesario el internamiento del paciente en alguna institución durante toda su vida. No obstante, en la mayor parte de los casos los pacientes pueden permanecer en su hogar, siempre que haya otras personas que les organicen sustancialmente la vida.

COMPLICACIONES

Las complicaciones del autismo son predecibles en función de la sintomatología individual de cada paciente. A menudo, el buen desenvolvimiento a nivel comunitario depende de sus habilidades sociales; dado que en el autismo hay una disminución de estas habilidades, son limitadas las posibilidades de que el paciente pueda hacer lo que realmente desea. En los casos en los que también hay retraso mental, la evolución depende del grado del mismo, tal como ocurre en cualquier niño con retraso mental.

ETIOLOGÍA

Las teorías etiológicas sobre el autismo han cambiado radicalmente a lo largo de los últimos decenios. Antes se consideraba que este trastorno se debía a una crianza anómala del niño debido a que sus padres eran fríos y distantes. Esta teoría ha sido desechada de manera concluyente. Los padres de los niños autistas no son distintos de los padres de otros niños con enfermedades graves. Las anomalías observadas en los padres de los niños autistas eran en sí mismas el resultado de intentar criar a un niño con esta enfermedad, y no la causa del autismo. La investigación actual se centra en los aspectos genéticos y en la neuropatología.

Los estudios realizados sobre grupos familiares indican la existencia de factores genéticos. Tal como se ha señalado, la incidencia del autismo en la población general es de aproximadamente el 0,05%; sin embargo, es de alrededor del 5% entre los hermanos de los pacientes y la tasa de concordancia entre los gemelos monocigóticos oscila entre el 60 y el 90%. En estudios genéticos se ha demostrado claramente un modo complejo de herencia y en los estudios de relación genética se ha observado la presencia de loci en los cromosomas 2, 3, 7, 15, 19 y X.

En el estudio electroencefalográfico de estos pacientes se observan distintas alteraciones; sin embargo, éstas no parecen ser constantes y no se correlacionan con la sintomatología.

Los estudios de RM no han sido concluyentes: se han obtenido resultados contradictorios y datos imposibles de replicar. Tal vez los hallazgos más prometedores hayan sido la megalencefalia (con afectación específica de los lóbulos occipital, parietal y temporal) y la hipoplasia del vermis cerebeloso; no obstante, son necesarios nuevos estudios en esta área.

Los estudios realizados con autopsia tampoco han sido concluyentes; sin embargo, han dado lugar a algunos resultados promete-

Algunas causas de autismo «secundario»

Esclerosis tuberosa*	Síndrome de Down*
Síndrome del cromosoma X frágil*	Encefalitis por citomegalovirus
Enfermedad de von Recklinghausen*	Rubéola congénita
Síndrome de Rett*	Fenilcetonuria

*Véase el capítulo correspondiente.

dores, como la observación de una disminución en el número de células de Purkinje en el cerebelo y la presencia de alteraciones microdisgenéticas en la corteza cerebral.

A pesar de que en la mayor parte de los casos la etiología se desconoce, hay una pequeña proporción (quizá el 10%) de pacientes en los que el autismo forma parte de otro proceso. A menudo, estos casos se denominan autismo «secundario». Los diferentes trastornos responsables se recogen en el recuadro de esta página; de ellos, los más frecuentes son —con mucha diferencia— la esclerosis tuberosa y el síndrome del cromosoma X frágil. Dada la existencia de estos casos secundarios, en el estudio diagnóstico de los pacientes con autismo se debe considerar la realización de los estudios genéticos apropiados y del cariotipo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los aspectos clave que permiten diferenciar el autismo de otros trastornos son su edad de inicio y el tipo peculiar de falta de relación social que presentan estos pacientes. Teniendo en cuenta estos aspectos, es posible diferenciar el autismo de los siguientes procesos: retraso mental por otras causas, esquizofrenia de inicio infantil, disfasia del desarrollo y algunos otros trastornos que ocasionalmente puedan dar lugar a dificultades diagnósticas.

Los pacientes con retraso mental por otras causas pueden en ocasiones mostrar comportamientos repetitivos y estereotipados, un cuadro similar al del niño autista que también sufre retraso mental. Sin embargo, en el retraso mental convencional se mantiene el deseo del paciente por el contacto social. En el abordaje del niño con retraso mental no complicado, uno puede ser recompensado con una sonrisa o con una actitud de aceptación. Por el contrario, el niño con autismo puede no mostrar más interés por el médico que le atiende que por una máquina que hubiera en la habitación.

Al diferenciar la esquizofrenia del autismo, el dato de la edad resulta muy útil. Tal como se ha señalado, en casi todos los casos el autismo se inicia antes de los 5 años de edad. Por el contrario, la observación de esquizofrenia antes de los 8 años es muy infrecuente. La presencia de alucinaciones e ideas delirantes, así como de manifestaciones afectivas extrañas, también indica el diagnóstico de esquizofrenia.

En ocasiones, los niños con disfasia del desarrollo pueden sugerir un cuadro de autismo, especialmente si muestran elementos de disfasia expresiva y receptiva, tal como suele ocurrir. No obstante, en estos casos se conserva el deseo de contacto social, a diferencia de lo que sucede en el autismo. Aunque no pueden comunicarse verbalmente, los niños con disfasia del desarrollo dejan claro mediante sus miradas y gestos que desean el contacto humano.

El mutismo selectivo suele ser fácil de diferenciar del autismo. En este caso, la falta de lenguaje se produce por lo general sólo en ciertas situaciones, por ejemplo en el colegio. En casa, y quizá en el vecindario, el niño puede hablar. Además, el niño con mutismo selectivo se puede comunicar mediante gestos o muecas faciales, al contrario de lo que ocurre con el niño autista con mutismo.

Los cuadros congénitos de sordera o ceguera pueden dar lugar en ocasiones a una confusión diagnóstica con el autismo; no obstante, tal como ocurre con el retraso mental, los pacientes sordos o ciegos mantienen intacto su deseo de contacto social.

Los niños que han sufrido situaciones extremas de abandono o abuso, tal como se observa en los cuadros de trastorno reactivo de la vinculación, pueden parecer apáticos y no hacen esfuerzos por establecer el contacto social. Así, pueden mostrar características similares a las del autismo. Sin embargo, a diferencia del niño autista, estos pacientes responden finalmente a la actitud cariñosa continuada. Aunque amortiguada, sobrevive en ellos su capacidad de relación social.

El síndrome de Tourette y el trastorno obsesivo-compulsivo pueden cursar con comportamientos repetitivos y estereotipados similares a los que se observan en el autismo. Sin embargo, en ambos trastornos se mantiene el deseo de contacto social. Además, en el trastorno obsesivo-compulsivo se observa una cierta resistencia por parte del paciente a los comportamientos que presenta; en el autismo, el paciente casi parece disfrutar de lo que hace.

Hay un grupo de trastornos infrecuentes que pueden cursar con una desintegración del comportamiento en niños que previamente eran sanos, por lo que se asemejan al síndrome de Heller. Estos trastornos son el síndrome de Landau-Kleffner, la leucodistrofia metacromática, la panencefalitis esclerosante subaguda, la panencefalitis progresiva de la rubéola, la enfermedad de Canavan, la enfermedad de Alexander, las aminoacidurias, el síndrome de Lesch-Nyhan y la enfermedad de Tay-Sachs. Se deben descartar estas posibilidades en los niños que presentan un autismo con características atípicas (p. ej., asociado con ataxia, ceguera, mioclonías, etc.), o bien con una evolución de deterioro persistente.

TRATAMIENTO

El tratamiento implica a menudo la aplicación de abordajes de modificación del comportamiento, de orientación familiar, de educación especial y de medicación. Todos los componentes son importantes, y la mayoría de los pacientes manifiesta efectos beneficiosos por la combinación de los mismos.

Los programas de modificación del comportamiento dirigidos a síntomas específicos, como los golpes en la cabeza o el comportamiento agresivo, son a menudo muy eficaces. Sin embargo, desafortunadamente la generalización es muy escasa. El aprendizaje del niño autista suele ser muy específico: un programa de modificación del comportamiento puede eliminar los golpes en la cabeza mientras el niño permanece en el colegio, pero también es necesario aplicar el mismo programa para evitar que se golpee en su hogar. En consecuencia, los padres y quienes cuiden al niño deben convertirse realmente en terapeutas del comportamiento.

La orientación familiar procura ayudar a los padres a aceptar a su hijo enfermo y animarlos a que sigan aplicando los programas apropiados de modificación del comportamiento en el hogar. Dado que algunos padres se pueden considerar culpables de la enfermedad, es necesario explicarles todo lo que se sabe acerca de la etiología de la misma para disipar cualquier sentimiento de culpa que puedan presentar.

Los programas educativos especiales casi siempre están indicados. Los programas altamente estructurados favorecen el comportamiento adecuado en las aulas y la posibilidad de que el niño alcance cursos superiores, más que los programas permisivos o «abiertos». Existen incluso colegios especiales para niños autistas.

En el autismo se ha demostrado que algunos medicamentos son mejores que el placebo. Los antipsicóticos (haloperidol y risperidona) parecen ser los más utilizados en dosis de 0,5 a 3 mg/día. Una alternativa a los antipsicóticos es la clomipramina, a una dosis de aproximadamente 150 mg/día en el adulto, pero se tolera peor que el haloperidol. La fluvoxamina a dosis de 250-300 mg/día en el adulto puede ser una alternativa a la clomipramina. La clonidina, en parches de aplicación semanal que aportan 0,005 mg/kg/día, tiene poca eficacia y sus efectos adversos de sedación y fatiga suelen ser limitantes. Tanto la naltrexona (a dosis de 0,3 mg/kg/día) como el metilfenidato reducen la hiperactividad, pero pueden incrementar la irritabilidad y el retraimiento social.

En la planificación del tratamiento farmacológico del autismo es importante adoptar una abordaje metodológico utilizando un solo fármaco en cada momento y permitiendo que cada uno de los medicamentos tenga la oportunidad de ejercer su efecto, no solamente en términos de dosis sino también de duración del tratamiento, teniendo en cuenta que pueden ser necesarias semanas o incluso meses para comprobar los efectos completos de cualquier dosis utilizada. A menudo se emplea inicialmente un antipsicótico, que suele ser risperidona (dado el riesgo mayor de discinesia tardía que acompaña al haloperidol). No obstante, teniendo en cuenta este riesgo de discinesia tardía, posiblemente convenga empezar con clomipramina o fluvoxamina. La clonidina, la naltrexona y el metilfenidato se utilizan generalmente como fármacos de segunda línea debido a que su eficacia es muy escasa y a que la naltrexona y el metilfenidato incrementan el riesgo de irritabilidad y de retraimiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Bailey A, Luthert P, Dean A, et al. A clinicopathological study of autism. *Brain* 1998;121:889-905.
- Courchesne E, Karns CM, Davis HR, et al. Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. *Neurology* 2001;57:245-254.
- Croen LA, Grether JK, Hoogstrate J, et al. The changing prevalence of autism in California. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2002;32:207-215.
- Fankhauser MP, Karumanchi VC, German ML, et al. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of transdermal clonidine in autism. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1992;53:77-82.
- Feldman HM, Kolman BK, Gonzaga AM. Naltrexone and communication skills in young children with autism. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1999;38:587-593.
- Handen BL, Johnson CR, Lubetsky M. Efficacy of methylphenidate among children with autism and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2000;30:245-255.
- Kanner L. Autistic disturbances of affective content. *Nervous Child* 1943;2:217-250.
- McCracken JT, McGough J, Shah R, et al. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *The New England Journal of Medicine* 2002;347:314-321.
- McDougle CJ, Naylor ST, Cohen DJ, et al. A double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. *Archives of General Psychiatry* 1996;53:1001-1008.
- Malhotra S, Gupta N. Childhood disintegrative disorder. Re-examination of the current concept. *European Child & Adolescent Psychiatry* 2002;11:108-114.
- Prater CD, Zylstra RG. Autism: a medical primer. *American Family Physician* 2002;61:1667-1674.
- Remington G, Sloman L, Konstantareas M, et al. Clomipramine versus haloperidol in the treatment of autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2001;21:440-444.
- Rinehart NJ, Bradshaw JL, Brereton AV, et al. A clinical and neuro-behavioral review of high-functioning autism and Asperger's disorder. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2002;36:762-770.
- Ritvo ER, Mason-Brothers A, Freeman BJ, et al. The UCLA-University of Utah epidemiologic survey of autism: the etiologic role of rare diseases. *The American Journal of Psychiatry* 1990;147:1614-1621.
- Shao Y, Wopert CM, Raiford KL, et al. Genomic screen and follow-up analysis for autistic disorder. *American Journal of Medical Genetics* 2002;114:99-105.
- Treffert DA. The idiot savant: a review of the syndrome. *The American Journal of Psychiatry* 1988;145:563-572.
- Volkmar FR, Nelson DS. Seizure disorders in autism. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1990;29:127-129.

■ **TABLA 22-1.** Fases del síndrome de Rett

Fase	Denominación de la fase	Edad de inicio	Características
I	De estancamiento	10 meses	Retraso del desarrollo normal
II	De regresión	18 meses	Pérdida de habilidades previamente adquiridas y aparición de retraso mental, características autistas y movimientos estereotipados en las manos
III	Seudoestacionaria	3 años	Remisión parcial de los signos observados en la fase II
IV	De deterioro motor tardío	Final de la niñez, o después	Aparición gradual de escoliosis y distonía

dos de períodos de apnea, a menudo caracterizados por una maniobra de Valsalva. Durante la fase II también disminuye el crecimiento de la cabeza, y algunos pacientes con un diámetro craneal previamente normal terminan presentando microcefalia. En última instancia tiene lugar un fallo del crecimiento más o menos generalizado que a menudo es más aparente en los pies. En general, la fase II tiene una duración de aproximadamente 1,5 años.

La fase III, o fase «seudoestacionaria», suele comenzar hacia los 3 años de edad. Al comienzo de esta fase el paciente recupera parcialmente la capacidad de comunicación que perdió durante la fase II, aunque en la mayor parte de los casos la fase III se caracteriza por una estabilidad relativa con persistencia de la mayoría de los síntomas que aparecieron durante la fase II. La mayoría de los pacientes presentan un retraso mental grave con falta de progresión de la capacidad intelectual más allá de la que corresponde a un niño normal de 2 años. El paciente puede no presentar ambulación. Las convulsiones, que a veces son evidentes durante la fase II, aparecen por lo general en la fase III y pueden ser de tipo parcial complejo o tónico-clónicas generalizadas. El EEG es casi siempre patológico, con picos epileptiformes y retraso delta generalizado. La mayoría de las niñas permanece en la fase III durante muchos años, en ocasiones hasta las primeras etapas de la edad adulta o incluso hasta la edad adulta intermedia.

La fase IV, o fase de deterioro motor tardío, se caracteriza por escoliosis, que puede ser especialmente intensa; distonía, que a menudo afecta con mayor intensidad a las extremidades inferiores, y una atrofia muscular por afectación de la segunda neurona motora que a menudo es más aparente también en las extremidades inferiores.



FIG. 22-1. Niño de 12 años de edad con síndrome de Rett. (De Wiedemann HR, Kunze J, Dibbern H. *Atlas of clinical syndromes: a visual aid to diagnosis*, 2.ª ed., Londres, 1992, Wolfe.)

A pesar de que las fases clínicas que se acaban de describir son habituales, en ocasiones se observan casos leves (o «variantes») con preservación relativa del lenguaje. Estas «formas parciales» se pueden contemplar en el contexto de las complejas alteraciones genéticas que causan el síndrome de Rett y que se describen más adelante.

CURSO CLÍNICO

La fase IV puede persistir durante decenios, y algunos pacientes llegan a alcanzar su séptimo decenio de vida. Sin embargo, el paciente puede fallecer prematuramente a consecuencia de infecciones respiratorias o de complicaciones durante un postoperatorio.

COMPLICACIONES

Las complicaciones son similares a las que se han descrito para el retraso mental y el autismo en sus capítulos correspondientes. Además, el deterioro motor de la fase IV hace que estos pacientes finalmente permanezcan en silla de ruedas.

ETIOLOGÍA

El síndrome de Rett se debe a una mutación en el gen de la proteína de unión a metil-CpG 2 (MECP2) localizado en el cromosoma X. Se han identificado más de 70 mutaciones diferentes y parece que las variaciones en la gravedad del fenotipo están relacionadas no solamente con la inactivación no aleatoria del cromosoma X en las mujeres sino también con la mutación concreta que está presente. Casi todos los casos corresponden a mutaciones esporádicas: en los casos familiares infrecuentes, parece que la madre es una «portadora» con un fenotipo muy leve. La rareza extrema del síndrome en el sexo masculino se puede explicar quizá mejor por el grado de letalidad que acompaña a la mayor parte de estas mutaciones: las mujeres con las mutaciones letales escapan al fallecimiento a consecuencia del MECP2 no mutado existente en el cromosoma X normal, mientras que la mayoría de los varones mueren debido a que no presentan el cromosoma X normal. Los niños con el síndrome de Rett que sobreviven deben su supervivencia a la presencia de una mutación no letal.

En la autopsia, el cerebro es pequeño. Las neuronas piramidales de la corteza muestran árboles dendríticos pequeños; la zona compacta de la sustancia negra tiene un tamaño normal pero sus neuronas presentan una pérdida importante de melanina. Un aspecto interesante es que los cerebros de los adultos con síndrome de Rett tienen una gliosis que no se observa en los cerebros de los niños con esta enfermedad.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La combinación de retraso mental, microcefalia, características autistas y movimientos estereotipados de las manos es muy sugestiva del síndrome de Rett. Sin embargo, la evolución global de los síntomas a través de las fases I, II y III puede ser incluso más distintiva debido a que, a diferencia de lo que ocurre en otras encefalopatías in-

fantiles, en estos casos tiene lugar una recuperación parcial de las habilidades perdidas, más que una progresión continuada.

En escasas oportunidades se puede observar un cuadro clínico similar en algunos pacientes con deficiencia de ornitina transcarbamilasa o con un tumor en la protuberancia.

TRATAMIENTO

Está indicada la aplicación de medidas similares a las expuestas en el capítulo sobre el retraso mental.

Las convulsiones pueden ser difíciles de controlar: se recomiendan carbamazepina, lamotrigina o valproato.

La bromocriptina puede reducir la agitación y el retraimiento autista en una pequeña proporción de pacientes; sin embargo, este efecto puede no mantenerse.

La naltrexona puede acelerar la progresión de la enfermedad, por lo que no se debe utilizar.

BIBLIOGRAFÍA

- Amir RE, Van den Vyver IB, Schultz R, et al. Influence of mutation type and X chromosome inactivation on Rett syndrome phenotype. *Annals of Neurology* 2000;47:670-679.
- Armstrong DD. Neuropathology of Rett syndrome. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 2002;8:72-76.
- Bienvenu T, Villard L, De Roux N, et al. Spectrum of MECP2 mutations in Rett syndrome. *Genetic Testing* 2002;6:1-6.
- Dotti MT, Orrico A, De Stefano N, et al. A Rett syndrome MECP2 mutation that causes mental retardation in men. *Neurology* 2002;58:226-230.
- Hagberg B, Aicardi J, Dias K, et al. A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand movement in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases. *Annals of Neurology* 1983;14:471-479.
- Hyman SL, Batshaw ML. A case of ornithine transcarbamylase deficiency with Rett's syndrome manifestations. *American Journal of Medical Genetics* 1986;1(Suppl)339-343.

dres se quejan a menudo de que la única manera de que el niño preste atención es la de sujetar literalmente su cabeza y sus manos para conseguir que miren de frente; incluso así, puede ser imposible.

La hiperactividad, la falta de atención y la impulsividad que sufren estos niños hace muy difícil que los adultos puedan mantener la disciplina y evitar que los niños causen problemas. Los vecinos se pueden quejar y las visitas repetidas al despacho del director del colegio son habituales. Los pacientes presentan retraso escolar y finalmente se desmoralizan y simplemente dejan de intentarlo. Rechazados por sus hermanos y por los niños vecinos, adoptan una actitud vengativa y agresiva. No son infrecuentes los berrinches. A menudo, el comportamiento de estos niños parece tan alterado que está justificado el diagnóstico de un trastorno de la conducta.

En los adolescentes, el síndrome se caracteriza por una remisión parcial de todos los síntomas, sobre todo de la hiperactividad: los elementos más destacados de la hiperactividad desaparecen y las manifestaciones son relativamente poco llamativas, como los movimientos de golpeteo con el pie y la agitación nerviosa. No obstante, persiste la impulsividad, que a menudo hace que estos pacientes deban ser atendidos clínicamente. Como mínimo, la impulsividad puede dar lugar a demasiados «líos» y a un número excesivo de enfrentamientos con las personas que ostentan la autoridad en los casos en los que estos impulsos los lleven a romper las normas. En el peor de los casos, la impulsividad hace que el paciente participe en peleas cuando los demás toman represalias o se «mantienen en sus trece»; el consumo irreflexivo de alcohol puede dar lugar a accidentes de tráfico. A menudo, estos adolescentes son considerados irritables e inestables. El déficit de atención estimulado por la inquietud normal de la adolescencia echa a perder el rendimiento escolar y hace fracasar los intentos solitarios que lleva a cabo el adolescente en su hogar.

En los adultos con TDAH se observa una remisión parcial general todavía mayor de los síntomas, especialmente en la hiperactividad y la impulsividad. En este momento, la hiperactividad se puede manifestar únicamente en forma de una cierta inquietud y la impulsividad como una tendencia a la frivolidad. No obstante, se mantiene un déficit de atención a menudo muy importante que puede limitar gravemente la capacidad de estas personas para desarrollarse en sus trabajos.

Existen diversos trastornos asociados con la hiperactividad. Las discapacidades del desarrollo, especialmente la dislexia del desarrollo, no son infrecuentes. También se puede observar torpeza del desarrollo, así como cuadros de confusión entre los lados derecho e izquierdo. En la clínica, se puede detectar una prevalencia mayor de la esperada de síndrome de Tourette en niños con hiperactividad. No se ha determinado si esta mayor prevalencia representa una asociación verdadera o si es el efecto de un sesgo de selección.

CURSO CLÍNICO

En la mayor parte de los casos, el TDAH muestra gradualmente una remisión espontánea. Hacia la adolescencia tardía, sólo la mitad de los pacientes presenta todavía el síndrome florido, y esta cifra disminuye hasta aproximadamente la tercera parte a partir de los 20 años; en los pacientes con cerca de 30 años, solamente en la décima parte se observa todavía el cuadro completo. A pesar de que estas cifras son tranquilizadoras, están atenuadas por el hecho de que la mayoría de los pacientes mantiene síntomas residuales que, aunque de gravedad mucho menor, les pueden causar problemas.

COMPLICACIONES

Tal como se ha señalado, el fracaso académico y las faltas a las clases no son infrecuentes y las alteraciones del comportamiento que acompañan al TDAH resultan en ocasiones suficientemente intensas y persistentes como para establecer el diagnóstico de un trastorno de la conducta. Además, durante su edad adulta estos pacientes pueden tener

más posibilidades de sufrir un trastorno antisocial de la personalidad y de mostrar cuadros de uso de sustancias, especialmente de alcohol.

ETIOLOGÍA

La concordancia del TDAH aumenta espectacularmente desde los hermanos de los pacientes hasta los gemelos dicigóticos y finalmente los gemelos monocigóticos, en los que es superior al 50%. En los estudios de relación genética se ha sugerido la existencia de loci en varios cromosomas, y en algunos estudios (aunque no en todos) se ha propuesto la existencia de una relación con ciertos polimorfismos en el gen *DRD4*. Los estudios con RM han sido en ocasiones contradictorios; no obstante, algunos hallazgos parecen prometedores, especialmente la reducción global en los volúmenes cerebral y cerebeloso, así como la reducción desproporcionadamente mayor en el volumen de la parte posteroinferior del vermis cerebeloso.

A pesar de que la mayor parte de los casos de TDAH tiene un origen idiopático, hay un pequeño porcentaje de casos relacionado con encefalopatía por plomo o con cuadros de resistencia hereditaria a las hormonas tiroideas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Una educación de carácter caótico puede hacer que un niño sea inquieto, impulsivo y con facilidad para la distracción; sin embargo, estos niños no suelen presentar hiperactividad propiamente dicha. En los casos dudosos, puede ser necesaria la observación prolongada del niño en un entorno más tranquilo y estructurado para establecer el diagnóstico.

El síndrome alcohólico fetal, que también da lugar a hiperactividad, es sugerido por la característica dismorfia facial, tal como se describe en el capítulo correspondiente.

Los niños con retraso mental pueden parecer más hiperactivos e impulsivos que los niños normales de la misma edad; no obstante, cuando se comparan con los que tienen la misma edad de desarrollo, la hiperactividad de los pacientes con retraso mental se considera normal.

Los niños autistas pueden ser extremadamente hiperactivos y tendentes a la distracción, así como muy impulsivos. Sin embargo, estos síntomas aparecen en el contexto de la sintomatología característica del autismo y no indican la existencia de algún trastorno adicional como el TDAH. En efecto, los niños autistas hiperactivos pueden presentar una evolución peor si reciben tratamiento con estimulantes.

Tal como se prescribe en la epilepsia, el fenobarbital puede causar hiperactividad como efecto adverso en los niños.

Los niños con manía pueden mostrar características muy similares a las de los niños con TDAH; sin embargo, en la manía se observa una exuberancia de energía y una insistencia en completar las tareas, al contrario de la inquietud sin objetivo aparente que presenta el niño hiperactivo.

Los niños con depresión y agitación pueden parecer también en un primer momento casos de TDAH; no obstante, la desesperación y la fatiga que presentan estos niños no son síntomas típicos del TDAH.

Los niños con esquizofrenia, especialmente del tipo catatónico, pueden ser muy activos e impulsivos; sin embargo, la existencia de ideas delirantes y de comportamiento extraño descarta el TDAH.

El diagnóstico de TDAH en los adultos es especialmente difícil. La inquietud, la facilidad para la distracción y la impulsividad se asocian con numerosos procesos, como los trastornos afectivos, la esquizofrenia, el trastorno de la personalidad antisocial, el síndrome de Briquet, los trastornos relacionados con sustancias y el trastorno límite de la personalidad, y pueden no indicar la existencia de un TDAH simultáneo. Con ayuda de la historia clínica obtenida a través de los padres y los profesores, la determinación de una continuidad de los síntomas hasta la niñez es quizá la única forma fiable de establecer el diagnóstico en un adulto. El «trabajo detectivesco» que implica este esfuerzo diagnóstico es a menudo prodigioso.

TRATAMIENTO

Hay abundantes medicamentos útiles para el TDAH, como los estimulantes (o medicamentos de tipo estimulante), los antidepresivos, el litio y los bloqueadores del receptor alfa-2. Como grupo, los estimulantes son los más eficaces.

Los estimulantes y los medicamentos de tipo estimulante son metilfenidato, la combinación de sales de anfetaminas, dextroanfetamina, atomoxetina, modafinilo y pemolina. El metilfenidato y la mezcla de sales de anfetaminas tienen una eficacia similar; el metilfenidato es posiblemente mejor que la dextroanfetamina. Aunque la atomoxetina y el modafinilo son superiores al placebo, no ha se ha determinado su eficacia relativa en relación con el metilfenidato. La pemolina se suele evitar debido a su posible hepatotoxicidad.

Los antidepresivos eficaces en el TDAH son la anfebutamona, los antidepresivos tricíclicos nortriptilina y desipramina, y el inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) tranilcipromina. La anfebutamona tiene una eficacia similar a la del metilfenidato y constituye el antidepresivo preferido. De los dos antidepresivos tricíclicos, la desipramina no se suele utilizar en los niños debido a su posible cardiotoxicidad. El IMAO tranilcipromina suele ser la última elección debido a la gran cantidad de alimentos con los que está contraindicado y debido también a las posibles interacciones medicamentosas.

En un ensayo clínico de carácter preliminar con control doble ciego efectuado en adultos, el litio fue equivalente al metilfenidato.

Los bloqueadores del autorreceptor alfa-2 guanfacina y clonidina son más eficaces que el placebo, pero, en conjunto, su efecto terapéutico es relativamente escaso y se acompañan de efectos adversos, como la sedación, que a menudo limitan el tratamiento; la guanfacina se tolera mejor. La clonidina se puede iniciar con una dosis diaria total de 0,1 mg, con incrementos semanales similares hasta que se obtiene una respuesta satisfactoria o aparecen efectos adversos inaceptables. Esta dosis diaria total se debe dividir en tres o cuatro dosis; la mayoría de los pacientes responde a una dosis diaria total de 0,5 mg o menos.

Si se excluye la existencia de ciertos trastornos que pueden aparecer como complicaciones y que se exponen más adelante, es razonable comenzar el tratamiento con metilfenidato o con la mezcla de sales de anfetaminas. Ambos fármacos se comercializan en formulaciones de liberación inmediata y de liberación retardada, de manera que lo habitual es comenzar con la primera de estas formulaciones, por lo general dividiendo la dosis diaria total en dos dosis (la primera a primera hora de la mañana y la segunda hacia el mediodía); en algunos casos puede ser necesaria una dosis por la noche, aunque existe el riesgo de que provoque insomnio. El metilfenidato se inicia con una dosis diaria total de 10 mg, que se incrementa en cantidades de 10 mg cada 4-7 días hasta un máximo de 60 mg. La mezcla de sales de anfetaminas se inicia con una dosis total de 5-10 mg, con incrementos de 5-10 mg cada 7 días hasta un máximo de 40 mg. Una vez que se ha alcanzado la dosis óptima con cualquiera de estos fármacos, se debe intentar cambiar a la formulación de liberación sostenida, que permite administrar toda la dosis diaria a primeras horas de la mañana. Aunque la mayoría de los pacientes evoluciona bien con este tratamiento (incluso en muchos casos puede ser mejor comenzar el tratamiento con la formulación de liberación sostenida), en una pequeña proporción de los mismos las formulaciones de liberación inmediata son claramente más eficaces.

En los casos en los que los medicamentos estimulantes no son útiles o bien tolerados, lo razonable es seguir con anfebutamona. El tratamiento se puede iniciar con la formulación de liberación sostenida a una dosis de 150 mg por la mañana y después (al cabo de 4-7 días) con incrementos hasta una dosis de 150 mg por la mañana y otra de 150 mg a primera hora de la tarde.

Pueden aparecer diversos procesos como complicaciones, lo que obligaría a cambiar de estrategia terapéutica, entre ellos el uso de sustancias, la depresión, los trastornos de tics, la esquizofrenia y el trastor-

no bipolar. Por lo general, a las personas que usan sustancias no se les deben administrar estimulantes, por lo que en estos casos una alternativa razonable para comenzar el tratamiento es la anfebutamona. En el caso de la depresión parece adecuado «matar dos pájaros de un tiro» utilizando un medicamento útil para la depresión y para el TDAH; en este caso, la anfebutamona es nuevamente la mejor elección inicial. Los trastornos de tics solían considerarse una contraindicación al uso de estimulantes debido a que los estimulantes pueden exacerbar los tics, si bien sólo en una minoría de pacientes. Sin embargo, los estudios más recientes han demostrado que la mayoría de los pacientes con tics pueden tomar estimulantes sin sufrir un incremento significativo en la gravedad de sus tics, lo que allana el camino para el tratamiento con estimulantes. En la pequeña proporción de casos en los que se produce un empeoramiento de los tics, y también cuando se desea «matar dos pájaros de un tiro» y tratar tanto los tics como el TDAH con un solo medicamento, se deben considerar los bloqueadores del autorreceptor alfa-2 o bien, en los adultos, desipramina. La esquizofrenia constituye una contraindicación relativa a los estimulantes, que pueden exacerbar la psicosis, por lo que en estos casos son alternativas razonables los antidepresivos o el litio. Por último, los pacientes con trastorno bipolar presentan riesgo de manía si reciben estimulantes o antidepresivos, por lo que en este caso la primera elección es el litio.

Con independencia del medicamento utilizado, dada la evolución del TDAH es razonable aplicar períodos ocasionales de «vacaciones medicamentosas» (p. ej., durante las vacaciones de verano en los niños) para comprobar si todavía es necesario el tratamiento. En los niños, esta actitud es especialmente importante en el caso de los estimulantes, debido a que durante las «vacaciones medicamentosas» puede tener lugar una maduración de los pacientes.

En la mayoría de los casos también son útiles los programas de formación dirigidos a los padres, así como los programas de modificación del comportamiento dirigidos a la actitud que mantiene el paciente en el colegio; no obstante, hay que subrayar que —como norma— son más eficaces los medicamentos, en especial los estimulantes. Así, en algunos casos son necesarios los medicamentos antes de que remitan la hiperactividad y la impulsividad, y hasta el momento en el que sea posible incluso la aplicación de técnicas de modificación del comportamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Anonymous. Clinical practice guidelines: diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2000;105:1158-1170.
- Berquin PC, Giedd JN, Jacobson LK, et al. Cerebellum in attention-deficit/hyperactivity disorder: a morphometric MRI study. *Neurology* 1998;50:1087-1093.
- Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Journal of the American Medical Association* 2002;288:1740-1748.
- Dorrego MF, Canevaro L, Kuzis G, et al. A randomized, double-blind, crossover study of methylphenidate and lithium in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: preliminary findings. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2002;14:289-295.
- Fisher SE, Francks C, McCracken JT, et al. A genomewide scan for loci involved in attention-deficit/hyperactivity disorder. *American Journal of Human Genetics* 2002;70:1183-1196.
- Hauser P, Zimetkin AJ, Martinez P, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in people with generalized resistance to thyroid hormone. *The New England Journal of Medicine* 1993;328:997-1001.
- Kuperman S, Perry PJ, Gaffney GR, et al. Bupropion SR vs. methylphenidate vs. placebo for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Annals of Clinical Psychiatry* 2001;13:129-134.
- Mannuzza S, Klein RG, Bessler A, et al. Adult outcome of hyperactive boys. Educational achievement, occupational rank, and psychiatric status. *Archives of General Psychiatry* 1993;50:565-576.

- Mannuzza S, Klein RG, Klein DF, et al. Accuracy of recall of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *The American Journal of Psychiatry* 2002;159:1882-1888.
- Michelson D, Allen AJ, Busner J, et al. Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *The American Journal of Psychiatry* 2002;159:1896-1901.
- Pelham WE, Gnagy EM, Chronis AM, et al. A comparison on morning-only and morning/late afternoon Adderall to morning-only, twice-daily, and three times-daily methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 1999;104:1300-1311.
- Prince JB, Wilens TE, Biederman J, et al. A controlled study of nortriptyline in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2000;10:193-204.
- Scahill L, Chappell PB, Kim YS, et al. A placebo-controlled study of guanfacine in the treatment of children with tic disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder. *The American Journal of Psychiatry* 2001;158:1067-1074.
- Spencer TJ, Biederman J, Coffey B, et al. A double-blind comparison of desipramine and placebo in children and adolescents with chronic tic disorder and comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry* 2002;59:649-656.
- Taylor FB, Russo J. Efficacy of modafinil compared to dextroamphetamine for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2000;10:311-320.
- Taylor FB, Russo J. Comparing guanfacine and dextroamphetamine for the treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2001;21:223-228.
- Zametkin A, Rapoport JL, Murphy DL, et al. Treatment of hyperactive children with monoamine oxidase inhibitors. I. Clinical efficacy. *Archives of General Psychiatry* 1985;42:962-966.

ETIOLOGÍA

Son importantes los factores hereditarios y del entorno. Cuando están presentes ambos, aparecen efectos de carácter aditivo.

El trastorno de la personalidad antisocial (especialmente en el padre) y el alcoholismo son más frecuentes en los padres biológicos de los niños con trastorno de la conducta, en comparación con la población general.

Por lo general, en la familia de origen la disciplina es severa, inconstante y en ocasiones caprichosa. Los conflictos entre los padres son normalmente intensos, y no suele haber una supervisión del niño. En algunos casos pueden producirse situaciones de abandono, con la consecuencia de ingreso del niño en hogares de acogida u orfanatos.

Tal como se ha señalado, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad parece ser más frecuente en estos niños que en otros, y en los casos en los que es intenso puede imposibilitar al niño para aprender las normas de disciplina.

No son infrecuentes las alteraciones en el EEG y los hallazgos «leves» en la exploración neurológica; en un estudio se observó que los indicadores de la hipoestimulación del sistema nervioso autónomo (como la frecuencia cardíaca disminuida y la disminución de la conductancia cutánea) durante la adolescencia podían predecir de manera fiable la actividad de carácter delincuente durante los primeros años de la edad adulta.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El trastorno de la conducta puede formar parte de un cuadro simple de rebeldía del adolescente o bien puede ser secundario a problemas específicos, como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), la depresión, la manía, la esquizofrenia o el retraso mental.

La rebeldía del adolescente se puede manifestar a través de una mala conducta, pero en este caso se inicia durante los primeros años de la adolescencia, y los antecedentes del paciente anteriores a ese momento son normales, al contrario de lo que ocurre con el trastorno de la conducta, que generalmente se inicia durante la niñez y que, por tanto, puede no estar precedido de un período de funcionalismo normal.

Según ya se ha señalado, el TDAH es frecuente en los pacientes con trastorno de la conducta y, en estos casos, puede ser simplemente un problema coincidente, o bien puede desempeñar algún papel etiológico. El TDAH que aparece de manera aislada puede dar lugar a una mala conducta; sin embargo, en este caso se observa que la mala conducta es más «accidental» y la consecuencia de un comportamiento generalmente impulsivo e hiperactivo, más que el resultado de una planificación, tal como suele ocurrir en el trastorno de la conducta. Además, con el tratamiento del TDAH «aislado» suele desaparecer la mala conducta, mientras que en el caso de simultaneidad de TDAH y de trastorno de la conducta persiste el patrón global de la mala conducta, si bien se observa una cierta reducción de la misma tras el tratamiento del TDAH.

Desde el punto de vista clínico, la depresión (o la distimia) es uno de los diagnósticos diferenciales más importantes y difíciles respecto del trastorno de la conducta. El niño o el adolescente con depresión que carece de interés, de energía y de la capacidad de razonar claramente, sufre un retraso escolar, deja de ser aceptado en casa y se convierte en una «presa fácil» para los niños con trastorno de la conducta que están buscando gente para su grupo. Cuanto mayor es la cronicidad de la depresión, más engranados son los «valores» antisociales del grupo, hasta que el comportamiento del joven deprimido finalmente se hace casi indistinguible del que se observa en el trastorno de la conducta, pudiendo continuar de hecho de esta manera incluso aunque remita la depresión. Entre los datos diagnósticos se encuentran los antecedentes señalados por profesores y padres de una caída relativamente rápida en el rendimiento escolar seguida de «vagabundeo con gente no recomendable»; en el estudio del estado

mental se observa una cierta actitud sombría con retraso psicomotriz que contrasta con la despierta animación del joven que sufre un trastorno de la conducta. En los casos de duda, se suele realizar un ensayo terapéutico con un antidepresivo.

La manía, tal como se observa en el trastorno bipolar, hace que los pacientes sean impulsivos y lleven a cabo actos imprudentes que a menudo traspasan los límites de la legalidad y de la propiedad privada. No obstante, en este caso, el estado de ánimo excitado, el lenguaje rápido y el aumento de la energía con disminución en la necesidad de sueño contrastan con la impulsividad sombría del joven que muestra un trastorno de la conducta que, aunque quizá parece enérgico, necesita dormir.

La esquizofrenia puede cursar como un trastorno de la conducta; sin embargo, en este caso se observan ideas delirantes, alucinaciones o comportamientos extraños, características que no aparecen en el trastorno de la conducta.

Los pacientes con retraso mental pueden participar en actos de mala conducta; sin embargo, este comportamiento impropio está fundamentado en su incapacidad para comprender las reglas y en su dificultad para el autocontrol.

TRATAMIENTO

El trastorno de la conducta no ha respondido eficazmente ni a la terapia de grupo, ni a la psicoterapia dinámica con orientación individual ni a la terapia de familia. Los programas de carácter institucional altamente estructurados pueden mejorar el comportamiento durante los períodos de encarcelamiento, pero no inducen una mejoría a largo plazo tras la excarcelación.

Por el contrario, los programas de formación dirigidos hacia los padres han sido eficaces y se han acompañado de una mejora en el comportamiento del joven. Además, los programas de capacitación social pueden ser un complemento útil que incrementa los resultados obtenidos con los programas de formación dirigidos a los padres.

En los casos en los que existe TDAH, se debe tratar de forma activa, preferiblemente con estimulantes; no obstante, la existencia de cuadros de uso de sustancias es frecuente en los pacientes con trastorno de la conducta, lo que debe hacer considerar alguna alternativa, como anfebutamona o atomoxetina.

El tratamiento farmacológico del trastorno de la conducta desempeña por sí mismo un papel escaso. Sin embargo, en los jóvenes agresivos, el litio, el haloperidol y la risperidona han demostrado ser mejores que el placebo; el litio y el haloperidol también han sido comparados entre sí, y el primero ha dado mejores resultados.

BIBLIOGRAFÍA

- Bassarath L. Conduct disorder: a biopsychosocial review. *Canadian Journal of Psychiatry* 2001;46:609-616.
- Campbell M, Small AM, Green WH, et al. Behavioral efficacy of haloperidol and lithium carbonate. A comparison in hospitalized aggressive children with conduct disorder. *Archives of General Psychiatry* 1984;41:650-656.
- Findling RL, McNamara NK, Branicky LA, et al. A double-blind pilot study of risperidone in the treatment of conduct disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2000;39:509-516.
- Lahey BB, Loeber R, Burke J, et al. Adolescent outcomes of childhood conduct disorder among clinic-referred boys: predictors of improvement. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2002;30:333-348.
- Robins L. *Deviant Children Grown Up*. Boston, 1966, Williams and Wilkins.
- Storm-Mathisen A, Vaglum P. Conduct disorder patients 20 years later: a personal follow-up study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1994;89:416-420.
- Wolfenden SR, Williams K, Peat JK. Family and parenting interventions for conduct disorder and delinquency: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Archives of Disease in Childhood* 2002;86:251-256.

El síndrome de Tourette es un trastorno crónico caracterizado por múltiples tics, motores y vocales, que varían con el tiempo en localización, intensidad y carácter. Tiene una frecuencia al menos tres veces mayor en los hombres que en las mujeres y su prevalencia a lo largo de la vida es de aproximadamente el 0,05%.

Este síndrome fue descrito inicialmente por Georges Gilles de la Tourette en 1885 y se denomina a menudo con el nombre de este médico. Otros sinónimos son los de *tic convulsif* y *maladie des tics*.

INICIO

El síndrome de Tourette se puede iniciar en cualquier momento entre los 2 y los 18 años; la edad media de inicio es de alrededor de 7 años y la mayoría de los pacientes manifiesta la sintomatología antes de los 15 años. El cuadro se suele iniciar con un único tic, con mayor frecuencia motor que vocal, localizado sobre todo en la cabeza o la cara.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los pacientes presentan tics motores y vocales, simples o complejos; los tics sensitivos, que antes se suponían relativamente infrecuentes, afectan a casi todos los pacientes. Los tics son experimentados como involuntarios; aunque los pacientes pueden suprimirlos durante un cierto tiempo, inevitablemente vuelven a aparecer. Los tics simples parecen no tener sentido; los complejos pueden ser fragmentos de comportamientos por lo demás con sentido. La ansiedad y la tensión emocional incrementan a menudo los tics; no obstante, a veces éstos disminuyen en estas situaciones. Los tics pueden aparecer durante el sueño, especialmente durante el sueño con movimientos oculares rápidos (sueño REM, *rapid eye movements*), aunque con una frecuencia mucho menor que durante la vigilia.

Los tics motores suelen tener lugar inicialmente en la cabeza o la cara, y cuando progresan (tal como suele ocurrir), muestran una secuencia craneocaudal.

Los tics motores simples son el parpadeo, el fruncimiento del ceño, las muecas y el encogimiento de los hombros. Los tics motores complejos son las actitudes de tocar, oler, simular enfado, lanzar objetos, batir palmas, agacharse o inclinarse. En los tics más complejos, los pacientes se pueden golpear o morder a sí mismos, realizar contorsiones, efectuar ecopraxia o realizar de manera repetida gestos obscenos.

Los tics vocales simples consisten en resoplidos, silbidos, toses, husmeo, aclaramiento de la garganta, gritos o —clásicamente— imitación del ladrido del perro. En los tics vocales complejos, los pacientes pueden proferir súbitamente palabras, expresiones o, en ocasiones, frases enteras. Puede aparecer una ecolalia, así como una palilalia, que consiste en la repetición reiterada de lo que el paciente ya ha dicho. Sólo una minoría de los pacientes (quizá, el 10%) presenta la coprolalia clásica, con expresión vocal involuntaria de obscenidades.

Los tics sensitivos aparecen en dos formas. En una de ellas el paciente simplemente experimenta un picor o cosquillas, y se observa en el 25% de los casos. La otra forma, también denominada «impulso premonitorio», afecta a casi todos los pacientes. Este «impulso para el tic» se experimenta inmediatamente antes de un tic motor o verbal; en algunos casos el paciente se puede resistir, sofocando de esta manera el tic.

Aproximadamente la mitad de los pacientes con síndrome de Tourette también sufre obsesiones, compulsiones o ambas cosas, que por lo general se inician alrededor de 5 años después de los tics. Las compulsiones se suelen asociar posteriormente con una sensación intensa de haber «hecho lo correcto».

Alrededor de la mitad de los niños atendidos por médicos también sufre trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y muestra la inquietud, la impulsividad y el déficit de atención característicos de este trastorno. Sin embargo, parece que ésta no es una asociación real entre ambos procesos, sino el hecho de que los niños que presentan las dos enfermedades tienen más posibilidades de ser atendidos por un médico.

Los tics que aparecen en el síndrome de Tourette muestran cambios considerables, en ocasiones de momento a momento, a lo largo de días o semanas. En un ejemplo espectacular, en cuestión de 1 o 2 minutos un paciente puede ladrar, hacer muecas, gritar, resoplar, saltar de la silla, proferir una obscenidad, rascarse una oreja y husmear en las palmas de sus manos, todo ello a la velocidad del rayo.

CURSO CLÍNICO

En los casos de inicio infantil, los síntomas tienden a empeorar gradualmente para alcanzar su nivel máximo hacia los 10 años; después, hay una remisión muy gradual hasta los primeros años de la edad adulta, cuando alrededor de la mitad de los pacientes muestra un cuadro crónico y persistente con sintomatología significativa, mientras que la otra mitad presenta una remisión completa o casi completa con persistencia de tics triviales e insignificantes.

COMPLICACIONES

Las complicaciones más importantes se deben a los sentimientos de culpa y vergüenza que acompañan a los tics, así como al ostracismo social al que se ven reducidos los pacientes. En los casos extremos, son prácticamente imposibles las relaciones con los demás. Los pacientes pierden los amigos y sienten la imposibilidad de atender a las clases o de acudir al puesto de trabajo.

En casos infrecuentes, los pacientes con tics graves pueden causarse a sí mismos lesiones oculares o articulares. Los tics sensitivos pueden inducir la aparición de escoriaciones.

ETIOLOGÍA

El síndrome de Tourette es claramente familiar. Las tasas de concordancia oscilan entre el 5% en los hermanos del paciente, el 10% en los gemelos dicigóticos y más del 50% en los gemelos monocigóticos. En cualquier caso, si aceptamos la presencia de tics simples en los familiares como evidencia de la enfermedad, entonces la tasa de concordancia en los gemelos monocigóticos es superior al 90%. A pesar de que los estudios de relación genética han demostrado la presencia de múltiples loci en diversos cromosomas (incluidos los cromosomas 2, 7, 8 y 11), no se ha determinado el modo de transmisión hereditaria. Aunque en los primeros estudios se señalaba una forma de transmisión autosómica dominante con penetrancia mediada por el sexo, en estudios más recientes se ha considerado la implicación de múltiples genes.

Los estudios con RM han dado lugar en ocasiones a resultados contradictorios o bien no han arrojado resultados con posibilidad de replicación; sin embargo, han ofrecido un cierto apoyo al concepto de la disminución del tamaño de los ganglios basales. En un limitado número de estudios de autopsia también se han detectado alteraciones en esta misma zona. En este sentido, tiene un gran interés la detección de anticuerpos séricos anti-putamen en muchos de estos pacientes.

En conjunto, la evidencia actual es congruente con la posibilidad de que el síndrome de Tourette sea secundario a un trastorno del circuito cortical-estriado-pálido-tálamo-cortical que, al menos en algunos casos, puede estar relacionado con una lesión de carácter autoinmunitario en el putamen. La naturaleza hereditaria de este proceso es congruente con dicha posibilidad; lo que hereda el paciente podría ser una susceptibilidad a dicha lesión autoinmunitaria.

En una pequeña proporción de casos, el síndrome de Tourette es secundario a un trastorno autoinmunitario desencadenado por una faringitis secundaria a estreptococos beta-hemolíticos del grupo A. Se ha señalado que estos casos pertenecen al síndrome PANDAS (trastornos psiquiátricos autoinmunes asociados con infecciones estreptocócicas, *Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections*), que también incluye a un subgrupo de pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo. En este síndrome, la infección estreptocócica previa desencadena una respuesta inmunitaria que da lugar a una reacción cruzada con las neuronas de los ganglios basales. Los datos relativos a este diagnóstico no son únicamente la presencia del antecedente de faringitis estreptocócica, sino también la observación de títulos elevados de anticuerpos anti-estreptolisina O, anti-DNAasa o anti-hialuronidasa.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El síndrome de Tourette es fundamentalmente un trastorno del movimiento y, por tanto, el primer paso en el diagnóstico diferencial es determinar si el paciente presenta realmente tics y no algún otro movimiento anómalo, como corea, distonía, atetosis, balismo, mioquimias, espasmo hemifacial o mioclonías.

Los tics son movimientos involuntarios y estereotipados, súbitos, breves y repetitivos que a veces dan la impresión de tener sentido. En la corea, las sacudidas y las contracciones van de una parte a otra del cuerpo, a gran velocidad y sin un carácter repetitivo. A menudo, el paciente intenta modificar los movimientos coreiformes para que parezca que tienen sentido, pero la observación persistente revela su naturaleza completamente gratuita. Los movimientos distónicos y atetoides se inician lentamente y tienen una duración mayor; además, los movimientos atetoides se acompañan de un retorcimiento peculiar. El balismo es violento y continuo. Las mioquimias muestran el aspecto característico de la «carne trémula». Tal como implica su denominación, los espasmos hemifaciales son espasmos repetitivos muy distintos de las muecas que se pueden observar en el síndrome de Tourette. Cuando están bien localizadas, las mioclonías pueden ser difíciles de diferenciar de los tics; un dato para ello es la ausencia de cualquier apariencia de objetivo.

Los movimientos estereotipados, tal como se observan en la esquizofrenia, pueden simular tener algún sentido; sin embargo, su aspecto en conjunto es el de movimientos extraños.

Las compulsiones que se observan en el trastorno obsesivo-compulsivo pueden tener una cierta semejanza con los tics complejos; no obstante, en este caso los movimientos tienen intención. Persiguen un objetivo definido y no son movimientos sin sentido, tal como ocurre con los tics complejos.

Asumiendo que se han descartado los trastornos que se acaban de mencionar y que el paciente presenta tics, y no algún otro tipo de movimiento anómalo, el paso siguiente consiste en evaluar los trastornos que pueden causar tics de manera secundaria.

El autismo puede cursar con tics, pero esta enfermedad se caracteriza de manera invariable por la alteración en las relaciones sociales.

La intoxicación por anfetaminas y por los agonistas de la dopamina relacionados con las mismas puede dar lugar a tics; en estos casos, los antecedentes de consumo de estos medicamentos facilitan el diagnóstico. La discinesia tardía cursa inicialmente con tics en algunos pocos pacientes, lo que da lugar a un «síndrome de Tourette tardío». Sin embargo, en el síndrome de Tourette tardío se suelen observar movimientos coreiformes y existe el antecedente invariable de consumo prolongado de antipsicóticos. En ocasiones, un paciente con síndrome de Tourette que ha sido tratado con antipsicóticos puede presentar ambos procesos, es decir, síndrome de Tourette y síndrome de Tourette tardío. En ocasiones la corea de Sydenham también puede evolucionar con tics; no obstante, en este caso también hay movimientos coreiformes y generalmente el paciente tiene antecedentes de fiebre reumática. La neuroacantocitosis también puede cursar con tics simples y con movimientos de mordeduras de labios; sin embargo, en estos casos también se suele observar corea. En caso de duda, el frotis de sangre periférica muestra acantocitos. Las encefalitis posvíricas pueden dar lugar a tics (la más conocida es la encefalitis de Von Economo); no obstante, el antecedente de la encefalitis permite establecer el diagnóstico. La intoxicación con monóxido de carbono o con gasolina puede dejar como secuela la presencia de tics; en estos casos, el antecedente de exposición facilita el diagnóstico. La enfermedad de Hallervorden-Spatz puede evolucionar en algunos casos con tics motores o vocales, y también se ha publicado un caso de tics motores y vocales como efecto adverso de lamotrigina.

Asumiendo que se han descartado los trastornos que se acaban de citar y que pueden dar lugar secundariamente a tics, el paso final es el de diferenciar el síndrome de Tourette de otros dos trastornos idiopáticos que cursan con tics, es decir, el trastorno de tics transitorios y el trastorno con tics motores o vocales crónicos. Tal como se señala en el capítulo correspondiente a otros trastornos de tics, esta distinción puede ser únicamente de interés académico, dado que en la investigación actual se ha demostrado de manera convincente que estos procesos pueden constituir realmente un espectro continuo.

En los pacientes con tics motores o vocales de menos de 1 año de duración se establece el diagnóstico de trastorno de tics transitorios. Cuando los tics tienen una duración mayor de 1 año, el diagnóstico es el de trastorno de tics motores o vocales crónicos, o de síndrome de Tourette. La distinción entre ambos procesos depende de la presencia de ambos tics, motores y vocales. En los casos en los que están presentes ambos, el diagnóstico es el de síndrome de Tourette. Sin embargo, si sólo aparecen tics motores o vocales durante más de 1 año, el diagnóstico es el de trastorno de tics motores o vocales crónicos.

TRATAMIENTO

Hay varios medicamentos que son eficaces en el síndrome de Tourette, como los antipsicóticos (olanzapina, risperidona, ziprasidona, haloperidol y pimozida), los bloqueadores del autorreceptor alfa-2 clonidina y guanfacina, el antidepresivo tricíclico desipramina y clonazepam, una benzodiazepina.

Con respecto a los antipsicóticos, la olanzapina se puede iniciar a una dosis de 5 mg, con incremento posterior (si fuera necesario) hasta un máximo de 10 mg dos semanas después. La dosis inicial de risperidona es de 0,5 mg, la de ziprasidona de 5 mg, la de haloperidol de 0,25 a 0,5 mg y la de pimozida de 1 mg; estos fármacos se pueden incrementar con aumentos similares cada 7 días hasta que se obtiene una respuesta satisfactoria, aparecen efectos adversos limitantes o se alcanza la dosis máxima. Las dosis máximas (y las dosis eficaces medias) de estos fármacos son: risperidona, 1,6 mg (2-4 mg); ziprasidona, 40 mg (20-30 mg); haloperidol, 10 mg (3-4 mg), y pimozida 10 mg (3-4 mg). La selección del antipsicótico más adecuado no es sencilla. Los antipsicóticos de segunda generación olanzapina y risperidona son mejor tolerados en términos de efectos adversos extrapiramidales (p. ej., acatisia), pero se pueden asociar con hiperlipidemia,

diabetes o aumento del peso corporal; además, la administración de risperidona en el síndrome de Tourette se asocia intensamente con la aparición de disforia y depresión. El haloperidol es quizá el fármaco más estudiado, aunque tiende a causar efectos adversos extrapiramidales, al igual que la pimozida; además, ambos fármacos también pueden inducir en los niños un síndrome casi idéntico con fobia social (también denominado trastorno de ansiedad por separación). Finalmente, la pimozida induce una prolongación del intervalo QT corregido, incrementando de esta manera el riesgo de arritmia mortal. Teniendo en cuenta todas estas consideraciones, parece razonable iniciar el tratamiento con un antipsicótico de segunda generación, como la olanzapina. En los casos en los que no se obtienen buenos resultados, se puede considerar el uso de risperidona o de haloperidol. La pimozida es claramente una elección de tercera fila, dado su perfil de efectos adversos cardíacos.

En lo que se refiere a los bloqueadores del autorreceptor alfa-2, la clonidina es el más utilizado y se administra en dosis divididas, inicialmente con una dosis diaria total de 0,1 mg, con incrementos similares cada 7 días hasta que se observa la respuesta, aparecen efectos adversos limitantes o bien se alcanza la dosis máxima de 1 mg. Un aspecto importante es que, mientras que la respuesta a los antipsicóticos es bastante rápida, la respuesta completa con clonidina puede no aparecer hasta haber transcurrido semanas o meses; por tanto, al incrementar la dosis es razonable efectuar pausas al inicio para comprobar la respuesta y después hasta que la respuesta se estabiliza, antes de considerar un nuevo incremento de la dosis: la mayoría de los pacientes responde a una dosis de aproximadamente 0,5 mg.

El antidepresivo tricíclico desipramina se puede iniciar con una dosis de 25 mg, con incrementos cada pocos días hasta alcanzar una dosis de alrededor de 100 mg, tras lo cual hay que observar al paciente durante varias semanas para determinar la respuesta. Un aspecto a tener en cuenta es que, aunque la desipramina se puede utilizar con seguridad en los adultos, hay que evitar su administración en los niños debido a su posible cardiotoxicidad en este grupo de edad.

La benzodiazepina clonazepam se debe administrar en dos dosis divididas, comenzando con una dosis diaria total de 0,5 mg y realizando incrementos similares semanales hasta que se observa una respuesta satisfactoria, aparecen efectos adversos limitantes o se alcanza la dosis máxima de 4 mg: la mayoría de los pacientes responde a una dosis de aproximadamente 2 mg.

Claramente, hay un elevado número de fármacos distintos que se pueden utilizar en el tratamiento del síndrome de Tourette aunque, por desgracia, no hay ninguna norma definitiva para la selección del tratamiento. A pesar de que los antipsicóticos son por lo general los medicamentos que inducen la respuesta más sólida, su idoneidad está atemperada por la posibilidad de que causen discinesia tardía y acatisia. Cuando se selecciona un antipsicótico, hay que tener en cuenta que la acatisia se puede manifestar como una exacerbación de los tics, más que como una inquietud motora. El bloqueador del autorreceptor alfa-2 clonidina, que quizá no es tan eficaz como los antipsicóticos, se suele preferir para evitar el riesgo de discinesia tardía. Además, la clonidina también es eficaz en el TDAH, lo que representa una clara ventaja dado que muchos pacientes con síndrome de Tourette también sufren TDAH. Si se utiliza clonidina hay que tener cuidado con su interrupción súbita, ya que puede dar lugar a una exacerbación «de rebote» grave de los tics, que pueden persistir durante semanas o meses; claramente, es necesaria una reducción gradual de la dosis. Al igual que la clonidina, la desipramina también es eficaz en el síndrome de Tourette y en el TDAH, por lo que puede ser una opción atractiva en el tratamiento de los adultos que sufren ambos trastornos. El clonazepam es menos eficaz que los antipsicóticos y que la clonidina, por lo que se suele utilizar de manera complementaria.

En resumen, en el síndrome de Tourette no complicado parece razonable comenzar con un antipsicótico (p. ej., olanzapina) o con el bloqueador del autorreceptor alfa-2 clonidina. Sin embargo, en los ca-

sos en los que el paciente también sufre un TDAH, el fármaco de elección puede ser la clonidina, con consideración también (en los adultos) de desipramina. Cuando el paciente presenta obsesiones o compulsiones simultáneas que requieran tratamiento, se puede añadir un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) como fluoxetina, o bien se puede considerar la administración de risperidona debido a que este agente puede también reducir los tics, además de ser eficaz en las obsesiones y las compulsiones. Hay que subrayar que todo lo expuesto representa sólo sugerencias: no se han realizado suficientes estudios de comparación para que sea posible establecer recomendaciones definitivas. En muchos casos la actitud más adecuada es un abordaje de carácter metódico con administración de un solo agente durante un cierto período de tiempo y con una dosis concreta para, después, utilizar otro de la misma manera, de forma que sea posible determinar el fármaco y la dosis ideales en cada paciente.

Finalmente, en los casos en los que el síndrome de Tourette forma parte del síndrome PANDAS, hay que considerar la exanguinotransfusión para eliminar los anticuerpos frente a las neuronas de los ganglios basales causantes del proceso. Además, en estos casos también se puede administrar tratamiento profiláctico con penicilina para prevenir una nueva faringitis estreptocócica.

BIBLIOGRAFÍA

- Bruun RD. Subtle and underrecognized side effects of neuroleptic treatment in children with Tourette's disorder. *The American Journal of Psychiatry* 1988;145:621-624.
- de la Tourette G. Étude sur une affection nerveuse, caractérisée par de l'incoordination motrice, accompagnée d'écholalie et de coprolalie. *Archives of Neurology* (Paris) 1995;9:158-200.
- Gaffney CR, Perry PJ, Lund BC, et al. Risperidone versus clonidine in the treatment of children and adolescents with Tourette's syndrome. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2002;41:330-336.
- Haber SN, Kowall NW, Vonsattel JP, et al. Gilles de la Tourette's syndrome. A postmortem neuropathological and immunohistochemical study. *Journal of the Neurological Sciences* 1986;75:225-241.
- Jankovic J. Tourette's syndrome. *The New England Journal of Medicine* 2001;345:1184-1192.
- Klawans HL, Falk DK, Nausieda PA, et al. Gilles de la Tourette syndrome after long-term chlorpromazine therapy. *Neurology* 1978;28:1064-1066.
- Leckman JF. Tourette's syndrome. *Lancet* 2002;360:1577-1586.
- Leckman JF, Ort S, Caruso KA, et al. Rebound phenomena in Tourette's syndrome after abrupt withdrawal of clonidine. Behavioral, cardiovascular, and neurochemical effects. *Archives of General Psychiatry* 1986;43:1168-1176.
- Leckman JF, Walker DE, Cohen DJ. Premonitory urges in Tourette's syndrome. *The American Journal of Psychiatry* 1993;150:98-102.
- Leckman JF, Walker DE, Goodman WK, et al. "Just right" perceptions associated with compulsive behavior in Tourette's syndrome. *The American Journal of Psychiatry* 1994;151:675-680.
- Leckman JF, Zhang H, Vitale A, et al. Course of tic severity in Tourette syndrome: the first two decades. *Pediatrics* 1998;102:14-19.
- Margolese HC, Annable L, Dion Y. Depression and dysphoria in adult and adolescent patients with Tourette's syndrome treated with risperidone. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2002;63:1030-1034.
- Mikkelsen EJ, Detlor J, Cohen DJ. School avoidance and social phobia triggered by haloperidol in patients with Tourette's syndrome. *The American Journal of Psychiatry* 1981;138:1572-1576.
- Northam RS, Singer HS. Postencephalitic acquired Tourette-like syndrome in a child. *Neurology* 1991;41:592-593.
- Onofrij M, Paci C, D'Andrea Matteo G, et al. Olanzapine in severe Gilles de la Tourette syndrome: a 52-week double-blind cross-over study vs. low-dose pimozide. *Journal of Neurology* 2000;247:443-446.
- Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet* 1999;354:1153-1158.

- Pulst SM, Walshe TM, Romero JA. Carbon monoxide poisoning with features of Gilles de la Tourette's syndrome. *Archives of Neurology* 1983;40:443-444.
- Sallee FR, Nesbitt L, Jackson C, et al. Relative efficacy of haloperidol and pimozide in children and adolescents with Tourette's disorder. *The American Journal of Psychiatry* 1997;154:1057-1062.
- Sallee FR, Kurlan R, Goetz CG, et al. Ziprasidone treatment of children and adolescents with Tourette's syndrome: a pilot study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2000;39:292-299.
- Scarano V, Pellicchia MT, Filia A, et al. Hallervorden-Spatz syndrome resembling a typical Tourette syndrome. *Movement Disorders* 2002;17:618-620.
- Simonic I, Nyholt DR, Gericke GS, et al. Further evidence for linkage of Gilles de la Tourette syndrome (GTS) susceptibility loci on chromosome 2p11, 8q22 and 11q23-24 in South African Afrikaners. *American Journal of Medical Genetics* 2001;105:163-167.
- Singer HS, Brown J, Quaskey S, et al. The treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in Tourette's syndrome: a double-blind placebo-controlled study with clonidine and desipramine. *Pediatrics* 1995;95:74-81.
- Singer HS, Giuliano JD, Hansen BH, et al. Antibodies against human putamen in children with Tourette syndrome. *Neurology* 1998;50:1618-1624.
- Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical descriptions of the first 50 cases. *The American Journal of Psychiatry* 1998;155:264-271.

El trastorno de ansiedad por separación es un proceso muy frecuente durante la infancia, con una prevalencia en los niños en edad escolar del 2-5%. Los niños afectados muestran una ansiedad extrema ante la posibilidad de separación de sus padres o bien a la separación real de los mismos. Por tanto, evitan cualquier actividad que pudiera causarla, como puede ser ir al colegio, participar en excursiones o pasar la noche en casa de un amigo; en ocasiones evitan incluso ir a su propia habitación a dormir. Este trastorno parece afectar por igual a niños y a niñas.

El trastorno de ansiedad por separación también ha sido denominado «fobia escolar». No obstante, este término es en cierta medida erróneo, debido a que el niño no presenta realmente ningún temor ni fobia al colegio; más que ello, es la separación de sus padres lo que le provoca ansiedad.

INICIO

El inicio suele tener lugar entre los 6 y los 7 años; puede aparecer en niños en edad preescolar, y en algunos pocos casos comienza durante la adolescencia. No se observan alteraciones premórbidas constantes ni tampoco se han identificado pródromos. En ocasiones se detecta un acontecimiento precipitante que generalmente está relacionado con una situación de pérdida o de separación. Puede ser el fallecimiento de un familiar, de otro niño o quizá de un animal de compañía, o bien puede ser la mudanza a un vecindario nuevo y extraño.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Lo habitual es que, ante la amenaza de separación, estos niños sufran un grado elevado de ansiedad. A la hora de ir al colegio pueden presentar cefaleas y molestias gástricas, incluso con vómitos. Sin embargo, si se les permite permanecer en casa, estos síntomas remiten generalmente de manera rápida. Si los padres salen por la noche, el niño puede presentar un berrinche, colgarse de sus padres y suplicarles que no se vayan. Estos niños pueden negarse a dormir en su propia habitación. Pueden entrar a hurtadillas en el dormitorio de sus padres, e incluso pueden llegar a dormir al pie de la puerta si ésta se encuentra cerrada.

Los pacientes tienen miedo de que les pueda ocurrir algo terrible a ellos o a sus padres. Temen que se pueda producir un accidente o una enfermedad, o bien que se mueran o sean secuestrados. A menudo, sufren pesadillas en las que los padres son heridos o mueren. Pueden tener temor a la oscuridad y creer que hay monstruos en el vestíbulo o bajo la cama.

En algunos niños, el temor a la separación es tan penetrante que se agarran a sus padres y no los pierden de vista en ningún momento. A veces son intensamente controladores: insisten en que los padres permanezcan en casa y necesitan saber en todo momento dónde pueden estar.

A veces algunos de estos niños muestran una cierta sintomatología depresiva; algunos pocos pacientes sufren un episodio depresivo real.

CURSO CLÍNICO

Los síntomas tienden a aparecer y desaparecer durante meses o años. Sin embargo, el pronóstico es bueno. Es muy raro que los síntomas persistan hasta la edad de la enseñanza primaria.

COMPLICACIONES

Las discordias familiares son una complicación casi inevitable de este trastorno, especialmente cuando uno de los padres muestra una actitud excesivamente protectora. Si el niño pierde muchas clases, su rendimiento escolar se puede resentir.

ETIOLOGÍA

El trastorno de ansiedad por separación es un cuadro claramente familiar; sin embargo, aunque hay controversia al respecto, parece que representa un «equivalente» del trastorno de angustia con agorafobia.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La ansiedad por la separación forma parte de la fase de desarrollo normal de la separación e individuación que tiene lugar generalmente entre los 8 y los 24 meses de edad. Todos los niños experimentan esta fase en un cierto grado, lo que no se debe confundir con el trastorno de ansiedad por separación que, como ya se ha señalado, se suele iniciar entre los 6 y los 7 años. Otra parte normal del proceso de desarrollo es la de la morriña por el hogar cuando el niño acude a campamentos de verano. El hecho de que el niño supere la morriña al cabo de 1 o 2 semanas distingue claramente este proceso del trastorno de ansiedad por separación, en el que la ansiedad persiste.

En ocasiones, bajo la influencia de una madre o un padre excesivamente protectores, el niño puede adquirir un carácter tímido, temeroso y reacio a cualquier novedad, tal como puede ser la de acudir al colegio. Hay dos características que permiten a menudo establecer el diagnóstico diferencial. En primer lugar, en estos casos la protección excesiva ofrecida por los padres es anterior a la actitud de timidez del niño; en segundo lugar, el niño irá al colegio si piensa que le agrada a su madre.

La ansiedad por separación se puede observar en pacientes con autismo, esquizofrenia y depresión. Los demás síntomas que acompañan a estas enfermedades indican el diagnóstico correcto. El trastorno de ansiedad por separación puede aparecer como efecto adverso de la administración de haloperidol, risperidona o pimozida.

En algunos casos, el niño muestra ansiedad ante la perspectiva de ir al colegio y no por la separación de sus padres sino por el temor a lo que le pueda ocurrir a él en el colegio. La posibilidad de tener que enfrentarse a un profesor crítico o de pelear con un compañero de clase hace que muchos niños sientan náuseas antes de ir al colegio por la mañana.

TRATAMIENTO

Los padres deben recibir información acerca de este trastorno. Se debe desaprobar la protección excesiva del niño; sin embargo, por otra parte, también es necesario evitar un abordaje demasiado crítico del problema. Hay programas de modificación del comportamiento que se aplican junto con los padres y en los que el niño es reforzado para soportar una separación cada vez mayor de sus padres. A menudo se aplican técnicas de terapia familiar y de terapia individual, aunque no se ha demostrado su superioridad sobre la terapia de apoyo convencional. En los casos en los que el niño pierde mu-

chas clases, los objetivos principales son los programas terapéuticos de trabajo en casa y el rápido retorno al colegio.

Cuando los abordajes psicosociales del problema no son satisfactorios, se puede considerar la medicación. Aunque los resultados positivos obtenidos inicialmente en un ensayo clínico y con control doble ciego sobre imipramina no se han podido reproducir en un estudio posterior de menor envergadura, este fármaco puede ser útil desde el punto de vista empírico: el tratamiento se inicia con una dosis de 10-25 mg, con incrementos similares semanales hasta la aparición de efectos adversos limitantes o hasta que se alcanza la dosis máxima de 100 mg; no se observan los efectos terapéuticos completos hasta transcurridas 6-8 semanas. Las benzodiazepinas como clonazepam (hasta 1 mg/día) o alprazolam (hasta 2 mg/día) también pueden ser útiles, aunque no se han efectuado ensayos clínicos con control doble ciego. Los resultados obtenidos en estudios con diseño abierto y en estudios de casos individuales también apoyan el uso de ISRS (p. ej., fluoxetina) o de bupiriona.

Existe un gran debate acerca de la medicación inicial óptima. Aunque la mayor parte de los datos favorece a la imipramina, este medicamento suele ser mal tolerado. Las benzodiazepinas son bien toleradas pero carecen de datos empíricos adecuados y conllevan el riesgo de neuroadaptación y de síndrome de abstinencia. Al igual que las benzodiazepinas, ni los ISRS ni la bupiriona han sido adecuadamente estudiados; sin embargo, estos fármacos no conllevan el riesgo de neuroadaptación. Por estas razones, y a pesar de la inexistencia de ensayos clínicos con control doble ciego, generalmente se utiliza uno de estos agentes como primer medicamento. Si el tratamiento farmacológico ofrece buenos resultados, se debe continuar hasta que el niño ya no presente sintomatología durante al menos 2 meses, y en ese momento se puede reducir gradualmente la dosis.

BIBLIOGRAFÍA

- Battaglia M, Bertella S, Politi E, et al. Age at onset of panic disorder: influence of family liability to the disease and of childhood separation anxiety disorder. *The American Journal of Psychiatry* 1995;152:1362-1364.
- Bernstein GA, Garfinkel BD, Borchardt CM. Comparative studies of pharmacotherapy for school refusal. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1990;29:773-781.
- Gittelman-Klein R, Klein DF. School phobia: diagnostic considerations in the light of imipramine effects. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1973;156:199-215.
- Graae F, Milner J, Rizzotto L, et al. Clonazepam in childhood anxiety disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1994;33:372-376.
- Hanna GL, Fluent TL, Fischer DJ. Separation anxiety disorder in children and adolescents treated with risperidone. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 1999;9:277-283.
- Klein RG, Koplewicz HS, Kanner A. Imipramine treatment of children with separation anxiety disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1992;31:21-28.
- Last CG, Hansen C, Franco N. Cognitive-behavioral treatment of social phobia. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1998;37:404-411.
- Linnet LS. Tourette syndrome, pimozide, and school phobia: the neuroleptic separation anxiety syndrome. *The American Journal of Psychiatry* 1985;142:613-615.
- Manicavasagar V, Silove D, Rapee R, et al. Parent-child concordance for separation anxiety: a clinical study. *Journal of Affective Disorders* 2001;65:81-84.
- Mikkelsen EJ, Detlor J, Cohen DJ. School avoidance and social phobia triggered by haloperidol in patients with Tourette's disorder. *The American Journal of Psychiatry* 1981;138:1572-1576.

char de heces su ropa interior. En algunos casos, el conflicto entre los padres y el niño puede ser profundo y constituir un problema en sí mismo, que en ocasiones persiste incluso tras la resolución de la encopresis.

ETIOLOGÍA

La encopresis primaria parece representar un retraso del desarrollo en el control del esfínter. La encopresis secundaria aparece en un contexto de estreñimiento grave que, en sí mismo, puede deberse a diversas causas. En muchos casos, los niños con encopresis secundaria recibieron una educación excesivamente dura o inconsistente en cuanto a las prácticas de defecación, por lo que la ansiedad que sufren al pensar que pueden causar «un problema» hace que retengan las heces, que se endurecen y quedan retenidas. En ese momento se inicia un círculo vicioso en el que el intento de eliminar las heces retenidas da lugar a dolor que, a su vez, incrementa la ansiedad asociada a la defecación y provoca una mayor retención de las heces. Finalmente, tiene lugar la incontinencia por rebosamiento. En otros casos, el estreñimiento se puede iniciar en el contexto de la deshidratación que acompaña a alguna enfermedad febril, a la administración de medicamentos que causan estreñimiento (p. ej., ciertos antihistamínicos) o a los cambios significativos en las rutinas diarias, tal como ocurre durante los viajes: con independencia de la causa, el estreñimiento resultante se asocia con una defecación dolorosa que puede dar lugar a retención e incontinencia por rebosamiento.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es necesario excluir varios procesos de tipo médico, como la espina bífida, la estenosis rectal, el hipotiroidismo y la enfermedad de Hirschsprung.

Muchos autores incluyen en el diagnóstico de encopresis la eliminación voluntaria de heces en lugares inadecuados; sin embargo, este patrón es tan diferente en términos de etiología y de tratamiento de la encopresis tal como se ha descrito, que esta mezcla de diagnósticos puede no resultar útil. Los niños que defecan intencionadamente en el suelo o en la cama de otros suelen adoptar una actitud desafiante y reivindicativa, de manera que este comportamiento forma parte a menudo de un patrón global de mala conducta: por lo general, estos pacientes no mejoran con los programas terapéuticos descritos en la encopresis y siguen «enviando mensajes» con su defecación inapropiada hasta que se aborda el problema global de mala conducta que presentan. Sin embargo, dado que en estos niños se establece en muchos casos el diagnóstico de encopresis, es muy importante al efectuar informes clínicos o artículos para publicación especificar si la incontinencia fecal es «involuntaria» o «voluntaria».

TRATAMIENTO

En la encopresis primaria y secundaria es imprescindible explicar la naturaleza del problema tanto a los padres como al niño, solucionar el conflicto entre los padres y el niño, y aliviar los sentimientos de vergüenza y culpa del paciente.

En la encopresis primaria se debe continuar una educación no punitiva en cuanto a las prácticas de la defecación, haciendo hincapié

en la regularidad de los momentos para defecar, que por lo general se establecen aproximadamente a los 10-20 minutos de cada comida, para aprovechar el reflejo gastrocólico. En esta situación, los «tiempos» son esenciales si queremos que el niño «se ponga al día» en su desarrollo. En algunos casos puede ser útil aplicar un sistema de recompensas, tal como se describe a continuación en la encopresis secundaria.

En la encopresis secundaria es esencial eliminar del intestino las heces endurecidas o retenidas. En algunos casos, puede ser necesaria la eliminación de la retención mediante la exploración digital o mediante un enema, mientras que en otros casos son suficientes los laxantes. Una vez eliminadas las heces retenidas, se pueden adoptar las medidas necesarias para impedir en la medida de lo posible la recidiva del estreñimiento con una hidratación adecuada, el consumo de una dieta con elevado contenido en fibra (diariamente, cereales enteros o administración de un agente de formación de masa fecal como plántago psyllium) y una dosis diaria de un laxante en forma de comprimido o en formulación líquida (la mejor tolerada). También hay que diseñar un sistema que no castigue al niño por sus «errores», sino que le recompense cuando realiza la defecación en el inodoro. En algunos casos, es suficiente con una «gráfica de estrellas» simple; sin embargo, en muchas situaciones esta gráfica se debe combinar con recompensas como pequeños juguetes cada vez que el niño defeca en el inodoro. Al igual que en la encopresis primaria, también es útil establecer tiempos diarios regulares para acudir al servicio dos veces al día, generalmente a los 10-20 minutos de cada comida. Cuando el niño tiene un «error» debe limpiarse a sí mismo, pero no se le debe pedir que limpie su ropa ni la ropa de cama; a menudo, si se le obliga a limpiar la ropa aumenta de manera importante su ansiedad debido al desorden que origina al intentarlo: en estos casos, el niño sólo debe colocar la ropa sucia en la cesta de la lavadora y los padres se deben ocupar de la ropa de cama sucia. La mayoría de los niños con encopresis secundaria responden bien a programas de este tipo, por lo general en el transcurso de varias semanas. Una vez que el niño mantiene la continencia durante 1 mes o más, ya no es necesario continuar con la gráfica de estrellas ni con las pequeñas recompensas, aunque puede ser prudente seguir durante un cierto tiempo con las medidas de hidratación adecuada, la dieta con alto contenido en fibra y los laxantes. Las técnicas de entrenamiento en biorretroactivación no parecen ser más eficaces que el abordaje terapéutico descrito.

BIBLIOGRAFÍA

- Borowitz SM, Cox DJ, Sutphen JL, et al. Treatment of childhood encopresis: a randomized trial comparing three treatment protocols. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2002;34:378-384.
- Foreman DM, Thambirajah MS. Conduct disorder, enuresis and specific developmental delays in two types of encopresis: a case-note study of 63 boys. *European Child & Adolescent Psychiatry* 1996;5: 33-37.
- Kuhn BR, Marcus BA, Pitner SL. Treatment guidelines for primary nonretentive encopresis and stool toileting refusal. *American Family Physician* 1999;59:2171-2178, 2184-2186.
- Nolan T, Catto-Smith T, Coffey C, et al. Randomized controlled trial of biofeedback training in persistent encopresis with anismus. *Archives of Disease in Childhood* 1998;79:131-135.

29 Mutismo selectivo (DSM-IV-TR #313.23)

En el mutismo selectivo (o, tal como se denominaba anteriormente, mutismo electivo), los niños son capaces de hablar pero muestran un mutismo de mayor o menor grado en situaciones sociales específicas que por lo general tienen lugar en el exterior de su círculo familiar o de su grupo de amigos.

El mutismo selectivo es posiblemente más frecuente en las niñas que en los niños. Es un trastorno infrecuente, cuya prevalencia en los niños en edad de enseñanza primaria es del 0,6-0,7%.

INICIO

El inicio suele ser gradual, entre los 3 y los 6 años. No obstante, la mayor parte de los casos se detectan cuando el niño acude por primera vez al colegio.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Estos niños son a menudo tímidos y retraídos. Pueden hablar con los padres, los hermanos y algunos pocos amigos íntimos, pero permanecen en situación de mutismo con el resto de las personas. Cuando están en el colegio o rodeados por personas extrañas, pueden seguir las instrucciones e incluso responder a las preguntas con movimientos de la cabeza, pero cuando se les pide que hablen, no lo hacen. Estos niños pueden estar muy apegados a sus padres y presentar una actitud de enfurruñamiento; en ocasiones se observan comportamientos negativos y de oposición.

CURSO CLÍNICO

Entre la tercera parte y la mitad de los pacientes que tienen desde pocos meses hasta 5-10 años de edad presentan remisión del proceso; en el resto de los pacientes, lo habitual es la mejoría.

COMPLICACIONES

Estos niños no tienen un progreso académico adecuado y pueden ser despiadadamente ridiculizados por sus compañeros de colegio.

ETIOLOGÍA

Probablemente el mutismo selectivo sea un síndrome con múltiples causas diferentes. En algunos casos, parece tratarse solamente de la expresión de la timidez y sensibilidad que estos niños tienen desde la lactancia, de forma que en estos casos se considera que el mutismo selectivo puede constituir una variante de la fobia social de tipo generalizado. En otros casos, la actitud excesivamente protectora de la

madre puede ser un factor causal. Los cuadros de disfasia del desarrollo o de trastorno fonológico son más frecuentes en estos niños que en la población general y se manifiestan antes del inicio del mutismo. Los niños que han inmigrado recientemente y que todavía no dominan la lengua del país de acogida también tienen más posibilidades de presentar mutismo electivo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Muchos niños pequeños pueden presentar timidez y reticencia a hablar tras iniciar el colegio. Sin embargo, esta reticencia no es patológica y tiende a desaparecer a los pocos días, de manera que en casi todos los casos desaparece al cabo de 1 mes.

Algunos inmigrantes jóvenes simplemente no quieren hablar la nueva lengua. Sin embargo, al contrario de lo que ocurre en el mutismo electivo, se comunican con normalidad cuando acuden a un colegio en el que se utiliza su lengua materna.

Hay diversos trastornos en los que el niño presenta mutismo; no obstante, en estos casos el mutismo no es selectivo, sino que tiene lugar en todos los contextos, incluido el hogar del paciente. Entre estos trastornos se encuentran la disfasia del desarrollo, la disfasia adquirida secundaria a un tumor o a alguna otra lesión, el «mutismo cerebeloso» (que se observa tras la extirpación de un tumor en la fosa posterior), la sordera, el autismo, la depresión mayor, la esquizofrenia, el retraso mental y el trastorno de conversión.

TRATAMIENTO

La terapia de modificación del comportamiento parece útil; la administración de fluoxetina a dosis de aproximadamente 0,6 mg/kg/día ha sido moderadamente eficaz.

BIBLIOGRAFÍA

- Bergman RL, Piacentini J, McCracken JT. Prevalence and description of selective mutism in a school-based sample. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2002;41:938-946.
- Black B, Uhde TW. Treatment of elective mutism with fluoxetine: a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1994;33:701-703.
- Remschmidt H, Poller M, Herpetz-Dahlmann B, et al. A follow-up study of 45 patients with elective mutism. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2001;251:284-296.
- Steinhausen HC, Juzi C. Elective mutism: an analysis of 100 cases. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1996;35:606-614.

Trastorno reactivo de vinculación (trastorno reactivo de vinculación de la infancia o la niñez, DSM-IV-TR #313.89)

Los lactantes que sufren situaciones graves y persistentes de abandono o abuso, así como los que son privados de la oportunidad de establecer vínculos con un adulto (tal como puede ocurrir en diversas instituciones), pueden desarrollar un síndrome caracterizado por apatía, retraimiento y un cierto grado de inaccesibilidad emocional. Además, algunos de estos niños muestran falta de desarrollo físico, y en los casos más graves se pueden observar cuadros de marasmo con retraso del crecimiento y atrofia de las extremidades.

Éste es un síndrome muy infrecuente del que se conocen con certeza pocos datos. En épocas anteriores se hablaba de «hospitalismo» o de «síndrome de privación de la madre».

INICIO

Los síntomas suelen aparecer durante los primeros años de la vida, generalmente antes de los 5 años.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los lactantes más pequeños que sufren este síndrome presentan retraimiento, tristeza y una actitud apática. No sonríen ni muestran la tendencia normal al seguimiento visual de las personas que les rodean. Cuando se les abraza, no extienden los brazos; parecen insensibles a las actitudes afectivas y al contacto humano.

Los lactantes más mayores exhiben apatía y falta de interés por lo que les rodea. No tienen ganas de jugar ni parecen pasarlo mal si se les deja solos. No cogen los juguetes. El cuadro general de estos pacientes puede ser el de una infelicidad plácida.

Los niños más mayores que presentan este trastorno suelen mostrar dos tipos de relación alterada. En el tipo inhibido, el paciente permanece generalmente retraído y vigilante, con una gran ambivalencia en cuanto al establecimiento de cualquier tipo de relación social. Por el contrario, en el tipo desinhibido, el niño puede establecer indiscriminadamente relaciones, incluso con personas completamente extrañas.

Algunos lactantes que tienen este síndrome también presentan rumia, golpes en la cabeza o movimientos estereotipados de balanceo; en algunos casos se observa asimismo falta de desarrollo físico, con un peso corporal menor del esperado para su edad y con una estatura relativamente más normal. En los casos graves puede aparecer marasmo con emaciación, hipotensión y bradicardia. En estos casos, las concentraciones de hormona de crecimiento están elevadas o son normales.

CURSO CLÍNICO

En los casos en los que no se aplica tratamiento, el proceso es crónico; en ocasiones se puede producir el fallecimiento por inanición o por alguna enfermedad intercurrente.

COMPLICACIONES

Con independencia de si el proceso cursa con el patrón inhibido o el patrón desinhibido, los pacientes son incapaces de establecer relaciones personales normales.

ETIOLOGÍA

Puede ser cualquier factor que dé lugar a una frustración continua en el desarrollo de un vínculo normal entre el niño y sus padres (o los sustitutos de éstos). Así, las situaciones de abandono, abuso o cambios continuos de un cuidador a otro pueden ser factores etiológicos, así como también la crianza del niño en un ambiente emocionalmente estéril.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el autismo, el lactante no establece ningún vínculo con sus padres; sin embargo, la causa no es una forma de apatía generalizada, tal como se observa en el trastorno reactivo de vinculación. Por el contrario, el lactante autista puede estar muy interesado en las cosas inanimadas.

Los grados intensos del retraso mental pueden ser difíciles de diferenciar del trastorno reactivo de vinculación. Sin embargo, en este caso no se observa una apatía generalizada ni una mejoría espectacular cuando se aplican los cuidados adecuados, tal como ocurre en el trastorno reactivo de vinculación. Los lactantes con síndrome diencefálico pueden presentar emaciación; sin embargo, a diferencia de lo que sucede en el trastorno reactivo de vinculación, estos lactantes tienen a menudo una gran actividad y en ocasiones incluso parecen felices.

El síndrome de Cockayne se diferencia por una disminución progresiva del perímetro craneal y por un aspecto facial peculiar.

En los casos en los que existe una falta de desarrollo físico o un cuadro de marasmo, es preciso descartar otras causas, como la cardiopatía congénita o la insuficiencia renal crónica.

TRATAMIENTO

Este cuadro muestra una mejoría gradual tras el establecimiento de la relación adecuada con los padres. En algunos casos puede ser importante la orientación de los padres. En otros, el lactante debe permanecer hospitalizado y quizá deba vivir permanentemente en otro hogar.

BIBLIOGRAFÍA

- Barbero GJ, Shaheen E. Emotional failure to thrive: a clinical view. *The Journal of Pediatrics* 1967;71:639-641.
- Casey PH, Bradley R, Wortham B. Social and nonsocial home environments of infants with nonorganic failure-to-thrive. *Pediatrics* 1984;73:348-353.
- Evans SL, Reinhart JB, Succop RA. Failure to thrive. A study of 45 children and their families. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1972;11:440-457.
- Provence S, Lipton RC. *Infants and Institutions*. New York, 1962, International Universities Press.
- Richters MM, Volkmar FR. Reactive attachment disorder of infancy or early childhood. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1994;33:328-332.
- Tibbitts-Kleber AL, Howell RJ. Reactive attachment disorder of infancy (RAD). *Journal of Clinical Child Psychology* 1985;14:304-310.
- Zeanah CH. Disturbances of attachment in young children adopted from institutions. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics* 2000;21:230-236.

31 Enanismo psicosocial

El enanismo psicosocial, también denominado enanismo por privación, representa una forma específica de enanismo hipofisario. Bajo la influencia de una situación persistente y grave de abuso o abandono, estos niños dejan de crecer a pesar de no sufrir malnutrición. Al mismo tiempo, muestran evidencia de apatía y otros síntomas, como hábitos extraños de comida.

No hay datos fiables acerca de la proporción entre ambos sexos ni de la prevalencia de este trastorno.

INICIO

El inicio suele tener lugar entre los 2 y los 4 años de edad, tras un período de crecimiento relativamente normal.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Estos niños tienen una estatura muy baja, a menudo inferior al tercer percentil correspondiente a su edad; sin embargo, no presentan malnutrición. En efecto, incluso pueden mostrar sobrepeso. Por lo demás, su hábito corporal es normal.

No son infrecuentes la apatía y la depresión, pero también se puede observar irritabilidad, berrinches, crueldad y hostilidad. Estos niños tienen dificultades para hacerse amigos, y en algunos casos puede parecer que sufren un retraso mental leve. Sin embargo, la alteración más llamativa consiste en sus hábitos de comida extraños. Algunos pueden comer o beber casi de todo: pienso para perros, basura, agua del inodoro o de los charcos. También pueden presentar insomnio con vagabundeo por la casa durante la noche para comer en secreto sus desagradables comidas. En los niños más mayores puede haber un retraso de la pubertad.

En general se observa una disminución de las concentraciones de hormona de crecimiento y del factor de crecimiento de tipo insulina I (IGF-I, *insulin-like growth factor*, anteriormente denominado somatomedina-C), y la mayoría de los pacientes muestra una respuesta deficitaria de la hormona de crecimiento en las pruebas de provocación, como la hipoglucemia inducida por insulina o la administración de levodopa, arginina o clonidina.

CURSO CLÍNICO

Se desconoce la evolución a largo plazo en los pacientes que no han sido tratados.

COMPLICACIONES

El desarrollo académico y social deficiente puede determinar que el niño no se ajuste adecuadamente a las demandas de la adolescencia y de la edad adulta.

ETIOLOGÍA

Posiblemente el trastorno se deba a la predisposición a una disfunción hipotalámica específica en situaciones de abuso o abandono, con disminución de la secreción del factor de liberación de la hormona de crecimiento o, quizá, con un incremento en la producción de somatostatina acompañado de la disminución en las concentraciones de hormona de crecimiento y de la falta de desarrollo físico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El primer paso en el diagnóstico diferencial del enanismo es la determinación de la posible existencia de alteraciones esqueléticas o faciales; en caso afirmativo, hay que descartar trastornos como las osteocondrodisplasias y las mucopolisacaridosis. En caso negativo (es decir, cuando el niño tiene aspecto y proporciones normales), el paso siguiente es la realización de pruebas de provocación para determinar si puede existir una deficiencia de hormona de crecimiento.

Si existe deficiencia de hormona de crecimiento se debe descartar en primer lugar la existencia de lesiones en el hipotálamo o la hipófisis (p. ej., procesos inflamatorios o tumorales, en especial el craneofaringioma). En ausencia de una lesión identificable se debe descartar algún trastorno genético (p. ej., una mutación en el gen del receptor GHRH en la hipófisis) y un cuadro de enanismo psicosocial. En este punto, el diagnóstico diferencial se basa en la respuesta a los cuidados adecuados: tal como se ha señalado, en el enanismo psicosocial tiene lugar una rápida normalización de la secreción de la hormona de crecimiento, mientras que en los demás trastornos ésta sigue siendo baja.

En los casos en los que no se demuestra deficiencia de la hormona de crecimiento hay que considerar la posibilidad de hipotiroidismo, síndrome de Cushing y diversas enfermedades crónicas (p. ej., insuficiencia renal crónica, cardiopatía congénita, enfermedad intestinal inflamatoria). Cuando el estudio diagnóstico no permite determinar la causa del proceso, hay que considerar la «estatura baja constitucional». En estos casos los padres de los pacientes también tuvieron una estatura muy baja durante su propia niñez.

TRATAMIENTO

Con la hospitalización y los cuidados adecuados, las concentraciones de la hormona de crecimiento se normalizan generalmente al cabo de unos días, de manera que a las pocas semanas el niño empieza a crecer y a comportarse de manera más normal. A menudo es necesario que el niño vaya a vivir a una hogar de acogida debido a que el retorno a su propio hogar se suele acompañar de recidiva. No se ha determinado si tiene lugar finalmente una remisión de todos los signos y síntomas, incluso en los mejores hogares de acogida.

BIBLIOGRAFÍA

- Albanese A, Hamill G, Jones J, et al. Reversibility of physiological growth hormone secretion in children with psychosocial dwarfism. *Clinical Endocrinology* 1994;40:687-692.
- Green WH, Campbell M, David R. Psychosocial dwarfism: a critical review of the evidence. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1984;23:39-48.
- Money J. The syndrome of abuse dwarfism (psychosocial dwarfism or reversible hyposomatotropism). *American Journal of Diseases of Children* 1977;131:508-513.
- Powell GF, Brasel JA, Blizzard RM. Emotional deprivation and growth retardation simulating idiopathic hypopituitarism. I. Clinical evaluation of the syndrome. *The New England Journal of Medicine* 1967;276:1271-1278.
- Powell GF, Brasel JA, Raiti S, et al. Emotional deprivation and growth retardation simulating idiopathic hypopituitarism. II. Endocrinologic evaluation of the syndrome. *The New England Journal of Medicine* 1967;276:1279-1283.
- Silver HK, Finkelstein M. Deprivation dwarfism. *The Journal of Pediatrics* 1967;70:317-324.

La corea de Sydenham, también denominada baile de San Vito, corea reumática o corea menor, es una de las manifestaciones de la fiebre reumática que afecta a una pequeña proporción de los pacientes que sufren este proceso y se observa con mayor frecuencia en las niñas que en los niños. Además de la corea, estos pacientes suelen presentar obsesiones y compulsiones, inquietud, delirium y, en ocasiones, una psicosis con excitación denominada «corea maníaca».

INICIO

En la mayor parte de los casos, el proceso se inicia entre los 10 y los 15 años. Suele haber un período de latencia entre el inicio de las manifestaciones más típicas de la fiebre reumática y el comienzo de la corea de Sydenham, cuya duración corresponde a un promedio de 2-3 meses y un rango de 1 semana a 7 meses.

En sí mismo, el inicio de la enfermedad suele ser subagudo a lo largo de varias semanas, durante las cuales se pueden observar inquietud, nerviosismo, irritabilidad, labilidad emocional y obsesiones o compulsiones.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La corea suele ser generalizada, con afectación de las extremidades y la cara, y se acompaña generalmente de disartria. En una pequeña proporción de casos puede aparecer hemipcorea y, en un porcentaje también pequeño, se observa más una parálisis flácida que una corea.

Son frecuentes los síntomas leves, como la irritabilidad, la labilidad emocional, la inestabilidad, los episodios de llanto y las dificultades de concentración y de memoria, que afectan a la mayoría de los pacientes. Las obsesiones y las compulsiones también se observan en casi todos los niños, y pueden llegar a ser graves. En ocasiones, se manifiestan tics. En pocos casos, la corea se puede acompañar de delirium, manía, depresión o una psicosis con ideas delirantes y alucinaciones.

En la mayor parte de los casos se pueden observar otros signos de la fiebre reumática; los más frecuentes son la carditis y la artritis. No obstante, hay que tener en cuenta que en una pequeña proporción de los casos (los que se han denominado casos «puros» de corea de Sydenham) ya han desaparecido todos los síntomas de la fiebre reumática cuando se inicia la corea. Una pequeña proporción de pacientes también sufre convulsiones, que pueden ser tonicoclónicas generalizadas o parciales complejas.

Los resultados obtenidos en las pruebas analíticas «reumáticas» convencionales, como el cultivo faríngeo, la velocidad de sedimentación eritrocitaria (VSE) y los títulos de ASO y de anti-ADNasa B pueden ser normales o patológicos, según el tiempo que haya transcurrido desde la faringitis estreptocócica inicial; de todos ellos, los niveles de anti-ADNasa B son los que suelen permanecer elevados durante más tiempo, en algunos casos hasta 6 meses. La TC es generalmente normal; sin embargo, en la RM se puede observar un aumento de tamaño de los ganglios basales y una disminución de la intensidad de señal en las imágenes ponderadas en T-2 en los mismos; en algunos casos también pueden verse focos de aumento de la intensidad de la señal en el hipotálamo, el centro semioval y la corteza cerebral.

CURSO CLÍNICO

La duración global de un episodio de corea de Sydenham oscila entre 1 semana y 2 años, con un promedio de 4 a 6 meses; es muy in-

frecuente que la corea persista de manera crónica a lo largo de toda la vida. Se observan recidivas cuando el paciente vuelve a sufrir una faringitis estreptocócica.

COMPLICACIONES

Aunque la mayoría de los pacientes parece presentar una recuperación completa, en muchos casos vuelven a sufrir movimientos coreiformes leves y transitorios desencadenados por el estrés o la fatiga, o bien al tomar ciertos medicamentos, como los estimulantes. Además, en una minoría significativa de mujeres que sufrieron corea de Sydenham durante la niñez se puede producir una recidiva al tomar un anticonceptivo oral o durante el embarazo, en cuyo caso se habla de «corea gravídica». Además, en algunos pacientes (hombres y mujeres) puede quedar como secuela un cierto grado de torpeza o labilidad emocional.

Por otra parte, parece que algunos pacientes desarrollan durante la adolescencia o la edad adulta un trastorno obsesivo-compulsivo o un síndrome de Tourette tras recuperarse de la corea de Sydenham. No se ha determinado si estos casos se deberían recoger bajo el nuevo concepto de síndrome PANDAS.

ETIOLOGÍA

La corea de Sydenham se debe a un proceso autoinmune inducido por estreptococos y dirigido contra los vasos de calibre pequeño, los astrocitos y las neuronas de todo el sistema nervioso central, con mayor afectación de los ganglios basales, la corteza cerebral y la sustancia blanca cerebral, y con presencia de anticuerpos séricos anti-ganglios basales en casi todos los pacientes.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial se debe establecer con otros procesos que pueden causar trastornos clínicos similares a éste en niños o adolescentes jóvenes. Hay que considerar el lupus eritematoso sistémico, el síndrome anti-fosfolípido primario, el hipertiroidismo, la enfermedad de Wilson, el tratamiento con fenitoína o levodopa, la intoxicación con cocaína y la discinesia tardía.

TRATAMIENTO

Con independencia de la gravedad de la corea, todos los pacientes deben ser tratados con fenoximetilpenicilina a una dosis de 500 mg cada 12 horas (en los casos de alergia, eritromicina 250 mg cada 6 horas) durante 10 días: los antibióticos se deben administrar tanto si existe evidencia clínica de faringitis como si no existe, dado que lo importante es la erradicación de todos los vestigios de la infección estreptocócica. Posteriormente, la mayoría de los pacientes deben recibir tratamiento profiláctico con bencilpenicilina benzatínica a una dosis de 1,2 millones de unidades cada 4 semanas hasta que finalice la enseñanza secundaria.

Diversos medicamentos han dado lugar a resultados prometedores en el tratamiento sintomático de la corea de Sydenham, como valproato, carbamazepina y haloperidol. El valproato se puede administrar a una dosis de 10-25 mg/kg/día. La carbamazepina se inicia con una dosis de 10 mg/kg/día y se incrementa gradualmente hasta alcanzar una dosis de 600-800 mg/día. El haloperidol se puede administrar a una dosis de 1-4 mg/día. En conjunto, aunque no se han

realizado ensayos clínicos con control ciego sobre estos fármacos, la impresión es que el más eficaz es el valproato. Algunos autores también recomiendan la administración de corticoides (p. ej., prednisona a dosis de 2 mg/kg/día) por la no descabellada suposición de que la eliminación del proceso autoinmune subyacente puede ser eficaz no sólo para limitar el episodio actual sino para reducir las posibilidades de complicaciones. En el caso de valproato, carbamazepina o haloperidol, el tratamiento se continúa generalmente hasta que el paciente permanece asintomático durante varias semanas, tras lo cual se reduce gradualmente la dosis: la reaparición de los síntomas indica la necesidad de volver a administrar el tratamiento. No se ha determinado la duración óptima del tratamiento con corticoides.

BIBLIOGRAFÍA

- Cardosos F, Eduardo C, Silva AP, et al. Chorea in fifty consecutive patients with rheumatic fever. *Movement Disorders* 1997;12:701.
- Ch'ien LT, Economides AN, Lemmi H. Sydenham's chorea and seizures. Clinical and electroencephalographic studies. *Archives of Neurology* 1978;35:382-385.
- Church AJ, Cardoso F, Dale RC, et al. Anti-basal ganglia antibodies in acute and persistent Sydenham's chorea. *Neurology* 2002;59:227-231.
- Giedd JN, Rapoport JL, Kruesi MJ, et al. Sydenham's chorea: magnetic resonance imaging of the basal ganglia. *Neurology* 1995;45:2199-2202.
- Green LN. Corticosteroids in the treatment of Sydenham's chorea. *Archives of Neurology* 1978;35:53-54.
- Groothuis JR, Groothuis DR, Mukhopadhyay D, et al. Lupus-associated chorea in childhood. *American Journal of Diseases of Children* 1977;131:1131-1134.
- Moore DP. Neuropsychiatric aspects of Sydenham's chorea: a comprehensive review. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1996;57:407-414.
- Pena J, Mora E, Cardozo J, et al. Comparison of the efficacy of carbamazepine, haloperidol and valproic acid in the treatment of children with Sydenham's chorea: clinical follow-up of 18 patients. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2002;60:374-377.
- Swedo SE, Leonard LH, Schapiro MB, et al. Sydenham's chorea: physical and psychological symptoms of St Vitus dance. *Pediatrics* 1993;91:706-713.
- Van Horn G, Arnett FC, Dimachkie MM. Reversible dementia and chorea in a young woman with the lupus anticoagulant. *Neurology* 1996;46:1599-1603.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El síndrome de Kleine-Levin es casi específico por los episodios de hipersomnía que duran días o meses. Hay que considerar la narcolepsia, pero en este caso los episodios son muy breves y no suelen durar más de media hora. Otros trastornos que pueden causar hipersomnía, como la apnea del sueño, no son episódicos sino que se caracterizan por una somnolencia crónica.

TRATAMIENTO

No se han efectuado ensayos clínicos terapéuticos sobre este síndrome. Se suele recomendar la administración crónica de litio, y durante los episodios se pueden utilizar estimulantes o fármacos de tipo estimulante, como metilfenidato o modafinilo.

BIBLIOGRAFÍA

Carpenter S, Yassa R, Ochs R. A pathologic basis for Kleine-Levin syndrome. *Archives of Neurology* 1982;39:25-28.
Critchley M. Periodic hypersomnia and megaphagia in adolescent males. *Brain* 1962;85:627-656.

Dauvilliers Y, Mayer G, Lecendreux M, et al. Kleine-Levin syndrome: an autoimmune hypothesis based on clinical and genetic analyses. *Neurology* 2002;59:1739-1745.
Fenzi F, Simonati A, Crosato F, et al. Clinical features of Kleine-Levin syndrome with localized encephalitis. *Neuropediatrics* 1993;24:292-295.
Gadoth N, Kesler A, Vainstein G, et al. Clinical and polysomnographic characteristics of 34 patients with Kleine-Levin syndrome. *Journal of Sleep Research* 2001;10:337-341.
Koerber RK, Torkelson R, Haven G, et al. Increased cerebrospinal fluid 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindoleacetic acid in Kleine-Levin syndrome. *Neurology* 1984;34:1597-1600.
Levin M. Periodic somnolence and morbid hunger: a new syndrome. *Brain* 1936;59:494-504.
Mayer G, Leonhard E, Krieg J, et al. Endocrinological and polysomnographic findings in Kleine-Levin syndrome: no evidence for hypothalamic and circadian dysfunction. *Sleep* 1998;21:278-284.
Muratorì F, Bertini N, Masi G. Efficacy of lithium treatment in Kleine-Levin syndrome. *European Psychiatry* 2002;17:232-233.
Sagar RS, Khandelwal SK, Gupta S. Interepisodic morbidity in Kleine-Levin syndrome. *The British Journal of Psychiatry* 1990;157:139-141.

TRASTORNOS POR ABUSO DE SUSTANCIAS Y OTROS RELACIONADOS

34 Introducción a los trastornos por abuso de sustancias

Las personas toman diversas sustancias porque les gustan sus efectos. En algunos casos este consumo se mantiene a un nivel «recreativo» o «social»; en otros se produce una utilización abusiva y, por último, en otros tiene lugar un consumo adictivo o compulsivo. Se debe distinguir entre estas tres formas de consumo no sólo de cara al pronóstico, sino también al tratamiento.

La mayoría de estas sustancias tienen la capacidad de producir tolerancia y abstinencia, mientras que algunas otras no la tienen. Entre las que normalmente causan tolerancia y abstinencia se encuentran las siguientes: cafeína, cannabis, inhalantes, nicotina, anfetaminas, cocaína, opiáceos, sedantes-hipnóticos y alcohol. Entre las sustancias que carecen de una capacidad sustancial de producir dichos efectos se incluyen los alucinógenos y la fenciclidina.

La transición entre el consumo recreativo y el abuso puede darse en cualquiera y es probable que esté muy influida por la presión ejercida por otras personas y por las tensiones personales de las que se quiere escapar. La transición entre el abuso y la adicción, no obstante, parece producirse sólo en los individuos predispuestos a desarrollar un ansia compulsiva por la sustancia. En el caso de algunas sustancias, por ejemplo el alcohol, la presencia o ausencia de esta predisposición parece estar genéticamente determinada, pero respecto a otras, como la cocaína, la génesis del ansia no se comprende por completo. Ésta parece desarrollarse sólo hacia aquellas sustancias capaces de producir tolerancia y abstinencia. Por ejemplo, el ansia de un alcohólico por el alcohol es un fenómeno familiar. Por el contrario, ni siquiera los usuarios más inveterados de alucinógenos dicen experimentar dicha ansia. Aunque pueden querer «colocarse», no experimentan una compulsión por utilizar alucinógenos; en realidad, pueden dejar de consumirlos si así lo desean.

La tolerancia y la abstinencia, no obstante, no deben ser asumidas como sinónimos de adicción. Por ejemplo, un paciente quemado tratado con opiáceos puede experimentar abstinencia cuando se retira finalmente el opiáceo, pero en la gran mayoría de esos casos los enfermos no sienten ansia por la droga. Puede que les haya gustado cómo les hacía sentirse, pero no van a intentar apartarse de su camino para ir en busca de más. En otro caso, un conductor de camión que recorre grandes distancias puede tomar anfetaminas durante varios días seguidos mientras se encuentra en carretera y experimentar después un significativo «golpe» de abstinencia al llegar a casa y dejar de tomarlas; pero como no las necesita ya, el camionero puede no volver a consumirlas hasta el siguiente viaje a larga distancia.

TOLERANCIA Y ABSTINENCIA

Se dice que se produce tolerancia cuando un paciente tiene que tomar cada vez mayores cantidades de una sustancia para conseguir los efectos deseados. También se puede deducir que existe tolerancia cuando, a lo largo del tiempo, aunque el paciente continúa tomando la misma cantidad, el efecto se va haciendo progresivamente menor.

Los síntomas de abstinencia que se producen tras detener el consumo constituyen a menudo un «rebote» de los efectos de la intoxicación. Por ejemplo, un plácido paciente intoxicado por alcohol puede volverse trémulo, mientras que otro estimulado por una intoxicación con cocaína puede pasar de golpe a un estado disfórico, depresivo. Durante la abstinencia, muchos pacientes recurren al uso de la sustancia como «alivio» para sobreponerse a los síntomas de dicha abstinencia, como en el caso de un alcohólico que toma una «bebida matutina» para «calmar los nervios» y «detener los temblores». Tal necesidad de alivio, no obstante, no debe equipararse con un ansia por la sustancia. Considérese, por ejemplo el caso de un paciente que ha tomado una benzodiazepina durante años, exactamente como se le ha prescrito y sin haberse excedido nunca en la dosis, pero que se deja el fármaco en casa por olvido cuando se va de vacaciones. Tras una noche de insomnio y experimentar temblores al día siguiente, el paciente llama a su médico y éste le explica que su cuadro consiste en síntomas de abstinencia. En un caso como éste, aunque esté desesperado por aliviarse, el paciente puede decidir, no obstante, adaptarse a la situación y, como no tiene ningún ansia, puede sencillamente no volver a tomar el fármaco, «aguantar el tipo» con la abstinencia y continuar con su vida.

En el pasado, a estos fenómenos de tolerancia y abstinencia se les denominaba «dependencia psicológica». Sin embargo, como la palabra «dependencia» a menudo evoca una imagen de adicción, se ha acuñado otro término, «neuroadaptación». Dicho término es el preferido por dos razones: en primer lugar, se refiere al mecanismo neuronal subyacente; en segundo lugar, es neutral en cuanto a la adicción y destaca que la tolerancia y la abstinencia, aunque son ubicuas en el consumo adictivo, se pueden producir también en los casos de abuso, en ocasiones con el consumo recreativo e incluso con una utilización médica adecuada.

CONSUMO RECREATIVO

La mayoría de los norteamericanos en un momento u otro «experimentan» con sustancias como la cafeína, la nicotina, el alcohol, el cannabis y, cada vez más, la cocaína. Una taza matutina de café y la ingesta social de alcohol son ejemplos típicos. En algunos casos la sustancia produce algún tipo de disforia y la persona no vuelve a consumirla. Un ejemplo de esto sería el de los adolescentes que sufren una «paranoia» la primera vez que fuman marihuana. En otros casos la presión de otras personas o una cierta apreciación de los efectos de la sustancia pueden llevar al paciente a consumirla de forma ocasional. Aquí la persona se encuentra en la fase de «tomarlo o dejarlo», y para él no es más importante conseguir la sustancia que, por ejemplo, ir a ver una buena película. Puede «alejarse de ello» sin pensárselo dos veces.

En el caso de la cafeína, del alcohol, del cannabis y quizá de los alucinógenos y la fenciclidina, el consumo de la sustancia parece

permanecer en muchos casos en un nivel «recreativo». Aunque se puede dar una progresión hacia el abuso de la sustancia, el paso del consumo recreativo al abusivo parece ser más frecuente con el tabaco, los estimulantes y, en especial, la cocaína y los opiáceos. La probabilidad de esta progresión aumenta con el consumo por vía intravenosa o en el caso de la cocaína fumada («crack»).

CONSUMO ABUSIVO

En una minoría de las personas que toman sustancias con fines recreativos, se produce un patrón de consumo abusivo. En algunos casos esta progresión se debe a la presión de ciertas personas, en otros a que existe neuroadaptación y resulta muy deseable la utilización como «alivio» y en un tercer grupo el consumo abusivo puede darse porque la persona disfruta de la sustancia o porque ésta ayuda a «afrontar» los problemas de la vida diaria.

La presión de los amigos es fundamental en los adolescentes y en los adultos jóvenes. Ya que «todo el mundo» consume, por ejemplo, cannabis o alcohol para «estar en la onda», estos pacientes toman más sustancias de las que tomarían por sus deseos personales.

La necesidad de «alivio» en ocasiones da lugar al consumo más allá de lo que el paciente desea. Un vendedor, por ejemplo, puede encontrar el consumo diario de bebidas «necesario» para el trabajo, porque entretiene a los clientes. Finalmente, sin embargo, comienzan los temblores matutinos y aunque no le guste la idea, este individuo encuentra difícil defenderse hasta que puede tomar una bebida con el almuerzo.

Para aquellas personas cuyas vidas se encuentran lejos de lo que desean, el consumo de sustancias puede parecer la única forma de obtener consuelo y paz, no importa por cuánto tiempo, y si los problemas continúan, pueden seguir con un consumo mayor de lo «normal» para ellos. Los pacientes depresivos son especialmente dados a este tipo de origen del abuso de sustancias.

Con independencia de lo que lleva a estas personas a ir más allá del consumo recreativo, los resultados son los mismos: ellos continúan tomando la sustancia a pesar de sufrir las consecuencias directas atribuibles a su consumo. Así, una persona que abuse del alcohol puede seguir bebiendo a pesar de que su esposa y amigos le digan que no les gusta. O un adolescente que abuse del cannabis puede seguir fumando marihuana aunque comience a tener tos y bajen sus notas escolares.

En algún momento los individuos que consumen sustancias de forma abusiva sopesan las consecuencias frente a lo que obtienen al tomar estas sustancias. Cuando dichas consecuencias son relativamente leves, el paciente puede considerarlas como pérdidas aceptables y continuar con el consumo. Sin embargo, cuando las consecuencias se hacen graves, la mayoría de los pacientes al menos intentan detener o moderar el consumo.

En ese punto, si no antes, se hace evidente la «negación», ya que los pacientes minimizan o simplemente no prestan ninguna atención a las repercusiones del consumo abusivo. Si se les presiona, se pueden poner irritables e insistir en que ellos pueden «controlarlo».

Sin embargo, en muchos casos las consecuencias acaban pesando más que cualquier satisfacción obtenida, por lo que el paciente o modera de forma sustancial su consumo volviendo al nivel recreativo o lo detiene por completo. Algunos de los que intentan detener el comportamiento pueden lograrlo por ellos mismos; otros, en especial los que tienen síntomas de abstinencia significativos o a los que su vida les parece intolerable sin el consumo de la sustancia, pueden precisar tratamiento. Aunque estos pacientes puedan echar de menos la intoxicación y tengan dificultades para imaginar una vida sin ella, no experimentan en realidad un ansia por ella. «Dejarlo» puede resultar más difícil para ellos que para los consumidores con fines recreativos, pero aún se trata fundamentalmente de una cuestión de decisión. Una vez que el paciente ha hecho una elección y pone todo su empeño en la abstinencia, suele lograr el objetivo.

ADICCIÓN

En una minoría de los pacientes que abusan de sustancias, puede darse la adicción. Esta transición está marcada por la aparición de un ansia por la sustancia.

El significado del ansia nunca se puede destacar lo suficiente. Estos pacientes experimentan una acuciante compulsión por el consumo de la sustancia y son conducidos por dicha compulsión de forma repetida a pesar de las más desastrosas consecuencias. Aunque intenten muchas veces controlar el consumo, ya sea moderándolo o deteniéndolo por completo, los adictos se encuentran una y otra vez intoxicados.

La aparición del ansia puede ser gradual e insidiosa o a veces aguda. Pero en la historia de todo adicto existe un momento en que se «cruza la línea» y ya no se es capaz de detenerse.

Una vez se desarrolla el ansia, la negación se hace grave. Los adictos a la cocaína abocados a robar para mantener su «hábito» pueden insistir en que «controlan la situación». O los alcohólicos que viven literalmente en la cuneta pueden echar la culpa de todos sus problemas a cualquier cosa excepto, por supuesto, a la botella. A veces la negación puede ser tan grave que los propios pacientes no son conscientes del problema. Por ejemplo, un alcohólico recién dado de alta de un hospital tras sufrir delirium tremens (DT) y convulsiones, sencillamente se dirigió a un bar sin ningún problema o reticencia, sin más preocupación que la de una persona que tomara quizá dos bebidas al año.

Sin embargo, la mayoría de las veces los adictos son conscientes de las consecuencias, aunque siguen consumiendo. Pueden faltar al trabajo, ser incapaces de mantener lazos sociales o desatender a su pareja o a sus hijos. La salud puede fallar: es posible que el alcohólico desarrolle una cirrosis; el adicto a la cocaína, una perforación del tabique nasal; el adicto al tabaco, un enfisema e incluso cáncer de pulmón y aun así los pacientes pueden seguir consumiendo.

Al final, el consumo de sustancias se convierte en el principal, si no el único factor motivador en la vida del paciente. La importancia del trabajo, de la familia y los amigos palidece y todos los esfuerzos del enfermo se dirigen a una cosa: asegurar un suministro continuo de la sustancia.

Aunque la mayoría de los adictos a veces intentan moderar o detener por completo el consumo, en algunos casos no llegan a intentarlo. En estos casos la negación es tan fuerte que las únicas cosas que pueden acabar con el consumo son el internamiento en alguna institución o la muerte. Los que tratan de detener el consumo por sí mismos suelen fracasar y tras varios intentos pueden acabar por desistir en sus intenciones.

RESUMEN

Aun a riesgo de simplificar en exceso, estas tres formas de consumo de sustancias pueden resumirse del siguiente modo. Los consumidores con fines recreativos pueden «tomar o dejar el hábito» y sufren pocas o ninguna consecuencia por el consumo. Los pacientes que abusan de las sustancias, sin embargo, se ven a sí mismos siguiendo con el consumo a pesar de las significativas consecuencias. Aunque aún pueden «tomarlo o dejarlo», esto último puede requerir un esfuerzo considerable. Por último, los adictos o consumidores compulsivos han perdido el poder de elección debido a su ansia. Deben seguir tomando la sustancia y, a pesar de que realicen los mayores esfuerzos de voluntad, encuentran imposible dejarla a pesar de las más desastrosas consecuencias.

Como se ha comentado antes, la neuroadaptación o el desarrollo de tolerancia y abstinencia pueden o no desarrollarse con el consumo abusivo. Sin embargo, dicha neuroadaptación parece darse en casi todos los casos de adicción.

En los próximos capítulos se analizan algunas de las sustancias fundamentales. Aquellas por las que no se desarrolla un ansia signifi-

cativa y que no produce adicción son la cafeína, los alucinógenos y la fenciclidina. En cambio, entre las que provocan ansia y pueden producir adicción se incluyen las siguientes: cannabis, inhalantes, nicotina, estimulantes, cocaína, opiáceos, sedantes-hipnóticos y alcohol. (Tras el capítulo que trata sobre el alcoholismo se encuentra una serie de capítulos acerca de los muchos trastornos relacionados con el mismo).

Antes de concluir esta sección de introducción parecen adecuados unos comentarios acerca de la palabra «adicción». Muchos preferirían que ésta fuera suprimida del lenguaje, ya que evoca una imagen muy sórdida, y sustituirla por el término «dependencia». Por desgracia, como se ha comentado antes, la palabra «dependencia» tiene al menos dos significados y su empleo causa malentendidos. Por otro lado, la palabra «adicción» es bien entendida y quizá precisamente por sus connotaciones negativas debería ser aceptada. No debe satanizarse la adicción, más bien se trata de un asunto sórdido que lleva a los pacientes a la degradación. Edulcorar este declive llamándolo dependencia puede que sólo colabore a la negación del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Koob GF, Nestler EJ. The neurobiology of drug addiction. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 1997;9:482-497.
- Lyvers M. Drug addiction as a physical disease: the role of physical dependence and other chronic drug-induced neurophysiological changes in compulsive drug self-administration. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 1998;6:107-125.
- McLellan AT, Lewis DC, O'Brien CP, et al. Drug dependence, a chronic mental illness: implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. *The Journal of the American Medical Association* 2000;284:1689-1695.
- Tomkins DM, Sellers EM. Addiction and the brain: the role of neurotransmitters in the cause and treatment of drug dependence. *Canadian Medical Association Journal* 2001;164:817-821.
- Weiss F, Porrino LJ. Behavioral neurobiology of alcohol addiction: recent advances and challenges. *The Journal of Neuroscience* 2002;22:3332-3337.

La intoxicación crónica en un paciente que tome un antipsicótico puede simular una acatisia; no obstante, en esta última no suelen verse temblor y taquicardia. En los casos dudosos se puede resolver el diagnóstico prohibiendo la cafeína al paciente o utilizando una dosis de prueba de benztropina.

TRATAMIENTO

La intoxicación por cafeína en sí misma no suele requerir ningún tratamiento específico y lo mismo puede decirse en general de la abstinencia de dicha sustancia.

En la mayoría de los casos, con la información acerca de las consecuencias del abuso de la cafeína, la mayoría de consumidores abusivos son capaces de moderar o interrumpir su ingesta de la sustancia por completo sin excesiva dificultad. En algunos casos puede resultar útil llevar un «diario de cafeína» para establecer la dosis diaria, retirando después progresivamente esta sustancia a un ritmo cercano a un 10% de descenso de la dosis total cada día.

BIBLIOGRAFÍA

- Brice CF, Smith AP. Effects of caffeine on mood and performance: a study of realistic consumption. *Psychopharmacology* 2002;164:188-192.
- Bruce M, Scott N, Shine P, et al. Anxiogenic effects of caffeine in patients with anxiety disorders. *Archives of General Psychiatry* 1992;49:867-869.
- Cannon ME, Cooke CT, McCarthy JS. Caffeine-induced cardiac arrhythmia: an unrecognized danger of healthfood products. *The Medical Journal of Australia* 2001;174:520-521.
- Donovan JL, DeVane CL. A primer on caffeine pharmacology and its drug interactions in clinical psychopharmacology. *Psychopharmacology Bulletin* 2001;35:30-48.
- Griffiths RR, Bigelow GE, Liebson IA. Human coffee drinking: reinforcing and physical dependence producing effects of caffeine. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1986;239:416-425.
- Hughes JR, Higgins SD, Bickel WK, et al. Caffeine self-administration, withdrawal, and adverse effects among coffee drinkers. *Archives of General Psychiatry* 1991;48:611-617.

En una minoría de los casos la embriaguez puede complicarse con alguno de diversos efectos posibles. Quizá la complicación más frecuente sea la ansiedad, que a veces puede resultar tan grave como la que puede verse en los ataques de pánico. Esta ansiedad inducida por el cannabis suele pasar cuando lo hace la embriaguez. También es posible la despersonalización o la sensación de irrealidad con la embriaguez.

Una complicación menos frecuente es el desarrollo de una psicosis. Este «trastorno psicótico inducido por cannabis», como se denomina en ocasiones, se caracteriza por la aparición bastante brusca durante la embriaguez de irresistibles ideas delirantes de persecución, que pueden ir acompañados de alucinaciones visuales o auditivas. Con frecuencia, a esto se asocia una ansiedad extrema y, aunque los pacientes rara vez atacan a sus «perseguidores», muchos se fugarán o buscarán seguridad de alguna otra manera. La psicosis suele durar más que la propia embriaguez y de hecho persistir durante un plazo de 1 a 3 días.

Estas dos complicaciones, la ansiedad y la psicosis, pueden darse tras fumar una cantidad relativamente pequeña de marihuana. Cuando se toman dosis más altas, es posible que se produzca un delirium. Este delirium de la embriaguez por cannabis se caracteriza por confusión y a menudo agitación. El pensamiento es bastante ilógico y a menudo aparecen alucinaciones e ideas delirantes. Dicho delirium puede desaparecer cuando lo hace la embriaguez o durar hasta varios días.

El patrón de episodios de embriaguez recurrentes es bastante diferente entre los «consumidores sociales» y los pacientes que abusan del cannabis o son dependientes. El consumo social suele limitarse a los fines de semana y por lo general se realiza con amigos. Los que abusan del cannabis típicamente fuman marihuana o hachís a diario y a menudo lo hacen solos. El patrón es similar en los adictos al cannabis, cuyas vidas muchas veces se centran por completo en embriagarse y mantenerse en ese estado y que además desarrollan tolerancia o abstinencia.

La tolerancia se manifiesta por una reducción de la euforia y de la taquicardia y cambios en la presión arterial. Si se produce abstinencia, tiende a ser leve y aparece entre las 3 y las 12 horas posteriores al último consumo de cannabis. Los pacientes se encuentran ansiosos, irritables e inquietos y casi siempre se quejan de algo de insomnio. Se observa un aumento de la sudoración y anorexia, pudiendo desarrollar algunos pacientes un temblor fino. Los síntomas suelen llegar al máximo en uno o dos días y desaparecer en otros 4 o 5 de forma espontánea.

La mayoría de los pacientes que abusan del cannabis toman también en exceso otras sustancias, entre las más frecuentes son el alcohol y la cocaína. También pueden consumirse opiáceos, alucinógenos o fenciclidina. En ocasiones, se puede mezclar la fenciclidina o un alucinógeno con el cannabis y tomarse simultáneamente.

Antes de concluir este análisis acerca de la sintomatología, debe tratarse un asunto controvertido, la posibilidad de que los grandes consumidores crónicos de cannabis puedan desarrollar una psicosis crónica. Algunos pacientes inmersos en el consumo activo de cannabis claramente pueden sufrir una enfermedad muy parecida a la esquizofrenia paranoide o indiferenciada, que puede persistir durante meses o años tras cesar el consumo de cannabis. Lo que no está claro es si esto representa sólo la coincidencia de dos enfermedades, el abuso de cannabis y la esquizofrenia, o si dicha sustancia actúa como «desencadenante» de una esquizofrenia latente. La mayoría de los clínicos dudan de que el consumo crónico de cannabis por sí solo pueda dar lugar a este trastorno directamente.

CURSO CLÍNICO

El curso clínico a largo plazo del abuso y la dependencia del cannabis no se conoce.

COMPLICACIONES

La pérdida de habilidades puede dar lugar a accidentes de tráfico, aeronáuticos o al utilizar maquinaria peligrosa.

Los síntomas de la esquizofrenia pueden verse exacerbados por el cannabis.

En una minoría de los casos el paciente sufre la visión de imágenes retrospectivas, de forma parecida a lo que ocurre con los alucinógenos.

El consumo crónico de marihuana o hachís fumados puede dar lugar a bronquitis, pero no está claro si aumenta el riesgo de cáncer. La taquicardia inducida por el cannabis puede agravar una angina clásica.

El THC se excreta por la leche materna, por lo que los bebés pueden resultar intoxicados. Los niños que nacen de madres que abusan del cannabis durante el embarazo pueden presentar bajo peso al nacer.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La embriaguez por alucinógenos o alcohol puede a veces simular una intoxicación por cannabis. Es más, como resulta frecuente tomar múltiples sustancias entre quienes consumen cannabis, quien realiza el diagnóstico puede encontrarse frente a una embriaguez mixta. El mero hallazgo de cannabinoides en orina no indica necesariamente que el paciente haya consumido cannabis. Las personas que pasan considerables períodos de tiempo en lugares cerrados donde hay gente que fuma esta sustancia pueden inhalar suficiente humo de forma pasiva como para que se produzca una prueba falsa positiva en orina.

Las ideas delirantes que aparecen con la embriaguez por cocaína o anfetaminas pueden ser similares a los que se ven en ocasiones en la intoxicación por cannabis; sin embargo, aquí el paciente se encuentra a menudo más agitado que en el caso de los embriagados por cannabis.

El delirium que aparece en la embriaguez por cannabis no presenta en apariencia características distintivas, por lo que si no se conoce si existen antecedentes de consumo de cannabis, el diagnóstico diferencial será el mismo que se ha comentado en el capítulo dedicado al delirium.

TRATAMIENTO

La embriaguez no complicada rara vez requiere tratamiento. Una excepción sería la de aquellos pacientes que deben utilizar maquinaria potencialmente peligrosa, que han de ser retenidos hasta que la intoxicación se resuelva.

Los pacientes que sufren ataques de pánico con la embriaguez pueden ser a menudo «controlados»; en ocasiones es preciso utilizar una benzodiazepina de larga semivida, como el diazepam, en dosis de 10 mg.

La psicosis, si es persistente y problemática, puede ser tratada con un ansiolítico o un antipsicótico. A menudo se administra haloperidol, de 5 a 10 mg; aunque es mejor tolerado un antipsicótico de segunda generación, como la olanzapina, no parece ser más eficaz. Dado el curso natural de las ideas delirantes, no se precisa el tratamiento prolongado.

Los pacientes delirantes pueden precisar el ingreso por su propia seguridad; el tratamiento es el que se ha comentado en el capítulo sobre el delirium.

La abstinencia por cannabis suele ser leve y no se precisa un tratamiento específico.

El tratamiento destinado a la abstinencia es difícil y frustrante. Muchos pacientes no ven la necesidad de tomarlo y bastantes adolescentes se rebelan, negándose a cooperar. La terapia de grupo con otros consumidores abusivos de cannabis puede dar algún resultado; la mayoría de estos pacientes no se sienten «cómodos» en asociaciones como Alcohólicos Anónimos o Narcóticos Anónimos, por lo que

cuando se les remite a estos grupos no suelen acudir. Cuando los pacientes viven en casa con sus padres, cosa frecuente, la terapia familiar puede ayudar. Rara vez es necesario el tratamiento en ingreso hospitalario; sin embargo, puede ser útil en el caso de pacientes que no son capaces de evitar embriagarse el suficiente tiempo como para comprometerse en el tratamiento ambulatorio.

BIBLIOGRAFÍA

- Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *The British Journal of Psychiatry* 2001;178:101-106.
- Berk M, Brook S, Trandafir AI. A comparison of olanzapine with haloperidol in cannabis-induced psychotic disorder: a double-blind randomized controlled trial. *International Clinical Psychopharmacology* 1999;14:177-180.
- Duffy A, Millin R. Case study: withdrawal syndrome in adolescent chronic cannabis users. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1996;35:1618-1621.
- Hall W, Degenhardt L. Cannabis use and psychosis: a review of clinical and epidemiological evidence. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2000;34:26-34.
- Hall W, Solowij N. Adverse effects of cannabis. *Lancet* 1998;352:1611-1616.
- Haney M, Ward AS, Comer SD, et al. Abstinence symptoms following oral THC administration to humans. *Psychopharmacology* 1999;141:385-394.
- Keeler MH, Reifler CB, Liptzin MB. Spontaneous recurrence of marijuana effect. *The American Journal of Psychiatry* 1968;125:384-386.
- Pope HG, Gruber AJ, Hudson JL, et al. Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Archives of General Psychiatry* 2001;58:909-915.

■ **TABLA 37-1. Alucinógenos**

Nombre	Fuente
Indolalquilaminas	
Dietilamina del ácido lisérgico (LSD)	Sintética
Psilocibina	Champión Psilocibe
Dimetiltryptamina (DMT)	Sintética
Fenilalquilaminas	
Mescalina	Cactus Peyote o sintética
Dimetoximetilamfetamina (DOM)	Sintética
Dimetoxianfetamina (DMA)	Sintética
Metilendioxianfetamina (MDA)	Sintética
3,4-metilendioximetilamfetamina (MDMA o «éxtasis»)	Sintética
3,4-metilendiox-N-etilamfetamina (MDEA, o «vispera»)	Sintética

DMT, que producen intoxicaciones de una duración más corta, tan sólo de 2 a 6 horas.

La tolerancia a los efectos euforizantes se produce rápidamente, en días, con todos los alucinógenos y únicamente no es así con la DMT. Hay que destacar, sin embargo, que la tolerancia no se desarrolla para los efectos autonómicos de los alucinógenos, como la taquicardia, la hipertensión y el temblor. Como dato interesante, a pesar del desarrollo de tolerancia, no se producen síntomas de abstinencia.

Como se comentó antes, se pueden observar diversas secuelas tras la resolución de la embriaguez: distintos cambios del estado de ánimo, una psicosis que puede ser prolongada y vueltas al pasado. Una minoría de los pacientes desarrollan un trastorno del estado de ánimo inducido por los alucinógenos poco después de resolverse la embriaguez, habitualmente en días. Lo más frecuente es ver depresión con ansiedad, insomnio y un temor implacable a que la droga haya causado daños permanentes. A veces, los pacientes se encuentran muy agitados y se han producido intentos de suicidio. Con menor frecuencia pueden aparecer síntomas maníacos y es posible ver un ánimo exaltado, hiperactividad, habla acelerada y una menor necesidad de sueño. Estos cambios del humor tienden a ser relativamente breves, durando sólo unos pocos días; rara vez, no obstante, pueden persistir más tiempo, hasta semanas.

También en una pequeña minoría de los pacientes puede aparecer un trastorno psicótico inducido por los alucinógenos poco después de resolverse la embriaguez. Éste puede caracterizarse por presentar cualquiera de los síntomas que se dan durante la intoxicación con una diferencia crítica: en este caso el paciente cree que son reales. Aunque en general dura sólo unos pocos días, se han descrito casos con una duración de semanas, meses e incluso más, y en los mismos el cuadro clínico es muy parecido al que se ve en la esquizofrenia.

Las vueltas al pasado (también conocidas como «trastorno perceptivo persistente por alucinógenos») pueden darse en hasta una cuarta parte de todos los pacientes. Aquí, mientras que no está embriagado, el paciente experimenta uno o más de los síntomas que se ven en la intoxicación. Generalmente las vueltas al pasado en sí mismas son bastante breves, durando a veces sólo segundos. Los pacientes pueden experimentar complejas alucinaciones visuales o sólo percibir formas, colores o «trozos» de postimágenes. También son posibles las alucinaciones auditivas y táctiles. Las vueltas al pasado se pueden producir de forma espontánea o ser precipitadas por el movimiento hacia una zona más oscura o por el consumo de alcohol, marihuana o un antipsicótico. Pueden ser infrecuentes u ocurrir en múltiples ocasiones cada día. En la mayoría de los pacientes, las vueltas al pasado dejan de producirse en semanas o meses; sin embargo, en algunos casos se pueden hacer crónicas, durando años.

El consumo «social» de alucinógenos es por lo general bastante limitado. La mayoría de las personas que los toman lo hacen sólo en

unas pocas ocasiones y no más. Algunos encuentran el primer episodio de embriaguez tan disfórico que no vuelven a repetir la experiencia. Una minoría de los que toman alucinógenos de forma recreativa pueden disfrutar y continuar con el consumo de estas drogas de manera intermitente; éste es especialmente el caso de la MDMA, que a menudo es consumido de forma repetida por jóvenes en fiestas que duran toda la noche y que son conocidas como «fiestas *acid*». Dada la rápida tolerancia que se desarrolla, no suele producirse el consumo diario frecuente, ya que los pacientes han de esperar al menos unos días antes de poder volver a embriagarse. Entre tanto, se consumen a menudo otras drogas como la marihuana, el alcohol o la fenciclidina. El abuso de alucinógenos es relativamente infrecuente y en general va acompañado de otras afecciones concurrentes, como un trastorno limítrofe de la personalidad o un trastorno antisocial de la personalidad.

CURSO CLÍNICO

Aunque el curso clínico a largo plazo del abuso de alucinógenos no se conoce con certeza, muchos pacientes abandonan o moderan el consumo en la mediana edad.

COMPLICACIONES

La capacidad de trabajar y mantener relaciones normales se ve en general bastante alterada durante la embriaguez o si se produce después un trastorno del estado de ánimo o una psicosis.

La sobredosis de alucinógenos no suele ser fatal; sin embargo, se producen excepciones con la DMA, con la MDA y en especial con la MDMA («éxtasis»). En este último caso, puede producir hiperpirexia, arritmias cardíacas, convulsiones, rabdomiólisis con insuficiencia renal, coagulación intravascular diseminada y necrosis hepática.

La MDMA provoca la destrucción de neuronas serotoninérgicas en primates no humanos y existen datos que sugieren puede causar el mismo efecto en los seres humanos. Es más, hay datos convincentes de que se produce un deterioro cognitivo leve, incluso en consumidores ocasionales, que persiste después de mantener la abstinencia durante años.

Aunque el consumo de LSD se asocia a un aumento de la tasa de abortos espontáneos y de malformaciones fetales, no está claro si esto se relaciona directamente con el LSD o con sus contaminantes. No parece que el LSD provoque anomalías cromosómicas.

ETIOLOGÍA

Todos los alucinógenos tienen una compleja actividad agonista/antagonista a nivel de los receptores presinápticos o postsinápticos de la serotonina.

El mecanismo que subyace a los cambios del estado de ánimo o a las vueltas al pasado tras la embriaguez es desconocido. En los casos en que una psicosis posterior a la intoxicación se prolonga, se especula con que el paciente podía presentar una tendencia preexistente a la esquizofrenia.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En general es fácil distinguir la embriaguez a causa de otras sustancias por el aspecto de somnolencia, sedación o desorientación del paciente, efectos que no son típicamente causados por los alucinógenos. La fenciclidina puede causar un cuadro similar al que provoca un alucinógeno; sin embargo, en este caso se encuentra nistagmo, que no se observa con los alucinógenos.

En caso de que haya un cambio del estado de ánimo prolongado, hay que considerar la posibilidad de que exista un trastorno afectivo. Los antecedentes de consumo de alucinógenos y la presencia de cualquier otra secuela, como vueltas al pasado, sugerirían el diagnóstico correcto.

Una secuela psicótica prolongada, como se ha comentado antes, puede ser muy parecida a una esquizofrenia. Sin embargo, como se ha dicho en la subsección dedicada a la etiología, algunos autores creen que la cuestión diferencial aquí es discutible, ya que parece que los alucinógenos pueden precipitar la esquizofrenia en pacientes predispuestos.

Las vueltas al pasado, especialmente las visuales, pueden parecerse a convulsiones parciales sensoriales, alucinaciones pedunculares, auras migrañosas y trastornos oculares locales.

TRATAMIENTO

La embriaguez disfórica suele controlarse «calmando al paciente» con ayuda. En ocasiones, una benzodiazepina de acción corta, como el lorazepam, puede ayudar. También se han utilizado antipsicóticos, aunque se han visto reacciones paradójicas. En teoría debería ser útil la ciproheptadina, un bloqueante de la serotonina.

Los cambios del estado de ánimo tras la embriaguez se suelen tratar mejor con cuidados de apoyo. Puede ser necesaria la hospitalización si el riesgo de suicidio es significativo. Dado lo corto del curso clínico del trastorno, los antidepresivos no suelen estar indicados.

Asimismo, las psicosis postembriaguez por lo general se controlan mejor al principio mediante apoyo y una espera vigilante. Se pueden utilizar antipsicóticos si los síntomas son graves o prolongados; aunque el haloperidol, un agente de primera generación, ha sido más ampliamente utilizado, debe considerarse la administración de un fármaco de segunda generación como la risperidona.

Las vueltas al pasado no requieren en general tratamiento, excepto tranquilizar al paciente. Tanto la clonidina como el clonazepam se han mostrado eficaces en casos aislados; los antipsicóticos no suelen ser eficaces y de hecho la risperidona puede exacerbar las vueltas al pasado.

BIBLIOGRAFÍA

- Abraham HD, Mamen A. LSD-like panic from risperidone in post-LSD visual disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1996;16:238-241.
- Henry JA. Ecstasy and the dance of death: severe reactions are unpredictable. *British Medical Journal* 1992;305:5-6.
- Kalant H. The pharmacology and toxicology of "ecstasy" (MDMA) and related drugs. *Canadian Medical Association Journal* 2001;165:917-928.
- Lerner AG, Gelkopf M, Skladman I, et al. Flashback and hallucinogen persisting perception disorder: clinical aspects and pharmacological treatment approach. *The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences* 2002;39:92-99.
- Morgan MJ, McFie L, Fleetwood H, et al. Ecstasy (MDMA): are the psychological problems associated with its use reversed by prolonged abstinence? *Psychopharmacology* 2002;159:294-303.
- Peroutka SJ, Newman H, Harris H. Subjective effects of 3,4-methyldioxy-methamphetamine in recreational abusers. *Neuropsychopharmacology* 1988;1:273-277.
- Reneman L, Lavalaye J, Schmand B, et al. Cortical serotonin transporter density and verbal memory in individuals who stopped using 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or "ecstasy"): preliminary findings. *Archives of General Psychiatry* 2001;58:901-906.

do de esta forma del metabolismo hepático por el secuestro en el estómago o en los adipocitos, el compuesto original puede ser detectable en sangre durante semanas y en ocasiones aún más tiempo.

Se tienen dudas de si se produce tolerancia o abstinencia con la fenciclidina o la ketamina. Algunos pacientes pueden describir síntomas depresivos después de un consumo prolongado, pero estos problemas no son frecuentes ni llamativos. También es controvertido el tema de si estas sustancias por sí mismas producen ansia.

Tanto la fenciclidina como la ketamina actúan como antagonistas no competitivos en los canales catiónicos en el complejo del receptor NMDA y, aunque otros muchos receptores se ven también afectados, es esta acción sobre el receptor NMDA la que parece responsable de los efectos narcotizantes y psicógenos de estas drogas.

INICIO

El consumo de fenciclidina y de ketamina suele comenzar en la edad adolescente. La exposición inicial puede ser accidental, al estar presente la fenciclidina como contaminante de la marihuana, los estimulantes o los alucinógenos.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La embriaguez por fenciclidina o ketamina puede, como se ha comentado antes, describirse a grandes rasgos como leve, moderada o grave: la ketamina es menos potente que la fenciclidina y sólo rara vez da lugar a las intoxicaciones graves y potencialmente letales que no son infrecuentes en el caso de la fenciclidina. El consumo por vía intravenosa es raro, al igual que el realizado por vía oral, dado su lento inicio de acción y sus resultados impredecibles. Se suele preferir el consumo «esnifando» o fumando la sustancia, con un inicio de la embriaguez en caso de ser fumada de minutos o aún menos.

Las intoxicaciones leves se caracterizan por euforia y un peculiar sentimiento de desapego. Los consumidores pueden sentirse como si flotarán; el cuerpo parece a menudo deforme. Se pueden producir agitación y labilidad emocional; a veces los consumidores parecen aletargados. Son posibles los comportamientos inapropiados, impredecibles, y se pueden dar conductas violentas y agresivas con mayor frecuencia en la embriaguez por fenciclidina que con otras sustancias. Los consumidores suelen quejarse de vértigo y náuseas y algunos de ellos presentan vómitos. La embriaguez a veces se acompaña de signos característicos. Los pacientes se encuentran en ocasiones disártricos y atáxicos. Los nistagmos son especialmente característicos y pueden ser rotatorios, horizontales o verticales. Se puede producir un aumento de la salivación, diaforesis y acaloramiento. Es posible observar también mioclonías y temblores. En ocasiones existe taquicardia y aumento de la presión arterial, de la frecuencia respiratoria y de la temperatura. Puede existir miosis; los reflejos corneal y nauseoso pueden estar deprimidos o ausentes. La sensibilidad de las extremidades se suele encontrar reducida. Los reflejos tendinosos profundos a menudo están exaltados.

Cuando existe una embriaguez de grado moderado es característica el delirium, que puede ir acompañado de ideas delirantes de persecución y también de alucinaciones, con tendencia a ser visuales. Se pueden ver posturas catatónicas, movimientos aparatosos estereotipados y muecas faciales. Es posible observar opistótonos, rigidez muscular y distonías junto con convulsiones. La agitación puede ser extrema y llegar a producirse rabdomiólisis con insuficiencia renal.

En la intoxicación grave se puede ver estupor y coma. En el caso del estupor, los consumidores pueden realizar movimientos involuntarios aleatorios o yacer quietos; sin embargo, los estímulos dolorosos siguen desencadenando respuestas. Son frecuentes las mioclonías y es posible que los reflejos tendinosos profundos estén muy exaltados. Con dosis aún mayores puede sobrevenir el coma. Los consumidores sufren típicamente una especie de «coma vigil»: los

ojos están abiertos y el paciente parece alerta, aunque no existe ninguna respuesta al dolor o a los sucesos que le rodean. El EEG puede mostrar un profundo enlentecimiento. La temperatura se encuentra elevada, al igual que la presión arterial, y puede producirse una encefalopatía hipertensiva. También es posible la depresión respiratoria. Según van saliendo del estupor y del coma, los consumidores vuelven a mostrar los signos antes descritos de embriaguez moderada y leve; de hecho, el cuadro clínico puede fluctuar entre el estupor y grados menores de embriaguez durante días.

La duración de la embriaguez varía de forma directa según su gravedad, pero tiende a ser más corta en el caso de la ketamina, que tiene una semivida de cerca de tres horas, en comparación con el plazo de siete a 20 horas de semivida de la fenciclidina. Otros factores que hacen que la intoxicación se prolongue en el caso de la fenciclidina son el hecho de que sufra secuestro por parte de los componentes de los ácidos gástricos y su retención por los lipocitos. En general, la embriaguez por ketamina se resuelve en cuatro o seis horas, mientras que con la fenciclidina la duración va de unas horas a varios días.

Tras haber remitido al final todos los signos de embriaguez, muchos pacientes experimentan disforia, irritabilidad e insomnio, y estos problemas pueden durar un día o más.

La mayoría de los pacientes se recuperan por completo de la embriaguez. En algunos consumidores, no obstante, pueden persistir ciertos síntomas residuales. Aunque varios síndromes compuestos por esos síntomas persistentes pueden producirse en «cultivo puro», en muchos consumidores los fenómenos persistentes se caracterizan por una mezcla de síntomas. Entre los síndromes que han sido descritos se encuentran los siguientes: en primer lugar, ideas delirantes y alucinaciones; en segundo lugar, delirium, y en tercer lugar, cambios del estado de ánimo que pueden ser maníacos o depresivos.

Las ideas delirantes persistentes suelen ser persecutorias y están acompañadas de alucinaciones a menudo visuales. Cuando esos síntomas aparecen en estado puro, sin ningún tipo de confusión, el cuadro clínico se parece al de la esquizofrenia paranoide. Este síndrome suele durar días, una semana o aun más.

Cuando se produce un delirium persistente, los pacientes permanecen confusos; pueden tender a vagar y no son generalmente capaces de cuidar de sí mismos. Este síndrome también tiende a durar días o una semana más o menos.

Los síntomas maníacos, como la euforia, la ostentación, el habla apresurada, la hiperactividad y otros similares pueden durar más de una semana. Los síndromes depresivos, sin embargo, tienden a prolongarse más en el tiempo, a menudo durante varias semanas. En general, el síndrome depresivo posterior a la embriaguez suele producirse sólo en grandes consumidores de fenciclidina durante períodos largos.

En raras ocasiones y por lo general tras el consumo intenso y prolongado de fenciclidina, puede producirse una demencia, quizá durante meses, un año o aún más tras abandonar la fenciclidina. Suelen aparecer una pérdida de memoria, una pérdida de la capacidad de abstracción y afasia de tipo expresivo. Aunque sean leves, esos síntomas pueden ser no obstante socialmente incapacitantes. También es posible producir un cambio de la personalidad con disforia, irritabilidad e impulsividad. Además se han descrito casos dispersos de una enfermedad prolongada con síntomas similares a los de la esquizofrenia en casos de abuso intenso y prolongado.

El patrón global de abuso de la fenciclidina o de la ketamina puede ser episódico o continuo. En el patrón episódico, los consumidores se dedican a tener «juergas» que duran varios días, en las que permanecen más o menos embriagados. Esas juergas suelen terminar cuando los consumidores, exhaustos, se alejan de la droga o, si se encuentran intoxicados en grado moderado o grave, son separados de ella a la fuerza por los amigos o por las autoridades. El intervalo entre las juergas suele variar entre unos pocos días y una semana o más. Las personas con un patrón de consumo continuo toman pe-

queñas cantidades de droga casi a diario. Con independencia de si el patrón es episódico o continuo, la mayoría de los consumidores no se limitan a tomar fenciclidina o la ketamina tan sólo. También consumen marihuana, alcohol, cocaína y en ocasiones estimulantes.

CURSO CLÍNICO

Existen pocos datos disponibles acerca del consumo a largo plazo de fenciclidina o ketamina; parece, sin embargo, que los consumidores abusivos tienden a moderar o abandonar el uso de la droga hacia el final de la tercera década de su vida.

COMPLICACIONES

Las intoxicaciones repetidas suelen volver a los pacientes incapaces de obtener o mantener relaciones o trabajos estables. Cuando tienen comportamientos violentos pueden acabar internados. Se pueden producir suicidios, especialmente en los casos de embriaguez moderada o en los síndromes depresivos posteriores a dicha embriaguez. Los consumidores con una esquizofrenia preexistente pueden experimentar exacerbaciones graves si consumen fenciclidina o ketamina.

La fenciclidina es neurotóxica para el feto y los niños nacidos de madres que abusan de ella suelen tener bajo peso.

ETIOLOGÍA

No está claro por qué ciertos consumidores de fenciclidina acaban abusando de la droga mientras que otros se mantienen como usuarios «sociales» o renuncian por completo a ella.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La diferenciación entre los grados leves o moderados de embriaguez por fenciclidina o ketamina y la intoxicación producida por otras sustancias es a menudo relativamente fácil. La embriaguez por alcohol puede producir euforia, disartria, ataxia y nistagmo. Sin embargo, en general los individuos embriagados por alcohol no perciben sus cuerpos como distorsionados, y esto sí ocurre en las intoxicaciones por fenciclidina o ketamina. Además no muestran el comportamiento catatónico o inadecuado que se ve en la embriaguez moderada. La intoxicación por alucinógenos como el LSD puede producir euforia junto con intensas alucinaciones; sin embargo, estos pacientes suelen tener midriasis y no la miosis que se ve en el caso de la fenciclidina y la ketamina. Del mismo modo, los estimulantes y la cocaína también producen por lo general midriasis en lugar de miosis y además no causan los signos cerebelosos que se ven con la fenciclidina y la ketamina. En la mayoría de los casos puede ser útil obtener una muestra de orina para determinar la presencia de tóxicos; estos análisis pueden seguir siendo positivos durante varios días tras el consumo de fenciclidina. En caso de duda, una biopsia de grasa puede revelar la presencia de esta sustancia secuestrada en los adipocitos.

Puede resultar difícil diferenciar un caso de intoxicación grave por fenciclidina o ketamina de otras causas de estupor o coma. Si el paciente presenta antecedentes fiables de consumo reciente y de buena salud, y si la detección selectiva toxicológica así lo confirma, se puede tener bastante seguridad. Sin embargo, a menudo estos consumidores estuporosos o comatosos llegan a las salas de urgencia sin ningún tipo de historia y en esos casos deben descartarse otras muchas causas posibles de estupor o coma.

La distinción entre los síndromes posteriores a la embriaguez y la esquizofrenia o los trastornos afectivos depende de demostrar o no que estos síntomas antecedieron a un consumo reciente. Si así fue, se puede estar simplemente ante una exacerbación de un trastorno preexistente. Si no es el caso, se trata con toda probabilidad de un síndrome posterior a la embriaguez. En los casos en que no es posi-

ble obtener una historia fiable o en que el consumo ha sido crónico e intenso, puede ser difícil asegurar un punto diferencial. En esos supuestos, la observación a lo largo del tiempo ayuda al diagnóstico. Los síntomas que permanecen después de unas pocas semanas (siempre que exista abstinencia) o que empeoran de forma progresiva con el tiempo, son probablemente causados por otro trastorno distinto de la embriaguez.

La diferenciación entre un delirium posterior a la embriaguez y un delirium por otra causa requiere una estrategia similar a la utilizada en el caso del estupor y del coma.

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento son asegurar una completa abstinencia para el futuro respecto al consumo de fenciclidina, ketamina y otras sustancias y reducir los síntomas de intoxicación y los síndromes posteriores a ella.

Dado que las intoxicaciones graves pueden ser letales, se debe hospitalizar a todos los pacientes con estupor o coma. Los enfermos con grados moderados de embriaguez requieren también a menudo ser ingresados para la seguridad de los demás y de ellos mismos. Los pacientes con intoxicación leve, siempre que no haya riesgo de progresión a un grado mayor, pueden ser vistos de forma ambulatoria con una cuidadosa supervisión externa. Los síndromes posteriores a la embriaguez son a veces lo suficientemente invalidantes como para precisar también ingreso.

El tratamiento de la embriaguez puede ir dirigido hacia los propios síntomas o, en el caso de la fenciclidina, a favorecer la eliminación de la droga y de ese modo acortar el curso de los síntomas.

El haloperidol a las dosis descritas en el capítulo sobre el «Tratamiento farmacológico rápido de la agitación» es eficaz para reducir las alucinaciones, las ideas delirantes, la confusión y la agitación. Si existe hipertermia, es posible controlarla mediante una manta refrigerante; se puede utilizar hidralazina o nitroprusiato para tratar la hipertensión. Los opistótonos y las distonías graves pueden tratarse con lorazepam i.v. Es posible que las convulsiones aisladas no precisen tratamiento; las convulsiones repetitivas pueden detenerse con lorazepam i.v. Si éste falla, la fosfenitoína i.v. puede ser útil. Si existe un aumento de la salivación, quizá sea preciso realizar aspiración; en caso de depresión respiratoria, puede necesitarse intubación.

Se han descrito casos de éxito del ECT (tratamiento electroconvulsivo) en pacientes con embriaguez de grado moderado; a falta de estudios controlados, no obstante, debe mantenerse esa estrategia como opción de reserva por si fallan el resto de las alternativas.

Los pacientes despiertos deben ser protegidos de estímulos innecesarios. El aislamiento en una habitación poco iluminada, tranquila, bien protegida y con vigilancia estrecha a menudo es lo mejor. Al contrario que en el caso de los pacientes embriagados por alucinógenos, éstos no pueden ser «calmados». De hecho, tales esfuerzos a menudo hacen que los pacientes embriagados por fenciclidina empeoren. Pueden ser precisas medidas de contención; sin embargo, dada la posibilidad de que su uso incremente la ruptura muscular, aumentando así el riesgo de insuficiencia renal debida a mioglobinuria, su utilización debe evitarse en lo posible.

Existen tres métodos disponibles para facilitar la eliminación de la fenciclidina. El carbón activo se une a la droga y, cuando la aspiración no supone un riesgo, se recomienda. Además, a la luz del secuestro de la fenciclidina en los contenidos ácidos del estómago, algunos autores recomiendan la aspiración nasogástrica continua. Por último y como medida controvertida, ciertos autores aconsejan la acidificación de la orina mediante ácido ascórbico administrado por vía oral o intravenosa, para «atrapar» la fenciclidina en la orina, con la administración posterior de furosemida. Sin embargo, como esa acidificación puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal, no se recomienda hoy en día.

La psicosis y el delirium posteriores a la embriaguez deben tratarse de forma sintomática con dosis bajas de haloperidol. El tratamiento óptimo de los trastornos del estado de ánimo tras la intoxicación no está claro; en el caso de la depresión, los síntomas generalmente remiten antes de que los antidepresivos empiecen a hacer efecto.

Hasta la resolución de la intoxicación o de cualquier síndrome posterior a ella, los esfuerzos se dirigen a conseguir la abstinencia. Los pacientes que abusan de la fenciclidina por lo general no toleran la confrontación y el trastorno emocional que suponen la mayoría de los programas disponibles actualmente para pacientes ingresados. Tienden a sobreestimularse. Los programas ambulatorios a largo plazo, como los de Narcóticos Anónimos, parecen ofrecer algo de esperanza.

BIBLIOGRAFÍA

- Anis NA, Berry SC, Burton NR, et al. The dissociative anesthetics ketamine and phencyclidine selectively reduce excitation of central mammalian neurons by N-methyl aspartate. *British Journal of Pharmacology* 1983;79:565-575.
- Delgarno PJ, Shewan D. Illicit use of ketamine in Scotland. *Journal of Psychoactive Drugs* 1996;28:191-199.
- Giannini AJ, Eighan MS, Loiselle RH, et al. Comparison of haloperidol and chlorpromazine in the treatment of phencyclidine psychosis. *Journal of Clinical Pharmacology* 1984;24:202-204.
- Giannini AJ, Underwood NA, Condon M. Acute ketamine intoxication treated by haloperidol: a preliminary study. *American Journal of Therapeutics* 2000;7:389-391.
- Grover D, Yeragani VK, Keshavan MS. Improvement of phencyclidine-associated psychosis with ECT. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1986;47:477-478.
- Hansen G, Jensen SB, Chandresh L, et al. The psychotropic effects of ketamine. *Journal of Psychoactive Drugs* 1988;20:419-425.
- Lahti AC, Weiler MA, Tamara Michaelidis BA, et al. Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers. *Neuropsychopharmacology* 2001;25:455-467.
- McCarron MM, Schulze BW, Thompson GA, et al. Acute phencyclidine intoxication: clinical patterns, complications and treatment. *Annals of Emergency Medicine* 1981;10:290-297.
- Mattson MP, Rychlik B, Cheng B. Degenerative and axon outgrowth-altering effects of phencyclidine in human fetal cerebral cortical cells. *Neuropharmacology* 1992;31:279-291.
- Rosen AM, Mukherjee S, Shimbach K. The efficacy of ECT in phencyclidine-induced psychosis. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1984;45:220-222.
- Weiner AL, Vieira L, McKay CA, et al. Ketamine abusers presenting to the emergency department: a case series. *The Journal of Emergency Medicine* 2000;18:447-451.

triculares (p. ej., fibrilación ventricular), paradas respiratorias, insuficiencia renal aguda, vómitos con posibilidad de aspiración y neumonía y asfixia con bolsas de plástico.

El fracaso escolar, el absentismo y la delincuencia son frecuentes. Otras complicaciones pueden aparecer tras años de consumo, entre ellas una demencia persistente inducida por inhalantes, que es la más seria. Esta demencia en general se presenta con concreción del pensamiento, falta de memoria, apatía y monotonía emotiva; típicamente, estos pacientes demenciados tienen además ataxia cerebelosa y algún grado de hiperreflexia generalizada. Las imágenes obtenidas mediante TC muestran atrofia cerebral; las conseguidas con RM, además de la atrofia presentan un aumento de intensidad de la señal en la materia blanca cerebral, compatible con la presencia de zonas confluentes de desmielinización, parcheadas o difusas.

El N-hexano, un contaminante frecuente, puede provocar una polineuropatía crónica principalmente motora que, por desgracia, a veces continúa o progresa aun después de cesar el consumo. Otros hidrocarburos pueden provocar anemia aplásica, nefrotoxicidad o hepatotoxicidad.

En niños nacidos de mujeres consumidoras de inhalantes durante la gestación se puede producir un síndrome similar al alcohólico fetal.

ETIOLOGÍA

Aunque los hidrocarburos estupefacientes presentan claramente un efecto directo sobre las membranas lipídicas, el mecanismo preciso por el que se producen las características clínicas de la intoxicación es desconocido.

De forma similar, no están claros los factores que determinan qué jóvenes consumidores van a desarrollar un abuso o una adicción y cuáles no. Aunque la mayoría de los consumidores abusivos de inhalantes se encuentran entre las minorías más desfavorecidas, también se pueden ver afectados jóvenes de clases altas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La embriaguez por alcohol, benzodiazepinas u otros sedantes e hipnóticos puede ser parecida a la que se observa con los inhalantes. La presencia de un olor a disolvente en el aliento o en la ropa, aunque no

siempre esté presente, puede ser una clave. Es posible que determinar los niveles de alcohol en sangre y realizar un análisis de tóxicos en orina o en suero sea de ayuda, pero se debe tener en cuenta que los consumidores de inhalantes utilizan a menudo otras sustancias.

TRATAMIENTO

Los consumidores abusivos de inhalantes rara vez buscan tratamiento; casi siempre son obligados a ello por sus familiares, los colegios o los juzgados. No suelen motivarse con las opciones de tratamiento disponibles y tienden a abandonarlas en cuanto pueden.

BIBLIOGRAFÍA

- Altenkirch H, Mager J, Stoltenburg G, et al. Toxic polyneuropathies after sniffing a glue thinner. *Journal of Neurology* 1977;214:137-152.
- Aydin K, Sencer S, Demir T, et al. Cranial MR findings in chronic toluene abuse by inhalation. *American Journal of Neuroradiology* 2002;23:1173-1179.
- Caldemeyre KS, Armstrong SW, George KK, et al. The spectrum of neuroimaging abnormalities in solvent abuse and their clinical correlation. *Journal of Neuroimaging* 1996;6:167-173.
- Evans AC, Raistrick D. Phenomenology of intoxication with toluene-based adhesives and butane gas. *The British Journal of Psychiatry* 1987;150:769-773.
- Filley CN, Heaton RK, Rosenberg NL. White matter dementia in chronic toluene abuse. *Neurology* 1990;40:532-534.
- Hormes JT, Filley CM, Rosenberg NL. Neurologic sequelae of chronic solvent abuse. *Neurology* 1986;36:698-702.
- King GS, Smialek JE, Trouthman WG. Sudden death in adolescents resulting from inhalation of typewriter correction fluid. *The Journal of the American Medical Association* 1985;253:1604-1609.
- King MD, Day RE, Oliver JS, et al. Solvent encephalopathy. *British Medical Journal* 1981;283:663-665.
- King PJ, Morris JG, Pollard JD. Glue sniffing neuropathy. *The Australian & New Zealand Journal of Medicine* 1985;15:293-299.
- Rosenberg ML, Kleinschmidt-Demasters BK, Davis KA, et al. Toluene abuse causes diffuse central nervous system white matter changes. *Annals of Neurology* 1988;23:611-614.
- Watson JM. Glue sniffing: two case reports. *Practitioner* 1979;222:845-847.

A pesar de los riesgos bien conocidos y publicados del hábito de fumar, continuamente aparecen nuevos fumadores y entre ellos cada vez hay más mujeres. Entre los fumadores de mayor edad los varones superan con mucho a las mujeres, pero entre los adolescentes y los adultos jóvenes la relación entre sexos es aproximadamente igual.

INICIO

En casi todos los casos la dependencia del tabaco comienza en la adolescencia. Los abundantes y seductores anuncios de las compañías tabaqueras, la simple curiosidad y la presión del entorno se encuentran entre los factores que empujan a una primera experiencia. A continuación viene un período de transición en que se fuma de forma más o menos irregular hasta que se establece el consumo de cigarrillos y el ansia por sus efectos. En la mayoría de los casos esta transición a la adicción tarda de uno a tres años; sin embargo, en ocasiones la transición puede darse en meses o, en casos excepcionales, sólo en semanas.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Sobre todo con el primer cigarrillo del día los fumadores experimentan una sensación de euforia que, aunque leve y de tan sólo unos minutos de duración, es la más deseada. La memoria mejora, cualquier irritabilidad disminuye y se experimenta una sensación global de satisfacción. La nicotina causa también un cierto grado de taquicardia y de aumento de la presión arterial y un incremento de la actividad peristáltica. Se pueden producir palpitaciones, así como náuseas y vómitos en aquellos que no han desarrollado tolerancia a los efectos de la nicotina. El apetito mengua y los grandes fumadores pueden perder una cantidad modesta de peso, quizá de 2 a 5 kilos.

Con el tiempo, los que fuman con frecuencia desarrollan cierto grado de tolerancia a los efectos de la nicotina. Así, al llegar el final de un día en que se ha fumado mucho, se consigue poco con fumar un cigarrillo. Esta tolerancia, sin embargo, suele ser efímera y tras una noche de sueño la mayoría de los fumadores vuelven a encontrar placentero el fumar. Del mismo modo, el número de cigarrillos que pueden fumarse sin que aparezcan náuseas o vómitos aumenta de una forma drástica tras semanas de fumar a diario, desde quizá un único cigarrillo en un individuo no acostumbrado al tabaco hasta docenas en un fumador crónico.

Entre los adictos al tabaco, el número medio de cigarrillos fumados por día se aproxima a 20, pero varía de 5 o menos hasta 100 o más. Es posible que tras despertarse se busque el primer cigarrillo, y el fumador los lleva a donde quiera que vaya. Los fumadores desesperados pueden incluso «encender cigarrillos» en zonas de no fumadores y seguir fumando aun cuando presentan problemas respiratorios o cada vez que inhalan el humo desencadena un paroxismo de tos. Con los años la piel de la cara se vuelve áspera y correosa y se pueden ver manchas de tabaco en los dedos y la dentadura.

En algunos casos, los síntomas de abstinencia desempeñan un papel destacado en la perpetuación del hábito de fumar. En la mayoría de los fumadores, los síntomas de abstinencia de la nicotina se producen en las primeras 24 horas tras fumar el último cigarrillo; sin embargo, en los grandes fumadores estos síntomas pueden aparecer en un plazo de tan sólo 2 horas. Se produce un ansia intensa por los cigarrillos. El fumador a menudo se vuelve tenso e irritable, puede sufrir cefaleas y es posible que le resulte difícil concentrarse. Con frecuencia se produce insomnio, al igual que un aumento del apetito. En la mayoría de los fumadores, el máximo deseo de fumar un cigarrillo se da en uno o dos días, reduciéndose gradualmente después como la mayoría de los otros síntomas a lo largo de unas semanas. En una minoría de los fumadores, no obstante, los síntomas de la abstinencia pueden persistir durante meses, y en ese tiempo algunos de ellos ganan cantidades considerables de peso. La auténtica ansia

por los cigarrillos puede recurrir de forma intermitente durante años, en especial en momentos de estrés.

La negación que se observa en algunos adictos al tabaco puede ser profunda. Los que sufren enfisema pueden seguir fumando, aun cuando se hayan vuelto dependientes de la oxigenoterapia. Algunos que han sufrido una laringectomía a causa del cáncer continúan fumando a través de sus traqueostomías. La mayoría de los fumadores, no obstante, finalmente tratan de dejarlo. Por desgracia, muchas veces fracasan en el intento.

CURSO CLÍNICO

En una amplia mayoría de los casos, la adicción al tabaco, en el curso natural de los hechos, es de por vida: algunos pacientes continúan fumando en su lecho de muerte y con un cáncer de pulmón.

COMPLICACIONES

Entre las complicaciones del consumo de cigarrillos se incluyen las siguientes: gingivitis; reflujo esofágico; enfermedad ulcerosa péptica; cáncer de boca, laringe o pulmón; cáncer de esófago, vejiga y páncreas; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); coronariopatía e infartos de miocardio; hemorragias subaracnoideas e infartos cerebrales isquémicos; enfermedad vascular periférica y exacerbaciones del fenómeno de Raynaud. De todas estas complicaciones, el cáncer, la EPOC y las cardiopatías son las que provocan mayores morbilidad y mortalidad. Fumar cigarrillos durante el embarazo puede provocar abortos espontáneos, abrupcio placentae, bajo peso al nacer y aumento de la mortalidad perinatal.

Los hidrocarburos policíclicos también causan inducción enzimática hepática, que puede reducir los niveles de diversos antidepresivos (clomipramina, imipramina, desipramina, nortriptilina, doxepina y fluvoxamina) y antipsicóticos (haloperidol, flufenazina, olanzapina y clozapina) así como del propranolol y de la teofilina. Es de destacar que los pacientes que dejan de fumar (como puede ocurrir cuando son ingresados en un hospital) experimentan una elevación de los niveles en sangre de estos fármacos, con un aumento de los efectos adversos.

Los fumadores «pasivos» tienen un riesgo mayor de cáncer y de enfermedades respiratorias, en especial cuando son niños.

ETIOLOGÍA

Entre los adolescentes que experimentan con fumar cigarrillos, algunos desarrollan una adicción al tabaco y otros no. La razón de esto no está del todo clara. Los estudios en casos de adopción y de gemelos indican la presencia de un factor genético; sin embargo, los factores ambientales, como la presión de otras personas, también intervienen.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Muy pocas de las personas que fuman cigarrillos lo hacen casualmente. Aunque una minoría de fumadores son capaces de dejarlo cuando quieren, la mayoría de los adultos norteamericanos que continúan fumando hoy en día a pesar de las advertencias ubicuas contra los peligros del tabaco son adictos.

TRATAMIENTO

El médico debe decir al paciente sin juzgarlo pero de modo enérgico que deje de fumar. En aquellos casos en que la negación es todavía fuerte, puede ser útil mostrar cintas de vídeo de pacientes con cáncer o EPOC. Una visita en persona con esos pacientes a un hospital puede ser aún más eficaz. Para los enfermos incapaces de dejar de fumar por sí mismos, existen diversos tratamientos disponibles.

Los pacientes deben escoger un «día para dejarlo» que sea razonable y que en términos ideales debería coincidir con un período relativamente tranquilo en un futuro no demasiado lejano. En general se debe aconsejar a los pacientes que dejen de fumar por completo ese día y que eviten en lo posible situaciones o reuniones en las que es probable que se fume. Deben preverse los «desencadenantes» o las «situaciones que dan pie» al consumo de cigarrillos (p. ej., tras las comidas, al conducir) para desarrollar estrategias alternativas. Aunque algunos pacientes pueden dejarlo tan sólo con esto, la gran mayoría no son capaces, por lo que es adecuado ofrecer apoyo psicoterapéutico, fármacos o ambas cosas en todos los casos.

Los grupos para «dejar de fumar», muchos de los cuales utilizan estrategias cognitivo-conductistas, son generalmente útiles y hay que informar de ellos a todos los pacientes. Entre los fármacos que pueden emplearse se encuentran los productos que reemplazan a la nicotina o bien el bupropión o la nortriptilina, y parece que la combinación entre dichos sustitutos de la nicotina y el bupropión es mejor que este último sólo. Los sustitutos de la nicotina se pueden conseguir en forma de parches transdérmicos de 16 o 24 horas (disponibles en varias dosis, p. ej., de 7, 14 o 21 mg), de chicles (disponibles en dosis de 2 y 4 mg), de comprimidos (también de 2 y 4 mg) y de spray nasal (que libera unos 0,5 mg por cada uso). Dado que la cantidad media de nicotina que se libera con cada cigarrillo, dependiendo de la avidez con la que se fuma, varía entre 1 mg y 3 mg, la dosis media diaria de nicotina derivada de los cigarrillos puede estimarse de forma aproximada según el número de cigarrillos por día que se fumaban. Por tanto, puede calcularse una dosis de sustitución de nicotina que suele ser algo menor que la dosis media diaria derivada de los cigarrillos. La mayoría de los pacientes parecen preferir los parches; si se utiliza otro vehículo se debe planear grosso modo la dosis, de modo que se puedan evitar síntomas significativos de abstinencia. Algunos de los pacientes que utilizan parches de 24 horas pueden sufrir insomnio y en esos casos hay que retirar el parche antes de que el paciente se vaya a acostar. No se ha determinado aún la forma óptima de ir reduciendo la dosis de nicotina de sustitución: las recomendaciones varían entre 6 y 20 semanas de tratamiento y es preciso un considerable sentido común clínico. En pacientes, por otro lado sanos que no son capaces de no fumar sin ayuda de la sustitución de nicotina, puede ser preciso un tratamiento indefinido.

Tanto el bupropión como la nortriptilina son eficaces para aumentar la tasa de abandonos del tabaco, con independencia de si los pacientes están o han estado alguna vez deprimidos. Ambos parecen igualmente eficaces: el bupropión, aunque quizá es el mejor tolerado de los dos, está contraindicado en pacientes con antecedentes de convulsiones o bulimia; la nortriptilina debe utilizarse con cuidado en enfermos con cardiopatía. El bupropión puede iniciarse a dosis de 150 mg e incrementarse tras varios días a 150 mg dos veces al día; la nortriptilina se inicia a dosis de 25 mg y se aumenta dicha dosis en 25 mg cada tres o cuatro días hasta los 75 mg, si se toleran. Ambos fármacos deben empezar a administrarse al menos dos semanas antes del «día fijado para dejarlo», y mantenerse hasta que el paciente permanezca en abstinencia durante al menos varios meses.

Aunque las recomendaciones aquí expuestas son en general aplicables, existen dos trastornos que, en caso de existir, pueden alterar la estrategia de tratamiento. El primero de ellos es el alcoholismo. La mayoría de los alcohólicos fuman y, dado el estrés que causan las primeras fases de la sobriedad, suele ser apropiado en gene-

ral reservar los esfuerzos para abandonar el hábito de fumar hasta que se establece completamente la sobriedad, ya que de otro modo la tensión que supone dejar de fumar puede hacer que los pacientes vuelvan a la bebida, tras lo cual la mayoría de ellos también fuman de nuevo. El segundo de los trastornos es la depresión mayor. Por razones que aún no están claras, los pacientes afectados, aunque no se encuentren en medio de un episodio de depresión, tienen un alto riesgo de recurrencia de la misma en el primer año de abstinencia del tabaco, y en esos pacientes los fármacos antidepresivos (que, siendo todo lo demás igual, deberían ser el bupropión o la nortriptilina) deben iniciarse de forma preventiva y mantenerse durante al menos un año.

Con independencia de la estrategia utilizada, durante el primer año las recaídas son la regla más que la excepción y esos «deslices» no deben verse como fracasos. Como la ganancia de peso es tan frecuente y no se evita en general con los sustitutos de la nicotina, hay que advertir a los pacientes acerca de ello y aconsejarles un programa de reducción de peso una vez que se encuentren razonablemente cómodos en su situación de abstinencia. Los pacientes que consiguen mantener la abstinencia del tabaco durante un año o más suelen tener un pronóstico muy favorable.

BIBLIOGRAFÍA

- Benowitz NL, Henningfield JF. Establishing a nicotine threshold for addiction. The implications for tobacco regulation. *The New England Journal of Medicine* 1994;331:123-125.
- Breslau N, Johnson EO, Hiripi E, et al. Nicotine dependence in the United States: prevalence, trends and smoking persistence. *Archives of General Psychiatry* 2001;58:810-816.
- da Costa CL, Younes RN, Laurencio MT. Stopping smoking: a prospective, randomized, double-blind study comparing nortriptyline to placebo. *Chest* 2002;122:403-408.
- Froom P, Melamed S, Benbasel J. Smoking cessation and weight gain. *The Journal of Family Practice* 1998;46:460-464.
- Glassman AH, Covey LS, Stetner F, et al. Smoking cessation and the course of major depression: a follow-up study. *Lancet* 2001;357:1929-1932.
- Hall SM, Humfleet GL, Reus VI, et al. Psychological intervention and antidepressant treatment in smoking cessation. *Archives of General Psychiatry* 2002;59:930-936.
- Hughes JR, Hatsukami D. Signs and symptoms of smoking withdrawal. *Archives of General Psychiatry* 1986;43:289-294.
- Hurt RD, Sachs DPL, Glover ED, et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *The New England Journal of Medicine* 1997;337:1195-1202.
- Jorenby DE, Leischow SS, Nides MA, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *The New England Journal of Medicine* 1999;340:685-691.
- Karnath B. Smoking cessation. *The American Journal of Medicine* 2002;112:399-405.
- Kendler KS, Neale MC, Sullivan P, et al. A population-based twin study in women of smoking initiation and nicotine dependence. *Psychological Medicine* 1999;29:299-308.
- Prochazka AV, Waver MJ, Keller RT, et al. A randomized trial of nortriptyline for smoking cessation. *Archives of Internal Medicine* 1998;158:2035-2039.
- Shiffman S, Dresler CM, Hajek P, et al. Efficacy of a nicotine lozenge for smoking cessation. *Archives of Internal Medicine* 2002;162:1267-1276.

41 Trastornos relacionados con las anfetaminas (o sustancias tipo anfetamina) (DSM-IV-TR #304.40, 305.70, 292.89, 292.0, 292.81, 292.11, 292.12)

De los muchos estimulantes de los que se ha abusado, la anfetamina, la dextroanfetamina y la metaanfetamina son los más dañinos; también se ha abusado del metilfenidato, así como de algunos fármacos «dietéticos», como el dietilpropión, la bezfetamina y la fenteramina. De todos ellos, la anfetamina y la metaanfetamina son los más significativos desde el punto de vista clínico.

Estas drogas se pueden tomar por vía oral, pero también es posible machacarlas, disolverlas y tomarlas por vía intravenosa. Además, en ocasiones son «esnifadas». La metaanfetamina altamente purificada («hielo») puede también fumarse. En el sistema nervioso central los estimulantes actúan sobre todo como simpaticomiméticos indirectos, pero también posiblemente directos, liberando tanto noradrenalina como dopamina; las anfetaminas son de forma predominante noradrenérgicas, y el metilfenidato, dopaminérgico.

La prevalencia a lo largo de toda la vida del abuso o dependencia de los estimulantes ha sido estimada en un 1,7% en Estados Unidos.

INICIO

El abuso de los estimulantes suele comenzar en la adolescencia o al principio de la edad adulta y en algunos casos tiene su origen en un consumo médico supervisado para el tratamiento del trastorno por déficit de atención/hiperactividad, la narcolepsia o la obesidad. El tiempo requerido para la aparición del ansia y la neuroadaptación varía entre meses en el caso del consumo por vía oral y sólo semanas cuando se trata de consumo por vía intravenosa o con la inhalación de metaanfetamina.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La embriaguez por estimulantes puede comenzar casi de inmediato en el caso de su inhalación o consumo por vía intravenosa, produciendo una sensación de «subida» intensamente placentera, mientras que en un plazo de una hora o algo más tras la toma por vía oral el consumidor experimenta una euforia algo menos profunda o un sentimiento de intenso bienestar. Típicamente, los consumidores se sienten más confiados, enérgicos y activos, y se muestran dispuestos a hablar; puede existir cierto sentimiento de grandeza y a menudo se ve cierto grado de atención vigilante con algo de suspicacia. Las pupilas se encuentran dilatadas, la presión arterial tanto sistólica como diastólica está elevada y la frecuencia cardíaca puede acelerarse o hacerse más lenta de forma refleja. Los reflejos tendinosos profundos se encuentran exaltados de forma bilateral. Este grado de embriaguez rara vez lleva al consumidor a precisar atención médica.

Los grados graves de intoxicación, que no son raros de ver en las salas de urgencia, se caracterizan por agitación y a veces comportamientos extraños. A menudo se observa un peculiar interés por la mecánica y los consumidores de estas sustancias pueden pasar horas desmontando y luego tratando de volver a montar relojes, radios, televisores y aparatos similares. Pueden aparecer fugaces ideas deliran-

tes de persecución y alucinaciones auditivas, así como hormigueos. Es posible observar bruxismo y movimientos coreatéticos y en los casos graves distonía generalizada. La temperatura se encuentra elevada, con posibilidad de que se produzca una diaforesis extrema. El consumidor puede sufrir náuseas, vómitos, calambres abdominales y diarrea. En ocasiones, con grados aún mayores de embriaguez se puede producir un delirium por el efecto estupefaciente de los estimulantes con una confusión y aprensión extremas, incoherencia y a veces comportamiento agresivo y violento. También pueden aparecer convulsiones, encefalopatía hipertensiva y diversas arritmias.

Con independencia del grado de embriaguez, la mayoría de los consumidores se recuperan unas pocas horas más tarde o quizá en un día o alguno más.

En algunos consumidores se puede producir un trastorno psicótico inducido por estimulantes, que aunque típicamente se limita a los consumidores crónicos por vía intravenosa, ha sido también descrito en voluntarios sanos a quienes se administraron dosis muy altas por vía oral. El consumidor se vuelve intensamente suspicaz, cauto y vigilante. Se desarrollan ideas delirantes de persecución y también alucinaciones auditivas y visuales; no son infrecuentes los hormigueos. Es característico que estos consumidores no presenten confusión o incoherencia. En los casos extremos, el afectado puede atacar a sus «perseguidores.» Con la abstinencia, los síntomas de psicosis van disminuyendo, por lo general en un plazo de días o semanas. Sin embargo, en casos excepcionales la psicosis puede persistir entre varios meses y un año o más. Los que reanudan el consumo diario pueden mostrar una sensibilización en la que a lo largo del tiempo se producen psicosis paranoides recurrentes incluso a dosis menores. Con el uso continuado se produce tolerancia a los efectos de los estimulantes (con euforia) y especialmente en los consumidores por vía intravenosa es frecuente una escalada en las dosis. A veces esto puede ser extremo: se han conocido casos de pacientes que consumían varios gramos cada día, con poco efecto.

Los síntomas de la abstinencia aparecen típicamente tras el uso prolongado de estimulantes. Cuando la embriaguez pasa, los consumidores se vuelven disfóricos y están cansados. Pueden mostrarse irritables y algunos se encuentran agitados. No son infrecuentes las ideas suicidas, que pueden ser intensas. Algunos consumidores experimentan un terrible insomnio, mientras que otros duermen de forma excesiva, al menos al principio. Este síndrome de abstinencia agudo, o «choque», como se le denomina a menudo, puede ir mejorando de manera considerable a lo largo de días, en una semana o algo más; sin embargo, la disforia y los trastornos del sueño pueden perdurar durante semanas o meses.

Para los adictos a los estimulantes la necesidad de la droga puede convertirse en primordial. Algunos parecen capaces de limitarse a un consumo diario moderado y mantenerse así de alguna manera, mientras que otros se vuelven consumidores compulsivos. A lo largo de uno o más días toman estimulantes una y otra vez, a menudo por vía intravenosa, hasta que se les acaba el dinero o se debilitan y son

incapaces de continuar. Después de unos días de abstinencia, comienza la siguiente borrachera de consumo compulsivo. Con independencia de si el adicto realiza un consumo a diario o en atracones, es muy frecuente que también tome sedantes o alcohol, ambos por sus propios efectos y para modular la embriaguez y «suavizarla».

CURSO CLÍNICO

El curso clínico a largo plazo de la adicción a los estimulantes no se conoce con certeza; parece que en algunos casos se puede producir una remisión parcial o completa tras una década de consumo.

COMPLICACIONES

Los consumidores desatienden a su familia, amigos y trabajo y de hecho éstos pueden perderse o abandonarse por la droga. El ansia puede ser a veces desesperada y en ocasiones algunos matan para conseguir su suministro de droga.

Pueden producirse hemorragias intracerebrales e infartos cerebrales isquémicos, que parecen estar relacionados no sólo con la hipertensión sino también con una vasculopatía inducida por los estimulantes. Entre las complicaciones infrecuentes se incluyen los infartos de miocardio, las miocardiopatías, la rabdomiólisis y el shock. Además, los consumidores por vía i.v. tienen riesgo de sufrir SIDA y hepatitis.

Aquellos que desarrollan un trastorno psicótico inducido por los estimulantes se pueden volver agresivos y cometer crímenes.

El síndrome de abstinencia, como se ha comentado antes, puede estar acompañado de ideas suicidas y a veces se han consumado suicidios.

La metaanfetamina, como caso único dentro de los estimulantes, parece ser también neurotóxica para las neuronas dopaminérgicas y serotoninérgicas. En concreto, aun tras un año de abstinencia, los adictos a la metaanfetamina demuestran una leve alteración de la memoria y un enlentecimiento motor, y ambos trastornos se han relacionado con una reducción de los transportadores de dopamina en el núcleo estriado.

ETIOLOGÍA

Los efectos euforizantes de los estimulantes parecen estar mediados por la liberación de la dopamina en el núcleo *accumbens*; sin embargo, no está claro por qué en unos consumidores se desarrolla ansia y en otros no.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La intoxicación por cocaína puede ser indistinguible en la clínica de la producida por estimulantes.

En ocasiones el aumento de actividad y la locuacidad que se ven en la intoxicación pueden sugerir que se trata de un episodio maníaco. Los antecedentes de consumo o una prueba toxicológica positiva son por supuesto de ayuda; sin embargo, también se pueden tener en cuenta la midriasis y la bradicardia, una combinación que resulta infrecuente en la manía. En los casos dudosos, mantener la abstinencia en un lugar seguro y sin drogas durante un día permite resolver la cuestión diagnóstica.

Cuando la psicosis inducida por estimulantes sigue un típico curso clínico corto, se puede descartar la esquizofrenia paranoide. En al-

gunos casos, no obstante, cuando se prolonga durante meses o aún más, sólo la observación a muy largo plazo puede ser suficiente. De hecho, algunos creen que en estos casos el consumo de estimulantes simplemente ha precipitado una esquizofrenia paranoide en un individuo predispuesto a ella.

El síndrome de abstinencia puede parecerse a un episodio depresivo; sin embargo, la brevedad de los síntomas graves indica el diagnóstico correcto.

TRATAMIENTO

En los casos de intoxicación leve sólo se necesita observación y medidas generales de soporte. Si la agitación es grave o si se produce un delirium, se pueden utilizar antipsicóticos como el haloperidol o la clorpromazina, como se ha descrito en el capítulo dedicado al tratamiento rápido. La acidificación de la orina con cloruro amónico, a dosis de 500 mg cada 4 horas, facilita la excreción de anfetaminas. La hipertensión grave puede tratarse con nitroprusiato, las convulsiones con lorazepam intravenoso y las arritmias con propranolol.

Para la psicosis pueden administrarse antipsicóticos como el haloperidol, teniendo en cuenta que el curso natural de este trastorno es tal que se recomienda un uso breve de estos fármacos.

El tratamiento del síndrome de abstinencia implica observación y medidas de soporte. La hospitalización puede estar indicada si existe una ideación suicida significativa.

El tratamiento global de la adicción a los estimulantes tiene como objetivo la abstinencia. A menudo está indicada la hospitalización para romper el patrón de consumo. Los grupos de apoyo, como Cocainómanos Anónimos o Narcóticos Anónimos, pueden ser de mucha ayuda; en cualquier caso, los pacientes deben evitar el contacto con amigos «consumidores» y con situaciones que pueden favorecer dicho consumo. La obtención de forma regular de muestras de orina puede ser un potente factor motivador para la abstinencia, en especial cuando los pacientes tienen en cuenta que de ahí en adelante un análisis de orina positivo supone una notificación a la empresa para la que trabajan.

BIBLIOGRAFÍA

- Angrist B, Lee HK, Gershon S. The antagonism of amphetamine-induced symptomatology by a neuroleptic. *The American Journal of Psychiatry* 1974;131:817-819.
- Derlet RW, Rice P, Horowitz BZ, et al. Amphetamine toxicity: experience with 127 cases. *The Journal of Emergency Medicine* 1989;7:157-161.
- Drevets WC, Gautier C, Price JC, et al. Amphetamine-induced dopamine release in human ventral striatum correlates with euphoria. *Biological Psychiatry* 2001;49:81-96.
- Iwanami A, Sugiyama A, Kuroki N, et al. Patients with methamphetamine psychosis admitted to a psychiatric hospital in Japan. A preliminary report. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1994;89:428-432.
- Janowsky DS, Risch C. Amphetamine psychosis and psychotic symptoms. *Psychopharmacology* 1979;65:73-77.
- Parran TV, Jasinski Dr. Intravenous methylphenidate abuse. Prototype for prescription drug abuse. *Archives of Internal Medicine* 1991;151:781-783.
- Volkow ND, Chang L, Wang GJ, et al. Association of dopamine transporter reduction with psychomotor impairment in methamphetamine abusers. *The American Journal of Psychiatry* 2001;158:377-382.
- Yen DJ, Wang SJ, Ju TH, et al. Stroke associated with methamphetamine inhalation. *European Neurology* 1994;34:16-22.

Trastornos relacionados con la cocaína (DSM-IV-TR #304.20, 305.60, 292.89, 292.0, 292.81, 292.11, 292.12)

Se dispone ilegalmente de varias formas de preparación de la cocaína. El hidrocloreuro de cocaína es un polvo blanco que puede «esnifarse» por los conductos nasales, donde es absorbido a través de la mucosa nasal; dicho hidrocloreuro de cocaína es también hidrosoluble y puede inyectarse por vía intravenosa. Se destruye con el calor, por lo que no es apropiado para ser fumado; sin embargo, se puede tratar con bicarbonato sódico y a continuación es posible extraerlo con éter para conseguir una preparación de «base libre» o calentarlo para lograr una «roca» de cocaína. Tanto la base libre como la forma de presentación llamada *crack* se evaporan al ser calentadas y así pueden fumarse.

Después de «esnifar» la sustancia, los niveles máximos en sangre se alcanzan en un plazo de 30 a 60 minutos y la duración total de la embriaguez es de cerca de media hora. Por el contrario, cuando la cocaína se toma por vía intravenosa o fumada, los niveles máximos se producen en segundos y la embriaguez, aunque de menor duración (sólo de 5 a 20 minutos), es mucho más intensa.

En el sistema nervioso central la cocaína inhibe la recaptación y favorece la liberación de monoaminas por parte de las neuronas presinápticas. Aunque la recaptación de noradrenalina y la de serotonina son inhibidas, parece que los efectos euforizantes de la cocaína son en su mayor parte mediados por el bloqueo de la recaptación de dopamina en las vías dopaminérgicas mesocorticales y mesolímbicas.

La cocaína es hidrolizada con rapidez por esterasas plasmáticas y hepáticas y se convierte en metabolitos relativamente inactivos, como la benzocgonina y el metiléster de ecgonina. Aunque la semivida plasmática de la cocaína es corta, de entre 30 y 90 minutos, sus metabolitos pueden detectarse en la orina hasta 2 o 3 días tras una única dosis y hasta una semana y media después en casos de consumo crónico. En algunos casos, quizá debido a la liberación de depósitos de cocaína desde los adipocitos, un análisis «negativo» de orina puede dar paso a otro «positivo» sin que entre medias exista consumo de cocaína.

La cocaína, en cierto modo, es la sustancia más adictiva de las que se conocen. El ansia puede desarrollarse en días cuando se fuma base libre de cocaína o cuando se administra por vía intravenosa hidrocloreuro de cocaína. Los animales de laboratorio a los que se ofrece libre acceso a la cocaína ignoran el sexo, la comida e incluso el agua y consumen esta sustancia hasta que mueren.

La prevalencia a lo largo de toda la vida del abuso y la dependencia de la cocaína en Estados Unidos se aproxima al 2%. Parece que muchos consumidores son capaces de «esnifar» hidrocloreuro de cocaína de forma «recreativa» y no se hacen adictos. Con el paso a la cocaína fumada o inyectada, no obstante, el abuso o la adicción son muy probables; de hecho, con la cocaína en forma de crack la transición del consumo «recreativo» a la adicción puede darse en días.

INICIO

Aunque la adicción a la cocaína se puede producir a cualquier edad, la mayoría de los pacientes desarrollan un patrón de consumo regular en la adolescencia y en ocasiones en los primeros años de la edad adulta. La rapidez con la que se produce la adicción depende en parte de las preparaciones y vías de administración. Como se acaba de describir, el consumo regular de hidrocloreuro de cocaína i.v. o de co-

caína de tipo crack inhalada puede acabar en adicción en días. La inhalación intranasal de hidrocloreuro de cocaína, no obstante, puede practicarse de forma regular durante meses o incluso años antes que se produzca dicha adicción. A menudo se pasa a este estado porque el paciente se da «atracones» en los que consume de forma continua cocaína durante un día o más, a veces hasta una semana.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Durante la embriaguez los consumidores se vuelven eufóricos y se muestran muy despiertos, locaces y expansivos. Es frecuente la hiperactividad y con dosis mayores se puede producir agitación; algunos pacientes pueden experimentar también alucinaciones visuales, que a menudo consisten en insectos, los conocidos «bichos de la cocaína»; algunos de estos pacientes experimentan también alucinaciones táctiles, típicamente hormigueos, y en esos casos se pueden arañar a sí mismos en un intento de librarse de los «bichos». Normalmente se pierde el apetito y la necesidad de dormir y en las intoxicaciones leves aumenta el deseo sexual, lo que está acompañado de un retraso de la eyaculación. En las intoxicaciones más graves, no obstante, se puede producir una impotencia parcial o completa. Los consumidores pueden experimentar taquicardia o palpitaciones; es posible también que aparezcan cefalea, náuseas y vómitos. En raras ocasiones se puede producir coreatetosis («baile del crack»). Es habitual encontrar midriasis y una elevación de la presión arterial; en ocasiones el consumidor puede tener fiebre y escalofríos. Estas personas a menudo toman sedantes, alcohol u opiáceos para aumentar la embriaguez o amortiguar los efectos indeseables; una combinación de moda es la *speedball*, una mezcla de cocaína y heroína. La duración de la embriaguez, como se ha comentado antes, varía con la forma de preparación. Sin embargo, con independencia de la vía de administración, los efectos cardiovasculares y autonómicos tienden a persistir durante un plazo de 20 a 60 minutos.

La mayoría de los consumidores experimenta un «choque» poco después de consumir cocaína, que tiende a ser más intenso después de tomarla por vía intravenosa o fumarla. Durante el «choque», los usuarios experimentan fatiga, depresión, irritabilidad y ansiedad; la disforia resultante puede ser intensa. El choque puede llegar 15 minutos después del consumo intravenoso o en cigarrillos con la inhalación, el choque puede no aparecer hasta 30 o 60 minutos después. Generalmente este choque cede en horas o como mucho en un día.

Tras unos 2 años de consumo de cocaína, se puede producir durante la embriaguez un trastorno psicótico inducido por la cocaína, caracterizado por ideas delirantes de persecución y de referencia, que a veces pueden estar acompañados de alucinaciones auditivas. Hay que destacar que en estos pacientes se pueden ver evidencias de «sensibilización», de modo que en intoxicaciones repetidas la psicosis aparece de forma más regular y con dosis progresivamente menores. Aunque en la mayoría de los casos esta psicosis se resuelve poco después de hacerlo la intoxicación, en algunos pacientes puede persistir aún con la abstinencia durante días, semanas o raras veces meses.

En los casos de intoxicación grave tras el consumo por vía i.v. o en cigarrillo, algunos consumidores pueden desarrollar un delirium

inducido por cocaína. Se puede ver en ellos confusión, aprensión e incoherencia. El estado de ánimo es a menudo lábil y las ideas delirantes y las alucinaciones, como ya se ha comentado, son frecuentes. Los consumidores sumidos en esos delirium son propensos a la agresividad y la violencia. En general el delirium se soluciona en horas y después el consumidor puede tener amnesia sobre ese episodio.

El patrón del consumo de cocaína puede ser continuo (a menudo diario) o episódico y en «atracones», lo que también se conoce como «juergas» de cocaína. Los consumidores con un patrón continuo en su mayor parte se limitan a inhalar la sustancia. Los atracones pueden durar tan sólo unas horas pero generalmente duran un día; en casos excepcionales pueden persistir hasta una semana. En los atracones se suele preferir la cocaína por vía i.v. o la base libre fumada, y es posible repetir las dosis cada 10 o 15 minutos. La mayoría de los consumidores encuentran que con las dosis repetidas los efectos euforizantes se desvanecen, mientras que los «choques» y el ansia se hacen más intensos. Por último, ya sea por extenuación o por no poder conseguir más cocaína, termina el atracón. El intervalo entre «atracones» es bastante variable; a veces tan sólo unos pocos días separan a los episodios; por el contrario, también pueden pasar semanas o meses antes de que se produzca otra «juerga».

Además del ansia, la adicción a la cocaína se caracteriza en todos los casos por los fenómenos de la tolerancia y la abstinencia. El ansia por la cocaína puede ser particularmente intensa. Puede darse de forma concurrente con el «choque» y durar mucho más. Ciertos consumidores recurren a las medidas más extremas para conseguir un suministro continuo de cocaína. Algunos pueden vender a sus hijos; otros se pueden prostituir, robar o matar.

La tolerancia parece producirse de una forma más rápida cuando la cocaína es consumida por vía i.v. o fumada que cuando es inhalada. De hecho, en una racha de consumo por vía i.v., dicha tolerancia puede aparecer en tan sólo un día. Por desgracia, esta tolerancia que se desarrolla se aplica sólo al efecto euforizante de la cocaína y no a sus efectos cardiovasculares. Así, las dosis progresivamente mayores necesarias para conseguir la euforia pueden al final causar un episodio mortal, como una arritmia, antes de que se alcance la euforia.

Los síntomas de abstinencia parecen en cierto modo ser una extensión y elaboración de los «choques» posteriores a la embriaguez descritos antes, que se producen con frecuencia. La abstinencia tiende a producirse sólo tras un mínimo de varios días de consumo intenso; sus síntomas propiamente dichos suelen alcanzar un máximo tras varios días y después remiten de forma gradual a lo largo de días o semanas. Típicamente los consumidores con síndrome de abstinencia sufren depresión, insomnio, irritabilidad, cansancio, anhedonia, una tensa ansia de más cocaína y en ocasiones hiperfagia. No son infrecuentes las ideas suicidas, pudiéndose producir intentos de suicidio.

Cuando se valora a un paciente con adicción a la cocaína, se debe preguntar acerca de los síntomas de otros determinados trastornos que se asocian frecuentemente con ella. El abuso o la adicción al alcohol o los opiáceos se observan a menudo. Es más, la mayoría de los pacientes con adicción a la cocaína sufren también algún trastorno de la personalidad, y entre ellos los tipos más frecuentes son el antisocial, el narcisista o el límite.

CURSO CLÍNICO

El curso natural de la adicción a la cocaína no se conoce con certeza.

COMPLICACIONES

No son infrecuentes las complicaciones cardiovasculares y cerebrovasculares con las intoxicaciones. Entre las complicaciones cardíacas se encuentran las arritmias (p. ej., taquicardias ventriculares), la hipertensión grave, la angina o el infarto de miocardio. Se pueden producir también infartos cerebrales; sin embargo, parece que las hemorra-

gias subaracnoideas o cerebrales intraparenquimatosas son más frecuentes. Pueden aparecer también convulsiones, ya sean de gran mal o parciales. Es posible que se vean afectados también otros órganos y sistemas, pudiéndose observar infartos mesentéricos, infartos renales, rabdomiólisis, hiperpirexia o shock.

Además de las complicaciones que se producen durante la embriaguez, pueden verse también otras que progresan más allá de la resolución de la misma, como miocarditis, miocardiopatía dilatada o vasculitis cerebrales.

Aunque cualquiera de las complicaciones antes descritas puede darse con cualquier forma de preparación de la cocaína, una de dichas complicaciones, en concreto la perforación del tabique nasal, es propia del consumo de cocaína «esnifada». En este caso, el vasoespasmo localmente inducido acaba causando la necrosis y destrucción del tabique.

El consumo de cocaína por parte de mujeres gestantes puede traer consigo la muerte fetal, abortos o *abruptio placentae*, y los recién nacidos pueden sufrir síntomas de abstinencia en los primeros días de vida si la madre consume la sustancia justo antes del parto. También se puede producir crecimiento intrauterino retardado y algunos niños nacen con microcefalia.

Los consumidores por vía i.v. que comparten jeringuillas tienen riesgo de contraer SIDA y hepatitis; la prostitución y la hipersexualidad hacen que el consumidor pueda contraer la sífilis, el SIDA y otras enfermedades de transmisión sexual.

ETIOLOGÍA

La etiología de la adicción a la cocaína no se ha delimitado de forma clara. No se conoce si existen alteraciones hereditarias del sistema nervioso central que predispongan a un consumidor «recreativo» o «social» a progresar a la adicción.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como a veces la intoxicación por estimulantes o fenciclidina puede ser bastante parecida a la producida por la cocaína, a menudo resulta bastante útil obtener una muestra de orina para su análisis toxicológico.

En los infrecuentes casos en que un episodio maniaco tiene un comienzo hiperagudo, puede diagnosticarse inicialmente una embriaguez por cocaína. Sin embargo, la persistencia de hiperactividad maniaca, de euforia y de pomposidad mucho después de superada la semivida de la cocaína sirven para apuntar el diagnóstico correcto.

Los síntomas de abstinencia de la cocaína pueden confundirse con la depresión. Sin embargo, éstos desaparecen en días o semanas, no como en la depresión. Así, la persistencia de los síntomas depresivos y su empeoramiento más allá de dos semanas deben sugerir el diagnóstico de una enfermedad depresiva.

TRATAMIENTO

Ni las intoxicaciones por cocaína no complicadas ni el «choque» posterior a la embriaguez, dada su brevedad, requieren más que medidas de apoyo. Las psicosis y los delirium inducidos por cocaína pueden precisar o no tratamiento sintomático, según su gravedad y duración: en caso de necesidad se puede utilizar haloperidol, de la forma descrita en la sección dedicada al «Tratamiento farmacológico rápido de la agitación».

La abstinencia de la cocaína, si los síntomas son graves, puede paliarse parcialmente con amantadina en dosis de 100 mg dos veces al día.

Las arritmias pueden tratarse con labetalol, la hipertensión con nifedipina y las convulsiones con lorazepam i.v.

El objetivo final del tratamiento de la adicción a la cocaína es la abstinencia completa, no sólo de la cocaína sino también del alcohol y otras sustancias, con la posible excepción de la cafeína y el tabaco. Algunos incluirían a estas dos últimas sustancias, pero parece que en

realidad su consumo continuado no hace más probable la recaída, lo que sí ocurre en el caso del alcohol y otras sustancias.

Según la gravedad del síndrome de abstinencia y del ansia, puede ser o no necesario ingresar al paciente para su desintoxicación.

Narcóticos anónimos y Cocainómanos anónimos, organizaciones creadas siguiendo los pasos de Alcohólicos anónimos, ayudan a mantener la abstinencia. No se ha encontrado útil la terapia familiar. En combinación con un contrato conductual, la terapia de grupo o individual puede ser de ayuda. En estos casos se obtienen muestras aleatorias de orina y, de acuerdo con el contrato, en caso de que una resulte positiva, esto se notifica al empresario del paciente o al cuadro de profesores de licenciatura. Sin embargo, tales contratos, al adoptar el papel del terapeuta y del agente de policía, crean tensión en la relación terapéutica. En conjunto, una estrategia prudente consiste en remitir al paciente a un grupo de apoyo y brindarle psicoterapia de apoyo y un tratamiento médico global.

En general, los fármacos no desempeñan papel alguno en el tratamiento de la adicción a la cocaína como tal, con una posible excepción: parece que en los adictos a la cocaína que también padecen depresión el tratamiento con desipramina puede facilitar la abstinencia.

BIBLIOGRAFÍA

Bartlett E, Hallin A, Chapman B, et al. Selective sensitization to the psychosis-inducing effects of cocaine: a possible marker for addiction relapse vulnerability? *Neuropsychopharmacology* 1997;16:77-82.

Brady KT, Lydlard RB, Malcom B, et al. Cocaine-induced psychosis. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1991;52:509-512.

Burke WM, Ravi NV, Dhopes V, et al. Prolonged presence of metabolite in urine after compulsive cocaine use. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1990;51:145-148.

Daras M, Koppel BS, Atos-Radzion E. Cocaine-induced choreathetoid movements ("crack dancing"). *Neurology* 1994;44:751-752.

Kampman KM, Volpicelli JR, Alterman AI, et al. Amantadine in the treatment of cocaine-dependent patients with severe withdrawal symptoms. *The American Journal of Psychiatry* 2000;157:2052-2054.

Klonoff DC, Andrews BT, Obana WG. Stroke associated with cocaine use. *Archives of Neurology* 1989;46:989-993.

Krendel DA, Ditter SM, Frankel MR, et al. Biopsy-proven cerebral vasculitis associated with cocaine use. *Neurology* 1990;40:1092-1094.

Rose RB, Collins JP, Fay-McCarthy M, et al. Phenomenologic comparison of idiopathic psychosis of schizophrenia and drug-induced cocaine and phencyclidine psychoses: a retrospective study. *Clinical Neuropharmacology* 1994;17:359-369.

Roth D, Alarcon FJ, Fernandez JA, et al. Acute rhabdomyolysis associated with cocaine intoxication. *The New England Journal of Medicine* 1988;319:673-677.

Satel SL, Southwick SM, Gawin FH. Clinical features of cocaine-induced psychosis. *The American Journal of Psychiatry* 1991;148:495-498.

Siegel RK. Cocaine hallucinations. *The American Journal of Psychiatry* 1978;135:309-314.

Withers NW, Pulvirenti L, Koob GF, et al. Cocaine abuse and dependence. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1995;15:63-78.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La embriaguez que producen los opiáceos es intensamente seductora. Unos minutos tras la inyección intravenosa de heroína, morfina o hidromorfona el consumidor se puede ver recompensado por una intensa subida. El cuerpo se inunda de calor, pudiéndose sentir sensaciones orgásmicas. En menos de un minuto la subida tiende a pasar, para ser reemplazada por un sentimiento de adormilamiento vagamente eufórico que puede durar horas. Se puede producir disartria y dificultad para concentrarse. Las pupilas se constriñen, el peristaltismo se retrasa y aparece estreñimiento. Se pueden producir trastornos de la micción o retención urinaria. Algunos pacientes experimentan pruritos generalizados. Durante la embriaguez, la mayoría de los consumidores se encuentran lentos y algunos pueden «quedarse dormidos». La agresividad y el deseo sexual se suavizan, por lo que un consumidor de opiáceos embriagado rara vez daña a nadie durante el período de embriaguez.

La embriaguez por meperidina puede presentar características clínicas distintas. La meperidina se metaboliza en normeperidina y este metabolito puede provocar agitación, temblores, dilatación de las pupilas, exaltación de los reflejos tendinosos profundos y en ocasiones mioclonías o convulsiones.

La embriaguez por pentazocina puede mostrar también características propias. Especialmente a grandes dosis puede producir disforia, ansiedad, alucinaciones y pensamientos extraños. Son frecuentes los mareos y la diaforesis. Algunos adictos combinan la pentazocina con un antihistamínico denominado tripelenamina, lo que también recibe el nombre de «T y B» («T» de «Talwin» y «B» por el color azul de la tableta de tripelenamina). Se dice que esta combinación, cuando se administra por vía i.v., produce una «subida» mejor que la de la heroína.

No son infrecuentes las sobredosis por opiáceos. La pureza de la heroína «callejera» varía ampliamente. Una papelina de «100 mg» puede contener en realidad tan sólo 5 o 10 mg de heroína pura, siendo el resto sustancias adulterantes y aditivos. La adquisición inadvertida de heroína más pura puede llevar a la sobredosis. También se producen sobredosis cuando los adictos a los opiáceos vuelven a consumir tras un período de abstinencia. Al haber perdido su tolerancia pueden sufrir una sobredosis con cantidades que antes sólo les producían un efecto mínimo.

En las sobredosis, el consumidor se encuentra estuporoso o comatoso. Inicialmente las pupilas son puntiformes; sin embargo, con la depresión respiratoria y la anoxia cerebral se puede producir dilatación de las mismas. La temperatura baja y la piel se encuentra a menudo fría y húmeda. La frecuencia respiratoria desciende con poca frecuencia a menos de 5 respiraciones por minuto. No es infrecuente el edema de pulmón. La presión intracraneal puede elevarse y es posible que se produzcan convulsiones. La muerte suele deberse a una parada respiratoria.

Con el consumo frecuente y repetido se desarrolla tolerancia a casi todos los efectos de los opiáceos, con la notable excepción de la miosis y el estreñimiento. Cada vez son mayores las dosis necesarias para conseguir la subida y la euforia; algunos adictos pueden acabar tomando dosis asombrosas, a veces más de un gramo de morfina de una sola vez, sin llegar a sufrir depresión respiratoria.

Junto con el desarrollo de la tolerancia, los consumidores comienzan a experimentar síntomas de abstinencia. Aunque pueden aparecer síntomas sutiles de abstinencia tras un período relativamente corto de consumo mantenido, en algunos casos de sólo unos días, a la mayoría de consumidores estos síntomas no les dan problemas durante largos plazos de tiempo. Sin embargo, al final se producen síntomas significativos y cuando aparecen los adictos pueden seguir consumiendo opiáceos tanto para evitarlos como para conseguir la euforia.

En los adictos a la heroína o la morfina, los síntomas de abstinencia surgen gradualmente entre 6 y 12 horas tras la última dosis. Los

consumidores se encuentran inquietos y experimentan ansia por la droga. Aparecen bostezos, lagrimeo y rinorrea; se observa también diaforesis. Unas horas más tarde estas personas pueden caer en un sueño inquieto, conocido como sueño del «deseo». Al despertar, los síntomas previos se intensifican y los consumidores poco después se vuelven irritables, exigentes e intensamente disfóricos. El insomnio puede ser extremo. Se producen náuseas, vómitos, retortijones y diarrea y los pacientes comienzan a experimentar episodios de «carne de gallina», que pueden ser tan graves que su piel parezca la de un pavo desplumado, un aspecto que dio lugar a la expresión «pavo frío». Se produce un intenso dolor muscular y óseo en la espalda, los brazos y las piernas. A menudo tienen lugar movimientos de pataleo aparentemente involuntarios, un fenómeno que dio lugar a otra expresión proverbial: «patalear el vicio». Las pupilas se encuentran dilatadas y la temperatura, el pulso y la presión sanguínea aumentan. Puede existir leucocitosis. La pérdida de líquidos secundaria a los vómitos y la diarrea puede llevar a la deshidratación y, rara vez, al colapso circulatorio.

El síndrome de abstinencia de la heroína o la morfina suele alcanzar su máximo en 2 o 3 días. Aunque no suele amenazar la vida, a diferencia del delirium tremens, por ejemplo, la mayoría de los adictos lo encuentran tan intensamente nocivo que son capaces de cualquier cosa para evitarlo. Tras su máximo, los síntomas van reduciéndose gradualmente a lo largo de la siguiente semana o semana y media.

Los síntomas de abstinencia en el caso de otros opiáceos, como la meperidina, la pentazocina y la metadona, son en general similares a los que acaban de describirse para la heroína o la morfina; sin embargo, su curso es algo diferente. La abstinencia de la meperidina tiende a aparecer en sólo unas pocas horas, llega a su máximo en un plazo de 8 a 12 horas y tiende a mejorar en 4 o 5 días. El curso de la abstinencia de la pentazocina es incluso más rápido. Por el contrario, los síntomas de abstinencia de la metadona se retrasan generalmente de 1 a 4 días, llegan al máximo en una semana más o menos y pueden tardar en ceder por completo 2 semanas o más.

Tras la resolución de los síntomas clásicos de abstinencia descritos antes, los pacientes pueden mostrar un síndrome de abstinencia prolongado menos definido, que puede durar desde varias semanas hasta medio año. Los adictos se quejan de disforia, irritabilidad, anhedonia, insomnio y ansia por la droga.

La vida del adicto a los opiáceos a menudo se centra en una única cosa: conseguir la droga. La expectativa ansiosa de la embriaguez, la intensa ansia por la droga y el temor a los síntomas de la abstinencia se combinan para dirigir de forma irresistible al adicto a hacer todo lo que sea necesario para mantener el suministro. Se pueden dar casos de prostitución y asesinato; algunos adictos pueden vender niños.

La mayoría de adictos a los opiáceos consumen otras sustancias, como cocaína, anfetaminas, alcohol, benzodiazepinas y marihuana. A veces éstas pueden utilizarse principalmente como adyuvantes a los opiáceos (la cocaína para reducir la sedación y el alcohol o las benzodiazepinas para aliviar la abstinencia); sin embargo, muchos adictos a los opiáceos también se enganchan a ellas. De hecho, no es infrecuente encontrar la adicción a la cocaína y el alcoholismo de forma concurrente con la adicción a los opiáceos.

Esta última se asocia también con fuerza al trastorno de personalidad antisocial, a la depresión mayor y a varias fobias.

CURSO CLÍNICO

El pronóstico global a largo plazo es malo. A principios de la quinta década de la vida no más de la tercera parte de los adictos han conseguido mantener la abstinencia. El resto se encuentran aún consumiendo, reclusos o han muerto por suicidio, homicidio o alguna de las muchas complicaciones de la dependencia de los opiáceos, sobre todo SIDA o sobredosis.

COMPLICACIONES

Los individuos que se ven envueltos en la «subcultura» de la droga pueden sufrir una muerte violenta a manos de otros. Los intentos de suicidio no son ni mucho menos infrecuentes. Aquellos que sobreviven pueden acabar por perderlo todo en su persecución de la droga.

Las sobredosis pueden dar lugar a edema pulmonar, neumonía por aspiración, depresión respiratoria o muerte. Los pacientes que sobreviven a un período significativo de hipoxia cerebral pueden acabar con una demencia postanóxica y tienen riesgo de sufrir una leucoencefalopatía postanóxica tardía.

El consumo por vía i.v. trae consigo el riesgo de bacteriemia con abscesos pulmonares, endocarditis, abscesos cerebrales, aneurismas cerebrales micóticos, meningitis, osteomielitis (con predilección por los cuerpos vertebrales lumbares) y tétanos: en este último caso, la rigidez y el espasmo que se observan en la entidad pueden confundirse con el «pataleo» que se ve en la abstinencia. Los consumidores por vía parenteral también comparten a menudo jeringuillas, por lo que tienen riesgo de contraer el SIDA, la sífilis o la hepatitis. Es más, la presencia de partículas en el líquido de inyectado (como ocurre cuando se utilizan filtros de cigarrillo para filtrar los opiáceos disueltos) puede dar lugar a fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca derecha. Las partículas se acumulan también en los ganglios linfáticos regionales provocando una linfadenopatía crónica con edema, sobre todo de las manos.

La «inserción en la piel» puede dar lugar a celulitis o ulceraciones y aquellos que se inyectan heroína repetidamente por vía intramuscular pueden desarrollar una miositis que a su vez dé lugar a osificaciones.

Los pacientes que «persiguen el dragón» e inhalan heroína se encuentran en riesgo de desarrollar una leucoencefalopatía.

Es posible que la meperidina «callejera» manufacturada de forma ilegal esté contaminada por un derivado de su síntesis, la metil-feniltetrahidropiridina (MPTP), que puede dar lugar a un parkinsonismo irreversible.

Entre otras complicaciones que pueden producirse se encuentran la insuficiencia renal progresiva, la rabdomiólisis, la mielitis transversal, plexopatías y neuropatías periféricas. La causa de estas complicaciones no está clara, pero se sospecha que son efecto de los contaminantes. Por último, los adictos a los opiáceos tienen un riesgo aumentado de tuberculosis.

ETIOLOGÍA

Trabajos recientes sugieren que, en presencia de ciertos factores ambientales, como se ha comentado antes, determinados factores genéticos pueden incrementar el riesgo de desarrollar adicción a los opiáceos.

Las familias de origen de los adictos a los opiáceos tienden a ser muy problemáticas; entre los padres es frecuente el alcoholismo, la adicción a los opiáceos u otros trastornos por consumo de sustancias.

Los adictos a los opiáceos tienen a menudo antecedentes de comportamiento antisocial, antes incluso de consumir opiáceos y, como se ha comentado antes, el trastorno antisocial de la personalidad es frecuente entre ellos. La actividad criminal se acelera con la adicción y tiende a persistir en la abstinencia, aunque en menor grado.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Otras intoxicaciones, especialmente las debidas al alcohol o a los hipnóticos sedantes, pueden presentar un cuadro clínico algo parecido a la embriaguez por opiáceos. Sin embargo, en estos casos no se observa la llamativa miosis que caracteriza a esta última. En casos dudosos puede resultar útil la realización de un análisis toxicológico en orina; la heroína es metabolizada en morfina y puede detectarse así en orina hasta un día o dos tras el consumo de la heroína. La po-

sibilidad de una intoxicación mixta secundaria a múltiples sustancias debe tenerse también en cuenta.

TRATAMIENTO

En un paciente comatoso por una sobredosis de opiáceos, se puede administrar naloxona como se comentó en un capítulo anterior. El objetivo del tratamiento con naloxona es restaurar la frecuencia respiratoria normal, los reflejos abolidos y la consciencia. Debe tenerse cuidado para no «pasarse» y precipitar un síndrome de abstinencia hiperagudo. Esto tiene que prevenirse en especial en mujeres gestantes, ya que la abstinencia puede asociarse a muerte fetal. Dado que se puede producir agitación cuando el paciente sale del coma, hay que estar preparados para colocar de forma inmediata contenciones mecánicas. Como se comentó en el capítulo acerca de la naloxona, se suelen necesitar dosis repetidas, ya que la semivida de este fármaco es considerablemente menor que la de cualquiera de los opiáceos. Como se ha comentado antes, se pueden producir convulsiones en la sobredosis. Con ciertas excepciones, como la de la meperidina, la naloxona es bastante eficaz para su control, mientras que los anticomiciales parecen tener un valor limitado.

Los pacientes que desean dejar el consumo de opiáceos deben en general ser ingresados en una unidad de hospitalización segura. Dada la intensa disforia y el ansia por la droga que a menudo se producen, se puede decidir mantener a algunos pacientes confinados en la sala y prohibir todas las visitas excepto las supervisadas hasta que pasa el síndrome de abstinencia. Hoy en día existen tres estrategias de tratamiento de la abstinencia disponibles: la llamada «pavo frío», la abstinencia con metadona y el tratamiento con clonidina. No queda claro cuál de ellas tiene las mejores tasas de éxito en términos de abstinencia final.

Muy pocos pacientes optan por el «pavo frío». Sin embargo, como la abstinencia no suele comprometer la vida, puede ser una estrategia apropiada para algunos. Suele estar contraindicada si se trata de una paciente gestante. Se puede utilizar procloperazina para los vómitos y difenoxilato para la diarrea.

Es posible sustituir el opiáceo del paciente por metadona oral, cuya dosis puede reducirse progresivamente después. Cuando aparecen síntomas de abstinencia, puede darse una dosis inicial de 10 a 20 mg por vía oral, con dosis repetidas de entre 5 y 10 mg cada cuatro horas, necesarias para suprimir los síntomas de abstinencia. La mayoría de los pacientes pueden estabilizarse con dosis de entre 20 y 40 mg diarios, tras lo cual éstas pueden reducirse en descensos de entre 5 y 10 mg diarios.

La clonidina no es tan eficaz a la hora de suprimir los síntomas de abstinencia como la metadona, pero en los casos en que no se dispone de esta última, o si por el interés de conseguir una abstinencia a largo plazo parece prudente prescindir de todos los opiáceos, incluida la metadona, la clonidina representa una alternativa viable. Sin embargo, esta estrategia, al igual que la del «pavo frío», se encuentra generalmente contraindicada en pacientes gestantes. La clonidina parece más eficaz en el tratamiento de las náuseas y la diarrea y menos eficaz para el insomnio, con escaso efecto sobre el ansia por las drogas, la inquietud y el «pataleo». Una vez comienza la abstinencia, se administra una dosis inicial de 0,1 a 0,3 mg. Se pueden dar entonces dosis repetidas cada 2 o 3 horas hasta conseguir el efecto clínico deseado. Basándose en la dosis inicial requerida, se establece una dosificación regular administrada cuatro veces al día. Sin embargo, como los síntomas de abstinencia pueden tardar en llegar a su máximo varios días, se debe hacer provisión de dosis adicionales y la dosis regular se debe ir ajustando conforme a ello al alza hasta que no son precisas más dosis extra. En la mayoría de los casos la dosis final al día varía entre 0,6 y 2,4 mg. Antes de cada dosis se debe comprobar la presencia de sedación o hipotensión postural en los pacientes. Por lo general se «cubre» al paciente con clonidina durante un plazo

de 7 a 10 días, es decir durante el curso natural de la abstinencia. En este tiempo puede ser preciso hacer reducciones de la dosis para evitar la sedación y el estreñimiento. Una vez que la abstinencia ha seguido su curso, se va reduciendo la dosis de clonidina en 3 o 4 días hasta suspenderla.

Existe una forma más de abstinencia que merece ser mencionada, conocida como desintoxicación «rápida» o «ultrarrápida». Aunque algunos detalles varíen según los programas, en la mayoría de los casos se «cubre» inicialmente a los pacientes con clonidina y un antiemético y a continuación se les seda con una benzodiazepina o se les anestesia con propofol o midazolam. Se administra naloxona y naltrexona y se precipita así una abstinencia que puede ser extremadamente disfórica mientras el paciente se encuentra más o menos inconsciente. Se permite después que el paciente regrese a la consciencia y se le sigue administrando naltrexona y, de forma temporal, también clonidina y un antiemético. No está del todo claro si estas técnicas aumentan la probabilidad de abstinencia, ni si algunos de los pretendidos beneficios superan el riesgo que supone la anestesia general.

Con respecto al tratamiento a largo plazo, existe un debate continuo acerca de los beneficios relativos del mantenimiento con metadona o buprenorfina frente a la abstinencia. La mayoría de los pacientes en programas de mantenimiento muestran una reducción clínicamente significativa de los comportamientos criminales y del consumo de otros opiáceos, junto con un aumento de la tasa de ocupación. Por el contrario, ambos agentes son capaces de producir euforia y los pacientes incluidos en dichos programas de mantenimiento continúan a menudo con el consumo de otras sustancias, en especial alcohol y benzodiazepinas. La abstinencia es claramente un objetivo preferible, pero por desgracia, dado el statu quo, pocos pacientes son capaces de lograrlo.

El tratamiento de mantenimiento con metadona es llevado a cabo tan sólo en clínicas que tienen la seguridad y la aprobación necesarias por parte de las autoridades federales, estatales y locales. En algunas clínicas de metadona se pretende el tratamiento crónico y las dosis varían entre 80 y 120 mg de metadona al día. Por el contrario, en otras clínicas la abstinencia final es el objetivo y a los pacientes se les estabiliza al principio en dosis menores, de entre 20 y 60 mg al día. Cuando se ha comprobado de forma consistente la ausencia de opiáceos o de cualquier otro estupefaciente durante cerca de un año, se va reduciendo la dosis de metadona cada semana con descensos de la dosis de entre el 5 y el 10%, para finalmente suspenderla. A pesar de un intenso esfuerzo de asistencia psicológica durante el mantenimiento con metadona, la mayoría de los pacientes recaen, por lo general, en los pocos meses siguientes a la retirada de la metadona.

El tratamiento de mantenimiento con buprenorfina puede llevarlo a cabo de forma ambulatoria cualquier médico en Estados Unidos que satisfaga determinados criterios federales, y la mayoría de los pacientes pueden ser controlados con dosis de entre 16 y 32 mg administradas por vía sublingual tres veces a la semana.

Con independencia de si se utiliza metadona o buprenorfina, debe tenerse en mente que ambas drogas son metabolizadas por el citocromo P450 3A4, por lo que serán necesarios ajustes de dosis si se añade un inductor (p. ej., rifampicina, carbamazepina o fenitoína) o un inhibidor (p. ej., ketoconazol, ritonavir, indinavir, saquinavir, eritromicina o fenitoína) de éste.

Entre las estrategias de tratamiento que persiguen la abstinencia y que no utilizan el mantenimiento con metadona se incluyen las de Narcóticos anónimos y las de varias comunidades terapéuticas. La de Narcóticos anónimos, asociación creada a partir de Alcohólicos anónimos, es quizá la estrategia de tratamiento externa más viable.

Existen varias comunidades terapéuticas residenciales, cada una de ellas con enfoques ligeramente diferentes. Sin embargo, todas hacen hincapié en la confrontación y la mayoría recomiendan una estancia de un año o más.

En pacientes muy motivados por la abstinencia, la naltrexona puede ser un valioso adyuvante para el tratamiento ambulatorio en el primer medio año tras el alta. La naltrexona previene eficazmente la euforia inducida por los opiáceos y así, si el paciente «cae», evita el gran refuerzo de la embriaguez. La utilización de la naltrexona se describe en el capítulo correspondiente. Los pacientes que no se comprometen con la abstinencia rara vez están dispuestos a tomar naltrexona o, si lo hacen, la dejan en pocas semanas. Sin embargo, en algunos casos, especialmente cuando se trata de médicos, enfermeras y otros afectados que siguen manteniendo y valorando las conexiones sociales fuera de la subcultura de las drogas, la naltrexona puede jugar un papel fundamental en los primeros e importantes meses de abstinencia, en especial cuando se utiliza en programas de «contingencia», donde un resultado positivo en una prueba urinaria de detección selectiva de drogas se comunica a las autoridades correspondientes.

En caso de que una depresión mayor o fobia concurrentes requieran tratamiento farmacológico, los inhibidores de la monoaminoxidasa se encuentran en general contraindicados, ya que la combinación de un IMAO con la meperidina puede provocar un delirium, coma, convulsiones y hasta la muerte. Sin embargo, el resto de los antidepresivos parecen bastante seguros, al igual que el litio, el valproato y la carbamazepina.

BIBLIOGRAFÍA

- Bell JR, Young MR, Masterman SC, et al. A pilot study of naltrexone-accelerated detoxification in opioid dependence. *The Medical Journal of Australia* 1999;171:26-30.
- Carroll KM, Ball SA, Nich C, et al. Targeting behavioral therapies to enhance naltrexone treatment of opioid dependence: efficacy of contingency management and significant other involvement. *Archives of General Psychiatry* 2001;58:755-761.
- Challoner KR, McCarron MM, Newton EJ. Pentazocine (Talwin) injection: report of 57 cases. *The Journal of Emergency Medicine* 1990;8:67-74.
- de Gans J, Stam J, van Wijngaarden GK. Rhabdomyolysis and concurrent neurological lesions after intravenous heroin abuse. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1985;48:1057-1059.
- Haastrop S, Jepsen PW. Eleven year follow-up of 300 young opioid addicts. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1988;77:22-26.
- Hser YI, Anglin D, Powers K. A 24-year follow-up of California narcotics addicts. *Archives of General Psychiatry* 1993;50:577-584.
- Jasinski JR, Johnson RE, Kocher TR. Clonidine in morphine withdrawal. Differential effects on signs and symptoms. *Archives of General Psychiatry* 1985;42:1063-1066.
- Johnson RE, Chutuaape MA, Strain EC, et al. A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine, and methadone for opioid dependence. *The New England Journal of Medicine* 2000;343:1290-1297.
- Kriegstein AR, Shungu DC, Miller WS, et al. Leukoencephalopathy and raised brain lactate from heroin vapor inhalation ("chasing the dragon"). *Neurology* 1999;53:1765-1773.
- McGregor C, Ali R, White JM, et al. A comparison of antagonist-precipitated withdrawal under anesthesia to standard inpatient withdrawal as a precursor to maintenance naltrexone treatment in heroin users: outcomes at 6 and 12 months. *Drug and Alcohol Dependence* 2002;68:5-14.
- Torrens M, San L, Cami J. Buprenorphine versus heroin dependence: comparison of toxicologic and psychopathologic characteristics. *The American Journal of Psychiatry* 1993;150:822-824.

Trastornos relacionados con los sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (DSM-IV-TR #304.10, 305.40, 292.89, 292.0, 292.81)

Los sedantes, hipnóticos y ansiolíticos, incluidas las benzodiazepinas, los barbitúricos y las drogas relacionadas, comprenden un gran grupo de agentes a los que a menudo se denomina «sedantes-hipnóticos», todos ellos con un efecto que es más o menos parecido al del alcohol. Aunque casi siempre se consumen en combinación con el alcohol u otras sustancias, a veces se toman de forma aislada, por lo que en aras de la claridad de la exposición se tratarán de tal manera en este capítulo.

Resulta clínicamente útil clasificar los sedantes-hipnóticos de acuerdo con la duración de su efecto, ya que esto permite realizar una predicción aproximada de cuándo es probable que aparezca abstinencia, convulsiones o un delirium (v. cuadro en esta página).

La popularidad de cada uno de estos fármacos ha cambiado a lo largo del tiempo. Los barbitúricos, el hidrato de cloral y el paraldehído, de los que en una época se abusaba bastante, han sido suplantados en general por las benzodiazepinas. Entre estas últimas, el diazepam, el lorazepam y el alprazolam son hoy por hoy las más populares entre los consumidores abusivos, liderando la lista el diazepam. No existen estimaciones fiables de la prevalencia actual. Desde el punto de vista clínico, la adicción aislada a los sedantes-hipnóticos parece infrecuente; sin embargo, la adicción a uno de ellos junto con el alcohol, los opiáceos, la cocaína o las anfetaminas parece ser bastante común.

INICIO

Cuando se consumen sedantes-hipnóticos de forma aislada, el comienzo de la adicción parece producirse al final de la adolescencia o en los primeros años de la edad adulta; sin embargo, pueden ser precisas una o dos décadas antes de que se establezca el cuadro completo de la adicción. Pero si estos fármacos se consumen de forma conjunta con el alcohol u otras drogas, el inicio por lo general es paralelo con el del otro agente.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A continuación se describe la embriaguez por sedantes-hipnóticos, la abstinencia y las convulsiones y el delirium asociados con la misma, con un comentario posterior acerca de las formas globales que puede tomar la adicción a los sedantes-hipnóticos.

En la embriaguez el consumidor, aunque a menudo eufórico, puede mostrar a la vez labilidad emocional. El juicio se altera y pueden surgir impulsos sexuales o agresivos que normalmente quedan inhibidos. En casos algo más graves de embriaguez, el tiempo de reacción se encuentra muy enlentecido y el consumidor puede parecer somnoliento o letárgico. En este punto son frecuentes la disartria, la mala coordinación, la ataxia y el nistagmo. Se pueden producir «lagunas» similares a las descritas en el capítulo dedicado a las lagunas alcohólicas. Las intoxicaciones graves pueden causar estupor, coma, depresión respiratoria y la muerte.

El inicio de los síntomas de abstinencia varía según la duración del efecto del agente. Hablando grosso modo, se puede esperar la aparición de abstinencia en menos de un día en el caso de los fármacos de acción corta, en 2 o 3 días con los fármacos de acción intermedia

y en un plazo de 2 a 6 días en el caso de los de acción más larga. Respecto a ciertos fármacos de acción muy prolongada, como el diazepam o el fenobarbital, se puede producir un fenómeno de «autorreducción de la dosis» al caer muy lentamente los niveles sanguíneos, de forma que los síntomas de abstinencia pueden ser relativamente leves en comparación con los de otros fármacos. Los pacientes con síndrome de abstinencia se encuentran ansiosos, irritables y en general ansían la droga. Los signos autonómicos, como el temblor, la taquicardia y la diaforesis son frecuentes y resulta típico que aparezca debilidad muscular. Se pueden producir náuseas y vómitos, al igual que hipotensión postural. El insomnio es frecuente y puede ser bastante grave. En el caso de los fármacos de acción corta e intermedia los síntomas de abstinencia tienden a ser máximos entre 1 y 3 días, persistiendo de 1 a 2 semanas; en cuanto a los agentes de mayor duración, el máximo puede no producirse hasta 5 o 7 días después y el síndrome puede persistir durante 2 o 3 semanas. El insomnio suele ser el último síntoma en resolverse y es posible que el sueño no se normalice hasta pasado un mes o más.

Si se producen convulsiones, lo suelen hacer en el contexto del síndrome de abstinencia. Resultan más frecuentes en la abstinencia de barbitúricos que en la de benzodiazepinas y cuando son secundarias a la abstinencia de los primeros tienden a ser mucho más graves que las que se ven en la abstinencia de alcohol. Es frecuente que se produzcan múltiples convulsiones, y puede llegarse a un status epiléptico.

Los delirium por abstinencia se observan por lo general sólo en aquellos consumidores que han sido adictos a los sedantes-hipnóticos durante muchos años y que han experimentado múltiples episodios de abstinencia. Típicamente el delirium surge del síndrome de abstinencia. El insomnio y los síntomas autonómicos se exaltan de forma llamativa, pudiendo aparecer fiebre. Se producen confusión y desorientación y el consumidor experimenta alucinaciones visuales, táctiles o con

Duración del efecto de ciertos sedantes-hipnóticos

AGENTES DE ACCIÓN CORTA (DURACIÓN GENERALMENTE MENOR DE 6 HORAS)

Triazolam
Alprazolam
Zolpidem
Zaleplon

AGENTES DE ACCIÓN INTERMEDIA (DURACIÓN GENERALMENTE DE 6 A 18 HORAS)

Oxazepam
Temazepam
Lorazepam
Clordiazepóxido
Meprobamato
Hidrato de cloral

AGENTES DE ACCIÓN LARGA (DURACIÓN GENERALMENTE MAYOR DE 24 HORAS)

Quazepam
Prazepam
Halazepam
Flurazepam
Clorazepam
Diazepam
Amobarbital
Secobarbital
Pentobarbital
Fenobarbital
Butalbital

menos frecuencia auditivas. Pueden aparecer ideas delirantes de persecución, al igual que catatonia, y se ve a menudo agitación, que puede ser extraordinariamente grave. El delirium tiende a persistir durante días o una o dos semanas, para mejorar después de forma gradual.

Los consumidores que se hacen adictos a los sedantes-hipnóticos suelen introducirse en las drogas a través de una de dos formas posibles: o bien reciben la droga de manera ilícita de un traficante o un amigo, o bien la droga es prescrita inicialmente como tratamiento ansiolítico, del insomnio, de la depresión o de la cefalea. En la mayoría de los casos el consumo va en continuo aumento. En algunos pacientes se desarrolla un patrón de «atracones», mientras que en otros la regla es el consumo diario. Con independencia del patrón de consumo, los adictos a los sedantes-hipnóticos llegan a experimentar ansia por la sustancia. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el mero hecho de que las benzodiazepinas sean sujeto de consumo abusivo no debe desaconsejar de forma indebida su uso, ya que la inmensa mayoría de los pacientes a los que se prescriben estos fármacos no acaban de hecho abusando de ellos.

Los consumidores a diario pueden desarrollar un llamativo grado de tolerancia: algunos pueden acabar tomando el equivalente a cientos de miligramos de diazepam cada día, con pocos o nulos efectos sedantes. El consumo concurrente de alcohol u otras sustancias es frecuente.

CURSO CLÍNICO

La adicción a los sedantes-hipnóticos tiende a ser crónica, en especial cuando se produce en combinación con la adicción al alcohol. Sólo una minoría de los pacientes se hacen abstinente de forma espontánea.

COMPLICACIONES

Los pacientes embriagados pueden caerse y sufrir fracturas o traumatismos craneales; también son posibles los accidentes con vehículos a motor. Es más, las personas que muestran un patrón de consumo diario a menudo se vuelven depresivas e irritables, y algunas pueden intentar suicidarse. No son infrecuentes las sobredosis accidentales, particularmente dañinas cuando se combinan con alcohol; se han producido fallecimientos.

ETIOLOGÍA

Como se ha comentado antes, la adicción a los sedantes-hipnóticos a menudo aparece en el contexto de otras adicciones: los adictos a los opiáceos pueden consumir estas drogas para aliviar la abstinencia de los mismos, los adictos a los estimulantes las pueden tomar para «modular» la «subida», y los alcohólicos para amortiguar las «sacudidas» de la abstinencia. No está claro el motivo por el que algunos de los consumidores desarrollan dependencia de los sedantes-hipnóticos, o por qué tiene lugar una dependencia así en personas que consumen sedantes-hipnóticos de forma «aislada».

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La adicción a los sedantes-hipnóticos debe distinguirse del consumo apropiado y supervisado médicamente que se ha complicado por la neuroadaptación. Un ejemplo sería el de un paciente anciano que ha tomado 5 o 10 mg de diazepam cada noche durante 10 años para facilitar la transición al sueño. Al dejarse el fármaco en casa en vacaciones, el paciente nota varios días después ansiedad y un empeoramiento del insomnio. Se le comentan estos trastornos al médico, que realiza la prescripción de una pequeña cantidad para sacar al paciente de apuros hasta que vuelva a casa. Aquí, la diferencia es que el paciente, a diferencia de los adictos a los sedantes-hipnóticos, ni ansía la droga ni va aumentando la cantidad que consume.

TRATAMIENTO

Los pacientes con «lagunas» o intoxicados pueden ser simplemente sometidos a observación en un entorno seguro hasta que pasa la intoxicación. En casos de intoxicación profunda por benzodiazepinas en los que se produce depresión respiratoria, la administración de flumazenil, como se describió en el capítulo correspondiente, puede evitar la necesidad de intubación. El flumazenil no es eficaz en caso de intoxicación por barbitúricos u otros sedantes-hipnóticos. Si existe una sobredosis por barbitúricos, son útiles los lavados gástricos, seguidos de la administración de dosis repetidas de carbón activado, todo ello en el contexto de cuidados intensivos: cuando estas medidas fallan, debe considerarse la hemodiálisis.

La abstinencia de los sedantes-hipnóticos se debe tratar en general mediante la reintroducción del fármaco culpable a dosis suficientes como para abolir los síntomas de abstinencia, reduciendo a continuación la dosis en un 10% diario más o menos. Algunos autores recomiendan la administración de diazepam o clonazepam en lugar de la droga de la que el paciente abusa; sin embargo, no existen evidencias convincentes de la superioridad de esta estrategia y, en el caso de los barbitúricos, puede ser peligrosa. Parece que la tolerancia cruzada entre benzodiazepinas y barbitúricos puede no ser del todo completa y, por ello, sólo los barbitúricos permitirían tratar la abstinencia de los mismos. En caso de dependencia de barbitúricos en los que la dosis media diaria de ellos no se conoce, se puede administrar fenobarbital a una dosis de 90 a 120 mg cada hora o dos horas hasta suprimir los síntomas de abstinencia.

En casos de abstinencia de benzodiazepinas, otra opción es la carbamazepina. Tras poner bajo control dicha abstinencia mediante una benzodiazepina, se puede añadir carbamazepina en dosis de 400 a 800 mg al día, tras lo cual es posible reducir rápidamente la dosis de la benzodiazepina a lo largo de dos o tres días. A continuación se mantiene el tratamiento con carbamazepina durante el tiempo que se calcula que puede durar la abstinencia, tras lo cual se reduce la dosis a lo largo de dos o tres días y luego se suspende. Hay que destacar que la carbamazepina no es eficaz en la abstinencia de los barbitúricos y puede no serlo tanto en la abstinencia de alprazolam como lo es con otras benzodiazepinas.

El propranolol, en dosis diarias totales de 60 a 120 mg, se puede utilizar de forma adyuvante para suprimir los temblores; sin embargo, se debe tener en cuenta que no evita ni las convulsiones ni el delirium de la abstinencia.

El mejor tratamiento para dicho delirium de la abstinencia es la prevención, debiéndose poner bajo control rápidamente los síntomas de la misma. En caso de producirse un delirium por abstinencia, debe administrarse tratamiento enérgico con el sedante-hipnótico apropiado en el contexto de medidas generales de soporte, como se describió en el capítulo dedicado al delirium.

El objetivo global del tratamiento es la abstinencia. Los adictos a los sedantes-hipnóticos aislados o a una combinación de éstos y alcohol se pueden beneficiar de asistir a Alcohólicos Anónimos y pueden ser tratados como se describe en el capítulo dedicado al alcoholismo. Sin embargo, en las personas que consumen sedantes-hipnóticos en combinación con opiáceos, cocaína o estimulantes, es precisa la consideración juiciosa de si el sedante-hipnótico o la otra droga es «la droga de elección». El tratamiento se centra así sobre esta «droga de elección», con la esperanza de que una vez controlada, la otra droga también acabará bajo control o representará un problema relativamente menor.

BIBLIOGRAFÍA

Allgulander C, Borg S, Vikander B. A 4-6-year follow-up of 50 patients with primary dependence on sedative and hypnotic drugs. *The American Journal of Psychiatry* 1984;141:1580-1582.

- Anonymous. Treatment of benzodiazepine overdose with flumazenil. The Flumazenil in Benzodiazepine Intoxication Multicenter Study Group. *Clinical Therapeutics* 1992;14:978-995.
- Aragona M. Abuse, dependence, and epileptic seizures after zolpidem withdrawal: review and case report. *Clinical Neuropharmacology* 2000; 23:281-283.
- Busto UE, Sellers EM. Anxiolytics and sedative-hypnotics dependence. *British Journal of Addictions* 1991;86:1647-1652.
- Chern CH, Chern TL, Wang LM, et al. Continuous flumazenil infusion in preventing complications arising from severe benzodiazepine intoxication. *The American Journal of Emergency Medicine* 1998; 16:238-241.
- Janecek E, Kapur BM, Devenyi P. Oral phenobarbital loading: a safe method of barbiturate and nonbarbiturate hypnosedative withdrawal. *Canadian Medical Association Journal* 1987;137:410-412.
- Martinez-Cano H, Vela-Bueno A, de Iceta M, et al. Benzodiazepine withdrawal seizures. *Pharmacopsychiatry* 1995;28:257-262.
- Raja M, Altavista MC, Azzoni A, et al. Severe barbiturate withdrawal syndrome in migrainous patients. *Headache* 1996;36:119-121.
- Rosebush PI, Mazurek MF. Catatonia after benzodiazepine withdrawal. *Journal of Clinical Pharmacology* 1996;16:315-319.
- Schweizer E, Rickels K, Case WG, et al. Carbamazepine treatment in patients discontinuing long-term benzodiazepine therapy. Effects on withdrawal severity and outcome. *Archives of General Psychiatry* 1991; 48:448-452.

bebiendo es algo frecuente; muchos alcohólicos acaban sucumbiendo a la «bebida matinal» para reducir sus síntomas de abstinencia.

En los alcohólicos se produce un cierto grado de tolerancia. Así, encuentran que deben consumir cantidades cada vez mayores para conseguir el grado de embriaguez deseado; si no se aumenta la cantidad, los alcohólicos ven que dicho grado de embriaguez es cada vez menor. Sin embargo, algunos de ellos en etapas avanzadas del trastorno pueden experimentar una pérdida relativamente brusca de la tolerancia, que puede ser profunda. El alcohólico que normalmente bebía un litro de bourbon diario encuentra ahora que un par de vasos le emborrachan por completo.

Entre los alcohólicos es frecuente el consumo excesivo de otros estupefacientes. Al final de la tercera década de la vida es popular el consumo de benzodiazepinas; en pacientes más jóvenes, la marihuana, la cocaína y los opiáceos suelen ser los preferidos. Sin embargo, para la mayoría de los alcohólicos estas sustancias son meramente complementarias, el alcohol continúa siendo la «droga de elección».

De forma conjunta con el alcoholismo se ven a menudo otros trastornos, entre ellos la depresión mayor, los trastornos de pánico (con o sin agorafobia), la fobia social (del tipo generalizado) y, con una frecuencia algo menor, el trastorno bipolar y la esquizofrenia. De los trastornos de la personalidad, el trastorno antisocial de la personalidad se produce en alcohólicos varones con mayor frecuencia de lo que la probabilidad haría esperar; lo mismo ocurre con el trastorno límite de la personalidad entre las mujeres alcohólicas.

Los consumidores abusivos de alcohol se parecen a los alcohólicos en que continúan bebiendo a pesar de las serias consecuencias adversas, pero se diferencian de ellos en dos cosas. Primero, la mayoría de los que abusan del alcohol no desarrollan neuroadaptación en forma de tolerancia o abstinencia; el consumo sostenido de alcohol que suele ser necesario para dar lugar a este fenómeno se ve casi siempre sólo en el alcoholismo. Existen excepciones, ya que hay personas especialmente predispuestas a desarrollar abstinencia y que pueden presentar temblores tras unas pocas semanas de beber, para sólo entonces entrar y permanecer en abstinencia. Esas personas probablemente no padecen alcoholismo. En segundo lugar, uno puede preguntarse si el bebedor experimenta ansiedad por el alcohol más que un simple deseo de beber. El consumidor abusivo de alcohol desea beber y lo busca con impaciencia. Lo mismo puede ser verdad en el caso de los alcohólicos; sin embargo, éstos también pueden tener ansiedad por el alcohol y debido a ello pierden la capacidad de decidir si beber o no. El alcohólico simplemente «tiene que beber». Las consecuencias pueden disuadir al consumidor abusivo de alcohol, y es posible que decida parar debido a ellas y finalmente detener el consumo. Sin embargo, en el caso del alcohólico, éste sigue bebiendo a pesar de las más desastrosas consecuencias; algunos pueden hacerlo aun cuando yacen en su lecho de muerte en el hospital.

CURSO CLÍNICO

El alcoholismo puede seguir un curso episódico o crónico. Al alcohólico que experimenta un curso episódico se le suele denominar bebedor de «atracones». Los propios atracones pueden durar días o semanas; entre ellos el alcohólico se puede pasar meses o incluso un año o más sin beber en absoluto. El alcohólico con un curso crónico puede beber de forma diaria y regular o presentar breves períodos de abstinencia. El alcohólico «de fin de semana» entra dentro de esa categoría. El patrón puede cambiar de episódico a crónico a lo largo de muchos años. En la mayoría de los casos las complicaciones del alcoholismo tienden a sumarse tras un plazo de 10 a 15 años: las mujeres tienden a experimentar una progresión más rápida que los hombres.

En el alcoholismo existen casos de remisiones espontáneas, que se pueden pasar por alto en los estudios epidemiológicos, ya que los pacientes son por lo general reacios a hablar acerca de sus antecedentes como bebedores. Sin embargo, la impresión clínica general es que las remisiones completas espontáneas son relativamente infrecuentes.

El curso global del abuso del alcohol no se entiende con claridad: algunas personas pueden dejar de beber o conseguir moderar el consumo, otras pueden continuar bebiendo de forma abusiva durante un período indefinido de tiempo sin llegar siquiera a desarrollar ansiedad y neuroadaptación, mientras que otras pueden desarrollar estos fenómenos, dando lugar así a una revisión del diagnóstico y a una sustitución por el de alcoholismo.

COMPLICACIONES

Las complicaciones del alcoholismo y del abuso del alcohol son muy numerosas. La población de las cárceles y hospitales se reduciría drásticamente sin el alcoholismo.

Tanto los alcohólicos como los consumidores abusivos de alcohol pueden ser detenidos por embriaguez pública o por conducir ebrios y en ambos casos es más probable que sufran accidentes de tráfico, pierdan sus trabajos o tengan que separarse de sus seres queridos. Otras complicaciones en ambos grupos (aunque con mayor frecuencia en los alcohólicos que son grandes bebedores) son las lagunas, la abstinencia alcohólica (las «sacudidas»), la gastritis y el hígado graso.

Los alcohólicos, además de sufrir las complicaciones anteriores, se encuentran en un riesgo mayor de tener otras, entre ellas las siguientes.

El suicidio es relativamente frecuente en los alcohólicos activos, y se produce en quizá el 15% de ellos. Entre los factores de riesgo se encuentran el sexo masculino, la depresión, el desempleo, la falta de apoyo social y la presencia de enfermedades médicas generales significativas, como pancreatitis, cirrosis y otras. Se puede producir una depresión inducida por alcohol y de hecho se observa este tipo de depresiones «secundarias» en al menos la mitad de los alcohólicos.

Beber durante el embarazo expone a los niños no nacidos a un riesgo de prematuridad, bajo peso al nacer y síndrome alcohólico fetal.

Entre otras complicaciones del alcoholismo se incluyen las convulsiones («ataques del ron»), el delirium tremens, la alucinosis alcohólica, la paranoia alcohólica y la demencia alcohólica. Los traumatismos craneales, a menudo con hematomas subdurales, pueden ser bastante frecuentes.

La deficiencia de tiamina puede dar lugar a una encefalopatía de Wernicke, con un posterior síndrome de Korsakoff.

La degeneración cerebelosa alcohólica, las polineuropatías y la miopatía pueden dejar discapacitado por completo al paciente.

Es frecuente la hepatitis alcohólica y se puede producir cirrosis en algo menos del 10% de los alcohólicos, con las subsiguientes hemorragias digestivas por varices esofágicas. No son infrecuentes los brotes recurrentes de pancreatitis.

Los alcohólicos son más propensos a las infecciones; son comunes las neumonías por aspiración y algo menos las meningitis.

Resultan frecuentes las alteraciones de los parámetros de laboratorio, pudiéndose asociar o no a síntomas. Entre ellas se incluyen las siguientes: hipomagnesemia, hipoprotrombinemia, anemia megaloblástica, trombocitopenia, hipoglucemia y cetoacidosis. La combinación de un aumento no explicable por otra causa del volumen corpuscular medio (VCM) de los glóbulos rojos sanguíneos con una elevación del nivel de la gamma-glutamyl transferasa sérica (GGT) es muy sugerente de alcoholismo. Otro «marcador» de este trastorno es la elevación del nivel de transferrina deficiente en carbohidratos (CDT), en ausencia de una enfermedad hepática relevante.

La miocardiopatía alcohólica es una complicación infrecuente pero a menudo fatal.

La mielínolisis central pontina y la enfermedad de Marchiafava-Bignami son complicaciones en extremo infrecuentes pero que alcanzan una elevada morbilidad y mortalidad. Se puede producir la ambliopía alcohol-tabaco. En ocasiones, los alcohólicos desesperados pueden buscar la embriaguez con isopropilo (alcohol de 90°) o con metanol (alcohol de la madera), con las consecuencias que se describen en los capítulos correspondientes.

ETIOLOGÍA

Estudios de historia familiar, de gemelos y de adopción dejan pocas dudas acerca de la importancia de la herencia en el alcoholismo, que puede suponer hasta un 60% del riesgo. Sin embargo, los estudios genéticos no han aportado hasta la fecha resultados concluyentes. Estudios previos que sugerían una asociación con ciertos polimorfismos en el gen del receptor de dopamina D2 (DRD2) no han podido ser reproducidos sistemáticamente; está por ver si van a superar el paso del tiempo los recientes estudios que sugieren asociaciones con varios polimorfismos en los genes de los transportadores de la serotonina o del neuropéptido Y.

Estudios clínicos realizados con los hijos no alcohólicos de alcohólicos han alcanzado algunos resultados interesantes, como cabría esperar dadas las pruebas de herencia. Los estudios electrofisiológicos han demostrado una reducción de la onda P300 y de la actividad alfa cuando no se bebe, junto con un incremento de la actividad alfa cuando sí se bebe. Sin embargo, resulta más interesante desde el punto de vista clínico la respuesta a una bebida de los hijos de alcohólicos en comparación con los controles. Como grupo, estos no alcohólicos hijos de alcohólicos sufrían un menor grado de embriaguez que los controles. Es más, en el seguimiento a largo plazo, los hijos con la respuesta más baja presentaban un 60% de probabilidades de desarrollar alcoholismo; por el contrario, en los hijos con una respuesta más normal la probabilidad de desarrollar alcoholismo era de tan sólo el 15%. Claramente, entre los hijos de alcohólicos, la capacidad de «aguantar el licor» es un signo pronóstico ominoso.

La reducida prevalencia del alcoholismo entre algunos grupos de asiáticos, como se ha comentado antes, se relaciona con un patrón de herencia diferencial de ciertos alelos cuya presencia es normal de la aldehído deshidrogenasa. El etanol es metabolizado normalmente por la alcohol deshidrogenasa a acetaldehído, que a su vez es metabolizado con rapidez por la aldehído deshidrogenasa a ácido acético. Sin embargo, la mayoría de los asiáticos tienen formas de aldehído deshidrogenasa que son de acción lenta, permitiendo así la acumulación de este metabolito intermedio tóxico con la producción de una reacción «Antabuse» extremadamente disfórica, como se comentó en el capítulo dedicado al disulfiram. Naturalmente, no es probable que estos individuos busquen embriagarse más, por lo que tienen pocas probabilidades de hacerse alcohólicos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El principal impedimento para el diagnóstico de alcoholismo es la negación que se observa en estas personas y el bajo índice de sospecha que mantienen la mayoría de los médicos. Se debe preguntar directamente a todos los pacientes cuánto beben y siempre que existan antecedentes de detenciones, pérdidas de empleo o separaciones y divorcios, se debe investigar este punto hasta el final: cuando es el caso, esta historia debe seguirse con otras significativas. Otras «señales de alarma» son cualquiera de las complicaciones que se han mencionado antes, entre ellas sobre todo los temblores, la gastritis o la hepatitis no explicados por otra causa. Otra «señal de alarma» de alguna importancia es la combinación de un VCM y una SGGT elevados, que son muy sugerentes de alcoholismo.

En los casos en que el curso del alcoholismo o del abuso de alcohol es claramente episódico, se debe considerar si esto puede estar ocurriendo de forma «secundaria» a algún otro trastorno que tenga también un curso episódico, como la depresión mayor o un trastorno bipolar. Los pacientes con una depresión mayor o un trastorno bipolar pueden beber para «ahogar sus penas» y los enfermos con manía, como en los trastornos bipolares, en sus exuberantes excesos a menudo beben también demasiado. En estos casos, una historia cuidadosa puede revelar el inicio de un trastorno del estado de ánimo antes de empezar a beber en exceso y una moderación posterior

espontánea de la ingesta de alcohol cuando dicho trastorno se resuelve. En casos de alcoholismo y depresión concurrentes donde no está claro si esta última es primaria o se produce de forma secundaria al alcoholismo, puede ser necesario observar al paciente hasta que esté en abstinencia para realizar el diagnóstico correcto: mientras que un episodio de depresión en la depresión mayor persiste típicamente un buen tiempo después de comenzar la abstinencia, una depresión secundaria inducida por el alcoholismo suele presentar una remisión espontánea en el plazo de cuatro semanas.

Se puede adoptar una estrategia diagnóstica similar en los casos en que existe un comportamiento significativo antisocial o «límitrofe» y no queda claro si esto representa un trastorno independiente de la personalidad o complicaciones del alcoholismo. Esto es especialmente aplicable cuando el inicio del alcoholismo se produce en los años iniciales o intermedios de la adolescencia. Los alcohólicos suelen cometer con frecuencia muchos actos antisociales para poder seguir bebiendo: mienten, roban, utilizan nombres falsos (si son menores) y son incapaces de cumplir con sus responsabilidades familiares y laborales. Las borracheras repetidas también alteran seriamente la capacidad del alcohólico para establecer relaciones duraderas o un sentido de su identidad. Para saber si está justificado un diagnóstico de trastorno de la personalidad, hay que ver si estos síntomas persisten a pesar de un período prolongado de abstinencia.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento del alcoholismo es la abstinencia. Se han realizado intentos para conseguir que los alcohólicos puedan seguir bebiendo de una forma controlada, pero sin que se hayan conseguido éxitos mantenidos. Este objetivo debe darse a conocer a los alcohólicos de una forma clara, simple e inequívoca. Con respecto al abuso del alcohol, existe un debate acerca de si el objetivo debe ser la abstinencia o el consumo controlado. Aunque algunas personas que abusan del alcohol son capaces de moderar su consumo a un nivel «social», no es posible predecir quiénes serán capaces de conseguirlo. Dada esta incapacidad de predicción y las posibles y penosas complicaciones del abuso del alcohol, puede ser prudente tratar a los consumidores abusivos de alcohol del mismo modo que a los alcohólicos.

Algunos alcohólicos, mediante un extraordinario acto de voluntad, son capaces de dejar por sí mismos de beber, pero esto es infrecuente y la gran mayoría de ellos continúan bebiendo hasta que reciben ayuda. En tales casos varias medidas psicosociales resultan útiles y pueden ser ofrecidas. Los fármacos como el disulfiram, la naltrexona y el topiramato se comentan más adelante, pero se debe tener en cuenta que su utilidad aquí es limitada.

Diversos métodos de psicoterapia, incluida la interesante terapia cognitiva-conductual han sido probados con éxito en una minoría de casos. En cuanto a los pacientes que no consiguen mantener la abstinencia con el apoyo de la asistencia psicológica, el médico debe considerar remitirlos a Alcohólicos Anónimos (AA).

Alcohólicos Anónimos proporciona la estrategia de tratamiento más antigua y entre los pacientes que participan activamente tiene la mejor tasa de éxitos. Se debe instruir a los afectados para que acudan a «noventa reuniones en noventa días» y para que consigan un «patrocinador» en AA. Dada la amplia variedad de reuniones de AA, la mayoría de los pacientes, al probar un gran número de ellas, encontrarán alguna donde se sientan «como en casa». Muchos pacientes, aunque al principio aceptan la prescripción de asistir a AA, no son capaces de perseverar y sólo van a unas pocas reuniones. En este caso la incapacidad de mantenerse sobrios, más que servir como una prueba de la ineficacia de AA, es sencillamente una manifestación de falta de cumplimiento.

En algún momento la mayoría de los alcohólicos son sometidos a hospitalización, ya sea para conseguir un período de abstinencia forzosa o para tratar alguna de las complicaciones del alcoholismo. El objetivo de un ingreso, además de tratar dichas complicaciones, debe

ser comprometer al paciente en un programa de tratamiento psicosocial, como AA. Aunque en un tiempo gozaron de aceptación en EE.UU., los programas de rehabilitación de 4 semanas en régimen de ingreso no han demostrado aumentar las posibilidades de mantener la abstinencia a largo plazo. Han surgido preguntas acerca de si la mayoría de los alcohólicos son incluso capaces de comprender el tipo de programa educativo que se ofrece en esas estancias de 4 semanas. La mayoría de los pacientes que han sido desintoxicados de forma muy reciente experimentan un delirium muy leve, la «niebla», que puede durar varias semanas. Hasta que se levanta esta «niebla mental», en realidad tal vez la única idea nueva que estos alcohólicos con el pensamiento nublado pueden llegar a retener es que si quieren mantenerse sobrios han de acudir a 90 reuniones en los 90 días posteriores a su alta, comenzando con una reunión el día de la misma.

Se debe aconsejar a los familiares y amigos que dejen de «consentir» a los pacientes rescatándolos o por otro lado protegiéndolos de las consecuencias de la bebida. La mayoría de los familiares y amigos odian ver a los alcohólicos sufrir, pero en el alcoholismo, el hecho de experimentar las consecuencias es la mejor, y a veces la única, forma de enseñar a los pacientes. Así, cuando estas personas «protegen» a los alcohólicos, lo único que hacen es permitir que éstos se mantengan en la negación y continúen bebiendo, acelerando así su declive. Aquellos familiares y amigos de alcohólicos que encuentran difícil terminar con el «consentimiento» pueden beneficiarse de la asistencia a Al-Anon, un grupo dedicado a ellos ligado a AA.

Existen tres fármacos que pueden resultar útiles en algunos pacientes: el disulfiram, la naltrexona y posiblemente el topiramato, pero no se puede confiar en ellos en ausencia de medidas psicosociales.

El disulfiram, al inspirar al paciente el miedo a una reacción tipo «Antabuse» en caso de que beba, puede hacer posible un tiempo de sobriedad suficiente para que el paciente se beneficie de otras estrategias de apoyo psicosocial. Dados los riesgos que van aparejados al uso del disulfiram, los casos deben ser muy seleccionados, no debiéndose prescribir en general este fármaco a aquellos pacientes que no se comprometan con la abstinencia, ya que de lo contrario acaban por beber mientras lo toman. Esto incluye a aquellos pacientes que desean tomar disulfiram para «secarse» durante unas semanas y así recobrar su salud para posteriormente seguir bebiendo, y a los que piden el fármaco por orden de otros, ya sea el cónyuge o un empleador. El uso del disulfiram se analiza en detalle en el capítulo correspondiente.

La naltrexona a dosis de 50 mg al día puede, al reducir el ansia y amortiguar la euforia reforzante de la bebida si el paciente tiene un «desliz», disminuir el número de días en que se bebe y aumentar las probabilidades de que se mantenga la abstinencia. Sin embargo, estos efectos son como mucho modestos y, de hecho, pueden en casos de alcoholismo grave ser insignificantes.

El topiramato, a dosis de 100 a 200 mg, ha demostrado recientemente, en una comparación doble ciego con placebo, que es capaz de reducir los días de bebida y la cantidad consumida en dichos días y de aumentar los días de abstinencia. Si estos resultados son reproducibles el topiramato tendría un lugar en el tratamiento del alcoholismo: sin embargo, está por ver su eficacia en comparación con el disulfiram o la naltrexona.

Aunque el papel del médico en el tratamiento del alcoholismo es en sí mismo limitado, la atención médica de los trastornos psiquiátricos concurrentes puede ser de crítica importancia. La depresión, la manía, los ataques de pánico frecuentes o la esquizofrenia pueden todos ellos incapacitar tanto a los pacientes que éstos no sean capaces de participar en los esfuerzos rehabilitadores. Al aliviar a los pacientes de los síntomas de los trastornos concurrentes, el médico puede hacer que éstos se impliquen por completo en sus esfuerzos por mantenerse sobrios. Si se emplean fármacos, debe establecerse con claridad su objeto. Muchos pacientes esperan ingenuamente que tomando un fármaco se ahorren la necesidad del trabajo de rehabilitación psicosocial. Tales esperanzas deben desmontarse; los pacientes han de entender

con claridad que no existe ningún fármaco para el alcoholismo como tal. No se deben prescribir sedantes-hipnóticos, incluidas las benzodiazepinas, a pacientes alcohólicos no ingresados. Aunque éstas tienen su papel en el tratamiento de la abstinencia alcohólica, como se describe en el capítulo correspondiente, están contraindicadas en pacientes no ingresados. Es más, cuando se prescriben fármacos que no producen habituación, como los antidepresivos o antipsicóticos, se debe informar a los pacientes que no pueden «engancharse» a ellos. Es también prudente decir a los pacientes que algunos miembros de AA, reuniendo a los fármacos con capacidad de producir habituación y a los que no la tienen en el mismo grupo, desaprueban el hecho de tomar fármacos de cualquier tipo. Por ello se debe aconsejar a los pacientes que sólo hablen de la medicación con el médico que les trata.

En los primeros meses de abstinencia, los pacientes que han superado el síndrome de abstinencia alcohólica se quejan a menudo de síntomas persistentes, como insomnio, fácil despertar y otros síntomas autonómicos, y de dificultad de recordar y pensar con claridad. En esos casos, se debe asegurar al paciente que dichos síntomas desaparecen generalmente en cuestión de meses, y que no suelen durar más de seis. Sin embargo, cuando estos síntomas son nocivos para los esfuerzos de rehabilitación del paciente, puede estar indicado el tratamiento con divalproex, como se comenta en el capítulo dedicado a la abstinencia alcohólica. Si los síntomas persisten más allá de seis meses a pesar de la abstinencia, debe buscarse la presencia de otro trastorno.

Son frecuentes las recaídas; la mayoría se producen en los primeros seis meses. Sólo cerca de un 50% de los alcohólicos consiguen mantenerse un año en abstinencia continua. Por ello el médico debe evitar sentirse frustrado y a su vez tiene que ayudar al paciente para que no se desmoralice. Un «desliz» no debe considerarse como signo de fracaso, sino como una indicación que debe hacer redoblar los esfuerzos puestos en el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Anonymous. Matching alcoholism treatments to client heterogeneity: Project MATCH posttreatment drinking outcomes. *Journal of Studies on Alcohol* 1997;58:7-29.
- Anton RF. Carbohydrate-deficient transferrin for detection and monitoring of sustained heavy drinking. What have we learned? Where do we go from here? *Alcohol* 2001;25:185-188.
- Cadoret RJ, Cain CA, Grove WM. Development of alcoholism in adoptees raised apart from alcoholic biologic relatives. *Archives of General Psychiatry* 1980;37:561-563.
- Charness ME, Simon RP, Greenberg DA. Ethanol and the nervous system. *The New England Journal of Medicine* 1989;321:442-454.
- Hasin DS, Grant BF. Major depression in 6050 former drinkers: association with past alcohol dependence. *Archives of General Psychiatry* 2002;59:794-800.
- Helzer JE, Robins LN, Taylor JR, et al. The extent of long-term moderate drinking among alcoholics discharged from medical and psychiatric treatment facilities. *The New England Journal of Medicine* 1985;312:1678-1682.
- Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, et al. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003;361:1677-1685.
- Krystal JH, Cramer JA, Krol WF, et al. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *The New England Journal of Medicine* 2001;345:1734-1739.
- Schuckitt MA, Smith TL. An 8-year follow-up of 450 sons of alcoholic and control subjects. *Archives of General Psychiatry* 1996;53:202-210.
- Schuckitt MA, Smith TL, Anthenelli R, et al. Clinical course of alcoholism in 636 male inpatients. *The American Journal of Psychiatry* 1993;150:786-792.
- Sigvardsson S, Bohman M, Cloninger CR. Replication of the Stockholm Adoption Study of alcoholism. Confirmatory cross-fostering analysis. *Archives of General Psychiatry* 1996;53:681-687.

46 Intoxicación enólica (DSM-IV-TR #303.00)

La visión de pacientes ebrios es familiar en las salas de urgencias y la determinación del nivel de alcohol en sangre (BAL) resulta un procedimiento frecuente.

El BAL por convención puede expresarse en miligramos por decilitro o, como suele presentarse a menudo, en miligramos por cien (mg%). Hablando grosso modo, en una persona de 70 kg el BAL se eleva entre 15 y 25 mg/dl con cada 15 ml de alcohol etílico puro que se ingiera de forma rápida. Ésta es la cantidad de etanol que se encuentra en 30 ml de licor puro, en una botella de 360 ml de cerveza o en aproximadamente un vaso (180 ml) de vino. Dado que la mayoría de los «bebedores sociales», o personas que no beben alcohol en exceso, se embriagan con un BAL de 100 mg/dl, la simple aritmética muestra que para una persona así sólo unas 4 bebidas o cervezas o vasos de vino son suficientes para producir la intoxicación. Sin embargo, como se comentará más adelante, los grandes bebedores pueden desarrollar tolerancia, y en ellos es necesario un BAL mucho mayor para llegar a la embriaguez.

Un pequeño porcentaje del alcohol que se ingiere es metabolizado por la alcoholdehidrogenasa localizada en la mucosa gástrica; del resto, cerca del 25% es absorbido a través de la mucosa gástrica y el 75% en el intestino delgado. Más del 90% del alcohol absorbido es metabolizado en el hígado, y el resto se excreta inalterado a través de la piel, los pulmones y los riñones. El metabolismo hepático se realiza principalmente a través de la alcoholdehidrogenasa a acetaldehído, y éste a su vez es metabolizado por la acetaldehidodeshidrogenasa a acetato.

En una persona normal de 70 kg, el alcohol es metabolizado en el hígado a un ritmo constante de entre 5 y 10 ml de etanol puro por hora. Por tanto, en una persona así que haya ingerido 120 ml de whisky (equivalentes a 60 ml de etanol puro), el BAL se situará en niveles despreciables entre 6 y 12 horas después.

Las mujeres tienden a tener BAL más altos que los hombres para cualquier cantidad de etanol ingerida, lo que parece deberse a un déficit relativo de alcoholdehidrogenasa gástrica.

INICIO

El tiempo que transcurre hasta que aparecen signos o síntomas de embriaguez es determinado principalmente por la rapidez con la que el alcohol es absorbido. La gravedad de la intoxicación, a su vez, no sólo es producto del BAL al que se llega, sino también de lo rápido que éste es alcanzado. La comida retrasa de forma significativa la absorción: en un estómago vacío, 120 ml de un licor puro pueden producir la embriaguez en un plazo de 20 a 30 minutos; sin embargo, en un estómago lleno el BAL máximo puede retrasarse en 2 horas o más. Además, aun si se alcanza el mismo BAL, los síntomas de embriaguez son significativamente menores que en una persona que ingiere alcohol con rapidez y con el estómago vacío.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

En las intoxicaciones leves la mayoría de los individuos se sienten algo eufóricos. Hablan más y tienden a liberarse de sus inhibiciones. Se puede observar un comportamiento temerario y alborotado; las indiscreciones sexuales pueden ser evidentes y es posible que se produzca irritabilidad. Sin embargo, algunos individuos pueden no pasarlo tan bien. Una persona suspicaz, si se encuentra ebria, puede de-

sarrollar ideas persecutorias; alguien ligeramente deprimido puede ponerse a llorar o mostrarse malhumorado.

En las intoxicaciones moderadas el comportamiento tiende a hacerse tosco; son frecuentes las incorrecciones. El pensamiento es lento; se produce falta de atención y la persona se vuelve lenta a la hora de responder a cualquier cosa, aun en situaciones de peligro. La cara se congestiona, las conjuntivas se enrojecen y las pupilas se dilatan. El lenguaje es mal articulado y se producen nistagmos, ataxia y falta de coordinación generalizada.

En las intoxicaciones graves puede aparecer estupor. La ataxia es tan grave que resulta imposible la bipedestación. Es frecuente el vértigo, pudiéndose producir vómitos persistentes.

Finalmente, si el BAL continúa elevándose, sobreviene el coma. Se puede producir depresión respiratoria y es posible la muerte del paciente por parada respiratoria.

En personas no bebedoras, un BAL de 100 mg/dl generalmente da lugar a una intoxicación de grado leve; 200 mg/dl causan un grado moderado de embriaguez y 300 mg/dl un grado grave. En estas mismas personas, 400 mg/dl suelen producir el coma y 500 mg/dl pueden provocar una parada respiratoria. Sin embargo, las personas que beben con frecuencia y de forma crónica suelen desarrollar tolerancia. Para ellos es necesario un BAL mayor para llegar a los diversos grados de intoxicación: algunos son capaces de mantenerse en pie y caminar con niveles por encima de 300 mg/dl y otros han sobrevivido a niveles por encima de los 700 mg/dl. Por motivos legales, el BAL se expresa a menudo en forma de un porcentaje de peso sobre el volumen del plasma, y por ello los valores correspondientes serían 0,1% para una intoxicación de grado leve, 0,2% para una intoxicación de grado moderado, etc.

Si la persona ebria se duerme, el sueño tiende a ser pesado, profundo y sin sueños. Según va bajando el BAL, la persona suele despertarse y tiene problemas para quedarse dormida de nuevo.

Tras pasar la embriaguez, la mayoría de estos individuos sufren «resaca». Son frecuentes las cefaleas, al igual que una disforia y un malestar generalizados. Se puede producir un leve temblor y diaforesis; las náuseas son frecuentes y la persona puede vomitar. Dependiendo del grado de intoxicación, la resaca puede durar entre varias horas y casi todo el día.

CURSO CLÍNICO

Los signos y síntomas de intoxicación ceden al ir cayendo el BAL; muchas personas sencillamente «duermen la borrachera». Es curioso que para cualquier BAL dado, el grado de intoxicación es menor cuando el BAL va cayendo que cuando está en ascenso. Es más, cuando el BAL cae, la euforia suele ser reemplazada por disforia. Algunas personas tratan de remediar la situación bebiendo más, con la esperanza de volver a conseguir la euforia; sin embargo, por lo general el intento es en vano.

La duración de la embriaguez es proporcional al grado en el cual el BAL se encuentra por encima del «umbral» de intoxicación de la persona, y puede variar desde unas horas hasta un día o más.

COMPLICACIONES

La ataxia puede dar lugar a caídas; es posible que los pacientes sufran magulladuras, fracturas o hematomas subdurales. El retraso del tiempo de reacción, la mala coordinación y el estupor dan lugar a

una conducción errática y a accidentes de tráfico. El alcohol altera la glucogénesis hepática, pudiéndose producir hipoglucemias significativas en las intoxicaciones.

La embriaguez puede ser también un factor en los comportamientos homicidas; cerca de la mitad de los asesinos encarcelados cometieron sus crímenes ebrios. Del mismo modo, cerca de una cuarta parte de todos los suicidios se producen durante la embriaguez. El alcohol puede causar la muerte de forma directa por parada respiratoria o por la aspiración de vómitos.

ETIOLOGÍA

El alcohol, al igual que muchos anestésicos, aumenta la fluidez de la membrana, con los consiguientes cambios en la función de los canales de membrana, y esto puede, en parte, reforzar sus efectos estupefacientes. Los trabajos más recientes se han centrado, no obstante, en la capacidad del alcohol tanto de sensibilizar a los receptores GABA como de inhibir a los receptores del glutamato de NMDA.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La enfermedad de Huntington, la esclerosis múltiple, las enfermedades cerebelosas de cualquier tipo o la intoxicación por litio pueden provocar un síndrome de disartria, ataxia y mala coordinación muy similar al que se ve en la intoxicación alcohólica. En este caso, sin embargo, los síntomas son crónicos o no se acompañan de euforia.

En las intoxicaciones patológicas, los síntomas de embriaguez se producen después de beber tan sólo una pequeña cantidad y con un BAL bajo. Además, el comportamiento de un individuo con una intoxicación patológica es generalmente bastante poco característico.

Las intoxicaciones por sedantes-hipnóticos, etilenglicol, alcohol isopropílico y metanol producen todas ellas una entidad parecida a la intoxicación alcohólica. Ni en la intoxicación por sedantes-hipnóticos ni en la que produce el etilenglicol existe el característico olor a alcohol en el aliento; además, en el caso de los sedantes-hipnóticos no se observa inyección conjuntival y en la intoxicación por etilenglicol existe un aumento del hiato aniónico. Tanto el alcohol isopropílico como el metanol hacen que el aliento huela a alcohol, pero en ambos casos se producen a la vez grandes náuseas y vómitos; es más, en la intoxicación por metanol se observa el desarrollo de alteraciones de la visión.

La situación clínica global de los pacientes intoxicados por alcohol puede también exacerbarse por alguna de las muchas complicaciones relacionadas con el alcohol, entre ellas los traumatismos craneales, la hipoglucemia, la insuficiencia hepática con encefalopatía hepática, la anemia secundaria a las hemorragias de varices esofágicas, las neumonías y la meningitis, lo que debe tenerse en cuenta

siempre, especialmente cuando parece retrasarse la recuperación de una intoxicación etílica más del tiempo esperado.

TRATAMIENTO

Debe determinarse el BAL y realizarse una estimación del tiempo transcurrido desde que se bebió por última vez. A causa de la rapidez con la que el alcohol es absorbido, rara vez está indicado el lavado y la inducción del vómito está relativamente contraindicada dado el riesgo de aspiración. En los casos de estupor o coma se sitúa al paciente en posición «postoperatoria», en decúbito lateral derecho, para reducir el riesgo de aspiración; si se produce depresión respiratoria puede ser precisa la intubación.

En la gran mayoría de los casos lo único que se precisa es tratamiento de apoyo; la mayoría de pacientes «duermen la borrachera», se recuperan y pueden ser dados de alta. En muy raros casos puede estar indicada la hemodiálisis. Si el BAL se encuentra por encima de 600 mg% y la función hepática alterada, el riesgo de esperar a que el paciente se recupere puede superar los riesgos de la diálisis.

Existen descripciones anecdóticas de casos de coma o de estupor inducidos por alcohol que han podido ser revertidos por dosis elevadas de flumazenil (p. ej., de 2 a 5 mg), por lo que no sería descabellado intentar esto en los casos en que parezca que va a ser necesaria la intubación. No obstante, hay que tener en cuenta que en pacientes con antecedentes de convulsiones o en aquellos que toman fármacos que reducen el umbral convulsivo, el flumazenil puede provocar convulsiones.

BIBLIOGRAFÍA

- Adachi J, Mizoi Y, Fukunaga T, et al. Degrees of alcohol intoxication in 117 hospitalized cases. *Journal of Studies on Alcohol* 1991;52:448-453.
- Frezza M, de Padova C, Pozzato G, et al. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *The New England Journal of Medicine* 1990;322:95-99.
- Heatley MK, Crane J. The blood alcohol concentration at post-mortem in 175 fatal cases of alcohol intoxication. *Medicine, Science, and the Law* 1990;30:101-105.
- Hoaken PN, Pihl RO. The effects of alcohol intoxication on aggressive responses in men and women. *Alcohol and Alcoholism* 2000;35:471-477.
- Koch-Weser J, Sellers EM, Kalant H. Alcohol intoxication and withdrawal. *The New England Journal of Medicine* 1976;294:757-762.
- Lheureux P, Askenasi R. Efficacy of flumazenil in acute alcohol intoxication: double blind placebo-controlled evaluation. *Human & Experimental Toxicology* 1991;10:235-239.
- Minion GE, Slovis CM, Boutiette L. Severe alcohol intoxication: a study of 204 consecutive patients. *Journal of Toxicology, Clinical Toxicology* 1989;27:375-384.

ron en blanco». Algunos pacientes se van a dormir durante la laguna y cuando despiertan se preguntan cómo llegaron a casa o a la cama. Sin embargo, a menudo los bebedores permanecen despiertos durante el período de la laguna; su salida de ella es a menudo bastante brusca y en el despertar amnésico pueden estar bastante sobresaltados y desconectados. Algunos pueden «volver» en el transcurso de una conversación con alguien. La otra persona quizá no note ningún cambio, pero quien se recupera de la laguna no sabe de qué estaba hablando o cómo comenzó la conversación.

Los observadores pueden no llegar a sospechar nunca que se está produciendo la laguna. Los individuos que las sufren continúan actuando «según su personalidad» y, aunque no almacenan recuerdos de los sucesos que tienen lugar en las mismas, habitualmente pueden recordar bastante bien lo que sucedió antes. Sin embargo, las pruebas de memoria formales realizadas durante una laguna revelan hallazgos típicos. El recuerdo a largo plazo es bueno; los individuos que sufren este trastorno pueden decir lo que tomaron para almorzar o con quién se encontraron cuando comenzaron a beber ese día. La memoria inmediata es igualmente buena, pudiendo mostrar una amplitud de cifras normal. La memoria a corto plazo, no obstante, suele ser insignificante; estas personas a menudo no pueden recordar ninguna palabra de las que se les pide que memoricen tras el transcurso de unos pocos minutos.

Tras la recuperación de la laguna, la mayoría de los pacientes se encuentran preocupados por lo que hicieron en ese período. Pueden revisar el coche por si hay signos de haber sufrido un accidente y realizar preguntas indirectas a otras personas para intentar averiguar si ocurrió algo impropio.

En ocasiones, los pacientes pueden experimentar sólo una laguna parcial en la que, tras recuperarse, existen algunos recuerdos, aunque dispersos, de los sucesos que se produjeron durante el fenómeno: a estos episodios se les denomina en ocasiones «*brownouts*».

CURSO CLÍNICO

Las lagunas pueden durar entre minutos y varias horas, o incluso hasta un día o más. Las personas que experimentan largos períodos de laguna pueden hablar de «un fin de semana perdido».

COMPLICACIONES

Las complicaciones son similares a las de la embriaguez alcohólica. Además, algunos individuos pueden tener problemas al no cumplir los acuerdos o seguir los sucesos que se producen durante las lagunas.

ETIOLOGÍA

No está claro por qué algunos individuos sufren lagunas y otros no, con el mismo grado de embriaguez. Un estudio sugería que los nive-

les plasmáticos bajos de triptófano constituyen un factor de riesgo, pero estos resultados no han podido reproducirse hasta ahora.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las lagunas deben distinguirse de otras causas de amnesia anterógrada transitoria. La amnesia global transitoria se puede diferenciar por el hecho de que estos pacientes se encuentran angustiados por su amnesia y durante el episodio es típico que pregunten de forma repetida qué les ocurre. Las crisis complejas parciales se caracterizan por un comportamiento «despersonalizado», con automatismos como masticación, chupeteo de los labios y similares. En los infrecuentes casos de «amnesia epiléptica pura» existen antecedentes de convulsiones de otros tipos, por ejemplo crisis comiciales complejas típicas o convulsiones de gran mal. Sin embargo, por encima de todo, estas causas pueden provocar amnesia transitoria en gente sobria, al contrario de lo que ocurre con las lagunas, que sólo se producen en los casos de embriaguez.

TRATAMIENTO

Se debe mantener en observación a los pacientes hasta que se restaure la memoria a corto plazo, lo que indica que la laguna ha pasado. La intoxicación alcohólica concurrente se trata como se ha descrito en el capítulo correspondiente.

Tras la recuperación de la embriaguez, se debe valorar a todos los pacientes por si existe alcoholismo y tratarles de acuerdo con ello; en los infrecuentes casos en que las lagunas se producen en bebedores sociales, hay que instruir a los pacientes para que se mantengan sobrios o, en caso de que no lo deseen, para que moderen su ingesta alcohólica.

BIBLIOGRAFÍA

- Branchey L, Branchey M, Zucker D, et al. Association between low plasma tryptophan and blackouts in male alcoholic patients. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 1985;9:393-395.
- Goodwin DW. Two species of alcoholic "blackout". *The American Journal of Psychiatry* 1971;127:1665-1670.
- Goodwin DW, Crane GB, Guze SB. Phenomenological aspects of the alcoholic "blackout." *The British Journal of Psychiatry* 1969;115:1033-1038.
- Goodwin DW, Crane GB, Guze SB. Alcoholic "blackouts": a review and clinical study of 100 alcoholics. *The American Journal of Psychiatry* 1969;126:191-198.
- Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shapiro L, et al. Sensitivity to triazolam in the elderly. *The New England Journal of Medicine* 1991;324:1691-1698.
- Meilman PW, Stone JE, Gaylor MS, et al. Alcohol consumption by college undergraduates: current use and 10-year trends. *Journal of Studies on Alcohol* 1990;51:389-395.
- Tamerin JS, Weiner S, Poppen R, et al. Alcohol and memory: amnesia and short-term memory function during experimentally induced intoxication. *The American Journal of Psychiatry* 1971;128:1659-1664.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Con sólo una o dos bebidas, el cambio en el comportamiento puede ser drástico. Un individuo hasta entonces educado y modesto puede enzarzarse en una pelea a puñetazos; una persona con buenas maneras se puede enfadar si a su pareja se le ocurre mirar a otra persona, poniéndose furioso por los celos. Es posible que este cambio dure tan sólo unos pocos minutos o en otros casos hasta horas. Tras recuperarse, el bebedor presenta típicamente dificultades para recordar todo lo que ha pasado y a veces puede confesar una completa amnesia del suceso.

CURSO CLÍNICO

La impresión clínica es que si alguien ya ha experimentado un episodio de intoxicación patológica, es probable que recurra con un posterior consumo de alcohol.

COMPLICACIONES

Se pueden producir diversas lesiones, incluso homicidios.

ETIOLOGÍA

Los daños cerebrales de cualquier causa, especialmente en los lóbulos temporales, pueden predisponer a la intoxicación patológica. Sin embargo, en la mayoría de los casos descritos no hay datos de ello y la causa de estos episodios es desconocida.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En las lagunas no se observan cambios significativos en el comportamiento de los bebedores.

Las crisis parciales complejas pueden asociarse a violencia, en especial si se intenta contener al paciente durante el episodio.

Los simuladores pueden aducir que han tenido intoxicación patológica para evitar responsabilidades por comportamiento violento.

Los grados moderados de intoxicación pueden estar acompañados en algunas personas de comportamientos violentos. Sin embargo, en estos casos dichos comportamientos suelen ser «conformes a la personalidad» del individuo en cuestión. Además, se ven típicamente signos de intoxicación moderada, como ataxia y disartria, que en general se encuentran ausentes en las intoxicaciones patológicas.

TRATAMIENTO

Se debe recluir a los pacientes o si es necesario contenerles hasta que pase el episodio. En general no está indicada medicación alguna.

BIBLIOGRAFÍA

- Anonymous. Pathological intoxication. *The American Journal of Psychiatry* 1971;128:660-661.
- Bach-y-Rita G, Lion JR, Ervin FR. Pathological intoxication: clinical and electroencephalographic studies. *The American Journal of Psychiatry* 1970;127:698-703.
- Banay RS. Pathologic reaction to alcohol. I. Review of the literature and original case reports. *Quarterly Journal of Studies on Alcohol* 1944;4:580-605.
- Coid J. Mania à potu: a critical review of pathological intoxication. *Psychological Medicine* 1979;9:709-719.
- Maletzky BM. The diagnosis of pathological intoxication. *Journal of Studies on Alcohol* 1976;37:1215-1228.
- May PRA, Ebaugh FG. Pathological intoxication, alcoholic hallucinosis, and other reactions to alcohol: a clinical study. *Quarterly Journal of Studies on Alcohol* 1953;14:200-227.
- Perr IN. Pathological intoxication and alcohol idiosyncratic intoxication—Part I: Diagnostic and clinical aspects. *Journal of Forensic Sciences* 1986;31:806-811.
- Perr IN. Pathological intoxication and alcohol idiosyncratic intoxication—Part II: Legal aspects. *Journal of Forensic Sciences* 1986;31:812-817.

auditivas. Si éstas se producen, tienden a aparecer cuando los síntomas de abstinencia alcanzan su máximo.

La mayoría de las personas con síndrome de abstinencia reconocen que una bebida «resolvería» sus problemas. Ese reconocimiento puede ir acompañado o no de una fuerte ansia por el alcohol; cuando existe dicha ansia, es mucho más probable que se comience a tomar «la bebida de la mañana».

CURSO CLÍNICO

Los síntomas tienden a ser máximos tras un par de días y la mayoría de las personas comienzan a experimentar alguna reducción de los mismos con el paso de otros 2 o 3 días. Suele producirse un alivio significativo tras una semana. Con la abstinencia, aquellos pacientes con antecedentes relativamente menos intensos de haber bebido, como es el caso de los consumidores abusivos de alcohol, pueden recuperarse por completo. Sin embargo, entre los grandes bebedores, como son los alcohólicos, las dificultades cognitivas, como la mala concentración y memoria, pueden persistir durante un mes o más, y en algunos pacientes los signos de hiperactividad autonómica, especialmente el fácil despertar y el insomnio, pueden durar hasta 6 meses.

COMPLICACIONES

La mayoría de las personas que experimentan abstinencia alcohólica son incapaces de mantener buenas relaciones sociales o un trabajo; sólo el temblor que padecen puede ser causante de ello.

Los pacientes con antecedentes de epilepsia tienen un mayor riesgo de sufrir convulsiones en la abstinencia, y es mucho más probable que aquellos con ataques de pánico los experimenten durante la misma.

Se pueden exacerbar las cardiopatías preexistentes, especialmente las arritmias.

ETIOLOGÍA

Aunque no se conoce la etiología de la abstinencia alcohólica con certeza, se sospecha que en la intoxicación crónica existe o bien una regulación con aumento de los receptores postsinápticos de glutamato, o bien una regulación con descenso de los receptores GABA postsinápticos, o bien ambas cosas: en una situación así, la ausencia de alcohol implicaría una actividad neuronal excesiva y, presumiblemente, la sintomatología que se observa en la abstinencia.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Una hipoglucemia significativa puede en ocasiones parecer similar a la abstinencia alcohólica. Sin embargo, la ausencia de antecedentes de ingestión de alcohol y el alivio de los síntomas con comida sugieren el diagnóstico correcto.

Las «tormentas tiroideas», como pueden verse en el hipertiroidismo, en ocasiones son parecidas a la abstinencia alcohólica, pudiendo tener una presentación aguda. Sin embargo, la presencia de proptosis o de agrandamiento de la glándula tiroidea indican el diagnóstico correcto.

La abstinencia de los sedantes e hipnóticos es en su mayor parte indistinguible de la abstinencia alcohólica.

El delirium tremens se acompaña de hiperactividad autonómica idéntica a la que se observa en la abstinencia alcohólica; sin embargo, aquí también se encuentran confusión y desorientación. Además, las alucinaciones son llamativas y bien elaboradas.

TRATAMIENTO

Aparte del tratamiento rutinario de apoyo, no todos los pacientes con abstinencia requieren o incluso desean tratamiento farmacológico

para su sintomatología. Para algunos alcohólicos y consumidores abusivos de alcohol «el tembleque» puede ser una lección valiosa, que aumente la motivación hacia la sobriedad; en tales casos, sólo está indicado el tratamiento de apoyo. Éste incluiría la administración parenteral de 100 mg de tiamina; se deben determinar los niveles de potasio, magnesio y calcio y en caso de que se encuentren significativamente por debajo de lo normal, se deben reponer; también hay que determinar los niveles de glucosa, pero ésta no se ha de administrar hasta que transcurran al menos dos horas desde la administración de la tiamina. Las náuseas, los vómitos y la diarrea se pueden tratar de forma sintomática y es posible que sea necesaria la administración de líquidos por vía intravenosa en los casos graves.

Cuando los síntomas autonómicos son intolerables, no sirven para nada desde el punto de vista instructivo o resultan peligrosos para el paciente (p. ej., en un enfermo con epilepsia o con cardiopatía), está indicado el tratamiento para reducirlos. Las benzodiazepinas han reemplazado de largo a los barbitúricos como tratamiento aceptado en general. En ocasiones se utiliza un betabloqueante, por ejemplo el propranolol, como adyuvante. Se pueden emplear también carbamazepina o valproato y, de hecho, es posible que sean preferibles a las benzodiazepinas.

Si está indicado el tratamiento con una benzodiazepina, se sigue un protocolo típico utilizando, por ejemplo, lorazepam. Se prefiere la administración oral; sin embargo, si el paciente se encuentra en dieta absoluta o es incapaz de retener nada en su estómago, se puede aplicar la misma dosis por vía i.m. Al principio se administran 2 mg (o algo menos en pacientes ancianos o debilitados) y se ordena continuar con lorazepam a dosis de 2 mg cada 2 horas, hasta controlar aceptablemente los temblores. Al día siguiente, al paciente se le prescribe una dosis regular igual a la cantidad que fue precisa el primer día, administrada en tres o cuatro dosis. Se debe prever también la posibilidad de dosis suplementarias de 1 o 2 mg cada 2 horas en caso de que las regulares no consigan controlar el temblor. En los días siguientes, la dosis regular total diaria es incrementada en una cantidad aproximadamente igual a la de las dosis suplementarias que se precisaron en las 24 horas previas. Se sigue este procedimiento hasta que pasa un día completo sin necesidad de dosis suplementarias. A continuación se plantea un esquema de descenso de dosis en el que ésta se va reduciendo de forma diaria en una cantidad más o menos igual al 20% de la dosis regular total diaria final. Por lo general no se administran dosis suplementarias durante este período de descenso. De este modo se reduce la dosis al paciente en 4 o 5 días; junto con los 2 o 3 días que son necesarios para suprimir el temblor, el procedimiento completo dura cerca de una semana. En el caso de otras benzodiazepinas, las dosis orales equivalentes serían de 5 a 10 mg de diazepam, de 25 a 50 mg de clordiazepóxido y de 30 a 60 mg de oxazepam; tanto el diazepam como el clordiazepóxido están disponibles para su uso por vía parenteral, pero su absorción tras su administración por vía i.m. es errática. Un programa de abstinencia así suele requerir el ingreso. La mayoría de los pacientes externos sencillamente no son capaces de disciplinarse y terminan abortando el descenso de dosis al tomar otras suplementarias o vuelven a consumir alcohol. En general, los pacientes no deben estar tomando ningún fármaco potencialmente adictivo antes del alta.

El propranolol u otros betabloqueantes reducen ciertos síntomas autonómicos, como el temblor, las palpitaciones y la hipertensión; sin embargo, al contrario que las benzodiazepinas, los betabloqueantes no reducen la ansiedad, el fácil despertar, el insomnio y síntomas parecidos, ni disminuyen el riesgo de convulsiones. El propranolol puede administrarse a dosis de 20 mg cada 90 minutos hasta que se controla el temblor; la dosis total diaria y el posterior descenso de la misma se pueden determinar de una forma análoga a la ya descrita para las benzodiazepinas.

Tanto la carbamazepina como el valproato son tan eficaces como las benzodiazepinas a la hora de suprimir la sintomatología autonómica de la abstinencia. Sin embargo, no se ha podido demostrar que

resulten eficaces en la prevención de las convulsiones secundarias a la abstinencia alcohólica o del delirium tremens. En pacientes con función hepática normal, se puede comenzar con 200 mg de carbamazepina tres o cuatro veces al día, y con 20 mg/kg/d de valproato en dos o tres dosis divididas, con posteriores ajustes de dosis de cada uno de los fármacos según sean la respuesta clínica y los efectos secundarios. Como ambos fármacos pueden tardar uno o dos días en sofocar los síntomas autonómicos, es en general adecuado permitir la administración de dosis suplementarias de lorazepam, como se ha descrito antes, hasta que se controlen los síntomas mediante los fármacos anticomiciales, tras lo cual no se administra ya más lorazepam. Con independencia de si se utiliza carbamazepina o valproato, se debe continuar con el tratamiento durante al menos una semana, que viene a ser un período de tiempo suficiente para permitir que el síndrome de abstinencia siga su curso, tras lo cual es posible ir reduciendo las dosis y suspender el fármaco en dos o tres días. Cuando existen síntomas de abstinencia persistentes, como pueden verse en los casos de alcoholismo grave, existen pruebas, en el caso del valproato, de que el tratamiento prolongado puede facilitar la consecución de la sobriedad a largo plazo.

Existe un debate acerca de si deben utilizarse las benzodiazepinas o bien la carbamazepina o el valproato. Una ventaja muy clara de los anticomiciales es que no son adictivos y no producen euforia, de forma que se evita la lucha que a menudo se produce con los pacientes demandantes de fármacos que son tratados con una benzodiazepina. Es de esperar que las investigaciones futuras determinen si son tan eficaces como las benzodiazepinas en la prevención de las convulsiones secundarias a la abstinencia alcohólica o del delirium tremens: si

lo son, reemplazarían a las benzodiazepinas en el tratamiento de la abstinencia alcohólica.

BIBLIOGRAFÍA

- Bailly D, Servant D, Blandin N, et al. Effects of beta-blocking drugs in alcohol withdrawal: a double-blind comparative study with propranolol and diazepam. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 1992;46:419-424.
- Daeppen JB, Gache P, Landry U, et al. Symptom-triggered versus fixed-schedule doses of benzodiazepine for alcohol withdrawal: a randomized treatment trial. *Archives of Internal Medicine* 2002;162:1117-1121.
- Drake ME. Recurrent spontaneous myoclonus in alcohol withdrawal. *Southern Medical Journal* 1983;76:1040-1042.
- Fornazzari L, Carlen PL. Transient choreiform dyskinesias during alcohol withdrawal. *The Canadian Journal of Neurological Sciences* 1982;9:89-90.
- Malcom R, Ballenger JC, Sturgis ET, et al. Double-blind controlled trial comparing carbamazepine to oxazepam treatment of alcohol withdrawal. *The American Journal of Psychiatry* 1989;146:617-621.
- Miller WC, McCurdy L. A double-blind comparison of the efficacy and safety of lorazepam and diazepam in the treatment of the acute alcohol withdrawal syndrome. *Clinical Therapeutics* 1984;6:364-371.
- Reoux JP, Saxton AJ, Malte CA, et al. Divalproex sodium in alcohol withdrawal: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 2001;25:1324-1329.
- Shandling M, Carlen PL, Lang AE. Parkinsonism in alcohol withdrawal: a follow-up study. *Movement Disorders* 1990;5:36-39.
- Stuppaek CH, Pycha R, Miller C, et al. Carbamazepine versus oxazepam in the treatment of alcohol withdrawal: a double-blind study. *Alcohol and Alcoholism* 1992;27:153-158.

enfermedad de Marchiafava-Bignami, la hipoglucemia, la hipomagnesemia y la meningitis.

TRATAMIENTO

La administración de 2 mg de lorazepam por vía i.v. inmediatamente después del primer «ataque del ron» reduce de forma significativa las probabilidades de que se produzca un segundo ataque en las siguientes seis horas; sin embargo, como la mayoría de los pacientes no presentan más de uno o dos ataques, no queda claro si esta práctica debería aplicarse de forma rutinaria. Lo que sí está claro es que el síndrome de abstinencia alcohólica asociado debe tratarse de forma enérgica, como se describió en el capítulo anterior. En caso de producirse un estado epiléptico, el tratamiento tiene que incluir la administración de lorazepam intravenoso.

En un paciente que tan sólo presente convulsiones por abstinencia alcohólica no está indicado el tratamiento preventivo a largo plazo. Los alcohólicos que siguen bebiendo activamente no toman medicación y si se encuentran sobrios no la precisan.

BIBLIOGRAFÍA

- Brennan FN, Lyttle JA. Alcohol and seizures: a review. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1987;80:571-573.
- D'Onofrio G, Rathlev NK, Ulrich AS, et al. Lorazepam for the prevention of recurrent seizures related to alcohol. *The New England Journal of Medicine* 1999;340:915-919.
- Earnest MP, Feldman H, Marx JA, et al. Intracranial lesions shown by CT scans in 259 cases of first alcohol-withdrawal seizures. *Neurology* 1988;38:1561-1565.
- Hillbom ME, Hjelm-Jager M. Should alcohol withdrawal seizures be treated with anti-epileptic drugs? *Acta Neurologica Scandinavica* 1984;69:39-42.
- Lambie DJ, Johnson RH, Vijayaseenan ME, et al. Sodium valproate in the treatment of the alcohol withdrawal syndrome. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 1980;14:213-215.
- Rathlev NK, D'Onofrio G, Fish SS, et al. The lack of efficacy of phenytoin in the prevention of recurrent alcohol-related seizures. *Annals of Emergency Medicine* 1994;23:513-518.

espacio, al ver nubes por la ventana puede contestar que se encuentra en un avión o quizá en una ambulancia aérea.

La confusión crece y mengua; a menudo es peor cuando oscurece. El paciente parece aturdido. Sólo se puede llamar su atención con gran dificultad.

La memoria tiende a estar gravemente alterada. La capacidad de retención numérica se encuentra reducida. El paciente es incapaz de recordar el nombre del médico o del hospital. Los recuerdos de los sucesos acaecidos antes del ingreso son también a menudo bastante dispersos.

El comportamiento de estos pacientes se corresponde con sus síntomas. Algunos pueden sentarse temblorosos en sus camas, toqueteando las sábanas y haciendo ademán de tirar los insectos. Es posible que traten de agarrar los cordeles en el aire y que murmuren agitadamente acerca de sucesos que se producen al otro lado de la ventana. Otros pueden arremeter contra sus «perseguidores» e intentar escapar a través de la puerta o saltar por la ventana.

Por el contrario, se pueden encontrar en ocasiones delirium tremens «tranquilos». En este caso el temblor y los signos autonómicos son mínimos y el paciente, mientras experimenta alucinaciones visuales a veces fantásticas, puede estar tendido relativamente tranquilo en la cama.

CURSO CLÍNICO

Entre el 5 y el 20% de los casos de delirium tremens son fatales, y la muerte es causada por diversos motivos, como son las neumonías aspirativas, la insuficiencia hepática, las arritmias cardíacas (p. ej., fibrilación ventricular) o el shock hipovolémico. Aquellos pacientes que sobreviven por lo general presentan una reducción paulatina de sus síntomas en unos 2 o 3 días; en ocasiones se produce la remisión en sólo un día. En el otro extremo, en ciertos casos los síntomas pueden persistir 2 o incluso 3 semanas. A menudo la remisión llega cuando el paciente comienza a dormir. En la recuperación, puede existir una amnesia parcial; sin embargo, a veces los recuerdos son bastante vívidos.

COMPLICACIONES

Entre las complicaciones del delirium tremens se incluyen las descritas en el capítulo dedicado al delirium. Además, los pacientes con delirium tremens tienden a ser peligrosos para sí mismos y para los demás en mayor medida que el paciente habitual con delirium. Los enfermos pueden tirarse por la ventana para escapar de sus imaginarios perseguidores; otras veces pueden girarse y atacar.

ETIOLOGÍA

La probabilidad de DT aumenta con la gravedad del alcoholismo y del síndrome de abstinencia previo, con la presencia de convulsiones de la abstinencia alcohólica y, lo que quizá es más relevante, con la existencia de una enfermedad general concurrente significativa, como una neumonía, una insuficiencia hepática o una anemia grave. También parece probable que el «astillado» desempeñe un papel en la génesis del delirium tremens, ya que los episodios repetidos de abstinencia o de delirium tremens graves pueden «sensibilizar» al cerebro de modo que el desarrollo del delirium sea más probable en los episodios posteriores de abstinencia alcohólica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Tanto la hipoglucemia como las tormentas tiroideas pueden provocar un delirium en el contexto de una exacerbación de la actividad

autonómica. Otros trastornos no infrecuentes en los alcohólicos que pueden producir delirium son la encefalopatía de Wernicke, la encefalopatía hepática, las neumonías, los hematomas subdurales y la meningitis. Se debe tener también en cuenta que puede aparecer un síndrome idéntico en la abstinencia de sedantes-hipnóticos como las benzodiazepinas.

TRATAMIENTO

Se debe obtener si es posible un acceso intravenoso. Se puede administrar lorazepam a dosis de 2 mg cada 1-2 horas por vía parenteral hasta que el paciente se encuentre ligeramente sedado, y debe tenerse en cuenta que pueden ser precisas dosis masivas. También se puede utilizar diazepam o clordiazepóxido, a dosis de 10 o 50 mg respectivamente; sin embargo, éstos no deben administrarse por vía intramuscular, dada su absorción errática y a menudo lenta. Si el paciente está ya recibiendo carbamazepina o valproato, se deben mantener, pero hay que destacar que en caso de delirium tremens éstos pueden no ser adecuados sustitutos de las benzodiazepinas. Se administra tiamina a dosis de 100 mg por vía parenteral, continuando con estas dosis parenterales durante tres días, tras lo cual puede pasarse a su administración oral.

Mientras se inicia el tratamiento con benzodiazepinas, se deben obtener ciertas pruebas de laboratorio de forma rutinaria, incluido un recuento de células sanguíneas, determinaciones de electrolitos, glucosa, BUN, enzimas hepáticas, bilirrubina, amoníaco, calcio, magnesio y sangre oculta en heces y un ECG. Las pruebas posteriores se basan en las sospechas clínicas: si se sospecha que existe una neumonía, se realiza una radiografía de tórax; si una pancreatitis, se miden los niveles de amilasa y de lipasa; si un hematoma subdural, se efectúa una TC.

Los vómitos, la diaforesis y la diarrea pueden dar lugar a una profunda deshidratación, por lo que puede ser precisa una reposición masiva de líquidos. Es importante que se evite administrar glucosa, siempre que sea posible, hasta que al menos hayan pasado 2 horas tras la administración parenteral de tiamina.

El tratamiento global del delirium se analiza en el capítulo correspondiente. Si se precisan antipsicóticos, el haloperidol es probablemente el más adecuado.

Una vez que se tienen los síntomas bajo control, la dosis total diaria de benzodiazepinas debe reducirse de forma cautelosa en aproximadamente un 10% de la dosis original cada día.

BIBLIOGRAFÍA

- Ferguson JA, Suelzer CJ, Eckert GJ, et al. Risk factors for delirium tremens development. *Journal of General Internal Medicine* 1996;11: 410-414.
- Fisher J, Abrams J. Life-threatening ventricular tachyarrhythmias in delirium tremens. *Archives of Internal Medicine* 1977;137:1238-1241.
- Lundquist G. Delirium tremens: a comparative study of pathogenesis, course and prognosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1961;36: 443-466.
- Nielsen J. Delirium tremens in Copenhagen. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1965;41(Suppl 187):1-92.
- Nolop KB, Natow A. Unprecedented sedative requirements during delirium tremens. *Critical Care Medicine* 1985;13:246-247.
- Palmstierna T. A model for predicting alcohol withdrawal delirium. *Psychiatric Services* 2001;52:820-823.
- Palsson A. The efficacy of early chlormethiazole medication in the prevention of delirium tremens. A retrospective study of the outcome of different drug treatment strategies at the Helsingborg clinics, 1975-1980. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1986;329:140-145.

La encefalopatía de Wernicke se caracteriza en su estado clásico, completamente desarrollado, por la tríada clásica de delirium, nistagmo y ataxia, y es secundaria a la deficiencia crónica de tiamina. Aunque se observa sobre todo en alcohólicos, se puede dar en otros trastornos, como la hiperémesis gravídica. Un sinónimo antiguo que se utiliza en ocasiones es el de polioencefalitis hemorrágica superior.

INICIO

En general el inicio es subagudo y se produce a lo largo de varios días; el nistagmo puede ser uno de los signos precoces. Sin embargo, en ocasiones se puede observar un inicio agudo en cuestión de horas, que es posible tras una carga de glucosa, ya sea por vía oral o en infusión, en un paciente con deficiencia de tiamina.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El delirium se caracteriza por una desorientación en el tiempo y el espacio y por confusión, que a menudo es grave. Resulta frecuente el letargo, pudiéndose producir estupor o coma.

El nistagmo es por lo general horizontal; sin embargo, se pueden observar también nistagmos verticales. Con el progreso del cuadro puede aparecer una parálisis bilateral, a menudo asimétrica, del sexto par, y el paciente puede referir diplopía. En casos extremos es posible que se produzca una oftalmoplejía total.

El nistagmo tiende a dar paso a una ataxia troncal y de miembros inferiores que puede ser tan grave que el paciente sea incapaz de mantenerse de pie o sentarse erguido. La disartria y la ataxia de miembros superiores son menos frecuentes.

Debe hacerse hincapié en que la tríada «clásica» es la excepción más que la regla. En la práctica clínica, la forma más frecuente de presentación es la de un delirium aislado, seguida de combinaciones de delirium y nistagmo o de delirium y ataxia; la tríada clásica se observa en menos del 20% de los casos demostrados mediante autopsia.

Se pueden producir convulsiones, así como muerte súbita.

La temperatura suele estar disminuida y la frecuencia cardíaca aumentada; es frecuente la hipotensión postural. Las pupilas se mantienen reactivas aunque el reflejo es a menudo lento.

En ocasiones el nivel de proteínas en el líquido cefalorraquídeo se encuentra elevado. En las imágenes de RM potenciadas en T-2, los cuerpos mamilares por lo general muestran un incremento de intensidad de la señal (fig. 52-1).

CURSO CLÍNICO

Si no se aplica un tratamiento, hasta la mitad de los pacientes fallecen; los que sobreviven quedan generalmente con síntomas residuales, como se describe más adelante.

COMPLICACIONES

Además de las complicaciones descritas en el capítulo que trata del delirium, la mayoría de los pacientes al recuperarse quedan con síntomas residuales. Cerca de una tercera parte de ellos presentan nistagmo, la mitad cierto grado de ataxia y quizá tres cuartas partes de ellos algún grado de déficit de memoria. De estos tres cuartos, un porcentaje significativo muestra síndrome de Korsakoff.

ETIOLOGÍA

La tiamina se transforma en pirofosfato de tiamina, que a su vez es un cofactor esencial para la transcetolasa de enzimas. En caso de deficiencia significativa de tiamina, se pierde la actividad enzimática y se desarrollan lesiones características, como se describe más adelante. En algunos pacientes, existe una reducción genéticamente determinada de la afinidad de la transcetolasa por el pirofosfato de tiamina, por lo que pueden desarrollar síntomas con un grado de deficiencia de tiamina relativamente leve.

En la fase aguda se ven dilataciones de los capilares y petequias en el hipotálamo (especialmente en los cuerpos mamilares), en el tálamo (sobre todo en el núcleo dorsal medial y en el pulvinar), en los núcleos gris del acueducto y oculomotor adyacente, en el puente (en particular en el núcleo abducens) y en el vermis anterior superior del cerebelo. En los casos crónicos estas áreas muestran pérdida neuronal, gliosis y en ocasiones cambios quísticos.

La tiamina se encuentra en muchos alimentos y 1 o 2 mg son suficientes para satisfacer casi todas las necesidades diarias. Sin embargo, los depósitos corporales totales son de tan sólo unos 30 mg y, en ausencia de una ingesta adecuada, la deficiencia puede aparecer en cuestión de semanas o meses. Tal deficiencia es frecuente en el alcoholismo y ello por dos razones: primero, la mayoría de los alcohólicos sufren malnutrición y obtienen gran parte de sus calorías del alcohol más que de alimentos ricos en tiamina; en segundo lugar, el propio alcohol inhibe la absorción de tiamina en el intestino. Otras causas menos frecuentes del déficit de tiamina son el ayuno de larga duración, como el que se puede producir en la anorexia nerviosa, los vómitos prolongados, como pueden verse en la hiperémesis gravídica o tras la cirugía gástrica, o la nutrición parenteral prolongada en ausencia de suplementos vitamínicos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las encefalitis virales pueden simular en fases iniciales una encefalopatía de Wernicke; sin embargo, en ellas se encuentra por lo general una temperatura elevada y rigidez de la nuca, hallazgos que no se ven en la encefalopatía de Wernicke.

El delirium tremens y la encefalopatía de Wernicke pueden aparecer de forma concurrente; desde un punto de vista práctico todos los alcohólicos con delirios deben ser tratados como si padecieran encefalopatía de Wernicke y recibir tiamina por vía parenteral.

La forma encefalopática aguda de la pelagra, como se describe en el correspondiente capítulo, puede sugerir la presencia de encefalopatía de Wernicke.

TRATAMIENTO

Todos los pacientes alcohólicos deben recibir 100 mg de tiamina por vía intramuscular a su ingreso. En caso de encefalopatía de Wernicke sospechada o definitiva la tiamina debe administrarse de forma lenta por vía intravenosa. Excepto en casos de hipoglucemia grave, se han de evitar las soluciones glucosadas y los alimentos hasta al menos varias horas tras la administración de tiamina, ya que una carga de glucosa puede precipitar o empeorar la encefalopatía de Wernicke. Después se administra tiamina a dosis de 100 mg dos veces al día por vía parenteral hasta observar una mejora sustancial, tras lo cual se utilizan suplementos orales.

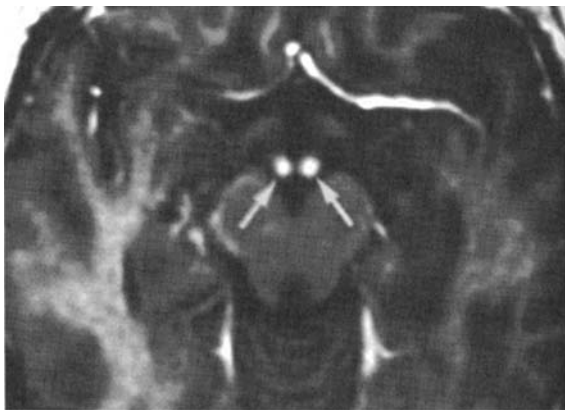


FIG. 52-1. Incremento de intensidad de la señal en los cuerpos mamilares en la encefalopatía de Wernicke. (De Osborn AG. *Diagnostic neuroradiology*, St. Louis, 1994, Mosby).

Con una reposición adecuada de tiamina, el nistagmo y la parálisis del sexto par comienzan a mejorar el primer día y a veces en horas; la ataxia y el delirium desaparecen en unos pocos días. Pueden ser necesarias entre 1 y 4 semanas para conseguir la máxima mejoría.

La falta de una buena evolución en el primer día puede indicar hipomagnesemia, y es posible que la administración de sulfato de magnesio, como se ha descrito en el capítulo dedicado a la hipomagnesemia, consiga una mejoría.

Dados los devastadores efectos de esta enfermedad y sus secuelas, especialmente el síndrome de Korsakoff, es sorprendente que los gobiernos no hayan tomado la sencilla medida de obligar a que todas

las bebidas alcohólicas lleven como suplemento pequeñas cantidades de tiamina. El resultado sería tan destacado como cuando se «enriqueció» la harina con niacina y el azote de la pelagra endémica pudo ser así erradicado.

BIBLIOGRAFÍA

- Blass JP, Gibson GE. Abnormality of a thiamine-requiring enzyme in patients with Wernicke-Korsakoff syndrome. *The New England Journal of Medicine* 1977;297:1367-1370.
- Caine D, Halliday GM, Krill JJ, et al. Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: identification of Wernicke's encephalopathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1997;62:51-60.
- Chu K, Kang DW, Kim HJ, et al. Diffusion-weighted imaging abnormalities in Wernicke encephalopathy: reversible cytotoxic edema? *Archives of Neurology* 2002;59:123-127.
- Cirignotta F, Manconi M, Mondini S, et al. Wernicke-Korsakoff encephalopathy and polyneuropathy after gastroplasty for morbid obesity: report of a case. *Archives of Neurology* 2000;57:1356-1359.
- Doherty MJ, Watson NF, Uchino K, et al. Diffusion abnormalities in patients with Wernicke encephalopathy. *Neurology* 2002;58:655-657.
- Harper C. Wernicke's encephalopathy: a more common disease than realized. A neuropathological study of 51 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1979;42:226-231.
- Harper C. The incidence of Wernicke's encephalopathy in Australia—a neuropathological study of 131 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1983;46:593-598.
- Harper CG, Giles M, Finlay-Jones R. Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: a retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1986;49: 341-345.
- Ogershok PR, Rahman A, Nestor S, et al. Wernicke encephalopathy in nonalcoholic patients. *The American Journal of the Medical Sciences* 2002;323:107-111.

estado de ánimo anodino y apático. Sin embargo, unas pocas preguntas directas permiten descubrir los defectos de memoria y la tendencia a confabular. Por ejemplo, si el médico pregunta al paciente si se han visto antes, éste suele responder de forma afirmativa y continuar describiendo un encuentro previo con el médico, quizá una semana antes, en un bar de la localidad, en el que jugaron al billar y tomaron algo para comer y unas cuantas bebidas.

Siempre existe un cierto grado de desorientación en el tiempo y el espacio, aunque no se observa confusión.

Cuando el síndrome de Korsakoff es secundario a la deficiencia de tiamina, se suelen encontrar otras secuelas de la encefalopatía de Wernicke, como el nistagmo o la ataxia. Otros trastornos relacionados con el alcohol, como la polineuropatía alcohólica y la miopatía alcohólica, están también presentes a menudo.

CURSO CLÍNICO

El síndrome de Korsakoff que se produce como secuela de la encefalopatía de Wernicke suele ser crónico: quizá una cuarta parte de los pacientes muestran de forma gradual una mejoría sustancial en el primer año, mientras que el resto se recuperan poco o nada en absoluto. El curso clínico del síndrome de Korsakoff de otras etiologías depende de la causa subyacente.

COMPLICACIONES

A menudo es precisa la supervisión de por vida, con frecuencia en una institución.

ETIOLOGÍA

El síndrome de Korsakoff se puede producir de forma secundaria a lesiones de alguna de las siguientes estructuras: el hipocampo, el fórnix, los cuerpos mamilares, los tractos mamilotalámicos y el núcleo dorsomedial del tálamo. En casi todos los pacientes existen lesiones bilaterales; en los infrecuentes casos en que la lesión precipitante es unilateral, se puede demostrar casi siempre una lesión más antigua en la estructura del lado opuesto.

La causa más frecuente de síndrome de Korsakoff, como se ha comentado antes, es la deficiencia de tiamina que se ve en el alcoholismo. En este caso, el núcleo dorsomedial del tálamo y los cuerpos mamilares se encuentran dañados: se puede observar la atrofia de los cuerpos mamilares en cortes coronales de RM.

Existen otras causas, entre ellas las siguientes: infartos o tumores de cualquiera de las estructuras mencionadas antes, destrucción de los hipocampos a causa de una encefalitis por el virus del herpes simple o en un estado epiléptico y lesiones difusas, como encefalitis límbica, anoxia cerebral o lesiones craneales cerradas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A diferencia de la amnesia global transitoria y de la amnesia disociativa, la del síndrome de Korsakoff es anterógrada de forma continua y se caracteriza por la confabulación.

TRATAMIENTO

En los casos de síndrome de Korsakoff secundarios a una encefalopatía de Wernicke se debe administrar tiamina por vía oral, no porque esto vaya a revertir la amnesia, sino para intentar prevenir el desarrollo de una deficiencia de tiamina en el futuro. El tratamiento farmacológico del propio síndrome suele ser en vano: aunque dos pequeños estudios doble ciego con clonidina mostraron beneficios modestos, cuando se intentaron reproducir los resultados en un estudio de mayor tamaño éstos fueron negativos. Ni la fluvoxamina ni el metilfenidato son de ningún valor en estos casos.

BIBLIOGRAFÍA

- Albert MS, Butters N, Levin J. Temporal gradients in the retrograde amnesia of patients with alcoholic Korsakoff's disease. *Archives of Neurology* 1979;36:211-216.
- Halliday G, Cullen K, Harding A. Neuropathological correlates of memory dysfunction in the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcohol and Alcoholism* 1994;2:245-251.
- Kopelman MD. The Korsakoff syndrome. *The British Journal of Psychiatry* 1995;166:154-173.
- McEntee WJ, Mair RG. Memory enhancement in Korsakoff's psychosis by clonidine: further evidence for a noradrenergic deficit. *Annals of Neurology* 1980;7:466-470.
- Mair RG, McEntee WJ. Cognitive enhancement in Korsakoff's syndrome by clonidine: a comparison with L-dopa and ephedrine. *Psychopharmacology* 1986;88:374-380.
- Mair WG, Warrington EK, Weiskrantz L. Memory disorder in Korsakoff's psychosis: a neuropathological and neuropsychological investigation of two cases. *Brain* 1979;102:749-783.
- Malamud N, Skillicorn SA. Relationship between the Wernicke and the Korsakoff syndrome. *Archives of Neurology and Psychiatry* 1956;76: 585-591.
- O'Carroll RE, Moffoot A, Ebmeier KP, et al. Korsakoff's syndrome, cognition and clonidine. *Psychological Medicine* 1993;23:341-347.
- O'Carroll RE, Moffoot AP, Ebmeier KP, et al. Effects of fluvoxamine treatment on cognitive functioning in the alcoholic Korsakoff syndrome. *Psychopharmacology* 1994;116:85-88.
- O'Donnell VM, Pitts WM, Fann WE. Noradrenergic and cholinergic agents in Korsakoff's syndrome. *Clinical Neuropharmacology* 1986;9:65-70.
- Victor M, Adams RD, Collins GH. *The Wernicke-Korsakoff Syndrome and Related Neurologic Disorders Due to Alcoholism and Malnutrition*, ed 2, Philadelphia, 1989, FA Davis.

Demencia alcohólica (demencia persistente inducida por alcohol, DSM-IV-TR #291.2)

El alcoholismo es una de las causas más frecuentes de demencia, responsable quizá de una quinta parte de todos los casos; además, al menos el 10% de todos los alcohólicos la padecen en algún grado. Podría ser más frecuente entre los hombres que entre las mujeres. A este trastorno se le ha dado también el nombre de demencia persistente inducida por alcohol y de demencia asociada con el alcoholismo.

INICIO

La demencia alcohólica aparece de forma insidiosa tras muchos años, a menudo décadas, de beber grandes cantidades de alcohol.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La demencia alcohólica se presenta con frecuencia en forma de cambios de personalidad. Los pacientes se vuelven toscos y despreocupados de las convenciones sociales; se pueden volver apáticos, con una pobre capacidad de juicio. Finalmente aparecen deficiencias cognitivas; falla la memoria a corto plazo y los enfermos van presentando una dificultad creciente para recordar sucesos del pasado lejano. El pensamiento se vuelve concreto. Si se sigue bebiendo, la demencia puede hacerse profunda. A veces, se observan signos «corticales» menores como apraxia, agnosia y afasia; sin embargo, éstos no son una parte prominente del cuadro clínico.

Los estudios de imagen con TC o RM demuestran por lo general tanto atrofia cortical como dilatación ventricular.

CURSO CLÍNICO

Si persiste el consumo de alcohol, el curso es hacia una progresión incesante. Estos pacientes son mucho más propensos a sufrir delirium tremens. Con la abstinencia se puede producir alguna mejoría en la función cognitiva; sin embargo, se mantienen déficit permanentes.

COMPLICACIONES

Entre las complicaciones se cuentan las comentadas en el capítulo dedicado a la demencia. Además, al tener limitaciones cognitivas, estos pacientes son mucho menos capaces de participar en esfuerzos de rehabilitación como los de Alcohólicos Anónimos.

ETIOLOGÍA

Esta demencia se puede producir con independencia del estado nutricional del paciente. Así, aunque la deficiencia de tiamina puede desempeñar un papel en ella, con toda probabilidad el alcohol posee en sí mismo un efecto tóxico directo sobre la corteza cerebral.

Los estudios de imagen mediante TC y RM, como se ha comentado antes, demuestran que existe atrofia cortical y dilatación ventricular. Es interesante comentar que con la abstinencia prolongada a menudo se ve una cierta resolución de estos cambios, lo que se correlaciona con una mejoría clínica asociada. La base de esta resolución no está clara: aunque puede deberse en parte a desplazamientos de fluidos, esto por

sí solo no explica por completo los cambios observados. Los estudios de autopsia han demostrado que existe pérdida de materia blanca cerebral y en algunos, aunque no en todos ellos, se ha identificado también una pérdida de neuronas corticales en la corteza prefrontal.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Dados los defectos cognitivos a veces persistentes que acompañan al síndrome de abstinencia alcohólica o al delirium tremens, debe evitarse en general el diagnóstico de demencia hasta que el paciente haya permanecido en abstinencia durante al menos 1 mes.

El diagnóstico diferencial de la demencia que se da en los alcohólicos es el mismo que se debe hacer en los casos de demencia en no alcohólicos, y se resume en el capítulo dedicado a este trastorno. Deben considerarse especialmente otras afecciones no infrecuentes en alcohólicos crónicos, entre ellas los hematomas subdurales, la degeneración hepatocerebral adquirida no wilsoniana y la pelagra. El síndrome de Korsakoff se distingue por la ausencia de una reducción generalizada del funcionamiento intelectual.

TRATAMIENTO

Son precisos una adecuada nutrición, suplementos vitamínicos, en especial de tiamina, y sobre todo la abstinencia. Si el paciente cumple con estas medidas, se verá alguna mejoría, que tiende a ocurrir en el primer semestre. Puede ser necesario el ingreso del enfermo hasta que éste haya recobrado una suficiente capacidad cognitiva como para participar en los esfuerzos rehabilitadores.

BIBLIOGRAFÍA

- Harper C. The neuropathology of alcohol-specific brain damage, or does alcohol damage the brain? *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 1998;57:101-110.
- Harper CG, Krill JJ, Holloway RL. Brain shrinkage in chronic alcoholics: a pathological study. *British Medical Journal* 1985;290:501-504.
- Jensen GB, Pakkenberg B. Do alcoholics drink their neurons away? *Lancet* 1993;342:1201-1204.
- Krill JJ, Halliday GM, Svodoba MD, et al. The cerebral cortex is damaged in chronic alcoholics. *Neuroscience* 1997;79:983-998.
- Lishman WA. Cerebral disorder in alcoholism: syndromes of impairment. *Brain* 1981;104:1-20.
- Mann K, Mundle G, Langle G, et al. The reversibility of alcoholic brain damage is not due to rehydration: a CT study. *Addiction* 1993;88:649-653.
- Nicolas JM, Estruch R, Salamero M, et al. Brain impairment in well-nourished alcoholics is related to ethanol intake. *Annals of Neurology* 1997;41:590-598.
- Pfefferbaum A, Sullivan EV, Mathalon DH, et al. Longitudinal changes in magnetic resonance imaging brain volumes in abstinent and relapsed alcoholics. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 1995;19:1177-1191.
- Pfefferbaum A, Sullivan EV, Rosenbloom MJ, et al. A controlled study of cortical gray matter and ventricular change in alcoholic men over a 5-year interval. *Archives of General Psychiatry* 1998;55:905-912.

Alucinosis alcohólica (trastorno psicótico con alucinaciones inducido por el alcohol, DSM-IV-TR #291.3)

La alucinosis alcohólica, también conocida como trastorno psicótico con alucinaciones inducido por el alcohol, se observa sólo en alcohólicos y únicamente tras una o más décadas de un gran consumo de alcohol. Las alucinaciones, en general auditivas, se ven a menudo acompañadas de ideas delirantes de referencia y de persecución y aparecen de forma relativamente súbita, persistiendo durante períodos variables de tiempo mucho después de haberse resuelto los síntomas de abstinencia y con independencia de si el paciente permanece en abstinencia.

Se trata de un trastorno infrecuente; es más común en hombres que en mujeres; sin embargo, esto puede reflejar meramente la relación de la incidencia del alcoholismo entre sexos.

INICIO

La mayoría de los pacientes se encuentran al final de la cuarta década de su vida o al principio de la quinta cuando comienzan los síntomas. Raras veces, en pacientes que desarrollaron su alcoholismo al principio de adolescencia, se puede ver el inicio del trastorno durante la veintena. El propio inicio suele ser abrupto, dándose a lo largo de 2 o 3 días. En muchos casos, los síntomas parecen tener su inicio en el transcurso de un episodio de abstinencia alcohólica o de delirium tremens, y persisten mucho tiempo después de finalizados los síntomas propios de la abstinencia.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las alucinaciones auditivas constituyen el principal síntoma de la alucinosis alcohólica. Éstas son a menudo muy vívidas y claras; el paciente no tiene ninguna duda de su realidad y no cree que el médico no las oiga. En su mayor parte son críticas, de desaprobación y con frecuencia persecutorias. Por lo general, se escucha más de una voz y curiosamente las voces hablan a menudo entre ellas acerca del paciente. A veces se puede observar cómo el enfermo se esfuerza por escuchar lo que dicen.

Lo que escuchan los pacientes es a menudo bastante angustiante o aterrador. Son acusados de asesinato; la comida va a ser envenenada; sus familiares están vendiendo todos sus bienes y los van a dejar en la miseria y en la calle.

Con frecuencia acompañan a las alucinaciones auditivas ideas delirantes de persecución y de referencia, que suelen ser congruentes con ellas. Los miembros de la familia hablan acerca del paciente; conspiran contra él para forzarle a firmar documentos, pero él sabe que en realidad se trata de confesiones hábilmente redactadas y se niega a firmarlos. La policía le persigue; esperan cualquier excusa para arrestarlo.

Estos pacientes se encuentran a menudo constreñidos y muy alerta. Tienden a estar irritables y quejumbrosos. Si se sienten muy amenazados, se pueden volver contra sus supuestos perseguidores.

En ocasiones se producen alucinaciones visuales, pero éstas son mucho menos llamativas que las auditivas.

Si el trastorno demuestra ser crónico, los síntomas a menudo sufren una transformación gradual a lo largo de muchos meses o un

año o incluso más. Aunque persisten las voces, no parecen preocupar demasiado al paciente. De forma similar, las ideas delirantes pierden su fuerza; se convierten en hechos cotidianos que despiertan poca preocupación. La irritada resistencia se debilita y puede verse reemplazada por complacencia, incluso a veces por cierto sentido del humor. Estos pacientes, si no son molestados, en general son capaces de mantener un trabajo y no parecen mostrar anomalías cuando se les observa de forma superficial.

CURSO CLÍNICO

El curso clínico de la alucinosis alcohólica está en gran parte en función del subsiguiente consumo de alcohol. Si tras la primera aparición de los síntomas el paciente permanece en abstinencia, en la mayoría de los casos se produce una remisión gradual en un plazo de entre 3 semanas y 6 meses o más. En caso de que el paciente vuelva a beber tras una remisión así, la probabilidad de que tenga lugar otro episodio es más alta y también estos episodios posteriores suelen durar más. Si continúa el consumo de alcohol, los episodios se hacen más largos hasta que al final los síntomas se vuelven crónicos. En estos casos, aun en abstinencia, dichos síntomas pueden perdurar de forma indefinida.

COMPLICACIONES

Se pueden producir actos violentos contra los supuestos perseguidores; la tendencia de estos pacientes a mostrarse quejumbrosos y poco colaboradores puede impedir el funcionamiento social o laboral.

ETIOLOGÍA

La alucinosis alcohólica no parece relacionada con la esquizofrenia; de hecho, la prevalencia de esta última entre los familiares de primer grado de los pacientes con alucinosis alcohólica no es mayor que la encontrada en controles. Aunque la etiología de este trastorno no está clara, parece que el riesgo de desarrollarlo aumenta en relación directa con la gravedad del alcoholismo del paciente y con la frecuencia con que se han producido episodios de abstinencia alcohólica y de delirium tremens. Teniendo esto en cuenta, algunos investigadores han propuesto que la alucinosis alcohólica es el producto de un foco de tipo epileptógeno que se ha producido en los lóbulos temporales durante las repetidas tormentas autonómicas propias de la abstinencia alcohólica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El delirium tremens y el síndrome de abstinencia alcohólica se distinguen por la presencia de signos y síntomas autonómicos, que no se encuentran en la alucinosis alcohólica. Además, los pacientes con delirium tremens se muestran confusos y olvidadizos, a diferencia de la claridad sensorial que se observa en la alucinosis alcohólica.

La esquizofrenia paranoide puede mostrar un cuadro clínico muy parecido al de la alucinosis alcohólica. El principal punto de diferencia consiste en si los síntomas comienzan o no antes de beber grandes cantidades. En los infrecuentes casos en que el alcoholismo se inicia en la adolescencia y las alucinaciones a principios de la veintena, se deben buscar cuidadosamente síntomas como pérdida de asociaciones, comportamiento inadecuado o manierismos, todos ellos ausentes en la alucinosis alcohólica.

TRATAMIENTO

La abstinencia es esencial si se espera la recuperación. Los antipsicóticos, utilizados de la misma manera que en el tratamiento de la esquizofrenia, son útiles para reducir los síntomas, y a menudo se precisan inyecciones de liberación retardada debido a la falta de cumplimiento del tratamiento. Si el paciente se mantiene libre de síntomas durante un período sustancial de tiempo, la dosis debe ser reducida y, si no aparecen más síntomas, se suspende el tratamiento para comprobar si se ha producido una remisión espontánea.

BIBLIOGRAFÍA

- Schuckitt MA. The history of psychotic symptoms in alcoholism. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1982;43:53-57.
- Schuckitt MA, Winokur G. Alcoholic hallucinosis and schizophrenia: a negative study. *The British Journal of Psychiatry* 1971;119:549-550.
- Soyka M. Psychopathological characteristics in alcohol hallucinosis and paranoid schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1990;81:255-259.
- Surawicz FG. Alcoholic hallucinosis: a missed diagnosis. Differential diagnosis and management. *Canadian Journal of Psychiatry* 1980;25:57-63.
- Tsuang JW, Irwin MR, Smith TL, et al. Characteristics of men with alcoholic hallucinosis. *Addiction* 1994;89:73-78.
- Victor M, Hope J. The phenomenon of auditory hallucinations in chronic alcoholism. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1958;126:451-458.

do una paranoia alcohólica típicamente aportarán detalles que van más allá de las fronteras de la credibilidad. Por ejemplo, aunque los vecinos entrometidos pueden fisgonear, rara vez se esconden en el ático esperando que el alcohólico vuelva a casa. Además, aunque los cónyuges puedan tener aventuras, es raro que escondan a sus amantes en el sótano.

El trastorno delirante, o paranoia, puede presentar un cuadro clínico similar al de la paranoia alcohólica. En este caso, sin embargo, las ideas delirantes parecen estar más sistematizadas y no existen antecedentes de alcoholismo.

La esquizofrenia paranoide se detecta por la naturaleza extraña de sus síntomas y por la relativa relevancia de las alucinaciones auditivas.

La alucinosis alcohólica se puede distinguir asimismo por la prominencia de las alucinaciones auditivas.

El trastorno de la personalidad paranoide se diferencia por la presencia de síntomas antes de que comience el alcoholismo y por la ausencia de ideas delirantes persistentes.

TRATAMIENTO

El tratamiento más eficaz es la abstinencia. En el capítulo dedicado al alcoholismo se analiza cómo conseguirla. Los antipsicóticos pueden tener cierta utilidad y como muchos pacientes no cumplen con el tratamiento por vía oral, debe considerarse el empleo de preparaciones con decanoato. Pueden ser precisos los ingresos forzosos para proteger a los demás del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Albers A, Mirza S, Mirza KAH, et al. Morbid jealousy in alcoholics. *The British Journal of Psychiatry* 1995;167:668-672.
- Kraepelin E. *Clinical Psychiatry*, ed 7, translated by Diefendorf AR, New York, 1981, Scholars Facsimiles and Reprints.
- Langfeldt G. The erotic jealous syndrome: a clinical study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1961;36(Suppl 151):7-36.
- Soyka M, Naber G, Volcker A. Prevalence of delusional jealousy in different psychiatric disorders. *The British Journal of Psychiatry* 1991;158:549-553.

- Hawley RJ, Kurtzke JF, Armbrustmacher VW, et al. The course of alcoholic-nutritional peripheral neuropathy. *Acta Neurologica Scandinavica* 1982;66:582-589.
- Koike H, Mori K, Misu K, et al. Painful alcoholic polyneuropathy with predominant small-fiber loss and normal thiamine status. *Neurology* 2001;56:1727-1732.
- Nishiyama K, Sakuta M. Mexilitene for painful alcoholic neuropathy. *Internal Medicine* 1995;34:577-579.
- Tredici G, Minazzi M. Alcoholic neuropathy. An electron-microscopic study. *Journal of the Neurological Sciences* 1975;25:333-346.
- Woelk H, Lehri S, Bitsch R, et al. Benfotiamine in treatment of alcoholic polyneuropathy: an 8-week randomized controlled study (BAP I Study). *Alcohol and Alcoholism* 1998;33:631-638.
- Wohrle JC, Spengos K, Steinke W, et al. Alcohol-related acute axonal polyneuropathy: a differential diagnosis of Guillain-Barre syndrome. *Archives of Neurology* 1998;55:1329-1334.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Una prueba de Romberg positiva sugiere la presencia de ataxia sensitiva, que se puede dar en la polineuropatía alcohólica.

Existe una multitud de entidades diversas que pueden producir ataxia de inicio subagudo o gradual, pero éstas se distinguen en general de la degeneración cerebelosa alcohólica por la presencia de características distintivas asociadas o por el hecho de que suelen ser inexorablemente progresivas. Pueden observarse inicios subagudos en la degeneración cerebelosa paraneoplásica, en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y en la enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker. En cuanto a los inicios graduales, se producen en los trastornos autosómicos dominantes en la ataxia espinocerebelosa (SCA) y atrofia dentadorrubropalidoluisiana (DRPLA), y en la variante olivo-ponto-cerebelosa de la atrofia de múltiples sistemas. Se debe considerar también una posible intoxicación por litio, la utilización crónica de fenitoína, el abuso crónico de inhalantes, el hipotiroidismo y los tumores de la fosa posterior. Desde un punto de vista práctico, todos los pacientes, además de a un seguimiento clínico estrecho, deben ser también sometidos a estudios de imagen mediante RM y a pruebas de función tiroidea.

TRATAMIENTO

Con la abstinencia y la reposición de tiamina se puede observar algo de mejoría a lo largo de los meses; sin embargo, son frecuentes los síntomas residuales significativos.

BIBLIOGRAFÍA

- Allsop J, Turner B. Cerebellar degeneration associated with chronic alcoholism. *Journal of the Neurological Sciences* 1966;3:238-258.
- Diener HC, Dichgans J, Bacher M, et al. Improvement of ataxia in alcoholic cerebellar atrophy through alcohol abstinence. *Journal of Neurology* 1984;231:258-262.
- Hillbom M, Muuronen A, Holm L, et al. The clinical versus radiological diagnosis of alcoholic cerebellar degeneration. *Journal of the Neurological Sciences* 1986;73:45-53.
- Karhunen PJ, Erkinjuntti T, Laippala P. Moderate alcohol consumption and loss of cerebellar Purkinje cells. *British Medical Journal* 1994;25: 1663-1667.
- Nicolas JM, Fernandez-Sola J, Robert J, et al. High ethanol intake and malnutrition in alcoholic cerebellar shrinkage. *Quarterly Journal of Medicine* 2000;93:449-456.
- Phillips SC, Harper CG, Kril J. A quantitative histological study of the cerebellar vermis in alcoholic patients. *Brain* 1987;110:301-314.
- Torvik A, Torp S. The prevalence of alcoholic cerebellar atrophy. A morphometric and histological study of an autopsy material. *Journal of the Neurological Sciences* 1986;75:43-51.

TRATAMIENTO

Son esenciales la abstinencia y una nutrición adecuada.

BIBLIOGRAFÍA

Estruch R, Sacanella E, Fernandez-Sola J, et al. Natural history of alcoholic myopathy: a 5-year study. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 1998;22:2023-2028.

Fernandez-Sola J, Estruch R, Grau JM, et al. The relation of alcoholic myopathy to cardiomyopathy. *Annals of Internal Medicine* 1994;120:529-536.

Martin F, Ward K, Slavin G, et al. Alcoholic skeletal myopathy, a clinical and pathological study. *Quarterly Journal of Medicine* 1985;55:233-251.

Pall HS, Williams AC, Heath DA, et al. Hypomagnesemia causing myopathy and hypocalcemia in an alcoholic. *Postgraduate Medical Journal* 1987;63:665-667.

Preedy VR, Adachi J, Ueno Y, et al. Alcoholic skeletal myopathy: definitions, features, contribution of neuropathy, impact and diagnosis. *European Journal of Neurology* 2001;8:677-687.

Rubenstein AE, Wainapel SF. Acute hypokalemic myopathy in alcoholism. A clinical entity. *Archives of Neurology* 1977;34:553-555.

Sacanella E, Fernandez-Sola J, Cofan M, et al. Chronic alcoholic myopathy: diagnostic clues and relationship with other ethanol-related diseases. *Quarterly Journal of Medicine* 1995;88:811-817.

ETIOLOGÍA

Es típico encontrar un antecedente de corrección rápida de una hiponatremia crónica, y se especula con que el desplazamiento resultante osmóticamente mediado de líquido intracelular a una localización extracelular puede ser especialmente dañino para la oligodendrogía, dando lugar a la muerte de estas células y a la consiguiente pérdida de vainas de mielina. Este escenario fue identificado por primera vez en alcohólicos y en pacientes con malnutrición crónica y aún hoy el alcoholismo constituye el terreno más fértil para el desarrollo de la mielínolisis pontina central. Otras situaciones clínicas en las que existe alto riesgo de desarrollo de este síndrome son el período posterior a un trasplante hepático, los vómitos o la diarrea prolongados, el SIADH (que puede ser secundario a fármacos como la carbamazepina, la oxcarbamazepina, los SSRI, etc.) y la polidipsia compulsiva.

En la anatomía patológica de los casos clásicos, se encuentra una zona de desmielinización en la base del puente que, en algunos casos, se puede extender dorsalmente hacia el techo del puente o superiormente hacia el mesencéfalo. Esta desmielinización es más intensa en la porción central y se expande de manera simétrica hacia la periferia. Sin embargo, en todos los casos existe un borde de materia blanca preservada entre la zona de desmielinización y la periferia del puente. Hay que destacar que no se produce respuesta inflamatoria y que a pesar de la masiva desmielinización, existe una relativa conservación de los propios axones.

Además de este cuadro anatomopatológico clásico, se observan también focos extrapontinos de desmielinización que afectan al centro semioval, al tálamo, al estriado y al cerebelo. En el estriado, la desmielinización se produce principalmente en el putamen, afectando a fibras que se originan en el caudado.

Aunque está claro que la corrección rápida de la hiponatremia es la culpable del trastorno en la mayoría de los pacientes, se han descrito casos recientes, sobre todo en pacientes quemados, en los que no existía al principio hiponatremia. En esos casos, parece que el daño previo es el desarrollo rápido de una situación hiperosmolar. Por tanto bien podría ser que la mielínolisis pontina central no estuviese estrechamente ligada desde el punto de vista etiológico a la hiponatremia y a su corrección rápida, sino que representase más bien el resultado final de los incrementos rápidos de la osmolaridad extracelular por cualquier mecanismo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los infartos en la zona de distribución de la arteria basilar pueden producir un cuadro similar, pero se distinguen en la clínica por su inicio súbito y, en la mayoría de los casos, por la asimetría de la parésia resultante; además, en las imágenes de RM la lesión en el infarto es también a menudo asimétrica y se extiende asimismo a la periferia del puente.

TRATAMIENTO

Dado que no existe ningún tratamiento, es necesaria la prevención. Como se comentó en el capítulo correspondiente, una hiponatremia de desarrollo lento suele ser bien tolerada. Concentraciones de sodio de 120 o 115 mEq/l no necesariamente precisan corrección con suero salino fisiológico y un diurético o con suero salino hipertónico. Por lo general es adecuada la restricción de líquidos. Si en esos casos se necesita la utilización de salino, debe administrarse con lentitud, como se describió en el capítulo dedicado a la hiponatremia, de forma que los niveles de sodio en suero se vayan corrigiendo a un ritmo no más rápido de 0,4 mEq/l/h.

BIBLIOGRAFÍA

- Adams RD, Victor M, Mancall TL. Central pontine myelinolysis: a hitherto undescribed disease occurring in alcoholics and malnourished patients. *Archives of Neurology and Psychiatry* 1959;81:154-172.
- Estoll CJ, Faris AA, Martinez AJ, et al. Central pontine myelinolysis after liver transplantation. *Neurology* 1989;39:493-498.
- Hadfield MG, Kubal WS. Extrapontine myelinolysis of the basal ganglia without central pontine myelinolysis. *Clinical Neuropathology* 1996;15:96-100.
- Karp BI, Laureno R. Pontine and extrapontine myelinolysis: a neurologic disorder following rapid correction of hyponatremia. *Medicine* 1993;72:359-373.
- Lampl C, Yazdi K. Central pontine myelinolysis. *European Neurology* 2002;47:3-10.
- McKee AC, Winkelman MD, Banker BQ. Central pontine myelinolysis in severely burned patients: relationship to serum hyperosmolality. *Neurology* 1988;38:1211-1217.
- Maraganore DM, Folger WN, Swanson JW, et al. Movement disorders as sequelae of central pontine myelinolysis: report of three cases. *Movement Disorders* 1992;7:142-148.
- Menger H, Jorg J. Outcome of central pontine and extrapontine myelinolysis (n=44). *Journal of Neurology* 1999;246:700-705.
- Seiser A, Schwarz S, Aichinger-Steiner MM, et al. Parkinsonism and dystonia in central pontine myelinolysis and extrapontine myelinolysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1998;65:119-121.
- Steller U, Koschorek F, Streng H. Cerebellar ataxia with recovery related to central pontine myelinolysis. *Journal of Neurology* 1988;235:379-381.
- Sterns RH, Riggs JE, Schochet SS. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *The New England Journal of Medicine* 1986;314:1535-1542.
- Sullivan AA, Chervin RD, Albin RL. Parkinsonism after correction of hyponatremia with radiological central pontine myelinolysis and changes in the basal ganglia. *Journal of Clinical Neuroscience* 2000;7:256-259.
- Yoshida Y, Akanuma J, Tochikubo S, et al. Slowly progressive dystonia following central pontine and extrapontine myelinolysis. *Internal Medicine* 2000;39:956-960.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los casos de inicio agudo se caracterizan por delirium o estupor, a menudo asociados a convulsiones y a varios signos focales (p. ej., hemiparesia, afasia o ataxia).

En los casos de inicio insidioso es característica una demencia lentamente progresiva con rasgos destacados de afectación del lóbulo frontal como apatía, desinhibición y reflejos primitivos (p. ej., reflejos de succión y de prensión); puede existir también disartria, así como varios signos focales, por ejemplo apraxia o agnosia. Hay que destacar que a menudo también se ven signos clásicos de «desconexión» callosa, como apraxia o agnosia del lado izquierdo.

En los casos de inicio agudo, las imágenes de RM pueden revelar un incremento de intensidad de la señal en las imágenes potenciadas en T2 a nivel del cuerpo calloso; en los pacientes que sobreviven a un inicio agudo y en los que presentan inicios insidiosos, la RM revela una zona de intensidad reducida de la señal en las imágenes potenciadas en T1 en la porción central del cuerpo calloso, que corresponde a las zonas de desmielinización que se describen más adelante.

CURSO CLÍNICO

Los pacientes con inicios agudos por lo general progresan hacia el coma y la muerte en días o semanas; los que tienen inicios insidiosos, si siguen bebiendo, experimentan un marcado declive a lo largo de seis u ocho años hacia el estupor, el coma y la muerte.

COMPLICACIONES

Los pacientes que sobreviven a un inicio agudo suelen quedar dementes y, al igual que los que sufren inicios insidiosos que progresan, a menudo han de ser ingresados en instituciones.

ETIOLOGÍA

En la porción central del cuerpo calloso se encuentra desmielinización con una relativa preservación axonal, que respeta las porciones ventral y dorsal y que se puede extender lateralmente, de forma simétrica, para afectar a las zonas adyacentes del centro semioval. Se puede observar también desmielinización en las comisuras anterior y posterior y en los pedúnculos cerebrales medios. En los casos graves, es posible que se produzca una necrosis quística.

La etiología de esta desmielinización no es conocida. Al principio se creía que existía una asociación con el consumo de vino tinto barato por parte de varones italianos, al cumplir la mayoría de los casos originales con esta descripción; sin embargo, hoy está claro que el síndrome se puede producir en alcohólicos que consumen whisky, cerveza o vino de otras variedades y que es posible también en pacientes no italianos. De hecho, existen casos infrecuentes, pero inducibles, en que este síndrome aparece en pacientes mal nutridos pero no alcohólicos. Es presumible que la desmielinización se produzca

de forma secundaria a una deficiencia de vitaminas de algún tipo o a alguno de los diversos desajustes metabólicos que se asocian a la malnutrición grave, y la asociación ocasional de la enfermedad de Marchiafava-Bignami con la encefalopatía de Wernicke, con la pelagra o con la mielinólisis pontina central refuerzan esta hipótesis.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los casos de inicio agudo pueden ser parecidos a los infartos en la zona de la arteria cerebral anterior; los de inicio insidioso, a un tumor del cuerpo calloso. En cada caso el diagnóstico puede basarse en los hallazgos de la RM. En conjunto, diagnosticar una enfermedad de Marchiafava-Bignami en vida es difícil. Sin duda esta afección debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial del delirium o de la demencia en pacientes alcohólicos.

TRATAMIENTO

La abstinencia, una nutrición adecuada y una apropiada reposición de tiamina y niacina son esenciales y, si se consiguen, pueden dar paso a la estabilización del cuadro clínico y, a lo largo de grandes períodos de tiempo, a una recuperación de grado variable.

BIBLIOGRAFÍA

- Baron R, Heuser K, Marioth G. Marchiafava-Bignami disease with recovery diagnosed by CT and MRI: demyelination affects several CNS structures. *Journal of Neurology* 1989;236:364-366.
- Caparros-Lefebvre D, Pruvo P, Josien B, et al. Marchiafava-Bignami disease: use of contrast media in CT and MRI. *Neuroradiology* 1994;36:509-511.
- Chang KH, Cha SH, Han MH, et al. Marchiafava-Bignami disease: serial changes in corpus callosum on MRI. *Neuroradiology* 1992;34:480-482.
- Helenius J, Tatlisumak T, Soinne L, et al. Marchiafava-Bignami disease: two cases with favorable outcome. *European Journal of Neurology* 2001;8:269-272.
- Ironside R, Bosanquet FD, McMenemy WH. Central demyelination of the corpus callosum (Marchiafava-Bignami disease): with report of a second case in Great Britain. *Brain* 1961;64:212-230.
- Kalckreuth W, Zimmerman P, Preilowski B, et al. Incomplete split-brain syndrome in a patient with chronic Marchiafava-Bignami disease. *Behavioural Brain Research* 1994;64:219-228.
- Koeppen AH, Barron KD. Marchiafava-Bignami disease. *Neurology* 1978;28:290-294.
- Leong AS. Marchiafava-Bignami disease in a non-alcoholic Indian male. *Pathology* 1979;11:241-249.
- Lhermitte F, Marteau R, Serdaru M, et al. Signs of interhemispheric disconnection in Marchiafava-Bignami disease. *Archives of Neurology* 1977;34:254-257.
- Rosa A, Demati M, Cartz L, et al. Marchiafava-Bignami disease, syndrome of interhemispheric disconnection, and right-handed agraphia in a left-hander. *Archives of Neurology* 1991;48:986-988.

La ambliopía por tabaco/alcohol es un trastorno infrecuente que suele observarse en pacientes con dependencia de la nicotina además de alcoholismo.

INICIO

La ambliopía por lo general se produce en pacientes de mediana edad tras un prolongado consumo excesivo de alcohol y tabaco. El inicio suele ser subagudo y producirse a lo largo de semanas, un mes o incluso más.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Típicamente existe una reducción indolora y bilateral de la agudeza visual, acompañada de escotomas centrales y de palidez temporal de las papilas ópticas.

CURSO CLÍNICO

En días o semanas, aún sin necesidad de abstinencia o cambios en los hábitos alimenticios, la visión acaba estabilizándose en un punto cercano a la ceguera completa.

COMPLICACIONES

Las complicaciones están directamente relacionadas con el grado de pérdida visual.

ETIOLOGÍA

Se observa desmielinización en los nervios ópticos, del quiasma y tractos que afectan fundamentalmente al haz maculopapilar.

La causa de la desmielinización no está clara del todo: se han citado tanto deficiencias nutricionales (en especial de vitaminas del grupo B) como un efecto tóxico del humo del tabaco.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

De las diversas posibles causas de pérdida indolora de la agudeza visual, la neuropatía óptica hereditaria de Leber es la que puede confundirse con mayor facilidad con la ambliopía por tabaco/alcohol, y puede diagnosticarse mediante pruebas genéticas.

La pérdida de visión en alcohólicos siempre suscita la pregunta de si existe intoxicación por metanol; sin embargo, en ésta la pérdida de visión suele ser de inicio brusco y por lo general más grave que la observada en la ambliopía por tabaco/alcohol, al progresar a menudo hacia la ceguera.

TRATAMIENTO

La reposición de vitaminas del grupo B, en especial de tiamina y vitamina B₁₂, puede dar paso a una mejoría parcial de la visión. Aunque se han visto casos con buena evolución en pacientes que siguen bebiendo y fumando, también está indicada la abstinencia, que puede producir una mayor mejoría.

BIBLIOGRAFÍA

- Cullom ME, Heher KL, Miller NR, et al. Leber's hereditary optic neuropathy masquerading as tobacco-alcohol amblyopia. *Archives of Ophthalmology* 1993;111:1482-1485.
- Jestico JV, O'Brien MD, Teoh R, et al. Whole blood cyanide levels in patients with tobacco amblyopia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1984;47:573-578.
- Krumsiek J, Kruger C, Patzold U. Tobacco-alcohol amblyopia: neuro-ophthalmological findings and clinical course. *Acta Neurologica Scandinavica* 1985;72:180-187.
- Rizzo JF, Lessell S. Tobacco amblyopia. *American Journal of Ophthalmology* 1994;117:817-819.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las características clínicas de la intoxicación por metanol siguen un curso más o menos bifásico. Al principio y antes de que el metanol pueda ser metabolizado a ácido fórmico en cantidades apreciables, se observa una euforia leve parecida a la producida por el etanol, con olor a alcohol en el aliento y, en algunos pacientes, con cefalea y náuseas. Sin embargo, cuando el ácido fórmico comienza a acumularse, aparece la intoxicación.

La toxicidad se caracteriza por delirium, inquietud, mareo, náuseas y dolor abdominal, que pueden ser graves, y por el desarrollo de alteraciones de la visión, que se atenúa y se nubla. En los casos de intoxicación más graves se pueden producir convulsiones, coma, depresión respiratoria y shock.

Los niveles de metanol se encuentran en general por encima de 30 mg/dl y existe acidosis metabólica con aumento del hiato aniónico creada por la presencia del ácido fórmico.

CURSO CLÍNICO

Si no reciben tratamiento, más o menos la tercera parte de los pacientes con intoxicación por metanol fallecen; los enfermos que sobreviven en general se recuperan en un plazo de uno a tres días, pero quedan típicamente con una de las siguientes complicaciones.

COMPLICACIONES

Los pacientes que sufren atenuación de la visión con la intoxicación pueden mejorar algo en una semana más o menos, pero suelen quedar con alteraciones significativas de la visión. Las intoxicaciones graves pueden dar paso también a demencia o parkinsonismo.

ETIOLOGÍA

Además de producir la acidosis metabólica, parece que el ácido fórmico es también directamente neurotóxico y se pueden observar hemorragias dispersas en el nervio óptico y en los putámenes y, en los casos más graves, en la materia cerebral blanca y gris, que afectan en especial a los lóbulos frontal y parietal.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se puede distinguir la intoxicación por etanol gracias a su inicio más rápido, a la relativa prominencia de la euforia y a la ausencia de pérdida visual.

Cuando se han ingerido tanto etanol como metanol, puede surgir un cuadro diagnóstico confuso, que es posible cuando se bebe alcohol desnaturalizado. Como se comentó antes, el etanol inhibe el metabolismo del metanol a ácido fórmico y así se puede retrasar de forma significativa el inicio de la intoxicación por metanol. Desde el punto de vista clínico, al principio se ve una tranquilizadora resolución de la intoxicación, pero a continuación tiene lugar un deterioro de la situación del paciente.

TRATAMIENTO

Si han transcurrido menos de 2 horas desde la ingestión, se debe realizar un lavado gástrico.

Al principio y a lo largo del tratamiento se deben vigilar el pH, los niveles de bicarbonato, el hiato aniónico y los niveles de metanol. Unos niveles de metanol por encima de 20 mg/dl se consideran en general tóxicos, y los que superan 50 mg/dl pueden resultar letales.

La pieza fundamental del tratamiento consiste en evitar el metabolismo del metanol a ácido fórmico. En el pasado, esto se llevaba a cabo administrando etanol, que, como se ha comentado antes, se une con mayor afinidad que el metanol a la alcoholdehidrogenasa. Sin embargo, existe una estrategia mejor que consiste en administrar fomepizol, un fármaco intravenoso recientemente aprobado que inhibe la alcoholdehidrogenasa. En caso de no disponer de fomepizol, se debe administrar por vía i.v. un bolo de 0,6 a 1,0 ml/kg de etanol al 100% diluido en dextrosa al 5% en una solución al 10%, seguido de una dosis de mantenimiento de unos 0,125 l/kg de etanol al 100% (diluido de una forma similar), con la dosis ajustada para mantener el BAL entre 100 y 150 mg/dl. En una situación así, es también fundamental la administración de tiamina por vía i.v. a dosis de 100 mg, en un intento de evitar que se precipite una encefalopatía de Wernicke. En situaciones desesperadas en que no son posibles los cuidados hospitalarios, se puede comenzar el tratamiento con alcohol por vía oral, administrando más o menos 100 ml de una bebida alcohólica al 50% pura, como el whisky, el vodka o la ginebra, combinados con otra bebida adecuada para la mezcla que consiga un sabor aceptable. Con independencia del método utilizado para retardar el metabolismo del metanol a ácido fórmico, debe continuarse con el tratamiento hasta que los niveles de metanol caigan por debajo de 10 mg/dl.

El ácido fólico acelera el metabolismo del ácido fórmico, por lo que se pueden administrar dosis de 50 mg por vía i.v. cada seis horas.

También se administra bicarbonato para reducir la acidosis, y pueden ser necesarias grandes cantidades.

En los casos en que no es posible controlar la producción de ácido fórmico y la consiguiente acidosis mediante los métodos citados antes, se puede emplear la hemodiálisis.

BIBLIOGRAFÍA

- Anderson CA, Rubinstein D, Filley CM, et al. MR enhancing brain lesions in methanol intoxication. *Journal of Computer Assisted Tomography* 1997;21:834-836.
- Anderson TJ, Shuaib A, Becker WJ. Methanol poisoning: factors associated with neurologic complications. *The Canadian Journal of Neurological Sciences* 1989;16:432-435.
- Brent J, McMartin K, Phillips S, et al. Fomepizole for the treatment of methanol poisoning. *The New England Journal of Medicine* 2001;344: 434-429.
- McCormick MJ, Mogabgab E, Adams SL. Methanol poisoning as a result of inhalational solvent abuse. *Annals of Emergency Medicine* 1990;19: 639-642.
- McLean DR, Jacobs H, Mielke BW. Methanol poisoning: a clinical and pathological study. *Annals of Neurology* 1980;8:161-167.
- Mittal BV, Desai AP, Khade KR. Methyl alcohol poisoning: an autopsy study of 28 cases. *Journal of Postgraduate Medicine* 1991;37: 9-13.
- Naraqui S, Dethlefs RF, Slobodniuk RA, et al. An outbreak of acute methyl alcohol intoxication. *The Australian and New Zealand Journal of Medicine* 1979;9:65-68.

El alcohol isopropílico, también conocido como isopropanol, se encuentra en las lociones para después del afeitado y para las manos, en los tónicos capilares y en el «alcohol de 90°». Entre los alcohólicos desesperados es conocido como *rubby-dubby* o «cielo azul», término este último que hace referencia al color del alcohol isopropílico que hay en los hospitales. En parte, el alcohol isopropílico es metabolizado en el hígado a través de la alcoholdehidrogenasa a acetona; en general su semivida es de unas 3 a 6 horas.

INICIO

La intoxicación comienza poco después de su ingestión.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La euforia que se observa en la intoxicación por alcohol isopropílico no es tan pronunciada como la que se ve con el etanol. Los pacientes presentan cefaleas, mareo, ataxia y aliento con olor a alcohol. Según el nivel de acetona en sangre, puede existir también un toque «afrutado» en el olor del aliento del paciente. Típicamente, el alcohol isopropílico también produce una gastritis grave, con náuseas, vómitos, hematemesis y melenas. Se pueden producir neumonías por aspiración.

En pacientes sin tolerancia, una dosis de 250 ml puede ser letal, pero en los alcohólicos que han desarrollado tolerancia dicha dosis letal puede ser mucho más alta. Se puede producir un coma, al igual que arritmias, hipotensión y depresión respiratoria, y es posible que sean fatales.

Existen acetonemia y acetonuria y el hiato aniónico se incrementa.

CURSO CLÍNICO

En los pacientes que logran sobrevivir, el coma desaparece típicamente en 12 horas, con una recuperación completa en 2 o 3 días.

COMPLICACIONES

Son similares a las descritas en el capítulo acerca de la intoxicación alcohólica.

ETIOLOGÍA

El mecanismo por el que el alcohol isopropílico produce intoxicación es desconocido.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La gastritis destacada y la presencia de acetonemia y acetonuria ayudan a distinguir la intoxicación por alcohol isopropílico de la que se debe a etanol o metanol.

Hay que sospechar que se ha producido ingestión de etilenglicol cuando exista un cuadro de intoxicación sin el característico olor a alcohol en el aliento.

TRATAMIENTO

Si se puede llevar a cabo en las primeras dos horas tras la ingestión, el lavado gástrico resulta útil. Es posible utilizar la hemodiálisis cuando fracasan las medidas de soporte o cuando el nivel de alcohol isopropílico supera los 400 mg/dl.

BIBLIOGRAFÍA

- Abramson S, Singh AK. Treatment of the alcohol intoxications: ethylene glycol, methanol and isopropanol. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2000;9:695-701.
- Freierich AW, Cinque TJ, Xanthaky G, et al. Hemodialysis for isopropanol poisoning. *The New England Journal of Medicine* 1967;277:699-700.
- Lacouture PG, Wason S, Abrams A, et al. Acute isopropyl alcohol intoxication. Diagnosis and management. *The American Journal of Medicine* 1983;75:680-686.
- Rich J, Scheife RT, Katz N, et al. Isopropyl alcohol intoxication. *Archives of Neurology* 1990;47:322-324.

residual. La cirrosis alcohólica parece ser el resultado de hepatitis alcohólicas crónicas o repetidas que se producen en los pacientes genéticamente predispuestos a desarrollar esta cirrosis. Aunque la cirrosis puede ser asintomática, la mayoría de los pacientes desarrollan síntomas, de los cuales los más graves son los secundarios a hipertensión portal y a la presencia de cortocircuitos portosistémicos. Son frecuentes la ascitis y las hemorragias por varices esofágicas; la tasa de mortalidad sobrepasa el 50% en aquellos pacientes que continúan bebiendo. Una de las complicaciones más temidas de la cirrosis o de las hepatitis graves es la encefalopatía hepática, que se describe en detalle en el capítulo correspondiente.

Se pueden producir pancreatitis en pacientes alcohólicos tras un consumo especialmente elevado de alcohol, que suelen presentarse con náuseas y vómitos de inicio agudo y con un dolor abdominal superior mantenido y grave que puede irradiar a la espalda. El nivel de amilasa se encuentra casi siempre elevado y el de lipasa con algo menos de frecuencia. Con los ataques recurrentes se puede producir insuficiencia pancreática, con diabetes y malabsorción.

Es posible que aparezca hipoglucemia por una combinación de alteración de la glucogénesis hepática inducida por el alcohol y de reducción de la ingesta oral como resultado de las náuseas o los vómitos. La hipoglucemia se comenta en detalle en el capítulo correspondiente; en general la que se observa en los alcohólicos no es lo suficientemente grave como para producir síntomas significativos. Sin embargo, si es necesario su tratamiento, se debe llevar a cabo primero una reposición de tiamina para evitar precipitar una encefalopatía de Wernicke.

Se puede producir cetoacidosis en los alcohólicos tras consumos especialmente elevados de alcohol. En estos casos se observan respiración de Kussmaul, náuseas, vómitos y confusión. El pH arterial se encuentra reducido y el exceso de ácido betahidroxibutírico y de ácido láctico aumentan el hiato aniónico. El nivel de glucosa puede encontrarse normal, bajo o elevado. Entre otras causas de acidosis con aumento del hiato aniónico se cuentan las siguientes: envenenamientos por metanol, etilenglicol, salicilatos o paraldehído; inanición; diabetes, y acidosis láctica secundaria a shock, sepsis y similares. La cetoacidosis alcohólica suele responder a medidas de soporte, como la administración de salino fisiológico y, si existe hipoglucemia, a la glucosa, siempre administrando primero tiamina.

Se puede producir hipomagnesemia secundaria a la reducción de la ingesta, a la mala absorción o a la deficiencia de vitamina D, como se describe con detalle en el capítulo correspondiente. El tiempo de protrombina puede encontrarse alargado en los alcohólicos, y son posibles las hemorragias. Esto puede deberse a una reducción de la

ingesta de vitamina K o a una pérdida de hepatocitos de tal extensión que, aun con el adecuado aporte de vitamina K, los factores de la coagulación dependientes de la misma no vuelven a sintetizarse en una cantidad adecuada. Si la administración intramuscular de 10 a 25 mg de vitamina K no corrige de forma significativa el tiempo de protrombina, la causa probable es una insuficiencia hepática.

En raras ocasiones puede verse la forma aguda encefalopática de la pelagra, como se describió en el capítulo correspondiente.

En los alcohólicos es posible la trombocitopenia, con hemorragias internas y tendencia a la aparición de hematomas. La administración de 1 a 2 mg diarios de ácido fólico puede ser de ayuda, pero es precisa la abstinencia para que se corrija este trastorno.

Resulta bastante frecuente en los alcohólicos la presencia de anemia megaloblástica, que puede estar causada por un efecto tóxico directo del propio alcohol sobre la médula ósea o por la deficiencia de folato o de B₁₂.

Las infecciones son especialmente frecuentes en los alcohólicos y pueden estar causadas por un deficiente funcionamiento de los leucocitos. Los alcohólicos se encuentran representados en exceso entre los adultos con meningitis. Las neumonías por aspiración son frecuentes en particular y pueden estar producidas por bacilos gramnegativos.

Es posible que tenga lugar una miocardiopatía dilatada, secundaria al efecto tóxico crónico del alcohol. Los pacientes presentan síntomas típicos de insuficiencia cardíaca congestiva; se puede producir muerte súbita secundaria a arritmias ventriculares. Pueden ser de ayuda los diuréticos y los vasodilatadores; no suele resultar útil la digoxina. Si siguen bebiendo, cerca de tres cuartas partes de estos pacientes fallecen en 3 años.

BIBLIOGRAFÍA

- Diamond I, Messing RO. Neurologic effects of alcoholism. *The Western Journal of Medicine* 1994;161:279-287.
- Lieber CS. Hepatic and other medical disorders of alcoholism: from pathogenesis to treatment. *Journal of Studies on Alcohol* 1998;59:9-25.
- Lieber CS. Medical disorders of alcoholism. *The New England Journal of Medicine* 1999;333:1058-1065.
- Rubino FA. Neurologic complications of alcoholism. *The Psychiatric Clinics of North America* 1992;15:359-372.
- Schenker S, Bay MK. Medical problems associated with alcoholism. *Advances in Internal Medicine* 1998;43:27-78.
- Smith JW. Medical manifestations of alcoholism in the elderly. *International Journal of Addiction* 1995;30:1749-1798.

Se consume de forma abusiva una variedad de distintas sustancias por sus efectos anabolizantes. Aunque a todas ellas se les denomina esteroides «anabolizantes», sería más correcto calificar a estos agentes como andrógenos con diversas combinaciones de acciones androgénicas y anabólicas. La testosterona es su prototipo, pero al ser sometida a un significativo efecto de «primer paso», no suele utilizarse por lo general. En lugar de ello, los deportistas suelen recurrir a preparaciones de testosterona esterificada de acción prolongada administradas por vía intramuscular o a compuestos 17-alfa alquilados, que al resistir el metabolismo hepático pueden tomarse por vía oral.

Estos agentes se toman típicamente a altas dosis, de entre 3 y 100 veces la dosis usada de forma terapéutica; en el cuadro de esta página se muestran los fármacos utilizados con frecuencia.

En países extranjeros se puede obtener un gran número de otros fármacos que son introducidos de contrabando en Estados Unidos. Entre ellos se encuentran la noretandrolona y el clostebol, ambos utilizados por vía parenteral, el undecanoato de testosterona, que se puede emplear por vía oral o intramuscular, y un gran número de fármacos orales, como la mesterolona, la oximesterona, la metenolona, la formebolona y una presentación oral de la noretandrolona. Los pacientes desesperados pueden a veces recurrir a presentaciones veterinarias, como la boldenona y la mibolerona.

Aunque la gran mayoría de los consumidores de esteroides anabolizantes son varones, un número creciente de deportistas femeninas están recurriendo también a su consumo, a pesar de la virilización que se produce de forma secundaria a su actividad androgénica.

INICIO

La mayoría de los pacientes comienzan a consumir esteroides a mediados o a finales de la adolescencia.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los esteroides se obtienen mediante prescripción o en el mercado negro. La mayoría de los usuarios los consumen «en un ciclo», tomando grandes dosis durante unos meses o más y dejando de tomarlos por unas semanas, para comenzar posteriormente un nuevo «ciclo». Durante el ciclo los pacientes pueden «apilar» las drogas y consumir dos o más a la vez; también pueden hacer que las dosis se dispongan de forma «piramidal», aumentándolas al principio y reduciéndolas de forma gradual cuando el ciclo se acerca a su final. Si el entrenamiento durante el ciclo es intenso, puede añadirse una cantidad significativa de masa muscular, en especial en el tórax y los hombros.

El consumo prolongado de altas dosis de esteroides anabolizantes puede provocar trastornos del comportamiento, generalmente con

características maníacas, en hasta una cuarta parte de los consumidores. Se pueden observar euforia e hipersexualidad; sin embargo, resultan más problemáticas la hostilidad y la irritabilidad, que a veces pueden ser muy pronunciadas y dan al paciente una cierta cualidad de rigidez. Es posible que sea llamativa la ideación de grandeza: los pacientes pueden verse a sí mismos como los más formidables, los más fuertes, los más «malos». Se puede producir un sentimiento de invulnerabilidad y algunos pacientes se vuelven temerarios. En algunos casos los consumidores abusivos de esteroides experimentan exaltación, pensamiento acelerado, aumento de su energía y disminución de las necesidades de sueño. Se pueden producir ideas delirantes, ya sean persecutorias o de grandeza, y es posible escuchar voces. En algunos casos tienen lugar comportamientos violentos, incluso casos de homicidio. Rara vez aparecen delirios de alucinaciones en ausencia de sintomatología maníaca.

En algunos pacientes se puede producir un síndrome de abstinencia tras el consumo prolongado. Éste se caracteriza por un estado de ánimo depresivo, fatiga, falta de interés, pérdida del apetito, insomnio y un profundo desagrado por la pérdida gradual de masa muscular que tiene lugar. Es posible la ideación suicida. Durante este período el deseo de reanudar el consumo puede ser en especial fuerte. Es interesante destacar, no obstante, que no se produce un «ansia» propiamente dicha por el fármaco o por los cambios afectivos que suceden a veces con su consumo. Más bien se desea volver a aumentar de nuevo la masa muscular. Estos síntomas depresivos remiten por sí solos en unas semanas o meses.

En las mujeres puede aparecer virilización. Inicialmente pueden desarrollarse acné, hirsutismo, voz grave e irregularidades menstruales. Con el tiempo, es posible la aparición de calvicie con un patrón de distribución masculino e hipertrofia del clítoris.

Los niños prepúberes que toman anabolizantes pueden mostrar al principio un aumento del crecimiento lineal; sin embargo, se produce un cierre prematuro de las epífisis y la talla final del adulto es a menudo menor de la esperable.

CURSO CLÍNICO

El abuso de los esteroides anabolizantes parece darse a largo plazo y puede durar años, una década o aún más.

COMPLICACIONES

El consumo a largo plazo de los compuestos 17-alfa alquilados está acompañado a menudo de algún grado de colestasis y se puede producir ictericia. En raras ocasiones es posible la aparición de una hepatitis peliósica y con frecuencia aún menor de un hepatoma.

Algunos pacientes que consumen preparados inyectables pueden compartir jeringuillas, con el consiguiente riesgo de infectarse con hepatitis o SIDA.

Con el consumo a largo plazo se puede producir una elevación de la presión arterial y una caída de las lipoproteínas de alta densidad. Se han descrito casos de ictus e infartos de miocardio, que pueden estar relacionados con estos cambios.

Las mujeres que consumen esteroides anabolizantes durante el embarazo, sobre todo en el primer trimestre, pueden dar a luz a niñas con rasgos de masculinidad.

Las complicaciones de la manía y la depresión son similares a las descritas en el capítulo dedicado al trastorno bipolar. Los comportamientos violentos pueden acabar en encarcelaciones.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los casos de síntomas maníacos o depresivos que tengan lugar en deportistas «musculosos» o en culturistas, aunque también pueden deberse, por supuesto, a un trastorno primario del estado de ánimo

Esteroides anabolizantes

PREPARACIONES INTRAMUSCULARES:	PREPARACIONES ORALES:
enantato de testosterona	metandienona
cipionato de testosterona	(metandrostenolona)
fenopropionato de testosterona	estanazol
decanoato de nandrolona	metiltestosterona
	nandrolona
	fluoximesterona
	oximetolona
	oxandrolona
	mesterolona
	danazol

como un trastorno bipolar o una depresión mayor, deben sugerir siempre un abuso de esteroides anabolizantes.

ETIOLOGÍA

En una pequeña minoría de los casos, el consumo recurrente de esteroides anabolizantes entre los culturistas puede ser una especie de «anorexia inversa». En este supuesto el paciente, aunque «musculoso», sigue teniendo miedo a estar delgado y débil y su temor le lleva a seguir consumiendo esteroides. Sin embargo, en la mayoría de los casos, aparte del deseo obvio de aumentar la masa muscular, no se ha identificado ninguna etiología específica.

TRATAMIENTO

Los síntomas maníacos o psicóticos pueden precisar la administración de antipsicóticos; el efecto de estabilizadores del estado de ánimo como el valproato o el litio sobre los síntomas maníacos no está claro. Los síntomas depresivos pueden requerir tratamiento con un antidepresivo y se han utilizado con éxito de forma anecdótica SSRI, como la fluoxetina. En algunos casos, puede ser precisa la hospitalización, pero no es necesario el tratamiento farmacológico prolongado, dada la naturaleza autolimitada de los síntomas anímicos.

El objetivo global del tratamiento es la abstinencia; se ha abogado por la utilidad de la psicoterapia para ayudar a los pacientes a aceptar una musculatura que no sea «perfecta»; sin embargo, no existen estudios controlados.

BIBLIOGRAFÍA

- Copeland J, Peters R, Dillon P. Anabolic-androgenic steroid use disorders among a sample of Australian competitive and recreational users. *Drug and Alcohol Dependence* 2000;60:91-96.
- Forbes GB, Porta CR, Herr BE, et al. Sequence of changes in body composition induced by testosterone and reversal of changes after drug is stopped. *The Journal of the American Medical Association* 1992;267:397-399.
- Gruber AJ, Pope HG. Psychiatric and medical effects of anabolic-androgenic steroid use in women. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2000;69:19-26.
- Malone DA, Dimeff RJ. The use of fluoxetine in depression associated with anabolic steroid withdrawal: a case series. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1992;53:130-132.
- Pope HG, Katz DL. Homicide and near-homicide by anabolic steroid users. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1990;51:28-31.
- Pope HG, Katz DL. Psychiatric and medical effects of anabolic-androgenic steroid use. A controlled study of 160 athletes. *Archives of General Psychiatry* 1994;51:375-382.
- Pope HG, Katz DL, Herman JI. Anorexia nervosa and "reverse anorexia" among 108 male bodybuilders. *Comprehensive Psychiatry* 1993;34:406-409.
- Su TP, Pagliaro M, Schmidt PJ, et al. Neuropsychiatric effects of anabolic steroids in male normal volunteers. *The Journal of the American Medical Association* 1993;269:2760-2764.

ESQUIZOFRENIA Y OTROS TRASTORNOS PSICÓTICOS

67 Esquizofrenia
(DSM-IV-TR #295.1-295.3, 295.90)

La esquizofrenia es una enfermedad crónica, más o menos incapacitante, que se caracteriza por alteraciones cognitivas, afectivas y del comportamiento, todas ellas con un aspecto extravagante. Las ideas delirantes, por lo general también extravagantes, y las alucinaciones, normalmente de tipo auditivo, también son típicas. Emil Kraepelin, un psiquiatra alemán de finales del siglo XIX y comienzos del XX acuñó el nombre original de esta enfermedad, «demencia precoz», cuya descripción continúa siendo una guía para los investigadores modernos.

La esquizofrenia es un trastorno relativamente frecuente, con una prevalencia de alrededor del 1%. Aunque la relación global entre sexos es casi equivalente, los varones tienden a presentar un inicio más precoz que las mujeres, un hallazgo justificado por la edad de inicio más tardía en las mujeres sin antecedentes familiares de la enfermedad.

INICIO

Aunque en la mayoría de los pacientes aparece en los últimos años de la adolescencia o durante el principio de la edad adulta, existe un amplio intervalo de edad de inicio, desde la infancia hasta, en algunos casos, la aparición de síntomas durante la sexta década de la vida.

Puede o no existir un pródromo antes del inicio real de los síntomas. En ocasiones, la «personalidad premórbida» parece completamente normal. Sin embargo, en otros pueden observarse peculiaridades durante años o incluso décadas antes del inicio. Cuando los pródromos comienzan en la infancia, la historia clínica puede mostrar introspección y aficiones peculiares. Cuando comenzaron más tarde, después de que se formase la personalidad del paciente, es posible que los miembros de su familia recuerden un período de tiempo en el que el paciente «cambió» y no volvió a ser «el mismo». Pueden abandonarse las aficiones y los hábitos previos y sustituirlos por cierto aislamiento e irritabilidad, o quizá cierta suspiencia.

El inicio de los síntomas per se puede ser agudo o insidioso. Los inicios agudos tienden a durar semanas o meses y pueden caracterizarse por confusión o, en algunos momentos, por síntomas depresivos. Los pacientes pueden reconocer que algo va mal y hacer intentos desesperados para ordenar de alguna manera esta experiencia de fragmentación vital. En cambio, en los casos con inicio insidioso es posible que el paciente no detecte ningún problema. Durante muchos meses o años, o más, pueden producirse cambios fugaces: susurros efímeros, insinuaciones sutiles o hechos extraños.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Aunque la presentación clínica de la esquizofrenia varía mucho de un paciente a otro, determinados signos y síntomas, aunque presentes en diferentes grados, lo están de forma constante, y comprenden *alucinaciones, ideas delirantes, lenguaje desorganizado y comportamiento catatónico o extravagante*. Con frecuencia se observan *síntomas «negativos»* (p. ej., el embotamiento afectivo), aunque en algunos casos son bastante leves. Por lo general, en función del conjunto de síntomas presentes, cada caso de esquizofrenia puede clasificarse en uno de los diferentes *subtipos*, a saber los subtipos *paranoide, catatónico, hebefrénico («desorganizado»)* y *simple*, aunque una gran proporción de pacientes no se ajusta con claridad a ningún subtipo y se caracteriza por tener una esquizofrenia «*indiferenciada*».

Las *alucinaciones* son muy habituales en la esquizofrenia. Los pacientes pueden oír cosas, con frecuencia voces, o ver cosas; también pueden producirse alucinaciones del gusto, del tacto y del olfato. Pero de todas éstas, la escucha de voces es la más característica de la esquizofrenia.

Las voces pueden provenir de cualquier lugar. Proceden del aire; Dios o los ángeles las envían; de la televisión o la radio, o el sistema eléctrico las genera. En las paredes o en los muebles pueden haber dispositivos especiales. En ocasiones están en la ropa o, con frecuencia, en determinadas partes del cuerpo. Proceden del intestino, del hígado, de «justo detrás de la oreja», ser masculinas o femeninas y el paciente puede o no ser capaz de reconocer la identidad del que habla. Es un hermano, o un padre o una madre fallecidos. Sin embargo, el paciente no suele reconocer las voces como pertenecientes a nadie; son de extraños. Pueden entenderse clara y fácilmente; en ocasiones son ensordecedoras y convincentes: «todo lo demás está anulado». En otros momentos pueden ser suaves, «sólo un murmullo», confuso y que disminuye de forma progresiva.

Lo que dicen las voces es muy variado: sin embargo, son frecuentes determinados temas. Pueden comentar lo que el paciente está haciendo o, con frecuencia, dos voces discuten entre sí sobre él. A menudo la voz es el eco o repite lo que el enfermo piensa. Los pensamientos son «audibles»; se «escuchan en voz alta»; son repetidos por la televisión.

En algunos momentos pueden escucharse «alucinaciones de mando», o voces que dicen al paciente lo que tiene que hacer. En ocasiones éstas son imperiosas e irresistibles; en otros momentos son suaves, «sólo sugerentes». A veces ordenan cosas inocuas: el paciente puede recibir la orden de afeitarse otra vez, mientras que en otras pueden ordenarle que se suicide o dañe a otros. Por lo general el enfermo puede ofrecer resistencia a las órdenes, aunque

no siempre. En ocasiones son muy convincentes, «tienen que ser obedecidas».

Los pacientes suelen oír sólo frases cortas, quizá palabras aisladas. Rara vez hablan durante un período de tiempo largo de forma coherente. Con frecuencia las voces torturan al paciente, que puede escuchar amenazas de muerte, acusaciones de pecados innombrables o el anuncio de que se está levantando el patíbulo.

Pocas veces las voces animan o consuelan a los pacientes. La voz de un ángel puede proclamar su divinidad; voces seductoras pueden murmurar su atracción; su nombre puede ser elogiado. Se reservan placeres indecibles para ellos. Es posible que los pacientes que escuchan estas voces tengan un semblante beatífico.

La mayoría de los pacientes considera las voces como un sonido real, como la voz de cualquier otra persona y contesta en voz alta o discute con ellas. Cuando son desagradables, el paciente puede intentar anularlas escuchando música o la televisión.

Además de voces, los pacientes también pueden oír sonidos, como un crujido o el traqueteo de cadenas. Escuchan pasos o golpes en la ventana. También pueden oír siseos o silbidos. En ocasiones oyen el sonido de campanas o de una explosión. El sonido del martillo significa que se están construyendo las horcas. Muy rara vez el paciente escucha música.

Las alucinaciones visuales, aunque frecuentes, representan una parte relativamente menos importante que las alucinaciones auditivas en el cuadro clínico de la esquizofrenia. Pueden estar mal formadas, ser confusas, verse sólo «por el rabillo del ojo». Sin embargo, pueden ser vívidas y muy realistas. Personas extrañas caminan por las salas; el demonio, de rojo intenso, aparece delante del paciente; las cabezas flotan en el aire. Aparecen reptiles en el baño; en la comida se arrastran las cosas; miles de insectos aparecen en la ropa de cama. La silla eléctrica está lista; los torturadores se aproximan; se ve un coro de amables ángeles.

Las alucinaciones del olfato y el gusto, aunque no son frecuentes, pueden resultar especialmente convincentes para el paciente. Huele a gas venenoso; parece que procede de los conductos de la calefacción. El paciente huele a carne putrefacta, por tanto los cuerpos deben estar enterrados cerca. En ocasiones se detectan perfumes indescriptiblemente agradables, la seducción parece estar al alcance de la mano.

En la lengua, «desde ningún lugar», pueden aparecer sabores, con frecuencia insoportables y amargos. Sin embargo, a menudo se detecta algo en la comida o la bebida; algo salobre, un sabor medicinal o venenoso. Los pacientes pueden rechazar cualquier alimento o bebida y manifestar que ya han tomado suficiente veneno.

Las alucinaciones táctiles, también conocidas como hápticas, son relativamente frecuentes. Algo se arrastra sobre ellos; sienten pinchazos desde atrás. Por la noche se sienten todo tipo de cosas. Se vierten líquidos por su cuerpo; se sienten caricias, como si hubiera labios por todo el cuerpo. Pueden tenerse sensaciones eléctricas en cualquier momento. En ocasiones, los pacientes sienten cosas en el interior de su cuerpo. Su intestino se seca; los ovarios estallan; el cerebro se comprime.

Las *ideas delirantes* son casi universales en la esquizofrenia. Su contenido es extremadamente variado: los pacientes pueden sentirse perseguidos; pueden tener ideas grandiosas; pueden referirse y pertenecer a ellos todo tipo de cosas; los pensamientos se retransmiten, se extraen o insertan en ellos; pueden sentirse influidos y controlados por fuerzas externas; pueden producirse acontecimientos extraños, repugnantes. En ocasiones, estas creencias se instauran en el paciente de forma progresiva, al principio sólo son ideas vagas, sospechas y con el tiempo se produce el convencimiento. Otras veces puede producirse un esclarecimiento súbito; todo puede estar muy claro de forma inmediata. En ocasiones los pacientes pueden tener dudas persistentes sobre la veracidad de estas creencias, aunque para la mayoría son tan evidentes en sí mismas como cualquier otra creencia. A veces, los pacientes pueden discutir con aquellos que no

están de acuerdo, aunque la mayor parte de los afectados no trata de convencer a su interlocutor. Con mayor frecuencia las ideas delirantes están mal coordinadas entre sí; suelen ser contradictorias y estar mal elaboradas. Sin embargo, en ocasiones pueden sistematizarse, especialmente en el caso del subtipo paranoide.

Las ideas delirantes de persecución son particularmente frecuentes. Existe una conspiración contra el paciente; el FBI ha coordinado sus esfuerzos con la policía local. Agentes de paisano le siguen. En ocasiones la vigilancia es encubierta. Se utilizan satélites. Se han colocado dispositivos de escucha en las paredes; el teléfono está intervenido. Le persiguen coches; los faros emiten destellos para indicar que la captura es inminente. La comida está envenenada. Por la noche se aplican corrientes eléctricas a su cuerpo durante el sueño; manipulan sus órganos internos de una forma horrible. Se preparan torturas; no es posible escapar. En ocasiones, los pacientes pueden soportar su persecución de forma estoica, mientras en otros casos luchan contra ella. Para el enfermo, este asalto sin provocación puede ser una defensa justificable. Otros pacientes intentan huir de sus perseguidores y se mudan a otro estado. Durante un tiempo se sienten menos inseguros, pero al final ven signos de que les han encontrado y la persecución comienza de nuevo. Algunos pacientes intentan protegerse a sí mismos contra las influencias nocivas blindándose en sus apartamentos. Un paciente que creía que sus perseguidores enviaban descargas eléctricas a través del techo por la noche empapeló el techo por completo con papel de aluminio y durante un tiempo se sintió protegido.

Las ideas delirantes de grandeza también son habituales y a menudo aparecen junto con las de persecución. Los pacientes son atacados por enemigos celosos que buscan destronarles. Deben exaltarles; el ángel del Señor les ha visitado. Se les ocultan en secreto millones de dólares. Acuden a Washington; el Presidente les ha pedido consejo. Con frecuencia la mayoría de los pacientes no actúa conforme a sus ideas delirantes, más bien parecen contentos de sentirse aliviados y mantenidos por ellos. Por supuesto, existen excepciones. Un paciente publicó un plan para la felicidad mundial en un anuncio de prensa de toda una página; otro envió una carta con consejos al Secretario de Estado.

Las ideas delirantes de referencia están íntimamente ligadas a las de persecución o de grandeza. En ellas, los pacientes creen que los sucesos o los encuentros, que por otra parte son casuales, tienen un significado especial para ellos. Lo que se ha realizado se refiere a ellos; les atañe. El camarero deja un pequeño resto de comida en la mesa; es una ofensa intencionada para el paciente. Las farolas se encienden; es un signo de que los perseguidores se acercan para el ataque final. El locutor de noticias de la televisión habla en clave; las canciones de la radio tienen un significado especial para el paciente. Ya no existen más coincidencias en la vida, ni sucesos accidentales. El paciente con ideas delirantes de grandeza exalta los hechos de la creación; para el perseguido, caminar por la calle puede provocar una cohibición terrible. Todo tiene un significado.

Algunos pacientes pueden desarrollar algunas creencias especialmente extravagantes sobre el pensamiento en sí mismo, que se conocen como retransmisión, sustracción e inserción del mismo. En la retransmisión de los pensamientos el paciente siente que éstos se retransmiten desde sus cabezas, como si fuera por electricidad. «Es como la retransmisión por la radio», explicaba un paciente. Después estos pensamientos pueden tomarlos otros. Algunos pacientes lo comparan con la telepatía, ya que sienten que pueden recibir los pensamientos de otros. «Se está leyendo la mente», comentó un enfermo. En ocasiones, la televisión les puede retransmitir de nuevo sus pensamientos. En la sustracción del pensamiento éstos salen del paciente. La mente se queda en blanco. «Ya no existen más pensamientos», se quejó un paciente. Pueden utilizarse dispositivos magnéticos; los pensamientos nunca se devuelven. Los pacientes que lo experimentan pueden, si están hablando de sus pensamientos, desarrollar de forma concomitante el síntoma de «bloqueo del pensa-

miento», en el que en medio del discurso los pacientes dejan de hablar de forma brusca, porque de pronto se encuentran sin pensamientos que expresar. En la inserción del pensamiento se produce un fenómeno opuesto al de la sustracción, en el que los pacientes experimentan la inserción de pensamientos ajenos en su mente colocados allí por agentes externos. Los pensamientos se transmiten hacia ellos por vía eléctrica; es posible que sientan un hormigueo al entrar en su cerebro. No pueden librarse de ellos.

Ligados a los anteriores tres tipos de ideas delirantes se encuentran las conocidas como de influencia o de control. Los pacientes experimentan que sus pensamientos, sus emociones o sus acciones están controlados directamente por una fuerza o un agente externos. Están hechos para experimentar o hacer estas cosas; son como robots o autómatas, sin ninguna independencia de voluntad. La influencia puede proceder de la torre de transmisión de la televisión; se les hechiza; un ordenador gigante ha incluido sus trabajos en ellos. Ya no son ellos mismos.

Pueden presentarse otras ideas delirantes. De hecho los pacientes pueden mantener cualquier creencia imaginable, no importa lo fantástica que sea. Los ángeles viven en la nariz del paciente; se vierte azufre sobre su cuerpo durante el sueño; los padres se han levantado de sus tumbas; todos los líquidos del cuerpo se han evaporado. Otra idea delirante es la de los dobles o sosias, también conocido como «fenómeno de Capgras» o idea delirante de impostores. En este caso el paciente cree que alguien, o algo, ha ocupado el cuerpo de otro. Aunque el cuerpo parece el mismo, la voz lo es y, en realidad, a todos los efectos, es la misma persona, el paciente sabe que sin duda es un impostor. El enfermo puede apreciar signos sutiles de ello en otros sitios; es parte de la conspiración. Ya no pueden confiar más en los sentidos; deben poner en duda las apariencias. Los dobles pueden presentarse en el cónyuge o los hijos; nadie es inmune a ellos. El paciente debe estar alerta en todo momento.

El *lenguaje desorganizado* es el siguiente síntoma que se debe considerar. En este caso no es tan preocupante el contenido del discurso del paciente, como en las ideas delirantes, sino más bien la forma de expresarlo. Este «trastorno formal del pensamiento» se suele caracterizar por la «pérdida de asociaciones»; con menos frecuencia se denomina incoherencia o «descarrilamiento». El discurso del paciente se convierte en ilógico; se yuxtaponen ideas sin conexión concebible. Un miembro de su familia puede decir que el lenguaje del paciente «no tiene sentido». En los casos extremos, la pérdida de asociaciones puede presentarse como una verdadera «ensalada de palabras». Un ejemplo de esto es el siguiente: se pidió a un paciente que describiera las actividades del día anterior; en parte, el enfermo contestó «El sol monta sobre el ratón doctor. Por la mañana, si quieres. ¡Veinticinco dólares es mucho dinero! Caras y ojos grandes. Olores horribles. Una rata en el cubo. ¿Puede haber oscuridad? ¡Oh, si tú supieras!» Aquí se pierde cualquier conexión interna entre las distintas ideas y conceptos; es como si aparecieran al azar. O para verlo de otro modo, los pensamientos no tienen un «objetivo»; ya no confluyen para alcanzar un propósito común. Si se presiona a los pacientes para que expliquen lo que quieren decir, éstos son incapaces de ofrecer una respuesta satisfactoria. Es posible que respondan a la pregunta, aunque sólo con otra afirmación incoherente. Asimismo, resulta interesante el hecho de que estos pacientes parecen estar poco preocupados sobre su incoherencia. Parecen obviarlos y hacen escaso o ningún esfuerzo para aclarar lo que dicen.

La pérdida de asociaciones está relacionada con los neologismos. Éstos son palabras que aparecen en el transcurso normal del discurso del paciente y que éste trata como una parte integral del mismo, pero que no significan para el oyente más que una lengua muerta extranjera. Sin embargo, para el enfermo tienen mucho más significado e importancia que cualquier otra palabra, aunque éste es privado e inaccesible para el oyente. Cuando se le ofreció una taza de café a un paciente, la respuesta fue, «Sí, doctor, gracias. Con bufkuf.» Cuando se

le preguntó el significado de «bufkuf», el paciente respondió «Oh, ya sabes,» y no hizo más esfuerzo para definirlo o explicarlo.

Los *síntomas catatónicos* comprenden el negativismo, determinadas alteraciones especiales de la actividad voluntaria conocidas como catalepsia, postura catatónica, estereotipias y ecolalia o ecopraxia.

El negativismo se caracteriza por una oposición terca, automática, casi instintiva a cualquier conjunto de acción sugerido, solicitado o sólo esperado. En algunos casos es pasivo: si se coloca la comida delante de los pacientes, no la comen; si se les prepara la ropa, no se visten; si se les hace una pregunta, no contestan, y fruncen el ceño de forma rara. En los casos más extremos el negativismo se convierte en activo, y los pacientes pueden hacer exactamente lo contrario de lo que se espera: si se les indica su habitación, pueden entrar en otra; si se les pide que abran la boca, pueden cerrarla con firmeza; si se les pide que salgan de una habitación en llamas, pueden volver a entrar. Dicho negativismo activo no parece planificado ni hecho a propósito; más bien parece instintivo, como si los pacientes no tuvieran ninguna elección excepto hacer lo contrario. Cabe destacar que en algunos pacientes puede verse el opuesto exacto del negativismo en el síntoma conocido como «obediencia automática». En este caso, los pacientes hacen todo lo que se les dice, al margen de lo que sea. En el siglo XIX, una forma de probar este síntoma era pedir a un enfermo que sacara la lengua para pincharla con una aguja. Los pacientes sacarían la lengua y no se echarían atrás cuando se les pinchara con la aguja.

La catalepsia, denominada flexibilidad cética, se caracteriza por un estado de tensión muscular continua y de lo más inusual. Si se intenta doblar el brazo del paciente, es como si se estuviera doblando un fragmento de un cable grueso de metal, como el cable de soldar. Siempre existe una resistencia definida, aunque no lo bastante grande como para impedir el movimiento. La cuestión importante aquí es que, al igual que al doblar un cable, el paciente mantiene la posición en la que el brazo, o en su caso, el cuerpo, se ha colocado. Esto ocurre con independencia de si se instruye al enfermo para que mantenga la posición o no. De este modo pueden mantenerse posiciones de lo más incómodas, grotescas y extenuantes durante horas. Este síntoma, que rara vez se ve en la actualidad, fue frecuente antes del uso de los fármacos antipsicóticos a mediados del siglo XX. Las salas traseras de los hospitales estatales albergaban muchos pacientes catatónicos que mantenían su cuerpo en posiciones durante todo el turno de enfermería, día tras día.

Se dice que existe postura catatónica cuando el paciente, por un motivo no aparente, adopta y mantiene una postura extravagante. Puede mantener los brazos retorcidos hacia un lado; otro puede inclinar la cintura.

Las estereotipias comprenden comportamientos extravagantes, repetitivos. Un paciente puede caminar hacia delante y hacia atrás por la misma línea durante horas; otro puede vestirse y desvestirse de forma repetida. Otros pueden abordar a una persona continuamente haciendo cada vez la misma pregunta. Pueden doblar y desdoblar el mismo fragmento de papel hasta que se desintegre. La mayoría de los pacientes no puede dar un motivo de su actividad sin sentido. Cuando se le preguntó, un paciente contestó «debe ser así».

La ecolalia y la ecopraxia se producen cuando el comportamiento del paciente imita el de otra persona, y es importante cuando esto ocurre de forma automática, en ausencia de cualquier petición. Si se le formula una pregunta, el paciente ecolálico simplemente la repetirá, en ocasiones una y otra vez. El paciente con ecopraxia puede imitar con torpeza los gestos y la postura del entrevistador y, como en la ecolalia, puede continuar haciéndolo mucho después de que la otra persona se haya marchado, como si algo le impulsara de forma incontrolable a mantener la misma actividad. Es como si se hubiera perdido la capacidad de desear algo con independencia del ambiente, y, por tanto, el paciente está esclavizado por una imitación de todo lo que está al alcance de la mano.

El *comportamiento extravagante* puede manifestarse como manierismos, afectos extraños o una desorganización y deterioro del comportamiento.

Los manierismos son caricaturas extravagantes o peculiares de los gestos, el lenguaje o el comportamiento. En los gestos manieristas, los pacientes pueden ofrecer su mano con los dedos abiertos en abanico o retorcidas de forma peculiar, contorsionada. En el lenguaje manierista, la cadencia, la modulación o el volumen son erráticos y sin modulación. Un paciente puede hablar con voz cantarina, otro en estilo telegráfico y otro con acento pomposo de sílabas al azar. El comportamiento global puede convertirse en manierista. Más que deambular, algunos pacientes pueden caminar de una forma extravagante, con las piernas en extensión.

El afecto extravagante parece representar una alteración de la conexión normal entre la emoción sentida y la expresión afectiva. Con frecuencia, la expresión facial parece teatral, de madera, o sujeta a una fuerza peculiar. Los pacientes pueden manifestar sentir alegría, pero la expresión facial de entusiasmo puede parecer frágil y poco consistente. Por el contrario los pacientes pueden manifestar dolor, y de hecho existen lágrimas, pero la emoción carece de profundidad, como si llevaran una máscara de dolor que puede desaparecer en cualquier momento. También puede existir un afecto inapropiado. Aquí la conexión entre las ideas del paciente y el afecto parece alterada por completo. A un paciente joven, muy entristecido en el funeral de su padre, se le vio riéndose disimuladamente; otro enfermo, mientras relataba las torturas infernales sufridas la noche anterior, sonreía de forma beatífica.

Otra forma muy importante de afecto extravagante es la risa sin causa aparente y sin alegría. Los pacientes pueden comenzar a reírse de forma extraña e irresistible sin motivo aparente. Aunque no parecen ni felices ni divertidos, la risa continúa. Algunos enfermos declaran que eran incapaces de no reírse, que la risa se producía con independencia de cómo se sintieran.

En la esquizofrenia el deterioro global del comportamiento es lo que suele hacer que estos pacientes «destaquen» en público. Estos enfermos descuidan su higiene y pueden omitir el baño y el lavado de la ropa; es posible que las uñas de las manos crezcan mucho. El vestido y la forma de arreglarse pueden volverse extravagantes. Con frecuencia llevan puestas varias capas de ropa, incluso en verano. El cabello o las prendas de vestir pueden estar adornados con fragmentos de cintas o telas; el maquillaje puede estar parchado. No es infrecuente que los pacientes paranoicos se afeiten la cabeza, lo que a menudo predice con fiabilidad una agudización próxima de la enfermedad, así como una forma de automutilación. Los pacientes pueden arrancarse las pestañas o hacerse cortes profundos en las piernas. Algunos parecen tener una analgesia completa: pueden enuclear el ojo o arrancarse fragmentos de tejido con los dientes e incluso, en casos extremos, puede producirse una autovisceración, «sólo para ver» qué aspecto tiene el intestino. Aunque con mayor frecuencia este extravagante comportamiento no parece estar dirigido hacia ningún propósito, en ocasiones el paciente ofrece un razonamiento. Un enfermo empapeló las paredes, el techo y el suelo con papel de aluminio «para evitar los rayos»; otro llevaba algodón en la oreja «para evitar las voces».

Los *síntomas negativos* comprenden el embotamiento afectivo, la alogia (también conocida como pobreza del lenguaje y el pensamiento) y la abulia.

El embotamiento afectivo, también conocido, cuando es menos grave, como «aplanamiento» de los afectos, se caracteriza por una expresión facial rígida y sin vida acompañada de una ausencia o disminución de todos los sentimientos. Esto es bastante diferente de un aspecto depresivo, en cuyo caso los pacientes parecen consumidos, abrumados; se siente que definitivamente hay algo en ellos. Sin embargo, en el embotamiento parece que los enfermos no tienen nada que expresar; simplemente están vacíos de emociones. Se muestran inmóviles, inflexibles y, en ocasiones, casi como si fueran máquinas.

La pobreza del lenguaje se produce cuando los pacientes, quizá incluso cuando hablan en cantidad normal, parece que «dicen» muy poco. Existe una escasez de contenido con significado en lo que dicen y el discurso con frecuencia se compone de patrones de frases y repeticiones. La pobreza del pensamiento se caracteriza por un empobrecimiento de gran alcance del pensamiento global del paciente. Éste puede quejarse de que «no tiene pensamientos», de que «la cabeza está vacía», de que no hay «movimiento». Según ellos «no les viene nada a la mente». Si se le presiona con preguntas el paciente puede proporcionar una respuesta escueta, para después no lograr decir nada más.

La abulia, definida por Kraepelin como «aniquilación de la voluntad», se dice que está presente cuando los pacientes han perdido la capacidad para realizar casi cualquier actividad dirigida a un objetivo. No pagan las facturas; no limpian la casa; no cambian ni dan de comer a los hijos. Esto no se debe a que los pacientes se sientan inhibidos, no tengan interés o estén cansados, sino más bien porque la capacidad para tener la voluntad de hacer algo es insuficiente.

Antes de abandonar este análisis de los signos y síntomas individuales de la esquizofrenia y proceder a analizar los subtipos, deberían mencionarse otros dos síntomas, ninguno de los cuales se ajusta con facilidad en las categorías ya empleadas, la ambivalencia y la «doble contabilidad».

La ambivalencia puede mantener a los pacientes incapaces para realizar casi cualquier actividad voluntaria. En este caso, los enfermos experimentan dos tipos opuestos de acciones al mismo tiempo y, debido a su incapacidad para decidir entre ellas, no hacen nada. Un paciente permaneció en el lavabo durante horas incapaz de decidir si afeitarse o utilizar el cepillo de dientes. Sin embargo, esta «parálisis de la voluntad» en ocasiones puede evitarse con facilidad si otra persona le proporciona las indicaciones. En este caso un cuidador sólo le dijo al paciente que se lavara los dientes y después colocó el cepillo de dientes en su mano. Inmediatamente y con especial presteza comenzó a cepillarse los dientes. Este tipo de ambivalencia de la esquizofrenia debe distinguirse de la indecisión que a veces se aprecia en la depresión y la ambivalencia «normal» que cualquiera puede experimentar. La incapacidad del paciente deprimido para decidir algo radica más en una ausencia de energía y de iniciativa; a diferencia del paciente con esquizofrenia, el deprimido no suele ser capaz de actuar cuando otros toman la decisión. En circunstancias normales, los deseos encontrados pueden hacer que el paciente no pueda decidir. Sin embargo, con el tiempo una persona normal toma una decisión porque la capacidad para hacerlo no está tan perdida; en la esquizofrenia, esta capacidad concreta ya no está presente.

La «doble contabilidad», un fenómeno identificado por primera vez por Bleuler, se refiere a la capacidad del paciente para, por así decirlo, vivir en dos mundos al mismo tiempo. Por una parte está el mundo de las voces, las visiones y las ideas delirantes, y por otra, muy coincidente con este mundo psicótico, está el mundo según lo perciben los demás. Para el paciente psicótico ambos mundos parecen muy reales. Por ejemplo, un enfermo puede escuchar una voz tan clara como la del médico y creer que es muy real, y al mismo tiempo reconocer que el médico no la oye. O el paciente con idea delirante de grandeza que cree totalmente que la coronación es inminente y aun así continúa trabajando como conserje y sigue viviendo en dos mundos, con un escaso o nulo conflicto entre ellos. En ocasiones una variante de la doble contabilidad, conocida como «doble orientación» o «desorientación delirante» puede confundir al entrevistador y hacerle creer que el paciente está desorientado. Por ejemplo, un paciente con idea delirante de grandeza creyó que era John F. Kennedy, y cuando se le preguntó qué año era contestó 1962. Sin embargo, más tarde, al completar un formulario escribió el año correcto.

Los *subtipos* de esquizofrenia se caracterizan por conjuntos especiales de síntomas y entre ellos se incluyen los siguientes: paranoide, catatónico, hebefrénico (o «desorganizado») y simple (que también

se ha denominado «trastorno simple con deterioro»). Los pacientes cuya enfermedad no pertenece a ninguno de estos subtipos se dice que son del subtipo «indiferenciado». El diagnóstico del subtipo no sólo tiene interés académico, ya que, según se expone en el apartado dedicado al curso clínico, cada uno de ellos puede tener un pronóstico diferente. Además, conocer el subtipo permite predecir con mayor confianza cómo reaccionará un paciente determinado en cualquier situación específica.

La *esquizofrenia paranoide*, que tiende a tener un inicio más tardío que los otros subtipos, se caracteriza al principio por alucinaciones e ideas delirantes. Otros síntomas, como la pérdida de asociaciones, el comportamiento extravagante o el afecto aplanado o inapropiado no están o son relativamente menores. Las alucinaciones suelen ser auditivas y por lo general hostiles o amenazadoras. Las ideas delirantes son generalmente persecutorias y referenciales. Las voces pueden alertar a los pacientes de que sus supervisores confabulan contra ellos. Comienzan a sospechar que sus compañeros hablan sobre ellos a sus espaldas y se rien en voz baja cuando pasan. Los titulares de los periódicos se refieren a ellos; la CIA está implicada; las raciones de comida en la cafetería de la fábrica están envenenadas en secreto, y los pacientes pueden rechazar la comida del trabajo. En ocasiones, estos enfermos piden ayuda a la policía, o pueden sufrir estos insultos en estricto silencio. Su actitud se convierte en una ira y una sospecha contenidas e intensas. A veces se mudan para escapar de sus perseguidores, pero al final les encuentran. En algunos casos se rebelan contra sus supuestos atacantes y pueden producirse enfrentamientos violentos.

En la esquizofrenia paranoide, más que en los otros subtipos, las ideas delirantes pueden ser algo sistematizadas, incluso plausibles. Sin embargo, en la mayoría de los casos aparecen inconsistencias que no afectan a los pacientes. Con frecuencia, junto con las ideas delirantes de persecución, también pueden existir algunas ideas delirantes de grandeza. Los pacientes se creen perseguidos por un motivo no trivial; los otros saben ahora que el paciente ha adquirido un interés de control de la empresa. Rara vez las ideas delirantes de grandeza son más importantes que las de persecución y dominan el cuadro clínico completo. Una paciente puede creer que está ungida por aceite sagrado; las trompetas resuenan para anunciarla como profeta. Tiene un mensaje que salvará el mundo y comienza a difundirlo.

La *esquizofrenia catatónica* se manifiesta de una de estas dos formas: catatonía estuporosa o catatonía agitada. En la forma estuporosa se aprecian combinaciones variables de inmovilidad, negativismo, mutismo, posturas catatónicas y flexibilidad cérica. Un paciente se hizo un ovillo rígido y estuvo en la cama, sin hablar, durante días, sin moverse para defecar ni para orinar, hasta que fue necesario sondarle. La saliva goteaba desde la boca y no masticaba, la comida permanecía en la cavidad oral y existía peligro de aspiración. Otro paciente permaneció rezando en un rincón, musitando con suavidad. Existía cierta flexibilidad cérica y su brazo podía, por un tiempo, permanecer en cualquier posición en la que se colocaba, para, al final, volver poco a poco a la posición de oración.

En la forma agitada de catatonía puede apreciarse una actividad sin objetivo, sin sentido, frenética, múltiples estereotipias y, en algunos momentos, una impulsividad extrema. Los pacientes pueden gritar, aullar, golpear lateralmente de forma repetida, saltar, brincar o moverse de un lado a otro. Un paciente saltó y atacó a un espectador sin motivo, después volvió inmediatamente a un rincón y caminó sin descanso sin moverse del sitio, carraspeando muy alto. Con frecuencia el discurso es muy estereotipado y extravagante. Los pacientes pueden gritar, declamar, predicar y pontificar de forma incoherente. Las palabras y las frases pueden repetirse cientos de veces. Es típico que, a pesar de su extrema actividad, estos pacientes sigan siendo retraídos en su mayor parte. Con frecuencia hacen un escaso o nulo esfuerzo por interactuar con los demás; mantienen su estimulación para sí mismos, quizá en un rincón, o quizá bajo una

cama. Rara vez puede presentarse la catatonía letal de Stauder, en la que debido a que la estimulación se mantiene durante días o semanas, se producen cambios vegetativos con hiperpirexia, seguidos de coma y shock cardiovascular.

Aunque puede que algunos pacientes con esquizofrenia catatónica manifiesten sólo una de estas dos formas, en la mayoría se alternan en el mismo enfermo. En algunos casos una forma puede durar días semanas o más, antes de pasar a la otra, mientras que en otros casos, puede producirse una oscilación rápida e impredecible de una forma a otra. Un paciente estuporoso de pronto, sin avisar, saltó de su cama, gritó de forma incoherente y caminó de forma agitada de una pared de la habitación a la otra. Después, en menos de una hora, el paciente cambió con rapidez de nuevo a la inmovilidad mutista.

La *esquizofrenia hebefrénica* tiende a aparecer antes que los otros subtipos y a desarrollarse de forma muy insidiosa. Aunque existen ideas delirantes y alucinaciones, éstas son relativamente menores, y el cuadro clínico está dominado por un comportamiento extravagante, pérdida de asociaciones y un afecto extravagante e inapropiado. En ocasiones el comportamiento global de estos pacientes parece una caricatura de la insensatez infantil. Pueden afanarse sin sentido primero con esto, después con aquello, por lo general sin un objetivo y con frecuencia acompañado de una risa tonta, frívola. En otros casos pueden mostrarse retraídos e inaccesibles. Las ideas delirantes, cuando aparecen, no son sistematizadas y a menudo son de naturaleza hipocóndrica. Algunos pueden mostrar una importante pérdida de asociaciones hasta el punto de una incoherencia fatua, casi estúpida.

La *esquizofrenia simple* tiene, quizá, la edad más precoz de inicio, con frecuencia aparece primero en la infancia y progresa de forma muy gradual e insidiosa durante muchos años. Las ideas delirantes, las alucinaciones y la pérdida de asociaciones son escasas y, de hecho, están ausentes en su mayor parte. En su lugar, el cuadro clínico está dominado por la aniquilación de la voluntad, el empobrecimiento del pensamiento y el aplanamiento del afecto. Gradualmente, con los años, estos pacientes se apartan de sus objetivos iniciales y con frecuencia se vuelven fríos y distantes con sus conocidos anteriores. Pueden parecer vagos, y algunos son acusados de perezosos. Sus días se ven alterados por escasos pensamientos, y pueden parecer bastante contentos con estar en la cama o con sentarse en una habitación oscura durante todo el día. A veces se observa algún comportamiento extravagante o ideas delirantes fragmentadas. Sin embargo, la mayoría de estos pacientes hacen poco por atraer la atención; algunos continúan viviendo con los padres ancianos; otros van de un albergue de mendigos a otro.

Se dice que existe una *esquizofrenia indiferenciada* cuando el cuadro clínico de cualquier caso individual no se ajusta bien a ninguno de los subtipos previos. No es un caso infrecuente, y también parece que en algunos casos el cuadro clínico, que al principio sí se «ajustaba» a una descripción de un subtipo, puede cambiar de modo gradual de tal forma que no se ajusta más a ninguna: esto parece que es más frecuente en los subtipos catatónico y hebefrénico que en la esquizofrenia paranoide o simple.

Antes de terminar este análisis de los subtipos es necesario realizar un breve análisis de otra propuesta de subdividir la esquizofrenia, la cual, según algunos, tiene un valor más predictivo y heurístico que la clasificación clásica ya expuesta. Se han propuesto dos subdivisiones: esquizofrenia «de buen pronóstico», «reactiva» o «tipo I» y esquizofrenia «de mal pronóstico», «procesal» o «tipo II». Las características contrastadas de ambas se indican en la tabla 67-1. Los síntomas «positivos» son las alucinaciones, las ideas delirantes y la desorganización del lenguaje, mientras que los síntomas «negativos» comprenden el aplanamiento del afecto, la pobreza del pensamiento y la abulia.

Aunque este esquema de «buen pronóstico/mal pronóstico» es útil, muchos pacientes no se ajustan claramente al tipo I o el tipo II sino más bien son una mezcla de las características de ambos. De hecho, todavía no está claro si esta tipología representa un avance sobre los sub-

■ **TABLA 67-1.** Esquizofrenia tipo I y tipo II

	Tipo I	Tipo II
Personalidad premórbida	Normal	Mala adaptación
Edad de inicio	Tardío, con frecuencia en la edad adulta	Precoz
Modo de inicio	Agudo	Gradual e insidioso
Síntomas asociados con el inicio	Confusión y depresión	Escasos
Tipo de síntomas	Positivos	Negativos
Ventriculomegalia en la TC	Ausente	Presente
Curso clínico	Más favorable	Desfavorable

tipos «clásicos» antiguos. Por ejemplo, podría argumentarse que el paciente tipo I tiene esquizofrenia paranoide y el tipo II tiene esquizofrenia simple. Es necesario realizar más investigaciones sobre este tema.

CURSO CLÍNICO

La esquizofrenia es una enfermedad crónica y, en la mayoría de los casos, sigue uno de dos patrones globales. En uno de ellos la evolución de los síntomas es fluctuante, mientras que en el otro existe una cronicidad más o menos estable.

El curso fluctuante está marcado por agudizaciones y remisiones parciales. El patrón de estos cambios suele ser bastante irregular, como la duración de las agudizaciones y las remisiones parciales, que varían entre semanas y meses, e incluso años. Algunos pacientes, durante los episodios de remisión parcial de los síntomas «positivos», pueden desarrollar un humor depresivo mantenido y omnipresente acompañado de los síntomas vegetativos típicos. Esta entidad, con frecuencia denominada «depresión pospsicótica», aumenta el riesgo de suicidio, por lo que es importante que no se confunda con los síntomas depresivos frecuentes, transitorios y aislados que se aprecian durante una agudización de los otros síntomas de la enfermedad.

En ocasiones, las agudizaciones se desencadenan por estresantes vitales; sin embargo, en otros casos simplemente ocurren. Entre los estresantes que pueden precipitar una agudización, es importante vivir en una familia con alta «emoción expresada». Los miembros de esta familia tienden a ser entrometidos, críticos y a sobreimplicarse, y es muy probable que los pacientes expuestos a estos ataques, incluso cuando se les proporciona un tratamiento médico óptimo, recaigan. Algunos pacientes experimentan esta evolución fluctuante durante toda su vida; sin embargo, en otros muchos casos después de 5 a 20 años, este patrón da lugar a uno de cronicidad estable.

La cronicidad estable apreciada en algunos pacientes en determinados casos puede aparecer una vez que se ha amortiguado el ataque inicial de los síntomas en la instauración de la enfermedad, y en otros, como por ejemplo aquéllos con esquizofrenia simple, puede apreciarse desde que ésta aparece. Durante largos períodos de tiempo, los pacientes con este curso clínico pueden mostrar una progresión muy lenta hasta que, por último, la enfermedad «les agota» y les deja en un estado deteriorado.

El diagnóstico del subtipo clásico puede permitir cierta predicción con respecto al curso clínico. Aquéllos con esquizofrenia paranoide o catatónica tienden a presentar un curso fluctuante, y de las dos parece que el pronóstico final es peor en el subtipo catatónico. Los subtipos hebefrénicos y simple tienden a seguir bien una cronicidad estable o que deteriora de forma progresiva, y de los dos, parece que es el subtipo simple el que con más frecuencia sufre el deterioro más importante.

Según se ha comentado antes también pueden hacerse predicciones con respecto al curso clínico mediante la subdivisión en tipo I y

tipo II, al seguir los casos de tipo I un curso clínico fluctuante y los de tipo II un deterioro más o menos crónico.

Antes de concluir este análisis sobre el curso clínico de la enfermedad, es necesario considerar si la esquizofrenia, en el curso natural de los acontecimientos y en ausencia de tratamiento antipsicótico, puede o no remitir por completo. Ciertamente, se han documentado remisiones de larga duración; de hecho, en muchos casos, los pacientes pueden parecer a simple vista que están recuperados, y si la definición de «recuperación» o «remisión» es lo bastante amplia, como en el caso de muchos estudios publicados, podría decirse que se produjo una remisión. Sin embargo, si se investiga de cerca por lo general se encuentran síntomas residuales persistentes en estos pacientes «recuperados», como alucinaciones fugaces, pensamientos extraños, manierismos o cierta pobreza del pensamiento. Por tanto, aunque se producen (rara vez) recuperaciones «sociales» en ausencia de tratamiento, es muy improbable que, en el curso natural de la enfermedad, exista algún caso de *restitutio ad integrum*.

COMPLICACIONES

Son frecuentes el fracaso escolar y económico; la mayoría de los pacientes son incapaces de mantener relaciones íntimas. Alrededor de la mitad intentan suicidarse y cerca del 10% lo consiguen. La mayoría de los suicidios tienen lugar pronto en el transcurso de la enfermedad; los síntomas depresivos, como los apreciados en la depresión pospsicótica, el sexo masculino y el desempleo aumentan el riesgo.

Una complicación no infrecuente, pero que a menudo se pasa por alto, es la hiponatremia. Algunos pacientes se convierten en «bebedores compulsivos de agua»; sin embargo, la hiponatremia parece no deberse sólo a la ingesta excesiva de agua, ya que parece que las células tubulares renales son hipersensibles a la ADH, lo que produce una osmolalidad urinaria menor que la máxima dilución en función del grado de hiponatremia. Los síntomas son los descritos en el capítulo sobre esta alteración.

ETIOLOGÍA

La TC y la RM han demostrado de forma concluyente que en la esquizofrenia existe una dilatación ventricular y una atrofia cortical; además también se ha observado una buena correlación entre el grado de atrofia de la porción posterior de la circunvolución temporal superior izquierda y la gravedad de las alucinaciones auditivas y la desorganización del lenguaje. En algunos estudios también se ha demostrado la existencia de atrofia del tálamo, aunque no de forma tan contundente. En la actualidad parece que el aumento de tamaño de los ganglios basales, observado en estudios previos, es un artefacto del tratamiento antipsicótico. Es interesante el hecho de que la dilatación ventricular y la atrofia cortical aparezcan al inicio de la enfermedad, y en algunos estudios también se ha sugerido que pueden empeorar de forma progresiva con el tiempo.

Los hallazgos neuropatológicos en la esquizofrenia han sido muy difíciles de reproducir, aunque algunos de ellos parecen estar soportando la prueba de la repetición. En primer lugar, parece que existe una pérdida neuronal en el núcleo mediodorsal del tálamo. En segundo lugar, en la sustancia blanca subcortical de los lóbulos frontales y temporales existe un aumento del número de neuronas residuales, las cuales, en el transcurso normal del desarrollo, sufren apoptosis o migran a través de la materia blanca para asentarse en la corteza suprayacente.

La herencia desempeña una función importante en la esquizofrenia. La prevalencia vital de este trastorno, como ya se ha indicado, es de alrededor del 1%; sin embargo, en los familiares de primer grado de los pacientes es de aproximadamente un 5%. Además, mientras que entre los gemelos dicigóticos la tasa de concordancia es del 10-15%, entre los monocigóticos es de alrededor del 50%. Por

supuesto, estos hallazgos también podrían explicarse por la influencia ambiental; sin embargo, en los estudios de adopción se ha demostrado con claridad que en este caso la influencia es genética. A pesar de esta prueba sobre la herencia, ha sido muy difícil identificar de forma concluyente un gen específico o establecer a qué está ligada la esquizofrenia. Sin embargo, existen algunas pruebas que la relacionan con loci de los cromosomas 6, 8 y 22.

Teniendo en cuenta estos hallazgos de forma global, no es razonable considerar que la esquizofrenia sea un trastorno del neurodesarrollo caracterizado por un defecto en la migración neuronal, lo que produce atrofia talámica y cortical, y que este defecto está, al menos en parte, determinado genéticamente. Sin embargo, existe una participación clara de los factores ambientales, dado que la tasa de concordancia monocigótica es de sólo el 50%.

De los múltiples factores ambientales investigados, existen pruebas razonables de dos de ellos. En primer lugar, parece claro que es más probable que el nacimiento de los pacientes con esquizofrenia haya sido difícil o hayan sufrido traumatismos obstétricos, hechos que pueden alterar la migración neuronal, la cual continúa mucho después del parto. En segundo lugar, también parece que existe un exceso de nacimientos en invierno en estos enfermos. Está claro que esto se puede deber a muchos factores, pero uno que ha destacado ha sido la posibilidad de una infección vírica estacional que podría haber afectado a los pacientes en el útero. Las infecciones víricas fetales pueden claramente alterar la migración neuronal, por lo que se ha especulado con que lo que se hereda en la esquizofrenia es la vulnerabilidad de las neuronas a los virus, los cuales, en circunstancias normales, no son neurotrópos.

Esta teoría del «neurodesarrollo» de la etiología de la esquizofrenia, aunque razonable en función de las pruebas disponibles, no escapa a la controversia, y se anima al lector a estudiar a fondo la bibliografía al respecto.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Dado el amplio espectro de síntomas que pueden producirse en la esquizofrenia, no es sorprendente que el diagnóstico diferencial sea bastante extenso.

Un episodio maniaco de un trastorno bipolar puede «transversalmente» parecer similar a una hebefrenia, una catatonia estimulada o una esquizofrenia paranoide. Sin embargo, si se obtiene una historia clínica precisa, el diagnóstico es relativamente fácil. En la esquizofrenia, que es una enfermedad crónica, los síntomas psicóticos casi siempre preceden a la estimulación; sin embargo, en la manía, la cual es una enfermedad episódica, los síntomas afectivos aparecen primero y los psicóticos sólo aparecen si el paciente progresa a la fase aguda de la manía y continúa hasta un episodio maniaco, la manía delirante. Cuando no se dispone de historia clínica, determinadas diferencias sintomáticas pueden permitir un diagnóstico diferencial. El humor y el afecto de un paciente con manía suelen ser «contagiosos» y están bien desarrollados. Por el contrario, el humor de un hebefrénico estimulado consiste en una hilaridad tonta, superficial, que, más que provocar la risa, puede dejar al entrevistador con un sentimiento de perplejidad. Además, la actividad de un paciente maniaco es continua y extrovertida, lo que contrasta radicalmente con un catatónico estimulado que, aunque hiperactivo, permanece retraído y puede evitar el contacto con los demás. Por último, el maniaco irritable está «al ataque», mientras que el paciente agitado con esquizofrenia paranoide está «en guardia». Ambos son peligrosos, el primero de forma temeraria, el segundo sólo si le aborda de una forma que le parezca hostil.

Durante los episodios depresivos, bien como parte de una depresión mayor o un trastorno bipolar, se pueden tener ideas delirantes y alucinaciones. En este caso, sin embargo, los síntomas psicóticos están precedidos por los depresivos y sólo se producen cuando éstos son graves. Por el contrario, mientras que en la esquizofrenia pueden

aparecer síntomas depresivos, no existe una relación invariable entre ellos y los psicóticos, que aparecen cuando el paciente está deprimido y también cuando no presenta síntomas depresivos. Si los antecedentes sobre el curso clínico de la depresión no estuvieran disponibles, determinadas características «transversales» pueden facilitar el diagnóstico diferencial. Las ideas delirantes, cuando aparecen en un episodio depresivo, tienden a ser «congruentes con el estado de ánimo»; es decir, tienen sentido dada la forma en que se siente el paciente. Por el contrario, en la esquizofrenia, las ideas delirantes tienden a ser extravagantes y no suelen estar relacionadas con el estado de ánimo.

El diagnóstico diferencial entre un estupor catatónico y una depresión con inhibición psicomotriz puede verse facilitado con la observación estrecha de los movimientos del paciente durante un período largo de tiempo. En el estupor a veces pueden apreciarse movimientos rápidos cuando el negativismo remite brevemente, mientras que en una depresión con inhibición psicomotriz todos los movimientos siempre son más lentos.

El diagnóstico diferencial entre el trastorno esquizoafectivo y la esquizofrenia se establece con una historia clínica detallada y precisa del curso clínico de la enfermedad. Ambos trastornos se caracterizan por síntomas psicóticos crónicos, como alucinaciones o ideas delirantes; sin embargo, en el primero también pueden existir episodios afectivos mantenidos (depresivos, maníacos o maníacos mixtos) durante los cuales, de forma importante, también se aprecia una agudización de los síntomas psicóticos preexistentes. Aunque la esquizofrenia también puede estar marcada por alteraciones del estado de ánimo, éstas tienden a ser transitorias, no graves. Una excepción a esto es la depresión pospsicótica, descrita antes en el apartado «Curso clínico», que es mantenida y puede ser bastante grave. Sin embargo, en este caso no existe una agudización de los síntomas psicóticos, lo que distingue la depresión de la depresión pospsicótica en la esquizofrenia de la depresión observada en el trastorno esquizoafectivo.

Dado que el alcoholismo y la esquizofrenia son frecuentes en el mismo paciente, el diagnóstico diferencial entre la alucinosis por alcohol, o paranoia alcohólica, y la esquizofrenia puede ser difícil. Es cierto que si los síntomas psicóticos se iniciaron antes de que el enfermo comenzase a beber, o relativamente pronto en su evolución como bebedor, favorecería el diagnóstico de esquizofrenia. Sin embargo, cuando los síntomas psicóticos comienzan tras muchos años de alcoholismo y episodios repetidos de delirium tremens, la diferenciación entre la esquizofrenia paranoide y la alucinosis alcohólica o paranoia alcohólica puede ser difícil. La presencia de manierismos, estereotipias o pérdida de asociaciones favorecen el diagnóstico de esquizofrenia, mientras que una remisión de los síntomas tras 6 meses o más de abstinencia favorecería el diagnóstico de alucinosis alcohólica o paranoia alcohólica.

El trastorno de ideas delirantes, o paranoia, se distingue de la esquizofrenia paranoide por la sistematización y «plausibilidad» de las ideas delirantes en la paranoia y por la ausencia de los síntomas típicos de esquizofrenia, como pérdida de asociaciones, manierismos y estereotipias. Las alucinaciones, aunque pueden aparecer en la paranoia, desempeñan sólo un papel menor, a diferencia de la esquizofrenia paranoide, donde con frecuencia son abundantes.

El trastorno de personalidad paranoide puede ser muy difícil de distinguir de la esquizofrenia paranoide. Ciertamente, la presencia de ideas delirantes o alucinaciones favorecería un diagnóstico de esquizofrenia; sin embargo, en ambos trastornos los pacientes pueden ser muy reservados e introvertidos y es posible que el entrevistador no sea capaz de determinar de forma fiable la existencia de síntomas psicóticos. En estos casos, el aspecto y el comportamiento globales del paciente pueden ser útiles. El enfermo con trastorno de la personalidad paranoide presenta un repertorio de comportamientos integrado del todo e internamente consistente; de hecho, podría tener la sensación de que se trata de un tejido sin costuras lleno de ira y resentimiento. Por el contrario, el paciente con esquizofrenia paranoi-

de con frecuencia muestra cierta fragmentación: el afecto puede estar algo desmodulado o ser inapropiado; puede haber en cierta medida una pérdida de asociaciones y observarse un manierismo.

El trastorno esquizotípico de la personalidad se distingue de la mayoría de los subtipos de la esquizofrenia por la ausencia de síntomas psicóticos. La diferenciación de la esquizofrenia simple puede no ser posible en función de datos «transversales». Sin embargo, el curso clínico de la enfermedad permite un diagnóstico diferencial: el paciente con trastorno esquizotípico de la personalidad presenta un cuadro clínico estable en el tiempo, mientras que en el enfermo de esquizofrenia simple el cuadro clínico está marcado por el deterioro progresivo.

Los pacientes con trastorno límite de la personalidad, cuando están sometidos a mucho estrés, en ocasiones experimentan alucinaciones e ideas delirantes, síntomas que, en la esquizofrenia, aunque agudizados por el estrés, también están presentes en períodos de calma.

En ocasiones aparecen obsesiones y compulsiones en los pródromos de la esquizofrenia; sin embargo, la presencia posterior de síntomas psicóticos no relacionados, aclara su significado diferencial.

A veces el autismo es difícil de diferenciar de la esquizofrenia de inicio en la infancia. Ciertamente, si los síntomas aparecen antes de los 3 años de edad, el autismo es el diagnóstico más probable, ya que la edad más precoz a la que se ha registrado el inicio de la esquizofrenia se sitúa en torno a los 5 años. La presencia de alucinaciones e ideas delirantes indica esquizofrenia, aunque su ausencia no descarta este diagnóstico, ya que los niños pequeños pueden no ser capaces de expresar estos síntomas. Por el contrario, la presencia de signos autistas típicos, como la evitación de la mirada o un temblor «de aleteo», es un fuerte indicador de autismo.

El retraso mental y la esquizofrenia no son dos enfermedades infrecuentes y no es raro que coincidan en el mismo paciente. Esta esquizofrenia «injetada» puede estar precedida por un deterioro de una situación antes estable o por la aparición de ideas delirantes, alucinaciones o pérdida de asociaciones, características que no se observan en el retraso mental simple. Sin embargo, cuando éste es grave o profundo, dichos síntomas pueden no averiguarse en absoluto. En estos casos debería realizarse una exploración detenida en busca de signos tales como afecto extravagante o aplanado, ecopraxia y flexibilidad cerea.

La intoxicación con fenciclidina, estimulantes o cocaína puede producir síntomas psicóticos; los antecedentes de uso de sustancias, un análisis toxicológico de orina o de sangre compatible y la remisión de los síntomas con la abstinencia forzosa indican el diagnóstico.

La «folie à deux», como se describe en el capítulo correspondiente, se distingue por la presencia de un compañero «dominante» que sí tiene esquizofrenia y por la recuperación del paciente con la separación forzosa de éste. La simulación o la enfermedad facticia puede, en ocasiones, dificultar el diagnóstico. Ciertamente la presencia de manierismos y síntomas similares indicarían esquizofrenia porque estos síntomas no suelen ser conocidos para el público general y, en cualquier caso, son muy difíciles de simular.

La psicosis también puede presentarse de forma secundaria a un gran número de trastornos neurológicos, como se ha analizado en el capítulo sobre las psicosis secundarias. De ellos, los que se confunden con más frecuencia con la esquizofrenia son la psicosis interictal crónica, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Wilson y la leucodistrofia metacromática.

Antes de terminar esta sección sobre el diagnóstico diferencial, deben comentarse las entidades supuestas conocidas como «trastorno psicótico breve» y «trastorno esquizofreniforme», cada una de las cuales se analiza con más detalle en su correspondiente capítulo. Estas dos enfermedades se caracterizan por síntomas esencialmente idénticos a aquellos que pueden verse en la esquizofrenia: donde difieren es en su supuesto curso clínico. Los pacientes que experimentan una remisión completa de su psicosis en menos de un mes se dice que tienen un trastorno psicótico breve, y aquellos cuya psicosis per-

siste más de un mes pero remite por completo antes de seis meses se dice que tienen un trastorno esquizofreniforme. Existe debate sobre si estos trastornos existen en realidad. Hay pacientes con psicosis que remiten por completo con tratamiento antipsicótico, pero la existencia de remisión completa sin que persista un rastro de psicosis, sin tratamiento, no se ha podido demostrar de forma concluyente. Aunque por convención el diagnóstico de esquizofrenia se reserva hasta que el paciente ha estado enfermo durante al menos seis meses, siempre debería estar dispuesto a revisar el diagnóstico de trastorno psicótico breve y trastorno esquizofreniforme a medida que avanzan los meses y el paciente, como suele ocurrir casi siempre, sigue enfermo.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la esquizofrenia suele implicar el uso de un fármaco antipsicótico. Los pacientes también pueden recibir una psicoterapia de apoyo, bien individual o en grupo, y acudir a grupos de entrenamiento de habilidades sociales. En los pacientes con un deterioro grave puede requerirse un abordaje de «economía de fichas». También se puede tratar a las familias, no sólo con intención educativa, sino también para enseñarlas a minimizar los tipos de interacciones familiares que tienden a seguirse de una recaída. Es posible que se requieran ayudas para que el paciente mantenga una vivienda y un empleo.

Los antipsicóticos pueden dividirse ampliamente en dos grupos, «de primera generación» o fármacos «típicos» y «de segunda generación» o fármacos «atípicos». Todos ellos se analizan con detalle en sus respectivos capítulos en la sección sobre Psicofarmacología, y en el presente sólo se describirán algunos. Los antipsicóticos de primera generación más frecuentes son haloperidol, flufenacina y clorpromacina. Existe un número creciente de fármacos de segunda generación, entre los que se incluyen clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol. La clozapina, la olanzapina y la risperidona son probablemente superiores a los fármacos de primera generación (en especial en lo que respecta a los síntomas negativos) y, la olanzapina y la risperidona, suelen tolerarse mejor. Aunque, en general, la quetiapina, la ziprasidona y el aripiprazol se toleran mejor que los fármacos de primera generación, todavía no está claro que sean terapéuticamente superiores.

Cuando todos los demás factores son iguales, es probable que sea mejor comenzar el tratamiento con un fármaco de segunda generación, como olanzapina o risperidona; la clozapina, aunque es terapéuticamente superior a cualquiera de ellos, tiene efectos secundarios graves, por lo que se reserva para los pacientes resistentes al tratamiento, como se analiza más adelante. Los otros fármacos de segunda generación (quetiapina, ziprasidona y aripiprazol) no pueden recomendarse tanto: aunque en general se toleran mejor que los fármacos de primera generación, todavía no existen pruebas definitivas de su superioridad terapéutica sobre los fármacos de primera generación. La elección entre olanzapina y risperidona no es fácil, ya que todavía no se sabe cuál es terapéuticamente superior. En relación a los efectos secundarios, la olanzapina conlleva el riesgo de ganancia de peso, diabetes e hiperlipidemia, mientras que la risperidona es más probable que produzca efectos secundarios extrapiramidales como acatisia o parkinsonismo, en comparación con la olanzapina. Esta última puede utilizarse a dosis variables de 10-30 mg diarios y en el caso de la risperidona la dosis de 4 mg diarios parece la óptima.

En algunos casos puede ser adecuado utilizar un fármaco de primera generación. El coste es importante para muchos pacientes: las preparaciones orales de los fármacos de primera generación, al contrario que los de segunda, están disponibles en la forma genérica y las diferencias de coste pueden ser importantes. Otro factor es el antecedente de buena respuesta: en los pacientes que han mejorado mucho con un fármaco de primera generación, no existen motivos para cambiar. Por último, hay que considerar la disponibilidad de dos de

los fármacos de primera generación, el haloperidol y la flufenacina, en preparaciones inyectables de acción prolongada: el no cumplimiento de los tratamientos orales es muy frecuente en la esquizofrenia y, en algunos casos, el uso de un inyectable de acción prolongada es la única manera de mantener al paciente en la comunidad. Aunque se ha desarrollado alguna forma inyectable de acción prolongada de risperidona, aún no se ha comercializado en EE.UU., al menos hasta el momento de esta publicación; cuando esto se produzca, estas razones para utilizar un fármaco de primera generación pueden desaparecer. La elección entre los fármacos de primera generación puede simplificarse, como se analiza en el capítulo correspondiente, mediante su división en fármacos «de baja potencia», como clorpromacina, y fármacos «de alta potencia», como haloperidol o flufenacina. Los primeros tienden a producir sedación, hipotensión y efectos anticolinérgicos (p. ej., sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento, dificultades en la micción), pero tienen una menor tendencia a producir efectos secundarios extrapiramidales (p. ej., parkinsonismo, distonía, acatisia); los segundos, por el contrario, muestran un alto potencial de efectos adversos extrapiramidales, pero por lo demás son relativamente benignos. En ocasiones, la elección entre ambos tipos de fármacos puede realizarse en función de los efectos secundarios: por ejemplo, un paciente con mareos posturales probablemente no debe tratarse con un fármaco de baja potencia que podría empeorar la hipotensión postural; por otra parte un paciente con una tracción podría no tolerar nada bien una distonía y estaría mejor tratado con un fármaco de baja potencia. En los casos en los que los efectos secundarios no son un factor decisivo, es probable que sea mejor utilizar haloperidol o flufenacina, ya que esto podría facilitar la transición a la forma decanoato si fuera necesario.

Una vez que se ha elegido un antipsicótico, debería realizarse una prueba adecuada, no sólo en cuanto a la duración sino también a la dosis. En general, si se asume que la dosis es adecuada, dos semanas es suficiente para que se produzca una respuesta inicial. Las dosis adecuadas de risperidona y olanzapina ya se han analizado antes y las de los otros fármacos atípicos se exponen en los respectivos capítulos. Las dosis orales adecuadas de haloperidol y flufenacina son de 5-15 mg/d, y de clorpromacina 100-300 mg. Es obvio que en ancianos y en enfermos debilitados y en los pacientes con alteraciones hepáticas significativas o con enfermedades médicas generales de importancia están indicadas dosis menores. En algunos casos, en especial con pacientes agitados o violentos, es posible que se tengan que utilizar tratamientos complementarios al principio, y seguir empleándolos hasta que el fármaco antipsicótico haya podido ejercer su efecto. El valproato, administrado a una dosis inicial de 15-20 mg/kg/d en pacientes que por lo demás son sanos, es eficaz, como también lo es el uso de las dosis necesarias de una benzodiazepina, como lorazepam 2 mg por vía oral aproximadamente cada cuatro horas. En algunos casos simplemente pueden utilizarse dosis del antipsicótico mucho más elevadas; sin embargo, esto siempre conlleva el riesgo de la aparición de más efectos adversos. Aunque la experiencia con dosis elevadas de risperidona y olanzapina es limitada, se han administrado dosis de haloperidol de 60 mg diarios y de clorpromacina de hasta 3.000 mg diarios. Estos aspectos se analizan con más detalle en el capítulo de Tratamiento farmacológico rápido de la agitación.

Si el paciente tiene una buena respuesta inicial, se puede seguir administrando el fármaco como tratamiento de mantenimiento, como se expone más adelante. Si la respuesta es sólo parcial, aunque prometedora, puede continuarse el tratamiento durante cuatro semanas más. En este momento, si la respuesta es buena se puede cambiar al tratamiento de mantenimiento. Si la respuesta no llega a ser la adecuada, primero se debería revisar el caso y asegurarse de que el diagnóstico es correcto, en cuyo caso debería considerarse aumentar la dosis de forma significativa y observar al paciente durante otras dos semanas. Si la respuesta es todavía inadecuada o los efectos secundarios son inaceptables, debería optarse por cambiar a otro fár-

maco. Ciertamente, si el paciente no ha recibido risperidona u olanzapina, debería considerarse utilizar uno de ellos, y en el caso de que sí se haya utilizado uno y no haya sido suficiente, debería probarse el otro. Tras conseguir una buena respuesta se administra el tratamiento de mantenimiento; si la respuesta es inadecuada debería considerarse tratar con clozapina.

La clozapina es superior a cualquier otro antipsicótico y puede tener éxito donde todos los demás han fallado. Sin embargo, el entusiasmo por su utilización está moderado por sus muchos efectos secundarios, el más importante de los cuales es el riesgo de agranulocitosis y la necesidad de realizar hemogramas continuos. Los detalles de este fármaco se analizan en su correspondiente capítulo.

El tratamiento de mantenimiento es adecuado para casi todos los pacientes. Al principio, los pacientes deben mantenerse con una dosis similar, si no idéntica, a la que inicialmente alivió el cuadro. Una vez que los pacientes se mantienen estables en la comunidad, puede considerarse realizar cuidadosos ajustes de dosis una vez cada tres o cuatro meses. Como se ha indicado antes, en muchos casos el curso clínico de la esquizofrenia es fluctuante, por lo que es adecuado intentar ajustar la dosis según la gravedad subyacente de la enfermedad. Además, algunos pacientes pueden alterarse tanto por los efectos secundarios que un aumento leve de los síntomas de la enfermedad se considera un precio razonable que tienen que pagar por una reducción de la intensidad de los efectos secundarios. Si los pacientes están casi asintomáticos, algunos psiquiatras pueden decidir disminuir la dosis de forma progresiva cada 3 meses hasta que o bien los síntomas reaparezcan o bien se logre suspender el fármaco, dejando al paciente sólo con síntomas leves, residuales. Sin embargo, por desgracia, incluso cuando los enfermos y sus familiares reciben educación sanitaria sobre los «signos precoces de alarma» de la recaída, es frecuente la recidiva problemática de los síntomas; por tanto, el tratamiento crónico de mantenimiento, aunque con dosis bajas, puede ser mejor que intentar suspender el fármaco de forma intermitente. En general, durante el seguimiento a largo plazo es adecuado mantener la dosis global lo más baja posible para reducir el riesgo de discinesias tardías. Este efecto secundario, analizado en su correspondiente capítulo, se produce en una minoría significativa de los pacientes tratados con antipsicóticos a largo plazo y, por tanto, el médico siempre debe estar alerta por si aparecen movimientos involuntarios anómalos.

Si se produce una depresión pospsicótica, es adecuado administrar un antidepresivo, como un ISRS, y tratar al paciente de la misma forma que se trataría de forma aguda un episodio depresivo producido en una depresión mayor, como se describe en el capítulo correspondiente. Sin embargo, siempre hay que distinguir entre una depresión y una bradicinesia inducida por antipsicóticos (o acinesia), que puede observarse, sobre todo, cuando se utilizan fármacos de primera generación y potencia alta. La bradicinesia, como se analiza en el capítulo sobre neurolépticos de primera generación, cuando se produce de forma aislada, puede parecerse a la depresión con retraso psicomotor. La TEC también puede ser útil en la depresión pospsicótica. Es interesante el hecho de que la TEC en ocasiones es también eficaz en la esquizofrenia catatónica, sea estimulada o estuporosa, con independencia de que existan síntomas depresivos.

Antes de abandonar el tema del tratamiento antipsicótico, debe hacerse referencia a la acatisia. Este efecto secundario, también analizado con mayor detalle en el capítulo de antipsicóticos de primera generación, puede «enmascararse» como una agudización de la psicosis, y si no se diagnostica, el médico creará de forma errónea que dicha exacerbación es la consecuencia de una agudización de la enfermedad subyacente y podría aumentar la dosis del antipsicótico, por lo que aumentaría la acatisia y se iniciaría una desgraciada espiral terapéutica.

Después de que los antipsicóticos hayan controlado los síntomas más floridos, los pacientes pueden beneficiarse de la terapia cogniti-

va-conductista y, si está todavía en contacto con la familia, de la terapia familiar. Está contraindicada la psicoterapia introspectiva o psicoanalítica. No sólo no ayuda, sino que, de hecho, algunos pacientes pueden empeorar mientras reciben este tratamiento.

Cuando las familias están implicadas, los grupos de varias familias con orientación psicoeducativa son muy útiles. Los padres deben saber que ellos no «causaron» la enfermedad y que no existe ninguna conexión entre los acontecimientos de la crianza o la fase precoz de la infancia y la aparición de la esquizofrenia. Cuando los miembros de la familia son críticos, entrometidos y se sobreimplican, es muy útil la terapia familiar conductista con el objetivo de reducir estos comportamientos y el número de estancias hospitalarias requeridas.

En algún momento de su enfermedad la mayoría de los pacientes requiere hospitalización y, en algunos casos, se producen ingresos repetidos. A veces es necesario el ingreso involuntario, que puede salvar la vida del enfermo. En muchas áreas hay servicios de hospitalización parcial que han permitido que muchos pacientes que antes estaban «ocultos» sobrevivan y se mantengan en la comunidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Andreasen NC. Negative symptoms in schizophrenia: definition and reliability. *Archives of General Psychiatry* 1982;39:784-788.
- Barta PE, Pearlson GD, Powers RE, et al. Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyrus volume in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry* 1990;147:1457-1462.
- Black DW, Boffeli TJ. Simple schizophrenia: past, present and future. *The American Journal of Psychiatry* 1989;146:1267-1273.
- Byne W, Buchsbaum MS, Mattiace LA, et al. Postmortem assessment of thalamic nuclear volume in subjects with schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry* 2002;159:59-65.
- Cahn W, Pol HE, Lems EB, et al. Brain volume changes in first-episode schizophrenia: a 1-year follow-up study. *Archives of General Psychiatry* 2002;59:1002-1010.
- Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R, et al. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *The New England Journal of Medicine* 2002;346:16-22.
- Fenton WS, McGlashan TH. Natural history of schizophrenia subtypes. I. Longitudinal study of paranoid, hebephrenic, and undifferentiated schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 1991;48:969-977.
- Kane JM, Davis JM, Schooler N, et al. A multidose study of haloperidol decanoate in the maintenance treatment of schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry* 2002;159:554-560.
- Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, et al. Progressive decrease of left superior temporal gyrus gray matter volume in patients with first-episode schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry* 2003;160:156-164.
- Kelleher JP, Centorrino F, Albert MJ, et al. Advances in atypical antipsychotics for the treatment of schizophrenia: new formulations and new agents. *CNS Drugs* 2002;16:249-261.
- Marder SR. Integrating pharmacological and psychosocial treatments for schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2000;102(Suppl): 87-90.
- Pilling S, Bebbington P, Kuipers E, et al. Psychological treatments in schizophrenia: I. Meta-analysis of family intervention and cognitive behavior therapy. *Psychological Medicine* 2002;32:763-782.
- Pilling S, Bebbington P, Kuipers E, et al. Psychological treatments in schizophrenia: II. Meta-analyses of randomized controlled trials of social skills training and cognitive remediation. *Psychological Medicine* 2002;32:783-791.
- Rioux L, Nissanov J, Lauber K, et al. Distribution of microtubule-associated protein MAP2-immunoreactive interstitial neurons in the parahippocampal white matter in subjects with schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry* 2003;160:149-155.
- Sawa A, Snyder SH. Schizophrenia: diverse approaches to a complex disease. *Science* 2002;296:692-695.
- Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA, et al. Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia: a quantitative magnetic resonance imaging study. *The New England Journal of Medicine* 1992;327:604-612.
- Thakur GK, Carpenter WT. Advances in schizophrenia. *Nature Medicine* 2001;7:667-671.
- Volavka J, Czobor P, Sheitman B, et al. Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. *The American Journal of Psychiatry* 2002;159:255-262.

y no exhiben síntomas psicóticos, peculiaridades residuales ni ninguna otra alteración.

COMPLICACIONES

Las complicaciones son similares a las descritas para la esquizofrenia.

ETIOLOGÍA

Es probable que esta enfermedad tenga una etiología similar a la de la esquizofrenia; sin embargo, es de importancia el hecho de que se ha investigado poco sobre ello, por lo que no pueden extraerse conclusiones.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debe descartarse una psicosis secundaria, como se describe en el capítulo correspondiente, con especial atención a los casos en los que, durante el curso natural de los acontecimientos, la psicosis secundaria puede resolverse de forma espontánea en un período relativamente corto de tiempo, como ocurre, por ejemplo, en las intoxicaciones por sustancias.

Un episodio maníaco de un trastorno bipolar, en su punto máximo, puede caracterizarse por confusión profunda y síntomas psicóticos, con presencia de pocos síntomas maníacos clásicos como el elevado estado de ánimo, el discurso acelerado o la hiperactividad. Sin embargo, si se puede obtener una buena historia clínica, no debería ser difícil diagnosticar a estos pacientes. En la mayoría de los casos existirán antecedentes de síntomas maníacos clásicos durante al menos varios días y, por lo general, durante muchos más, y es la existencia de estos síntomas maníacos precoces la que sugiere el diagnóstico correcto. Puede surgir alguna dificultad en los casos infrecuentes de manía en los que el inicio es explosivo y se alcanza el pico en unas horas. Sin embargo, es precisamente esta ausencia de síntomas previos a la psicosis, sin pródromos, lo que distingue estas manías de inicio explosivo del trastorno esquizofreniforme, donde sí existen pródromos que preceden a los síntomas psicóticos.

Un episodio depresivo de un trastorno bipolar o de una depresión mayor también puede complicarse con síntomas psicóticos, en cuyo caso siempre pueden encontrarse síntomas depresivos destacados y típicos, no sólo junto con los psicóticos, sino durante las semanas o los meses previos.

El trastorno psicótico breve, otra categoría diagnóstica controvertida, se distingue, por definición, del trastorno esquizofreniforme por su brevedad, ya que dura menos de un mes.

La esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo son enfermedades crónicas que si siguen su evolución natural no remiten en seis meses.

Por encima de todo, al considerar el diagnóstico de trastorno esquizofreniforme, debe tenerse en cuenta que no se puede establecer con fiabilidad hasta que se haya observado una remisión completa y espontánea en seis meses. Antes de esto, el diagnóstico debe considerarse provisional. A este respecto, no debería confundirse una respuesta espectacular al tratamiento antipsicótico con una remisión espontánea. En los casos de psicosis en los que se administraron antipsicóticos durante los seis meses posteriores al inicio y los pacientes se recuperaron por completo, se debería suspender el tratamiento en algún momento tras seis meses para diagnosticar el trastorno esquizofreniforme de forma fiable: si el paciente se mantiene bien, si se está ante un caso de trastorno esquizofreniforme, mientras que si los síntomas reaparecen debe descartarse este trastorno. Determinadas características, denominadas «de buen pronóstico», pueden predecir un pronóstico favorable, sobre todo el funcionamiento premórbido normal, el inicio agudo de los síntomas psicóticos con pródromos de menos de cuatro semanas, la presencia de perplejidad o confusión junto con los síntomas psicóticos y la ausencia del aplanamiento del afecto.

TRATAMIENTO

En estos casos pueden utilizarse los mismos tratamientos recomendados para la esquizofrenia.

BIBLIOGRAFÍA

- Benazzi F. DSM-III-R schizophreniform disorder with good prognostic features: a six-year follow-up. *Canadian Journal of Psychiatry* 1998;43: 180-182.
- Bergem AL, Dahl AA, Guldberg C, et al. Langfeldt's schizophreniform psychoses fifty years later. *The British Journal of Psychiatry* 1990;157: 351-354.
- Strakowski SM. Diagnostic validity of schizophreniform disorder. *The American Journal of Psychiatry* 1994;151:815-824.
- Zarate CA, Tohen M, Land ML. First-episode schizophreniform disorder: comparisons with first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2000;46:31-34.
- Zhang-Wong J, Beiser M, Bean G, et al. Five-year course of schizophreniform disorder. *Psychiatry Research* 1995;59:109-117.

precedido por factores estresantes psicosociales importantes, también se presenta en su ausencia.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Se han descrito ideas delirantes, alucinaciones, pérdida de asociaciones y comportamiento extravagante o catatónico, por lo general en el contexto de una confusión profunda, agitación emocional y un afecto lábil e intenso.

CURSO CLÍNICO

Por definición, el trastorno psicótico breve dura al menos un día y remite de forma espontánea en un mes, tras el cual el paciente vuelve al funcionamiento premórbido.

COMPLICACIONES

Se considera que los pacientes experimentan una importante alteración en su capacidad de funcionamiento y se produce un aumento del riesgo de suicidio.

ETIOLOGÍA

Se ha investigado poco sobre este aspecto y no puede decirse nada de forma fiable.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los pacientes con trastornos de la personalidad límite, paranoide o esquizotípico experimentan con cierta frecuencia episodios psicóticos breves cuando se encuentran bajo estrés; sin embargo, dado que se trata de una parte integral de estas afecciones no se justifica el diagnóstico adicional de trastorno psicótico breve.

Las psicosis secundarias, sobre todo las causadas por intoxicación por sustancias, pueden producir confusión diagnóstica, por lo que en todas las sospechas de casos de trastorno psicótico breve es fundamental que se realicen análisis toxicológicos y se preste especial atención al uso reciente de drogas.

Cuando en el cuadro clínico predomina la confusión debe considerarse el diagnóstico de delirium, seguido de una evaluación como la que aparece en este capítulo.

La manía, en su punto máximo, puede caracterizarse por síntomas psicóticos que se producen en medio de una confusión profunda, con pocos de los síntomas maníacos clásicos como elevación del humor, discurso acelerado o hiperactividad. El diagnóstico diferencial requiere una cuidadosa historia clínica, con atención especial a la posibilidad de que existan síntomas maníacos clásicos que hayan precedido a la psicosis y a los antecedentes de episodios maníacos más típicos en el pasado.

Siempre que exista una sospecha de que el paciente obtiene una ganancia de la enfermedad, incluso si se trata sólo de satisfacer el deseo de ser paciente en un hospital, debe considerarse la simulación o la enfermedad facticia: estas entidades se analizan con detalle en sus respectivos capítulos.

Debido a que por definición el trastorno psicótico breve remite de forma espontánea en un mes, el diagnóstico debe ser provisional hasta que se haya observado dicha remisión. Es importante no confundir la respuesta excelente a un antipsicótico con una remisión espontánea: en dichos casos sería necesario suspender la administración del antipsicótico y demostrar un funcionamiento normal de forma prolongada antes de establecer un diagnóstico fiable. Si los síntomas persisten durante más de un mes, habría que considerar un trastorno esquizofreniforme, una esquizofrenia o un trastorno esquizoafectivo.

TRATAMIENTO

La mayoría de los pacientes con este diagnóstico recibe un tratamiento similar al descrito para la esquizofrenia.

BIBLIOGRAFÍA

- Beighley PS, Brown GR, Thompson JW, et al. DSM-III-R brief reactive psychosis among Air Force recruits. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1992;53:283-288.
- Hansen H, Dahl AA, Bertelsen A, et al. The Nordic concept of reactive psychosis—a multicenter reliability study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1992;86:55-59.
- Modestin J, Sonderegger P, Erni T. Follow-up study of hysterical psychosis, reactive/psychogenic psychosis and schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry* 2001;42:51-56.
- Munoz RA, Amado H, Hyatt S. Brief reactive psychosis. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1987;48:324-327.

zofrenia. Por tanto, estos pacientes son psicóticos crónicos y nunca dejan de tener los síntomas típicos de la esquizofrenia, como ideas delirantes, alucinaciones o cierta pérdida de asociaciones. Sin embargo, de forma periódica, estos síntomas crónicos se unen a un episodio depresivo (como se describe en el capítulo sobre la depresión mayor) o a un episodio maniaco (como se describe en el capítulo sobre el trastorno bipolar). Es típico, siempre que aparece un episodio de depresión o manía, el agravamiento de los síntomas psicóticos persistentes de forma crónica, sólo para volver aproximadamente a su nivel anterior de intensidad una vez que haya terminado el episodio de depresión o de manía.

CURSO CLÍNICO

El curso clínico del trastorno esquizoafectivo, como se concibe en la actualidad, es la mezcla de los cursos clínicos de la esquizofrenia y del trastorno bipolar o del trastorno depresivo. El punto crítico es que en los intervalos entre los episodios afectivos, el paciente se mantiene enfermo con síntomas psicóticos no congruentes con su estado de ánimo. En la mayoría de los casos, el resultado a largo plazo de los pacientes con trastorno esquizoafectivo no es tan bueno como el de los pacientes con un trastorno del estado de ánimo, aunque no es tan grave como el de los enfermos de esquizofrenia.

COMPLICACIONES

Las complicaciones son similares a las descritas en el capítulo sobre la esquizofrenia, el trastorno bipolar y la depresión mayor.

ETIOLOGÍA

En estudios con familias se ha sugerido que el trastorno esquizoafectivo es el resultado de una carga genética «doble» de esquizofrenia y de trastornos del estado de ánimo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Dado que los pacientes con trastorno esquizoafectivo presentan una psicosis crónica, con frecuencia se considera el diagnóstico de esquizofrenia. El punto crítico diferencial es la presencia de un episodio afectivo completo (depresivo, maniaco o mixto), acompañado de un aumento de los síntomas psicóticos «positivos» o «productivos» en el trastorno esquizoafectivo; dichos episodios no se encuentran en la esquizofrenia. Naturalmente, hay que tener cuidado y no confundir el embotamiento afectivo, el negativismo o el estupor catatónico con la depresión, ni con la «depresión pospsicótica» de algunos pacientes con esquizofrenia, la cual se produce en ausencia de una agudización de los síntomas «productivos». Tampoco se debe confundir la agitación paranoica, la euforia tonta del hebefrénico o la agitación catatónica con la manía.

En ocasiones, cuando los síntomas psicóticos del intervalo son leves o quizá el paciente los esconde con facilidad, el trastorno esquizoafectivo puede, a primera vista, parecer que consiste sólo en episodios afectivos, por lo que se llega al diagnóstico incorrecto de trastorno del estado de ánimo. La observación estrecha durante un

período prolongado revela los síntomas psicóticos crónicos, por lo que se puede diagnosticar de forma correcta.

TRATAMIENTO

Dado que parece que esta enfermedad es una mezcla de esquizofrenia y un trastorno afectivo, el tratamiento toma muchos elementos prestados de ambas entidades. Por tanto, en general, la mayoría de los pacientes recibe un antipsicótico de forma crónica: en muchos casos un antipsicótico de forma aislada no sólo controlará los síntomas psicóticos sino que también reducirá de forma sustancial los síntomas afectivos; en este aspecto la olanzapina parece ser superior a otros antipsicóticos. Cuando los síntomas afectivos persisten a pesar del tratamiento antipsicótico, podría añadirse un estabilizador del estado de ánimo (p. ej., litio, valproato o carbamazepina) en el caso de la manía, o un antidepresivo (p. ej., un ISRS) cuando existe depresión. Es importante que, en el caso del trastorno esquizoafectivo de tipo bipolar, cuando el paciente está en medio de un episodio depresivo, se necesita «cubrir» primero al paciente con un estabilizador del estado de ánimo antes de añadir un antidepresivo para reducir el riesgo de desencadenar un episodio maniaco. Después de la evolución clínica del episodio afectivo, la decisión de ofrecer un tratamiento de mantenimiento con un estabilizador del estado de ánimo, o un antidepresivo puede tomarse según los principios del tratamiento de mantenimiento descrito en los capítulos sobre el trastorno bipolar y la depresión mayor. En función de las necesidades se utilizan otras modalidades de tratamiento especificadas en los capítulos sobre la esquizofrenia, la depresión mayor y el trastorno bipolar.

BIBLIOGRAFÍA

- Andreasen NC, Rice J, Endicott J, et al. Familial rates of affective disorder: a report from the National Institute of Mental Health Collaborative Study. *Archives of General Psychiatry* 1987;44:461-469.
- Benabarre A, Vieta E, Colom F, et al. Bipolar disorder, schizoaffective disorder and schizophrenia: epidemiologic, clinical and prognostic differences. *European Psychiatry* 2001;16:167-172.
- Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N, et al. Lithium vs carbamazepine in the maintenance treatment of schizoaffective disorder: a randomized study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 1997;247:42-50.
- Janicak PG, Keck PE, Davis JM, et al. A double-blind, randomized, prospective evaluation of the efficacy and safety of risperidone versus haloperidol in the treatment of schizoaffective disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2001;21:360-368.
- Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, et al. Examining the validity of DSM-III-R schizoaffective disorder and its putative subtypes in the Roscommon Family Study. *The American Journal of Psychiatry* 1995;152:755-764.
- Tohen M, Zhang F, Keck PE, et al. Olanzapine versus haloperidol in schizoaffective disorder, bipolar type. *Journal of Affective Disorders* 2001;67:133-140.
- Tran PF, Tollefson GD, Sanger TM, et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizoaffective disorder. Acute and long-term therapy. *The British Journal of Psychiatry* 1999;174:15-22.

71 Trastorno de ideas delirantes (DSM-IV-TR #297.1)

El trastorno de ideas delirantes es una entidad crónica que se caracteriza por la aparición gradual de una o más ideas delirantes que de forma progresiva forman un sistema coherente. A diferencia de las ideas delirantes de otros trastornos, éstas tienen una cierta plausibilidad y la sistematización final suele ser, por sí misma, bastante lógica. Si se consideran fuera de sus ideas delirantes, estos pacientes con frecuencia son bastante normales.

El nombre tradicional de este trastorno y el nombre otorgado originariamente por Kraepelin es «paranoia». El sinónimo moderno, «trastorno de ideas delirantes», tiene dos ventajas: primero, enfatiza el aspecto más destacado del trastorno, sobre todo la presencia y la importancia de las ideas delirantes; en segundo lugar, evita la desafortunada asociación entre «paranoide» y «persecutorio» y recuerda que las ideas delirantes encontradas pueden ser de cualquier tipo. Sin embargo, a pesar de estas desventajas, el nombre tradicional es bastante oportuno y su uso en este texto es frecuente.

El trastorno de ideas delirantes es poco habitual y tiene una prevalencia vital del 0,01-0,05%.

INICIO

La enfermedad suele comenzar entre los 20 y los 50 años de edad y, aunque determinadas circunstancias pueden precipitarla, como la migración o la sordera, con frecuencia no se encuentra ningún acontecimiento desencadenante. Por lo general estos pacientes experimentan unos pródromos prolongados y de progresión insidiosa, que suelen durar años antes de que los demás aprecien la enfermedad. Al principio pueden presentar sólo un aumento de la sensibilidad; los acontecimientos que hasta entonces pasaban inadvertidos adquieren un determinado significado. No existen ya las coincidencias, pero las cosas finalmente comienzan a tener un objetivo interno para estos pacientes, que empiezan a buscar más pruebas para sus crecientes sospechas. Al final las sospechas se convierten en convicciones, aparecen las ideas delirantes y la enfermedad toma su forma definitiva. Esta transición de los pródromos a la enfermedad activa, en ocasiones, es brusca. Algunos enfermos experimentan una «epifanía» súbita al tiempo que sus sospechas vagas cristalizan en creencias definitivas. Sin embargo, la transición entre los pródromos y la enfermedad activa suele ser gradual, casi furtiva.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Aunque el tipo más frecuente de ideas delirantes que se observa en la paranoia es el de persecución, pueden destacar otros temas: celos, grandeza, deseo erótico, litigio y preocupaciones somáticas. Con independencia de cuál sea la idea delirante más destacada, todos los casos tienen algo en común, sobre todo la sistematización de las ideas delirantes en un cuerpo de creencias que tiene coherencia interna y, con sus propias limitaciones, lógico. Además, aunque la premisa a partir de la cual se construye este cuerpo de creencias puede ser reconocida por el observador como idea delirante, aun así puede tener cierta plausibilidad, la cual el paciente defenderá con fuerza si se le interroga sobre ello.

En su evolución a partir de una o más premisas delirantes, este cuerpo sistematizado de creencias se elabora y se refuerza mediante

una interpretación errónea constante de los acontecimientos de la vida de los pacientes, proceso que no está confinado al presente. Con frecuencia, los recuerdos del pasado se malinterpretan o se vuelven a interpretar, y el paciente puede «ver» que, de hecho, los problemas actuales comenzaron en el pasado remoto. Años antes, siendo adolescente, el paciente dejó un trabajo. En ese momento no significó nada para él, siguió adelante y encontró otro sin ninguna dificultad. Sin embargo, ahora, al volver la vista atrás, el paciente lo ve como la primera prueba del plan persistente y malévolo para impedirle ganarse la vida. También pueden aparecer «seudorrecuerdos». En este caso, para el médico, el recuerdo es incuestionablemente falso, sin embargo, para el paciente tiene la misma calidad que cualquier otro recuerdo. El enfermo puede manifestar que el presidente acudió a su casa en secreto para ofrecerle su apoyo.

El comportamiento de estos pacientes suele ser bastante predecible. Cuando los acontecimientos que les rodean hacen referencia a un aspecto de su sistema delirante, su reacción es por completo coherente con sus creencias. Un firme apretón de manos y un agradecimiento sincero al paciente con idea delirante de grandeza es otro indicador de la adoración profunda por él; una despedida brusca a un enfermo con ideas delirantes de persecución se toma como un indicador de odio subyacente. Incluso en el exterior de este sistema, en los aspectos de la vida que no se refieren a las ideas delirantes, el paciente suele comportarse con normalidad y no parece estar enfermo. Aunque temeroso de las persecuciones en la fábrica, el enfermo puede llevar una vida normal, cantar en un coro, entrenar un equipo de liguilla y ser considerado un buen vecino, aunque quizá algo distante.

En la paranoia puede haber o no alucinaciones. Cuando existen, son como mucho una mínima parte del cuadro clínico y, en general, son coherentes con las ideas delirantes del paciente, que puede escuchar voces; el perseguido puede escuchar la fecha de la ejecución. También pueden tener visiones, aunque son menos frecuentes que las voces. El paciente erotómano puede ver bailarinas eróticas. También son posibles las alucinaciones táctiles y olfatorias, en especial en los enfermos con preocupaciones somáticas: el paciente convencido de que está infestado puede sentir los bichos sobre la piel y aquél que cree que tiene halitosis grave puede percibir olores terribles.

El estado de ánimo y el afecto son coherentes con las ideas delirantes y son normales si el paciente no está afectado por éstos. El enfermo con ideas delirantes de grandeza puede estar eufórico, mientras que el perseguido puede estar irritable, incluso hostil.

Tradicionalmente, la paranoia se ha dividido en varios subtipos, sobre todo de persecución, de litigio, de grandeza, erotómano, de celos y somático, los cuales se describen más adelante. Sin embargo, estas divisiones son algo artificiales porque, aunque en cada paciente puede predominar un tema delirante, casi siempre están presentes otros temas.

En el subtipo de persecución, la idea delirante predominante es la existencia de una persecución o una conspiración contra él. Los pacientes se sienten elegidos; les vigilan y les siguen; la gente habla sobre ellos en la calle. El FBI y la CIA están implicados; no puede confiarse en la policía local, aunque sí en los miembros de la familia, los amigos o el médico de forma temporal, sin embargo, al final ellos también pueden estar implicados en la conspiración. En ocasiones

estos pacientes se mudan a otra parte diferente del país para escapar de sus perseguidores, pero de forma inevitable, éstos les encuentran. Sus nuevos vecinos comienzan a mirar hacia otro lado; el correo parece haber sido inspeccionado; sospechan que existen dispositivos de escucha. Por último, el paciente puede mudarse de nuevo, sólo para descubrir que le siguen otra vez. Los enfermos con paranoia persecutoria pueden ser bastante peligrosos. Cuando se sienten rodeados y acosados pueden rebelarse y atacar a los supuestos perseguidores como autodefensa.

Algunos autores consideran el subtipo litigante una variante del subtipo de persecución y puede ser más difícil de diagnosticar, ya que la idea delirante inicial parece en ocasiones casi del todo plausible, y las siguientes ideas delirantes sistemáticamente elaboradas tienen una lógica irrefutable para ellos. Durante el inicio de la enfermedad, estos pacientes suelen estar implicados en procedimientos legales que les son desfavorables. La causa puede perderse o, si se gana, la recompensa puede parecer demasiado baja. Los enfermos están convencidos de que alguien ha cometido un error. Sus abogados son incompetentes; los jueces son parciales; el jurado tiene prejuicios. Pueden estudiar durante horas las transcripciones del juicio hasta que encuentran alguna irregularidad, no importa lo trivial que sea. Contratan nuevos abogados, se archivan los recursos, y se reinicia una serie de procedimientos legales. Con cada fracaso crece la convicción del paciente de que el sistema legal en su conjunto está conspirando para negarle la justicia. Por último, la disparidad entre la magnitud del sentimiento del paciente de haber sido injustamente agraviado y la naturaleza trivial, insignificante, de la falta inicial, ponen de manifiesto la naturaleza patológica de su comportamiento.

En el subtipo de grandeza, el tema predominante puede manifestarse de distintas maneras. Los pacientes pueden creer que son dirigentes secretos de la industria, cuyos consejos son solicitados por la comunidad financiera. Los banqueros les reclaman; el secretario de la Tesorería solicita mantener una reunión especial con él. Las ideas delirantes genealógicas de tener una ascendencia noble son frecuentes. La madre del paciente, una heredera muy rica, le concibe fuera del matrimonio y, sin compasión, le da en adopción a una familia pobre. Ahora, en la edad adulta, el enfermo no cree que tenga que trabajar antes de recibir la herencia. Otro paciente emplea mucho tiempo trabajando en inventos, y cree que los miembros de la comunidad científica están consumidos por la envidia y sienten demasiada vergüenza como para reconocer su genio. Como consecuencia, el paciente sigue trabajando y reconoce el inmenso valor de su labor para la humanidad. Las paredes de los lugares donde trabajan estos enfermos pueden estar repletas de diagramas y esquemas fantásticos.

En el subtipo erotómano (también conocido como síndrome de Clerambault), los pacientes creen que alguien, por lo general de una clase social muy elevada, está enamorado de ellos. El cuadro clínico está dominado por la creencia del enfermo de que otra persona está enamorada de él, pero que por varias razones no puede expresar su amor abiertamente. Este amante imaginario suele pertenecer a una clase social elevada; alcaldes, gobernadores, cantantes o estrellas de cine son candidatos frecuentes. El paciente tiene un sentimiento determinado por esta persona; una paciente comienza a sospechar que el alcalde, por ejemplo, está atraído por ella, le ve en un mitin político y se gira hacia otro lado, lo que el paciente interpreta como un signo de que efectivamente el alcalde está luchando contra la necesidad de mirarla. El periódico apunta tensiones en el matrimonio del alcalde, y la paciente reconoce que si no fuera por la elevada moralidad del alcalde, su matrimonio se disolvería de inmediato. Esta actitud de expectación esperanzada puede continuar durante años; en ocasiones puede enviar una carta o esperar en la calle frente a la casa del alcalde, aunque suele bastar con un signo que le asegure su amor. Sin embargo, en ocasiones los pacientes se vuelven violentos. Un pa-

ciente, convencido de que el cónyuge celoso de una estrella de cine la estaba reteniendo a la fuerza, le acosó un día en un aparcamiento y le amenazó con matarle a menos que liberara a la estrella inmediatamente.

En el subtipo celoso de la paranoia, el paciente está convencido de que su cónyuge o amante es infiel; no sólo ve «pruebas» de la supuesta infidelidad sino que también en ocasiones en realidad las busca. Inspecciona las sábanas y la ropa interior en busca de manchas; escucha las conversaciones telefónicas; contrata un detective privado y se instaura una vigilancia. Comienzan a abundar las pruebas: el cónyuge llega unos pocos minutos tarde a casa porque el acto amoroso era demasiado apasionado para interrumpirlo; un coche aparcado enfrente significa que el amante está esperando; el teléfono suena dos veces para indicar que todo está listo. El paciente puede insistir en que su cónyuge permanezca en casa; en algunos casos el cónyuge se convierte casi en un prisionero.

En el subtipo somático los pacientes creen, a pesar de que los médicos le aseguren lo contrario, que tienen una enfermedad grave. No sólo están preocupados por la posibilidad de estar enfermos o por los dolores leves, sino que están convencidos de que tienen una enfermedad grave, un tumor, una deformación o una infección letal. Cabe mencionar dos variantes de este subtipo somático: el síndrome de referencia olfatoria y la idea delirante dermatozoica. En el primero los pacientes están convencidos de que emanan un olor horrible por la boca u otro orificio: pueden tener alucinaciones de hedores y preguntan con ansiedad a los demás si lo huelen también. En la idea delirante dermatozoica, los pacientes creen que su piel está infestada: pueden sentir cómo se arrastran los bichos y a veces excavan en la piel para encontrarlos.

CURSO CLÍNICO

En su mayoría, el trastorno de ideas delirantes parece seguir un curso clínico crónico, fluctuante. No está claro que se produzcan verdaderas remisiones espontáneas; sin embargo, en algunos casos sí existen remisiones parciales que duran meses o años, durante los cuales los síntomas pueden ser mínimos. En el subtipo persecutorio, estas remisiones parciales pueden producirse cuando el paciente se traslada a otro lugar para escapar de sus perseguidores; sin embargo, como se ha descrito antes, en último término los síntomas recurren.

COMPLICACIONES

La gravedad de las complicaciones está relacionada de forma directa con el tipo de idea delirante y con los aspectos de la vida diaria con los que se solapan las sistematizaciones del paciente. En algunos casos, la vida del enfermo puede parecer totalmente inalterada. Un paciente con paranoia de grandeza podría permanecer durante horas en el sótano, inventando esquemas elaborados, y mantener una conducta bastante normal con la familia y en el trabajo. En otros casos puede existir una alteración grave. El paciente con paranoia celosa envía cartas amenazadoras a un superior que, según está convencido, tiene una relación con su esposa, y le despiden.

La complicación más grave, el homicidio, se puede observar en los subtipos erotómano y de persecución. Un paciente mata a un director convencido de que retenía a una estrella de cine o, en el subtipo de persecución, el «perseguido» puede convertirse en «perseguidor» y atacar a los que le atormentan en un acto final de autodefensa.

ETIOLOGÍA

Parece que la paranoia se produce en las familias; es importante el hecho de que no parece tener una relación familiar con la esquizofrenia o con ninguno de los trastornos del estado de ánimo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La esquizofrenia puede presentar ideas delirantes que, observadas de cerca, son cualitativamente diferentes de las que se encuentran en la paranoia. Con frecuencia son poco plausibles o francamente extravagantes. De hecho, un paciente con esquizofrenia puede tener una idea delirante de celos, pero durante un interrogatorio más profundo puede encontrarse que el enfermo cree que el cónyuge está copulando con alienígenas. Además, las ideas delirantes de la esquizofrenia suelen ser ilógicas, contradictorias y fragmentarias. No existe la sistematización presente en la paranoia. Además de presentarse con ideas delirantes cualitativamente diferentes, la esquizofrenia casi siempre se acompaña de síntomas que no existen en la paranoia. La presencia de un afecto embotado o inapropiado, pérdida de asociaciones, manierismos y demás debería descartar de inmediato el diagnóstico de paranoia. Sin embargo, la presencia de alucinaciones no necesariamente descarta la paranoia, ya que éstas en ocasiones se observan en esta enfermedad, aunque, como se ha comentado antes, constituyen una mínima parte del cuadro clínico global. En la esquizofrenia, por otra parte, pueden ser predominantes.

Un subtipo de esquizofrenia, sobre todo la esquizofrenia paranoide, puede presentar dificultades diagnósticas especiales. En ella la cautela y la sospecha pueden ser tales que sólo se confía al médico el sentimiento de «conspiración», y todo lo demás se mantiene en secreto. En ocasiones, algunos pacientes pueden rebelar algunas de sus experiencias extravagantes, por lo que se facilita el diagnóstico; sin embargo, algunos evitan una contestación directa. No obstante, este rechazo a hablar con el médico y la inclusión inmediata de éste entre los perseguidores sugiere el diagnóstico correcto. Las ideas delirantes de la paranoia rara vez son tan volubles; los enfermos con paranoia miden al médico durante horas, si no días, antes de tomar una decisión y, de hecho, pueden llegar a confiar en él. Sin embargo, en la esquizofrenia paranoide la decisión sobre el interrogador suele ser inmediata y radical, con lo que se produce una desconfianza casi instantánea.

En un episodio depresivo, como parte de una depresión mayor o de un trastorno bipolar, también puede haber ideas delirantes. No es infrecuente la aparición de ideas delirantes de persecución o somáticas. Los pacientes manifiestan que están condenados, que la fecha de la ejecución ya está fijada; pueden referir que se sienten mareados, que tienen un tumor cerebral. La característica distintiva en este caso es que estas ideas delirantes se presentan en el contexto de los síntomas vegetativos de la depresión que siempre preceden a la idea delirante. Con frecuencia las ideas delirantes por sí mismas tienen una calidad distinta para ellos, como si estuvieran embebidos por la culpa. Es como si el paciente deprimido sintiera que se merece la ejecución o que el tumor es un castigo divino. Sin embargo, los paranoicos se sienten de una forma bastante distinta. Para ellos, la ejecución es injusta y no justificada, y la enfermedad es algo que debería haber afectado a otros.

En un episodio maniaco, tanto las ideas delirantes de grandeza como las de persecución son frecuentes. Sin embargo, en este caso, como en la depresión, las ideas delirantes se presentan en el contexto de una alteración del estado de ánimo, precedidas por los síntomas maníacos típicos.

Tanto en la hipocondría como en el síndrome de Briquet, los pacientes tienen preocupaciones infundadas sobre su salud y, por tanto, el cuadro puede parecer similar al del enfermo con el subtipo somático de paranoia. Sin embargo, los pacientes con estos trastornos, al contrario que aquéllos con paranoia, no están dominados por sus creencias. Puede razonarse con ellos, aunque con dificultad.

El importante diagnóstico diferencial entre el subtipo somático del trastorno de ideas delirantes y la dismorfofobia, o el trastorno dismórfico corporal, se analiza en el capítulo correspondiente.

El trastorno paranoide de la personalidad puede presentar dificultades especiales. Estos pacientes son lógicos y coherentes, y su

sentimiento de agravio, presión o ataque, aunque no es ciertamente delirante, puede sentirse y experimentarse con tal intensidad que puede confundir al examinador y llevarle a pensar que en realidad existe una idea delirante. Una diferencia esencial entre el trastorno paranoide de la personalidad y la paranoia es la ausencia de «compartimentación» en el primero. En la paranoia, el comportamiento anómalo sólo se observa en el «compartimento» del sistema delirante; en otras áreas de su vida estos pacientes pueden llevarse bastante bien con los demás. Por el contrario, aquéllos con trastorno paranoide de la personalidad están siempre al límite, tensos y vigilantes en todas las situaciones. Se ofenden con el comportamiento de casi todo el mundo; deben mantenerse en guardia sin importar quiénes son ni dónde están. Para estos enfermos no existen las «curas geográficas».

En ocasiones, la demencia se complica con ideas delirantes de persecución, en cuyo caso la presencia de déficit cognitivos coexistentes permite realizar el diagnóstico correcto.

La paranoia alcohólica puede presentarse con ideas delirantes de persecución o, con más frecuencia, con ideas delirantes de celos. Sin embargo, la existencia de antecedentes de gran consumo de alcohol de larga evolución, sugiere el diagnóstico correcto.

Una psicosis inducida por estimulantes, como puede ocurrir con anfetaminas o cocaína, puede simular el subtipo persecutorio de la paranoia: sin embargo, en este caso, pueden encontrarse pruebas de consumos previos; además, estas psicosis inducidas por sustancias, a diferencia de la paranoia, no tienen un curso clínico crónico, sino que remiten de forma típica tras días o semanas de abstinencia.

TRATAMIENTO

Rara vez los pacientes con paranoia solicitan tratamiento psiquiátrico por iniciativa propia. Pueden consultar a abogados, internistas, médicos de familia y detectives privados, pero como no ven nada anómalo en sus propias creencias, no ven motivo para acudir a un psiquiatra.

El primer paso en el tratamiento es el establecimiento de una relación médico-paciente que no amenace directamente las creencias del paciente ni inutilice los esfuerzos del psiquiatra en la modificación de las mismas. Establecer esta relación requiere mucho tacto y diplomacia. Es inútil y debe evitarse discutir con estos pacientes sobre sus creencias o intentar ofrecer una introspección, así como hablar de forma que el enfermo sienta que se está de acuerdo con las ideas delirantes. Con frecuencia funciona mejor la técnica de reservarse el juicio, la benigna «actitud de esperar y ver».

En el contexto de esta relación no amenazante ni condescendiente, puede ser posible conseguir que el paciente tome un antipsicótico. Por lo general las indicaciones del tratamiento deben expresarse en términos que no choquen con las ideas delirantes del paciente. Mientras que el enfermo puede aceptar una prescripción para los «nervios» o para «dormir», nunca aceptará una prescripción para la «paranoia». Excepto en situaciones urgentes, la dosis inicial debe ser baja, ya que estos pacientes son rápidos en encontrar un efecto secundario que sea inaceptable y después se titula de forma muy gradual en función de los síntomas. En general, debe evitarse administrar antipsicóticos sedantes, ya que la sedación rara vez es aceptable para estos pacientes. Los fármacos de segunda generación, como risperidona y olanzapina, son elecciones razonables, dada su eficacia global y el perfil generalmente favorable de efectos secundarios.

Existen publicaciones aisladas acerca de tratamientos satisfactorios con antidepresivos, en especial con clomipramina en el subtipo somático. Esta opción puede considerarse en este subtipo o cuando existen síntomas vegetativos concurrentes.

Los esfuerzos para orientar y dirigir también deben realizarse con prudencia; sin embargo, cuando se les aborda con tacto, estos pacientes con frecuencia están deseando seguir el consejo del médico.

El objetivo es desarrollar cierta contención en la vida del enfermo para que las ideas delirantes no se manifiesten.

En ocasiones puede requerirse el ingreso hospitalario, sobre todo en los subtipos de persecución y de celos, en los que el paciente puede convertirse en peligroso para los demás. A pesar de que estos ingresos suele ordenarlos un juez y son involuntarios, los pacientes con frecuencia aceptan el tratamiento y cuando reciben el alta pueden ser menos peligrosos.

BIBLIOGRAFÍA

- Hsiao MC, Liu CY, Yang YY, et al. Delusional disorder: retrospective analysis of 86 Chinese outpatients. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 1999;53:673-676.
- Kendler KS, Gruenberg AM, Strauss JS. An independent analysis of the Copenhagen sample of the Danish Adoption Study of Schizophrenia. III.

The relationship between paranoid psychosis (delusional disorder) and the schizophrenia spectrum disorders. *Archives of General Psychiatry* 1982;38:987-997.

Kendler KS, Masterson CC, Davis KL. Psychiatric illness in first-degree relatives of patients with paranoid psychosis, schizophrenia and medical illness. *The British Journal of Psychiatry* 1985;147:524-531.

Kennedy HG, Kemp LI, Dyer DE. Fear and anger in delusional (paranoid) disorder: the association with violence. *The British Journal of Psychiatry* 1992;160:488-492.

Tandon R. Delusional disorder: paranoia and related illnesses. *The American Journal of Psychiatry* 2000;157:1898-1899.

Wada T, Kawakatsu S, Nadaoka T, et al. Clomipramine treatment of delusional disorder, somatic type. *International Clinical Psychopharmacology* 1999;14:181-183.

Watt JAG. The relationship of paranoid states to schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry* 1985;142:1456-1458.

Winokur G. Familial psychopathology in delusional disorder. *Comprehensive Psychiatry* 1985;26:241-248.

TRATAMIENTO

Por lo general está indicado el ingreso hospitalario. Las pacientes con una presentación claramente maníforme pueden tratarse como se ha explicado en el capítulo sobre el trastorno bipolar para el tratamiento agudo de la manía, y en relación con esto, la carga con divalproex es una estrategia razonable. En otros casos, las pacientes pueden tratarse como se ha detallado en el capítulo sobre la esquizofrenia. Al margen del tratamiento farmacológico que se utilice, siempre es posible, dado el curso natural de la enfermedad, la disminución progresiva de la dosis hasta suspender el tratamiento.

A medida que la paciente comience a mejorar, un profesional de enfermería con experiencia puede guiar de forma progresiva a la paciente hacia una interacción adecuada con el niño. En algunos casos se ingresa al niño en el mismo hospital, pero no en la misma habitación. Por lo general está contraindicada la lactancia materna.

Tras la recuperación de la paciente, ésta debe recibir asesoramiento sobre el riesgo de recidiva. Si decide tener un segundo embarazo, deberá someterse a una vigilancia estrecha durante el posparto.

Si ya habían utilizado fármacos antimanía con éxito, podría considerarse su utilización de forma preventiva justo después del parto.

BIBLIOGRAFÍA

- Austin MP. Puerperal affective psychosis: is there a case for lithium prophylaxis? *The British Journal of Psychiatry* 1992;161:692-694.
- Bagedahl-Strindlund M. Postpartum mental illness: timing of illness onset and its relation to symptoms and sociodemographic characteristics. *The American Journal of Psychiatry* 1986;74:490-496.
- Brockington IF, Cernik KF, Schofield EM, et al. Puerperal psychosis. Phenomena and diagnosis. *Archives of General Psychiatry* 1981;38:829-833.
- Canterbur RJ, Haskins B, Kahn N, et al. Postpartum psychosis induced by bromocriptine. *Southern Medical Journal* 1987;80:1463-1464.
- Kumar R, Issacs S, Meltzer E. Recurrent postpartum psychosis: a model for prospective clinical investigation. *The British Journal of Psychiatry* 1983;142:618-620.
- Rohde LA, Marneros A. Postpartum psychoses: onset and long-term course. *Psychopathology* 1993;26:203-209.

go, como se ha explicado antes, la creencia falsa del paciente no se considera una idea delirante, ya que más que ser autónoma, sólo aflora mientras el paciente se encuentra bajo la influencia de la persona dominante.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La «folie à deux» se distingue del trastorno de ideas delirantes y la esquizofrenia paranoide por su curso autolimitante tras la separación de la persona dominante. Puede sospecharse cuando al entrevistar a los familiares más cercanos del paciente aparece una persona psicótica dominante que mantiene las mismas creencias que el paciente pero con mucha más fuerza y de forma más contenciosa.

TRATAMIENTO

La separación de la persona dominante y la inmersión en una interacción social normal suele bastar para lograr la desaparición de

las creencias falsas del paciente. Si la separación no es posible, también puede ser útil el tratamiento satisfactorio con antipsicóticos de la enfermedad psicótica de la persona dominante.

BIBLIOGRAFÍA

- Dippel B, Kemper J, Berger M. Folie a six: a case report on induced psychotic disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1991;83:137-141.
- Kashiwase H, Kato M. Folie a deux in Japan—analysis of 97 cases in the Japanese literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1997;96:231-234.
- Partridge M. One operation cures three people: effect of prefrontal leucotomy on a case of folie à deux et demie. *Archives of Neurology and Psychiatry* 1950;54:792-796.
- Silveira JM, Seeman MV. Shared psychotic disorder: a critical review of the literature. *Canadian Journal of Psychiatry* 1995;40:389-395.
- Waltzer H. A psychotic family—folie à douze. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1963;137:67-75.

TRASTORNOS DEL ESTADO DE ÁNIMO

74 Depresión mayor
(DSM-IV-TR #296.2-296.3)

La depresión mayor se caracteriza por la presencia de uno o más episodios depresivos durante la vida del paciente, que suelen durar meses o años, tras lo cual la mayoría de los pacientes generalmente vuelve a su estado normal de salud. Aunque es posible que algunos enfermos exhiban sólo un episodio durante su vida, la mayoría presentan dos o más. Por tanto, la depresión mayor es una enfermedad periódica o cíclica en la que el paciente «alterna» períodos de depresión y períodos libres de ella. Sin embargo, existen excepciones. Por ejemplo, en una pequeña parte de casos el episodio depresivo puede ser crónico, y en ocasiones una vez que ha comenzado un episodio, éste puede persistir durante toda la vida del paciente.

Sinónimos de esta enfermedad son trastorno afectivo unipolar, melancolía y enfermedad maniaco-depresiva de tipo depresivo. El término «unipolar» destaca la diferencia fundamental entre la depresión mayor y el trastorno bipolar, a saber, el hecho de que el paciente con depresión mayor sólo cambia en una dirección, hacia el «polo» depresivo, a diferencia del paciente con trastorno bipolar, que presenta no sólo el polo depresivo sino también, en ocasiones, el polo maniaco. «Melancolía» es el término más antiguo para este trastorno, procede del griego y significa bilis negra. Sin embargo, con los siglos, su significado ha cambiado y, por tanto, sigue abierto a la interpretación errónea. La «enfermedad maniaco-depresiva de tipo depresivo» es quizá el sinónimo menos satisfactorio. Kraepelin, como mejor pueda entenderse, creyó que los pacientes con sólo depresión recurrente y aquéllos con episodios de depresión y de manía tenían de hecho la misma enfermedad, la cual denominó «locura maniaco-depresiva». Los clínicos posteriores reconocieron que probablemente éste no era el caso, separaron el tipo «depresivo» de la «enfermedad maniaco-depresiva» del tipo «circular»; sin embargo, esto continuó enturbiando la distinción fundamental entre estos dos grupos de pacientes. En la actualidad, al menos en EE.UU., cuando se habla de enfermedad maniaco-depresiva, se suele hacer referencia al trastorno bipolar, y, al menos por ahora, es probable que este incipiente convenio deba respetarse y el término «enfermedad maniaco-depresiva de tipo depresivo» deba dejarse para los libros de historia.

La depresión mayor es un trastorno frecuente, con una prevalencia variable en función de la metodología, de al menos un 5% de la población general adulta. Sin embargo, dada la naturaleza de recaídas y remisiones de los episodios depresivos, en un momento determinado un porcentaje menor de la población está en realidad inmerso en un episodio depresivo. De nuevo, las estimaciones varían, con cifras de prevalencia puntual del 2-5%.

En los adultos, la depresión mayor es dos veces más frecuente en mujeres que en varones, aunque en niños la relación entre sexos está igualada.

INICIO

Aunque el primer episodio depresivo suele aparecer en la mitad de la tercera década de la vida, no es infrecuente que lo haga en la adolescencia o, en el otro extremo, en la edad avanzada. De hecho, rara vez se observa al principio de la infancia o, de forma tardía, en la novena década de la vida.

La mayoría de los episodios depresivos aparece de forma gradual e insidiosa. Es característico que se produzca un largo período prodrómico, que en ocasiones dura meses o, rara vez, años, caracterizado por síntomas indefinidos y a veces fugaces, como cambios bruscos del estado de ánimo, ansiedad o astenia. Además, cuando los síntomas depresivos finalmente se instauran, su diferente gravedad se recrudece y se agrava de forma progresiva o con frecuencia imperceptible, y el paciente no suele poder determinar el inicio con precisión. Esto no implica que no existan inicios agudos. Al contrario, sí existen, y algunos pacientes describen una caída rápida desde el bienestar emocional hacia un episodio depresivo, incluso en unas pocas semanas. Sin embargo, dichos inicios agudos de los episodios depresivos son una excepción más que la norma en la depresión mayor.

En la depresión mayor, un episodio depresivo suele venir precedido por un acontecimiento vital estresante, típicamente una pérdida grave, que aparentemente lo desencadena. Por ejemplo, la muerte de alguien querido, el divorcio, la pérdida de un trabajo y similares. Sin embargo, en ocasiones el interrogatorio detallado puede revelar que este acontecimiento vital estresante, más que en realidad desencadenar el episodio depresivo, fue, al contrario, causado por éste. Por ejemplo, un paciente casado en medio de un período prodrómico puede ser lo bastante irritable para causar la marcha del cónyuge. En este caso, el enfermo culpa a la separación de la depresión; sin embargo, parece que fue la depresión la que condujo a la separación. En este grupo de pacientes en los que se produce un acontecimiento estresante independiente, los episodios siguientes tienden a ser independientes y autónomos y aparecen haya un factor estresante o no.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Desde un punto de vista clínico, entre los síntomas nucleares de un episodio depresivo se incluyen los siguientes: estado de ánimo deprimido, pérdida de vitalidad, dificultades para concentrarse y con la memoria a corto plazo y para tomar decisiones, pérdida de interés en actividades que hasta entonces eran agradables, insomnio o, con menos frecuencia, somnolencia excesiva, anorexia y pérdida de peso o, rara vez, hiperfagia y ganancia de peso, agitación psicomotriz o, con menos frecuencia, retraso y, por último, una visión pesimista que

suele acompañarse de ideas suicidas. No es poco habitual que los pacientes también describan una variación diurna de sus síntomas: se sienten mucho peor por la mañana y experimentan cierto grado de alivio cuando llega la tarde o la noche. En los siguientes párrafos se analiza con detalle cada uno de estos síntomas.

El estado de ánimo es deprimido o, en ocasiones, irritable. Algunos pacientes pueden presentar ansiedad y sentirse irascibles. Sin embargo, otros, a pesar de una expresión facial abatida, pueden negar sentirse deprimidos en absoluto. Más bien, expresan un sentimiento de desaliento o de lasitud o pesadez, o se sienten sobrecargados. El afecto del paciente suele reflejar su estado de ánimo. La musculatura facial puede relajarse, como sin vida; pueden llorar copiosamente. En otros casos, sobre todo en los pacientes ansiosos, es evidente una expresión facial «dolorida» y, en ocasiones, puede verse el clásico «signo omega» de la depresión en la que las cejas, arrugadas y fijas, crean la letra griega omega en la frente, partiendo de la zona entre los ojos. Algunos pacientes pueden intentar esconder su estado de ánimo y fingir un afecto alegre, lo que se denomina depresión sonriente.

Existe pérdida de vitalidad. Los enfermos manifiestan sentirse cansados, fatigados, sin vida o agotados. A veces el agotamiento es tan importante que los pacientes son incapaces de completar sus tareas o incluso vestirse. En otras ocasiones un paciente puede manifestar demasiada vitalidad; sin embargo, en el interrogatorio detenido se aprecia una «vitalidad nerviosa», semejante a la agitación. Esta vitalidad es inútil para el paciente y siempre está ensombrecida por un sentimiento de agotamiento inminente.

El pensamiento se vuelve difícil; los pacientes refieren dificultad para concentrarse, recordar o tomar decisiones. Una importante pesadez de cabeza, «como una niebla» altera la capacidad del paciente para concentrarse. La memoria falla, y los pacientes son incapaces de recordar dónde pusieron las cosas o qué se dijo en otro momento del día. Los intentos de leer o ver la televisión pueden terminar en un fracaso miserable. Es posible que lean el mismo párrafo una y otra vez, sin que sean capaces de entender su significado o recordar lo inmediatamente anterior. La toma de decisiones, incluso las sencillas, puede convertirse en una tarea insuperable. Todo parece muy complicado, con demasiadas opciones y posibilidades. En los casos graves, los pacientes pueden ser incapaces de decidir qué camisa ponerse y es posible que permanezcan frente a su armario hasta que otra persona decide por ellos.

Los pacientes pierden su interés en las cosas anteriores y no tienen curiosidad por las novedades. No obtienen placer de sus actividades; nada les atrae. Existe disminución de la libido. Deben forzarse para hacer lo que antes les gustaba y pasan el día desolados y sin vida.

Es frecuente el insomnio, que puede constituir un especial tormento para el paciente. Aunque muchos manifiestan lo que técnicamente se denomina insomnio de inicio, o problemas para quedarse dormido, la forma más característica aparece más tarde en la noche, como insomnio en la mitad de la noche o el despertar precoz por la mañana. En el primer caso, el paciente se despierta sin un motivo aparente y después tiene dificultades para volver a quedarse dormido, por lo que permanece despierto durante una hora o más hasta que vuelve a quedarse dormido. El despertar precoz por la mañana aparece más tarde en la noche; en este caso el paciente se despierta mucho antes de la hora acostumbrada y no puede quedarse dormido de nuevo. Muchos, mientras permanecen despiertos, experimentan rumiaciones o pensamientos rápidos, sin descanso. Por último, cuando llega la mañana, los enfermos se levantan sintiendo no haberse refrescado, agotados, como si no hubieran dormido en absoluto. Rara vez exhiben exceso de somnolencia; sin embargo, como se menciona en el apartado de diagnóstico diferencial, este síntoma siempre debería sugerir la posibilidad de trastorno bipolar.

El apetito se pierde de forma rutinaria, y muchos pacientes pierden peso, en ocasiones en cantidades sustanciales. La comida puede perder su gusto o convertirse en desagradable. Los pacientes pueden

referir que sabe a cartón o que les produce náuseas. Algunos se fuerzan a comer; sin embargo, otros no y pueden perder de 5 a 15 kg o más. Es poco frecuente, pero algunos pacientes refieren aumento del apetito y ganancia de peso, en ocasiones de forma sustancial. Sin embargo, como con el exceso de somnolencia, esto es algo más frecuente en el trastorno bipolar.

Es habitual que se produzca estreñimiento. Los pacientes también pueden presentar cefaleas y mialgias. En los casos graves, la temperatura corporal puede disminuir y la menstruación desaparecer. Puede parecer que el paciente haya envejecido de forma precipitada: la piel se muestra seca, áspera y arrugada; el cabello pierde su brillo y los ojos tienen un aspecto apagado. El efecto global puede ser muy llamativo para alguien que no haya visto al paciente desde antes del inicio del episodio depresivo.

Puede existir agitación psicomotriz o, con menos frecuencia, inhibición psicomotriz. La agitación, cuando es leve, puede limitarse a una cierta intranquilidad interna. Cuando es más grave puede haber temblor de manos y paseos nerviosos. Los pacientes manifiestan ser incapaces de estar quietos; pueden lamentarse de su destino en voz alta y es posible que algunos lo hagan y pidan ayuda de forma repetida. La tensión de estos pacientes puede ser muy importante, casi palpable, y aun así, a pesar de sus súplicas lastimeras, no se les puede consolar, no importa qué se haga por ellos. Algunos pueden regañarse a sí mismos una y otra vez, confesando y acusándose a sí mismos de los peores pecados y negligencias. Otros pueden pedir su liberación de la miseria.

Si se produce inhibición psicomotriz, el paciente, sin ningún vigor, puede caer en un estado de apatía. El lenguaje, cuando existe, es lento y con detenciones, y, en algunos casos, puede interrumpirse como si el esfuerzo para continuar simplemente fuera demasiado importante. Algunos pacientes pueden sentarse inmóviles durante horas; los esfuerzos para llevarlos al baño o a comer pueden realizarse con reticencia, incluso con irritación. Si no se les molesta, no se bañan ni se cambian de ropa, incluso aunque se hayan defecado o se hayan orinado encima.

La actitud y el aspecto de estos pacientes pueden volverse muy negativos y pesimistas. No tienen esperanza en sí mismos o en el futuro. No ven ninguna salida. La autoestima cae y cobran importancia los remordimientos. Los pacientes sienten que no merecen la pena, que nunca han hecho nada valioso. Más bien ven cómo se multiplican sus faltas ante sí mismos. De hecho, al revisar su pasado parece que no ven sus logros y sólo se fijan en sus delitos y defectos, que recuerdan magnificados en ocasiones hasta proporciones atroces. Algunos pueden rumiar: se repiten a sí mismos una y otra vez los fracasos, los defectos y las predicciones pesimistas de futuro en una implacable letanía.

Los pensamientos de suicidio casi siempre están presentes, a veces de forma pasiva y los pacientes pueden expresar en voz alta que desearían morir por alguna enfermedad o un accidente, o de forma activa y los pacientes consideran colgarse o dispararse, saltar de edificios altos o tomar una sobredosis de un fármaco peligroso. Con frecuencia, el riesgo de un intento de suicidio es mayor cuando los enfermos comienzan a recuperarse. Aún se ven a sí mismos como pecadores sin valor y sin esperanza y, cuando despiertan de su astenia, pueden tener la suficiente energía como para llevar a cabo su plan. Por desgracia algunos también se llevan a sus familias con ellos. En su pesimismo profundo, pueden ver a los miembros de su familia igualmente carentes de esperanza y les quitan la vida para salvarlos de su miseria.

Además de estos síntomas nucleares de la depresión, algunos pacientes tienen crisis de pánico. Otros pueden experimentar obsesiones o compulsiones. Una compulsión especialmente frecuente es la «horrible tentación» de utilizar un cuchillo o una pistola para matar a un ser querido y la consiguiente necesidad desbordante de librar a la casa de dichos objetos y de evitar tener contacto con ellos en el exterior de la casa.

Una pequeña parte, quizá el 15% de los pacientes depresivos, tiene ideas delirantes o alucinaciones. Es típico que estos episodios sean graves, con cambios psicomotores importantes. Aquéllos inclinados a la agitación pueden lamentarse sin cesar, deambular de forma agitada por su habitación y suplicar su liberación. Aquellos que desarrollan una inhibición psicomotriz pueden caer en un profundo estupor, durante el cual permanecen inmóviles durante horas o días, mudos, en ocasiones incontinentes, como sin vida. La conciencia se nubla y, hasta la recuperación, algunos pacientes pueden no ser capaces de recordar sus experiencias durante este período de tiempo.

Las ideas delirantes son coherentes con el estado de ánimo, ya que de un modo fantástico y extremo corresponden a éste y a la visión de sí mismos. La culpa se extrema y los pacientes pueden confesar pecados inenarrables, imposibles. Han envenenado a sus hijos; su familia y sus amigos están encarcelados por algún crimen que el paciente cometió. Creen que están condenados al infierno; sólo les quedan unas horas de vida; se merecen la muerte y ésta está próxima. Las ideas delirantes de persecución son también frecuentes y tienen un rasgo peculiar en ellos. Los enfermos creen completamente que merecen dicha persecución por sus pecados y defectos miserables. Los vecinos murmuran sobre ellos según salen de casa; la policía ha sido alertada; se ha extendido una orden; la silla eléctrica está preparada; no es necesario un juicio, ya que para ellos su culpa es evidente.

Pueden existir ideas delirantes de pobreza y nihilistas, que son consonantes con la visión de sí mismos de los pacientes como carentes de valor y de esperanza. No tienen dinero; no pueden pagar las facturas y la familia vivirá en la miseria. Ver un extracto bancario favorable no tiene fiabilidad para ellos; saben que vendrán más facturas, que es un fraude. Asociadas con estas ideas delirantes de pobreza se encuentran las nihilistas. Los pacientes creen que están muertos o casi muertos; su interior se ha convertido en polvo o en hormigón, su cerebro se ha apergaminado; el corazón se ha secado por la falta de sangre. En casos extremos, los pacientes aseguran que en realidad están muertos. En otros casos pueden insistir en que todos los que le rodean están muertos. La muerte ha cubierto el mundo y sólo ha dejado robots o autómatas.

Puede haber alucinaciones auditivas, que suelen reflejar las ideas delirantes del paciente. Las voces pueden acusarles o anunciarles su ejecución. Pueden escuchar el zumbido de la silla eléctrica mientras se prepara para la ejecución. También puede haber alucinaciones visuales, aunque menos frecuentes. Pueden aparecer cadáveres decapitados. Son infrecuentes las alucinaciones olfatorias, gustativas y táctiles. Algunos pueden oler a carne podrida.

Todas estas descripciones se aplican más especialmente a los adultos. La presentación de un episodio depresivo en la infancia o, años más tarde, en aquéllos con retraso mental puede ser muy distinta. En los niños prepúberes, uno de los primeros indicadores de depresión puede ser la falta de su ganancia de peso. También puede existir irritabilidad. Asimismo, algunos niños desarrollan ansiedad grave ante la perspectiva de la separación de sus padres, y pueden tener numerosas quejas de cefaleas, dolores abdominales y malestar general. Entre los adolescentes pueden aparecer alteraciones importantes del comportamiento. Puede haber rebeldía e irritabilidad. Existe fracaso escolar debido a las dificultades para la concentración, y los pacientes se juntan con otros que tienen un trastorno disocial y pueden adoptar sus actitudes y comportamientos. En los ancianos, la agitación y las preocupaciones hipocondríacas son frecuentes y, de hecho, el paciente puede negar sentirse deprimido en absoluto. En estos enfermos ancianos la memoria y la concentración pueden estar tan alteradas que se produce demencia. En el pasado esto se ha denominado «seudodemencia», presumiblemente para distinguirla de otras formas de demencia. Sin embargo, un término mejor y más reciente es «síndrome de demencia de la depresión». Los pacientes con retraso mental son incapaces de describir

su estado de ánimo o cómo se ven a sí mismos. En este caso la presentación puede ser una pérdida inexplicable de peso, insomnio, agitación y otros signos.

Recientemente, se ha centrado mucha atención en los pacientes cuyos episodios afectivos parecen estar asociados con los cambios de estación. Los pacientes con depresión mayor que muestran este patrón estacional tienden a presentar sus episodios depresivos en otoño o invierno y parece que es más probable que exhiban hiperfagia y exceso de somnolencia. Debe tenerse en cuenta que, aunque una depresión mayor puede mostrar un patrón estacional, dicho patrón se encuentra con más frecuencia en el trastorno bipolar.

CURSO CLÍNICO

La depresión mayor es una enfermedad de recaídas y remisiones, caracterizada en la mayoría de los pacientes por la recidiva de episodios depresivos durante la vida, entre los cuales el paciente se mantiene más o menos en un estado normal de salud.

En alrededor de la mitad de los casos, el episodio depresivo presenta una remisión total gradual en 6-12 meses; en el resto se observa una remisión parcial o la persistencia del síndrome completo. Sin embargo, en general el pronóstico a largo plazo de un determinado episodio depresivo es bueno, con persistencia de menos de la décima parte de los episodios de forma completa dos años después.

Tras la remisión del primer episodio de depresión, es difícil predecir cuándo se va a presentar el segundo: en algunos pacientes puede aparecer en menos de un año mientras que, en el otro extremo, en otros el siguiente episodio puede no estar destinado a ocurrir antes de que el paciente fallezca de alguna otra causa no relacionada, por tanto quizá sean éstos los casos en los que sólo se presenta un episodio depresivo en toda su vida. A pesar de esta amplia variabilidad, parece que, de media, los intervalos entre episodios son de alrededor de cinco años. Sin embargo, con el tiempo y con los sucesivos episodios este intervalo se acorta, y la duración del episodio se alarga hasta que, en algunos casos, después de muchos años, los episodios «se fusionan» y constituyen una depresión crónica.

COMPLICACIONES

Por lo general se produce una disminución del rendimiento en el trabajo. La astenia y la pérdida de interés dejan atrás a los pacientes, y las dificultades para recordar, concentrarse y tomar decisiones alteran su capacidad para completar cualquier tarea que comienzan. Los pacientes pueden perder ascensos, recibir advertencias o incluso ser despedidos. Los niños y los adolescentes tienen un rendimiento escolar escaso por motivos similares, lo que, como ya se ha comentado antes, coloca al niño en un riesgo de derivar hacia aquéllos cuyas alteraciones de conducta pueden constituir un patrón convincente de comportamiento para el paciente.

Es típico que las relaciones con la familia y los amigos se resientan. Los padres pueden ser incapaces de cuidar a sus hijos. Las desavenencias conyugales son frecuentes y pueden producirse separaciones o divorcios.

La «automedicación», por lo general con alcohol o benzodiazepinas, es bastante frecuente y en aquéllos predispuestos pueden causar un patrón de abuso o incluso la dependencia de sustancias.

Son frecuentes las decisiones erróneas, de las que luego pueden arrepentirse. Convencidos de su pronóstico pesimista, los pacientes pueden decidir en contra de aprovechar oportunidades o es posible que abandonen un proyecto que para ellos está ya arruinado.

Aquéllos con otras enfermedades pueden perder la esperanza en su recuperación y suspenden sus tratamientos, con lo que aumentan su sufrimiento.

La tasa global de suicidio en la depresión mayor es de alrededor del 4%, que aumenta al 9% en pacientes hospitalizados.

ETIOLOGÍA

Parece que la depresión mayor es en parte hereditaria. Entre los familiares de primer grado de estos enfermos, su prevalencia es dos o tres veces mayor que entre los mismos parientes de controles sanos. Además, mientras que la tasa de concordancia de los gemelos dicigóticos es de alrededor del 20%, entre los gemelos monocigóticos aumenta a aproximadamente el 50%. Los resultados de estudios de adopción también respaldan la función de la herencia en la depresión mayor. Sin embargo, a pesar de estos hallazgos, en estudios genéticos no se ha identificado todavía ningún locus o gen que pueda asociarse con fiabilidad con esta enfermedad, lo que indica que con toda probabilidad la depresión mayor es genéticamente compleja e implica no sólo múltiples genes, sino también, posiblemente, varias formas de herencia.

Como cabría esperarse, en este trastorno existen alteraciones en el eje hipotálamohipofisario y la gran mayoría de los pacientes no mostrará supresión en la prueba de supresión de la dexametasona, una atenuación de la respuesta de TSH a TRH o de la respuesta de la hormona de crecimiento a la clonidina. Esta ausencia de supresión (DST) se ha estudiado en profundidad y se ha observado una relación clara con cambios hipotalámicos: la concentración de factor liberador de corticotropina (CRF) en los núcleos paraventriculares y supraópticos del hipotálamo es elevada, y la respuesta de ACTH al CRF exógeno está atenuada, como cabría esperar en una estimulación excesiva de la hipófisis por CRF endógeno. De forma similar, parece que es probable que la atenuación de la respuesta de TSH a TRH esté relacionada con cambios hipotalámicos, ya que se ha observado un aumento de la concentración de TRH en el LCR en los pacientes deprimidos.

También existen alteraciones en la estructura del sueño, como podría esperarse, de las cuales la más interesante es el acortamiento de la latencia de la fase REM. En las personas sanas el sueño REM puede inducirse mediante la perfusión de agentes colinérgicos, y en los pacientes con depresión mayor se produce un aumento de la sensibilidad a dos fármacos colinérgicos, arecolina y donepezilo, y se observa un inicio más rápido del sueño REM tras su perfusión.

En la depresión mayor puede haber o no alteraciones neuroanatómicas: hasta ahora los estudios de RM no han proporcionado resultados concluyentes. En estudios con PET generalmente se ha indicado una hipofrontalidad bilateral que, en algunos estudios, se ha observado que es más pronunciada en el lado izquierdo.

El indudable éxito de varios antidepresivos ha dirigido la atención hacia las aminas biogénicas: dado que todos los antidepresivos tienen efectos sobre el funcionamiento noradrenérgico y serotoninérgico, parece razonable asumir que existe una alteración complementaria en estas aminas en los pacientes con depresión mayor. A pesar de los grandes esfuerzos realizados ha sido difícil obtener hallazgos consistentes en relación con estas aminas, a excepción de que, en los pacientes con depresión mayor que se encuentran en remisión inducida por ISRS, una depleción de triptófano, el precursor dietético de la serotonina, suele acompañarse de inmediato por una recaída rápida de los síntomas depresivos.

La herencia, aunque tiene gran importancia en la depresión mayor, no puede ser la causa de todos los casos y es obvia la importancia de los factores ambientales. Entre los distintos factores postulados, parece que una pérdida durante los primeros años de la infancia puede ser el más importante. Una pérdida significativa, como por ejemplo por una muerte o un divorcio, también parece ser un desencadenante importante de los episodios en la vida adulta. Sin embargo, la importancia de estos factores desencadenantes tiende a disminuir con los sucesivos episodios, ya que cuando éstos se repiten se requiere ninguno o muy poco para que aparezca el siguiente episodio.

La integración de los anteriores factores etiológicos en una teoría coherente es problemática y suele implicar cierta especulación. Con

esta advertencia en mente, parece razonable concluir que la depresión mayor se caracteriza por una alteración hereditaria de grado variable del funcionamiento de las vías noradrenérgicas, serotoninérgicas o colinérgicas, hipotalámicas (o de las estructuras límbicas relacionadas) y determinadas estructuras del tronco del encéfalo (como el locus caeruleus noradrenérgico, el núcleo serotoninérgico dorsal del rafe y el núcleo pedúnculo pontino colinérgico), las cuales, aunque reversibles de forma espontánea al principio, al final se vuelven permanentes con los repetidos episodios. También parece plausible concluir que una pérdida en la infancia o la edad adulta puede agudizar esta alteración hereditaria, o incluso es posible que, en algunos casos, sea la causa pero que una vez que estas alteraciones aparecen, persisten.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Durante el curso normal de la vida, tras los acontecimientos adversos, en especial las pérdidas, se producen síntomas depresivos. Un ejemplo frecuente es el duelo que sigue a la muerte de un ser querido. Sin embargo, en ocasiones, en especial cuando estos síntomas son graves o de larga duración, el médico debe decidir si el paciente está inmerso en una depresión «reactiva», es decir una reacción «normal» al acontecimiento, o si éste ha desencadenado un episodio depresivo que podría perpetuar los síntomas mucho después de que el paciente se haya recuperado «con normalidad» y «lo haya superado». Para esta distinción son útiles cuatro puntos. En primer lugar, se debe considerar si la gravedad de los síntomas es desproporcionada al acontecimiento. Cabe esperar síntomas graves tras la muerte de un hijo, pero no por la pérdida de un ascenso. En segundo lugar, hay que considerar la duración de los síntomas. En los casos en los que el acontecimiento adverso no continúa, una duración superior a 6 meses y con certeza por encima de un año es muy sugestiva de que se ha superpuesto otro proceso. En tercer lugar, debe prestarse atención a los síntomas que, aunque no sean infrecuentes en un episodio depresivo, sí lo son en una depresión «normal» o «reactiva», como la culpa grave y la autodesaprobación que no remiten, el cambio psicomotor importante y prolongado, el insomnio de mitad de la noche o el despertar precoz y, con mayor seguridad, las ideas delirantes o las alucinaciones de cualquier tipo. En cuarto lugar, y por último, debe considerarse si existen antecedentes personales o familiares de depresión mayor, ya que esto incrementa la probabilidad de que haya sobrevenido un episodio depresivo. En general, se investiga si los síntomas del paciente, de una forma u otra, se han convertido en «autónomos» y han logrado una vida propia, con independencia del acontecimiento que los haya desencadenado.

La distimia se caracteriza por la presencia de síntomas depresivos crónicos, aunque por lo general leves, que en ocasiones surgen de novo a partir de un funcionamiento eutímico, por lo que el médico puede preguntarse si se trata de una distimia o quizá es sólo un pródromo largo de un episodio depresivo. De hecho, si el paciente ha presentado episodios depresivos previos, podría inclinarse hacia el diagnóstico de un período prodrómico, mientras que si no presenta estos antecedentes, se diagnosticaría una distimia pero habría que mantenerse alerta por si se produjera un episodio que requiriera una revisión del diagnóstico.

La distinción entre un episodio depresivo como parte de una depresión mayor y un episodio depresivo como parte de un trastorno bipolar es esencial y, en ocasiones, muy difícil. De hecho, con antecedentes de manía se descarta de forma definitiva el diagnóstico de depresión mayor. Sin embargo, la obtención de estos datos puede ser muy difícil. Es posible que los pacientes deprimidos embebidos en su pesimismo simplemente sean incapaces de recordar si han sido maníacos. Las experiencias de euforia o el aumento de la vitalidad pueden estar tan alejadas de su existencia actual que no les vienen a la mente. En este caso es muy importante preguntar a fondo a los fami-

liares y amigos. Además, aunque pueda asegurarse con certeza que no existen antecedentes de manía, todavía surge la pregunta de si podría producirse un episodio maníaco en los próximos años. En la mayoría de los pacientes con trastorno bipolar la enfermedad comienza con un episodio depresivo y es posible que se produzcan más de uno antes del episodio maníaco. Para valorar el riesgo de un futuro episodio maníaco se utilizan cuatro vías. En primer lugar, se determina el número de episodios depresivos previos, si los ha habido, y el tiempo transcurrido desde el primero hasta el actual. Cuando han existido cinco o más, o una duración de al menos 10 años desde el primer episodio depresivo hasta el actual, hacen que la probabilidad de un episodio maníaco futuro sea muy baja. En segundo lugar, se determina si se produjo un episodio depresivo mayor en la infancia o durante los primeros años de la adolescencia: en los pacientes con episodios depresivos de inicio tan precoz la probabilidad de un episodio maníaco durante su vida es mayor que en aquéllos en los que dicho primer episodio no se produjo hasta la edad adulta. En tercer lugar, debe preguntarse sobre los antecedentes familiares de manía. Aunque éstos pueden encontrarse en los parientes de pacientes con depresión mayor, son mucho más frecuentes entre los familiares de aquéllos con trastorno bipolar. En cuarto lugar, debe explorarse con detalle la sintomatología del episodio actual para buscar características que, aunque sí pueden encontrarse en el episodio depresivo de una depresión mayor, son mucho más habituales en una depresión bipolar. Las depresiones bipolares tienden a tener un inicio agudo, al contrario que las depresiones mayores, que suelen ser graduales. Respecto a los síntomas, la depresión bipolar tiende a caracterizarse por inhibición psicomotriz, hiperfagia y exceso de somnolencia, mientras que en la depresión mayor más bien se suele observar agitación, insomnio y anorexia con pérdida de peso; además, aunque en esta última puede haber síntomas psicóticos, éstos son mucho más frecuentes en la depresión bipolar. Otro punto importante que debe tenerse presente al evaluar la sintomatología depresiva es que «un rasgo de manía» significa que, más que un episodio depresivo, en realidad se está ante un episodio «maníaco mixto» con un predominio importante de los síntomas depresivos. Entre los ejemplos se incluyen: una «fuga de ideas» que podría confundirse con las rumiaciones incesantes que aparecen en la depresión mayor, una importante labilidad emocional y cierta excitación interna que pueden confundirse con la agitación de la depresión mayor. Ciertamente, si el paciente deprimido aparece con una guirnalda en la cabeza o un alegre ojal en su chaqueta, aunque sólo sea durante algunos momentos, podría empezar a dudarse de que se tratara de un episodio depresivo «puro».

La depresión atípica es una entidad controvertida: antes se creía que era un trastorno distinto a la depresión mayor, mientras que el pensamiento actual mantiene que se trata de una variante. En esta obra se trata por separado en el capítulo 76. Se considere un trastorno separado o una variante, existe acuerdo general sobre cuáles son las características atípicas, sobre todo reactividad emocional, sensibilidad al rechazo, astenia plomiza, exceso de somnolencia e hiperfagia.

Por lo general, la depresión posparto, como se analiza en el capítulo correspondiente, sólo se diagnostica cuando los episodios depresivos «circunscriben» exclusivamente al período posparto inmediato y no se producen en otros momentos.

El trastorno disfórico menstrual, como se explica en el capítulo correspondiente, se distingue por la remisión inmediata de los síntomas con el inicio de la menstruación.

El trastorno obsesivo-compulsivo con frecuencia se acompaña de síntomas depresivos, precedidos mucho antes por obsesiones y compulsiones un largo tiempo. Por el contrario las obsesiones o compulsiones aisladas que en ocasiones complican un episodio depresivo están precedidas por síntomas depresivos importantes. El trastorno por estrés postraumático, el síndrome de Briquet y la hipocondría

pueden complicarse con signos de depresión. En este caso, como en el trastorno obsesivo-compulsivo, dichos signos sólo aparecen en el contexto de los demás síntomas de estas enfermedades.

El trastorno esquizoafectivo de tipo depresivo se distingue de la depresión mayor por la persistencia de síntomas psicóticos en los intervalos entre los episodios.

El trastorno por ansiedad generalizada se distingue de un episodio depresivo con agitación por la ausencia relativa de síntomas como astenia, pérdida de interés, culpa e insomnio de mitad de la noche o despertar precoz.

La depresión secundaria, como la que se produce en el síndrome de Cushing, el hipotiroidismo y en otras enfermedades, se analiza en el capítulo correspondiente.

El alcoholismo activo, la privación de alcohol y de cocaína o estimulantes se suelen complicar con síntomas depresivos, que pueden ser graves. Sin embargo, en este caso los síntomas comienzan a desaparecer de forma espontánea tras 3 o 4 semanas de abstinencia.

En la anorexia nerviosa la pérdida significativa de peso suele acompañarse de síntomas depresivos, que por lo general desaparecen bastante rápido con la restauración del peso.

En los ancianos, la depresión se suele manifestar con una pérdida importante de memoria y de concentración, mientras que a veces otros síntomas son relativamente insignificantes. Esta «depresión con síndrome de demencia» puede sospecharse cuando existen antecedentes de episodios previos de depresión o cuando las respuestas incorrectas en la exploración del estado mental parecen radicar en una incapacidad para reunir el esfuerzo de contestarlas. También debe tenerse en cuenta la posibilidad de que concurren una depresión con síndrome de demencia y alguna otra enfermedad que produzca demencia, como la enfermedad de Alzheimer.

TRATAMIENTO

El tratamiento global de la depresión mayor se divide en tres fases: el tratamiento «agudo» dirigido al episodio depresivo actual, el tratamiento «de continuación» dirigido a prevenir una recaída en el episodio actual y el tratamiento «preventivo» o «de mantenimiento» dirigido a la prevención de episodios futuros.

En relación con el tratamiento agudo de un episodio depresivo, además de la psicoterapia de apoyo de rutina, se pueden utilizar fármacos antidepresivos o un método psicoterapéutico específico, como la terapia cognitiva, o, en ocasiones, una combinación de ambos. Dado que se ha demostrado que la terapia cognitiva (y un enfoque relacionado, la psicoterapia interpersonal) sólo es eficaz en pacientes con episodios depresivos leves o moderados, no es la primera elección en aquéllos con depresión grave o con síntomas psicóticos, como alucinaciones o ideas delirantes. Sin embargo, los antidepresivos son eficaces con independencia de la gravedad; a continuación se expone el esquema para su utilización.

El paso inicial consiste en seleccionar un antidepresivo entre los distintos grupos disponibles, cada uno de los cuales se analiza con detalle en su respectivo capítulo en la sección de Psicofarmacología. Entre estos grupos se incluyen ISRS (p. ej., citalopram), tricíclicos (p. ej., nortriptilina), IMAO (p. ej., fenelzina) y un grupo mixto en el que se encuentran los fármacos venlafaxina, mirtazapina, bupropión, nefazodona y trazodona. Al realizar esta selección se deben considerar varios aspectos: en primer lugar, su eficacia global, en segundo lugar, los antecedentes personales o familiares de tratamiento antidepresivo, con atención especial a la eficacia y la tolerabilidad, en tercer lugar, los efectos adversos previstos, en cuarto lugar, las posibles interacciones entre fármacos y, en quinto lugar, la letalidad de la sobredosis.

En primer lugar, parece que los distintos antidepresivos tienen, por lo general, la misma eficacia en el alivio de la depresión. Sin embargo, puede haber determinadas excepciones a esta regla. Existen

signos de que la venlafaxina y los tricíclicos poseen una eficacia mayor que el resto de los fármacos. Además, parece que la trazodona puede ser algo menos eficaz que las otras. Sin embargo, estas posibles diferencias en la eficacia no son más que ligeras.

En segundo lugar, se deben investigar con detalle los antecedentes personales o familiares del tratamiento con un antidepresivo, con especial referencia, no sólo a la eficacia sino también a los efectos secundarios. Los antecedentes tienden a repetirse y si un paciente respondió bien a un fármaco determinado en el pasado, con escasos o nulos efectos secundarios, tendrá sentido considerar la utilización de este fármaco de nuevo. Los antecedentes familiares son unos predictores menos potentes, pero tienen cierto efecto.

En tercer lugar, se debe considerar la carga de los efectos secundarios previsibles. La ganancia de peso puede ser un factor significativo a largo plazo y, en este aspecto, es probable que sea preferible usar un ISRS antes que un tricíclico o mirtazapina. Los efectos secundarios sexuales (p. ej., disfunción eréctil, disminución de la lubricación, retraso del orgasmo) son frecuentes con la mayoría de los antidepresivos, con las notables excepciones de mirtazapina, bupropión y nefazodona. Es improbable que se produzca hipotensión ortostática, con posibilidad de caídas o infartos cerebrales en ancianos, con el uso de ISRS, venlafaxina, bupropión y mirtazapina, pero sí son efectos frecuentes con los tricíclicos. Estos últimos pueden inducir o agravar arritmias cardíacas, pero los ISRS conllevan escaso riesgo a este respecto. Los tricíclicos (en especial maprotilina y clomipramina), el bupropión y la venlafaxina, reducen el umbral convulsivo, algo que es especialmente importante en aquéllos con antecedentes de convulsiones o, en el caso del bupropión, en pacientes con antecedentes de bulimia, ya que estos enfermos, por razones poco conocidas, pueden tener una especial tendencia a sufrir convulsiones si se tratan con este fármaco. Otro efecto secundario que se debe considerar es la sedación, que tiende a ser más importante con los tricíclicos (a excepción de la nortriptilina, la protriptilina y la desipramina), mirtazapina, nefazodona y trazodona que con otros fármacos, como los ISRS. En el pasado se creyó que este efecto secundario podría aprovecharse en los pacientes agitados, ya que se creía que la agitación respondía mejor a un fármaco sedante, como un tricíclico, que a otros fármacos, como los ISRS: sin embargo, se ha descubierto que esto no es así.

En cuarto lugar, deben considerarse las posibles interacciones farmacológicas con otros medicamentos que esté tomando el paciente, o sea probable que esté utilizando. A este respecto, los fármacos más «limpios» son los ISRS citalopram y escitalopram, y con diferencia los más problemáticos son los IMAO. De hecho, la lista de fármacos (y alimentos) que deben evitarse cuando se toma uno de los IMAO disponibles es de tal longitud que estos fármacos suelen ser la última elección en el tratamiento de la depresión mayor.

En quinto y último lugar, debe considerarse la posible letalidad de estos fármacos en el caso de una sobredosis. A este respecto, los ISRS son, sin duda, los fármacos más seguros, seguidos de venlafaxina, mirtazapina y nefazodona: los tricíclicos y los IMAO son, con diferencia, los más peligrosos.

Dado el gran número de antidepresivos disponibles y las múltiples consideraciones implicadas en su selección, dar con la primera elección en un paciente determinado es una tarea muy compleja que debe realizarse de forma individual. Siendo todos los demás factores equivalentes, sin embargo, destacan varias buenas elecciones, como el ISRS escitalopram, el tricíclico nortriptilina y, del grupo mixto, el bupropión, la mirtazapina o la venlafaxina.

Una vez que se elige un fármaco, debe realizarse una «prueba adecuada», siempre y cuando no se aprecien efectos secundarios inaceptables. Una «prueba adecuada» significa tratar con una dosis «adecuada» durante un período «adecuado» de tiempo. En general, se aumenta la dosis según lo tolerado hasta la dosis «media» de ese fármaco, como se describe en los correspondientes capítulos; hay

que tener en cuenta que en ancianos, pacientes debilitados y aquéllos con enfermedad hepática significativa las dosis son menores. En este momento no se requieren niveles plasmáticos, a excepción de la nortriptilina, que es probable que tenga una «ventana terapéutica». Por lo general, no cabría esperar demasiada mejoría en las primeras 1-2 semanas tras alcanzar una dosis «media»; si no se aprecia ninguna al final de la tercera semana debería asumirse que, al menos a la dosis actual, es probable que el fármaco no sea útil. Sin embargo, en los casos en los que sí hay una mejoría en 3 semanas, debe comunicarse al paciente que puede tardar hasta 3 meses en observar el efecto pleno.

Si, después de alrededor de 3 semanas, existe una mínima o nula mejoría, deberían comprobarse los niveles de tiroxina y TSH, si no se ha hecho ya. El hipotiroidismo, incluso si sólo es «bioquímico», aunque sólo se manifieste con un nivel elevado de TSH, atenuará la respuesta a los antidepresivos y debe corregirse. Si los niveles de tiroxina y TSH son normales, podría considerarse aumentar la dosis del antidepresivo, siempre que los efectos secundarios sean tolerables. Con la excepción de nortriptilina, que, como se ha comentado antes, tiene una «ventana terapéutica», parece que para la mayoría de los demás antidepresivos la curva dosis-respuesta suele ser lineal y, por tanto, se puede aumentar la dosis de forma gradual hasta el máximo descrito para cada fármaco en su correspondiente capítulo.

Si el paciente no responde al tratamiento con dosis elevadas y el perfil tiroideo es normal, o si los efectos secundarios impiden un incremento significativo de la dosis, puede considerarse cambiar a otro antidepresivo o intentar una combinación. El cambio de fármaco es una opción viable, aunque debe seleccionarse entre antidepresivos de un grupo diferente. En algunos casos, se debe actuar con precaución al hacer la transición a causa de las posibles interacciones farmacológicas: por ejemplo, dada la larga semivida de algunos ISRS y su capacidad para inhibir el metabolismo de los tricíclicos, por lo general, al cambiar un ISRS por un tricíclico, éste se debe introducir poco a poco tras la retirada del ISRS. También es viable el tratamiento combinado, pero en estudios doble ciego sólo se ha demostrado la eficacia de un pequeño número de combinaciones, como los siguientes: litio más un tricíclico o un ISRS; olanzapina (a dosis de 10 mg) más fluoxetina; triyodotironina (a dosis de 50 µg) más un tricíclico y, por último, un tricíclico más un IMAO. Esta última combinación es bastante peligrosa y es probable que deba considerarse la última opción. Con independencia de si se sustituye un fármaco por otro o se intenta una combinación, deberá realizarse de nuevo una «prueba adecuada», para garantizar que las dosis sean adecuadas y que se espera al menos tres semanas para apreciar una respuesta.

En este momento, si la respuesta es mínima o casi nula, debería considerarse otros fármacos únicos diferentes o distintas combinaciones. Lo lejos que se llegue en este caso depende sobre todo de la gravedad de la depresión. Si es tolerable, podría considerarse realizar nuevas pruebas terapéuticas. Si, sin embargo, existe una gran morbilidad o un riesgo significativo de muerte, debería considerarse la TEC.

Aunque este esquema es aplicable en general a la mayoría de los casos, hay excepciones. En primer lugar, en los casos graves que requieren ingreso hospitalario podría considerarse la comprobación inmediata del perfil tiroideo y comenzar con un incremento rápido de la dosis de un fármaco único o una combinación. En segundo lugar, en el paciente con alto riesgo de suicidio o en los casos en los que la depresión es potencialmente mortal por otros aspectos (p. ej., a causa de una pérdida de peso extrema), puede ser adecuado elegir inmediatamente la TEC, ya que sigue siendo el tratamiento más eficaz y más rápido para la depresión. En tercer lugar, existe cierto debate sobre si es necesario el uso de antipsicóticos para tratar los episodios depresivos acompañados de síntomas psicóticos. En algunos casos, el tratamiento agresivo mediante los esquemas explicados antes logra una remisión, no sólo de los síntomas depresivos típicos sino también de las ideas delirantes y las alucinaciones. Ciertamente,

éste es el caso en el que se utiliza la TEC. Sin embargo, la mayoría de los clínicos tratará a estos pacientes con una combinación de un antipsicótico de segunda generación y un ISRS.

Antes de dejar este análisis sobre el tratamiento agudo de un episodio depresivo con antidepresivos, es necesario mencionar el alprazolam, la buspirona, los tratamientos «alternativos» como la hierba de San Juan (*hypericum*) y determinados tratamientos experimentales. El alprazolam, a dosis de 3-6 mg puede ser tan eficaz como un antidepresivo en las depresiones leves o moderadas. Sin embargo, el riesgo de neuroadaptación y con frecuencia la gran dificultad para suspender el tratamiento, lo convierte en una alternativa poco atractiva. La buspirona, a dosis elevadas (p. ej., de 60 mg o más), parece que también es eficaz en las depresiones leves o moderadas, aunque su eficacia en comparación con otros fármacos no está clara. De los fármacos «alternativos», la hierba de San Juan puede ser útil en las depresiones leves, aunque su eficacia en las depresiones moderadas o graves es dudosa. Los tratamientos experimentales comprenden la estimulación magnética transcraneal y la estimulación del nervio vago. Se ha demostrado que ambas son prometedoras en los casos resistentes al tratamiento, pero la experiencia con ellas es aún demasiado limitada como para justificar su utilización rutinaria. Si se eligiera una, es probable que la estimulación magnética transcraneal, un procedimiento relativamente benigno, fuera la primera elección, dado el carácter invasivo de la estimulación del nervio vago.

Una vez que con el tratamiento «agudo» se ha logrado una remisión de los síntomas depresivos, debe procederse al tratamiento «de continuación». Hay que tener en cuenta que estos tratamientos no alteran el curso natural del episodio depresivo en sí mismo, sino que suprimen los síntomas. Como consecuencia, si cuando éstos remiten se interrumpe el tratamiento, vuelven casi de forma invariable, por lo general en pocas semanas o quizá en un mes o más. Por ello se requiere un tratamiento de «continuación» hasta el momento en el que el propio episodio depresivo remita de forma espontánea. En general esto implica la continuación del tratamiento «agudo»; sin embargo, en una minoría de los casos puede reducirse poco a poco la intensidad del tratamiento sin que vuelvan los síntomas. Por ejemplo, si ha sido necesario combinar dos o más antidepresivos, puede suspenderse uno de ellos de forma progresiva y mantener al paciente con uno solo o, si un solo fármaco fue eficaz desde el principio, se podría reducir la dosis. Sin embargo, en estos casos debe tenerse cuidado porque los pacientes suelen requerir para el tratamiento de «continuación» una pauta muy similar, o idéntica, a la que funcionó en la fase aguda. Si se utilizó TEC, se puede escoger entre continuar con TEC de «mantenimiento», quizá con una frecuencia mensual o utilizar un antidepresivo: en estos casos se ha demostrado la eficacia de la paroxetina y la combinación de nortriptilina y litio. Sin embargo, aunque esto suele ser eficaz, algunos pacientes recaen, en cuyo caso es probable que sea necesaria una prueba con TEC de mantenimiento.

Como se ha mencionado, el tratamiento de continuación se debe administrar durante todo el tiempo que dure el curso natural del episodio depresivo. En los casos en los que el paciente tiene antecedentes de episodios depresivos de duración bastante uniforme y delimitada, ésta se puede tomar como una guía fiable de la del episodio actual. Sin embargo, en la mayoría de los casos no se dispone de esta guía, ya que puede que no haya habido ningún episodio previo o, si los ha habido, tuvieron un inicio y una remisión tan indiferenciados que su duración no pudo estimarse con fiabilidad. En estos casos, se debe continuar el tratamiento de forma prolongada hasta que el paciente haya estado asintomático durante al menos cuatro meses consecutivos. Esta recomendación, determinada de forma empírica, se basa en varias afirmaciones: en primer lugar, la inexistencia de un tratamiento agudo perfecto; en segundo lugar, que dada la naturaleza fluctuante de los síntomas depresivos, en ocasiones

se espera que durante el curso natural de la enfermedad se produzca un «pico» de la gravedad de los síntomas que podría «irrumper» en el tratamiento y producir algunos síntomas en el paciente; y en tercer lugar, cuanto más tiempo esté el paciente sin «irrupciones», más probable es que su episodio depresivo remita de forma natural. Cuando llega el momento de retirar el tratamiento, dado que todavía existe un pequeño riesgo de recaída, podría ajustarse dicha interrupción en función de los acontecimientos de la vida del paciente. Por ejemplo, puede que un enfermo no desee estar expuesto al riesgo de la recaída cuando empieza en un nuevo trabajo, al asumir cualquier nueva responsabilidad importante o al enfrentarse a un estrés importante. En la mayoría de los casos es prudente suspender la retirada del tratamiento de continuación hasta que el paciente sienta que puede manejar su vida y que es probable que se mantenga así. En cualquier caso puede considerarse la vigilancia del paciente al menos una vez más, quizá 2 o 3 meses tras la interrupción del tratamiento de continuación para asegurarse de que el episodio depresivo ha remitido del todo.

Dado que la mayoría de los pacientes tiene un episodio posterior, es adecuado proponer al enfermo un tratamiento preventivo, que se suele recomendar cuando el intervalo eutímico entre episodios es menor de 2 años o cuando, según experiencias previas, pueda predecirse que un episodio futuro será lo bastante grave como para causar sufrimiento o complicaciones significativas. Otro hecho que impulsa la recomendación del tratamiento preventivo es la sugerencia en estudios recientes de que los episodios «engendran» otros futuros en un proceso de «kindling», lo que indica que el control del episodio presente puede reducir el riesgo de un aumento de la frecuencia de episodios en el futuro. Si el paciente opta por el tratamiento preventivo, suele ser eficaz una extensión de la pauta de continuación; no está clara la eficacia de la terapia cognitivo-conductual o la TEC. Si el enfermo declina el uso de este tratamiento, se deberán revisar los síntomas del período prodrómico experimentado en el pasado. Instruidos de forma explícita por anticipado, los pacientes pueden ser más capaces de reconocer los síntomas precoces en el futuro y asegurar el tratamiento antes de que se agraven o le incapaciten.

Ya en la primera exploración del paciente deben considerarse las tres fases del tratamiento: aguda, de continuación y preventiva. Para muchos médicos en la elección del tratamiento de la fase aguda influye lo que se ha demostrado eficaz tanto en la continuación como en la fase preventiva. Es entonces cuando claramente se ajusta mejor el tratamiento antidepresivo; si estos fármacos funcionan en la fase aguda, es del todo probable que también será eficaz para las fases de continuación y preventiva.

Otra opción terapéutica es la fototerapia. Cada vez hay más pruebas que apoyan su uso en los pacientes con episodios depresivos de patrón estacional, con inicio en invierno y remisión en primavera. Los pacientes se exponen a luz de espectro completo a 2.500 lux durante alrededor de 2 horas cada mañana. Si no se aprecia respuesta en una semana, puede considerarse aumentar la duración de la exposición a 4 o incluso a 6 horas. Aunque algunos enfermos parecen responder en otros momentos, como por ejemplo al mediodía o por la noche, o a menores duraciones con intensidades más elevadas (hasta incluso menos de media hora a 10.000 lux), es prudente comenzar con la «dosis» de 2 horas por la mañana y continuar a partir de ahí. Es posible que algunos pacientes con patrón estacional respondan a la fototerapia, tanto como tratamiento agudo como de continuación, mientras que otros requieren la adición de un antidepresivo para lograr un alivio total. Dado que la fototerapia requiere tiempo y para muchos pacientes es un tratamiento poco práctico, debe tenerse en cuenta que la depresión mayor con patrón estacional también responde a los antidepresivos sin necesidad de fototerapia.

Las indicaciones de ingreso hospitalario son las siguientes: existencia de un riesgo significativo de suicidio, incapacidad significativa

causada por los síntomas de depresión, lo que hace que los pacientes se mantengan en casa o en el trabajo, enfermedad concurrente significativa (p. ej., determinadas enfermedades cardíacas) que requiere un control intensivo o el tratamiento agudo con TEC (por lo general el tratamiento de continuación con TEC puede administrarse de forma ambulatoria). En ocasiones, la decisión de hospitalizar es fácil, por ejemplo, cuando el paciente ha intentado cometer suicidio recientemente, está en peligro de ser despedido debido a que la astenia y la mala concentración hacen imposible su trabajo, o acaba de sufrir un infarto de miocardio. Sin embargo, la mayoría de los pacientes se encuentra en una «zona gris», y en estos casos se requiere un juicio clínico considerado con mucho cuidado.

La decisión de cuándo dar de alta a un paciente también requiere un cuidadoso juicio clínico. Aunque podría ser deseable esperar hasta la remisión total de los síntomas depresivos, dicha estrategia suele ser muy poco práctica dada la carga, financiera y de otros tipos, que supone una estancia larga en el hospital. En la práctica, se espera hasta que se ha establecido una «tendencia» ininterrumpida hacia la mejoría. Dado que en la fase inicial del tratamiento son frecuentes los contratiempos, no debería darse de alta al paciente al primer signo de mejoría, sino que hay que esperar hasta que ésta se haya prolongado durante al menos 3 o 4 días consecutivos. También debe tenerse en cuenta el sistema de apoyo del paciente. Aquéllos con escaso apoyo ambulatorio pueden requerir un tratamiento intrahospitalario más largo para permitir una recuperación mayor antes del alta. Cuando el paciente dado de alta debe tomar un fármaco potencialmente letal, se debe dispensar una cantidad subletal de comprimidos.

BIBLIOGRAFÍA

- Aberg-Wistedt A, Husselmark L, Stain-Malmgren R, et al. Serotonergic "vulnerability" in affective disorder: a study of the tryptophan depletion test and relationships between peripheral and central serotonin indexes in citalopram responders. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1998;97:374-380.
- Banki CM, Bissette F, Arato M, et al. Elevation of immunoreactive CSF TRH in depressed patients. *The American Journal of Psychiatry* 1988;145:1526-1531.
- Beigel A, Murphy DL. Unipolar and bipolar affective illness: differences in clinical characteristics accompanying depression. *Archives of General Psychiatry* 1971;24:215-220.
- Brown GW, Harris TO, Hepworth C. Life events and endogenous depression: a puzzle reexamined. *Archives of General Psychiatry* 1994; 51:525-534.
- Casacalenda N, Perry JC, Looper K. Remission in major depressive disorder: a comparison of pharmacotherapy, psychotherapy, and control conditions. *The American Journal of Psychiatry* 2002;159:1354-1360.
- Dunner DL, Fleiss JL, Fieve RR. The course of development of mania in patients with recurrent depression. *The American Journal of Psychiatry* 1976;133:905-908.
- Janicak PG, Dowd SM, Martin B. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: preliminary results of a randomized trial. *Biological Psychiatry* 2002;51:659-667.
- Joffe RT, Singer W, Levitt AJ, et al. A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression. *Archives of General Psychiatry* 1993; 50:387-393.
- Katona CL, Abou-Saleh MT, Harrison DA, et al. Placebo-controlled trial of lithium augmentation of fluoxetine and lofepramine. *British Journal of Psychiatry* 1995;166:80-86.
- Lauritzen L, Odgaard K, Clemmesen L, et al. Relapse prevention by means of paroxetine in ECT-treated patients with major depression: a comparison with imipramine and placebo in medium-term continuation therapy. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1996;94:241-251.
- Marangell LB. Switching antidepressants for treatment-resistant major depression. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2001;62(Suppl 18): 12-17.
- Marangell LB, Rush AJ, George MS, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for major depressive episodes: one year outcome. *Biological Psychiatry* 2002;51:280-287.
- Mitchell PB, Wilhelm K, Parker G, et al. The clinical features of bipolar depression: a comparison with matched major depressive disorder patients. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2001;62:212-216.
- Perlis ML, Smith MT, Orff JH, et al. The effects of an orally administered cholinergic agonist on REM sleep in major depression. *Biological Psychiatry* 2002;51:457-462.
- Prien RF, Kupfer DJ. Continuation drug therapy for major depressive episodes: how long should it be maintained? *The American Journal of Psychiatry* 1986;143:18-23.
- Raadsheer FC, van Heerikhuizen JJ, Lucassen PJ, et al. Corticotropin-releasing mRMA levels in the paraventricular nucleus of patients with Alzheimer's disease and depression. *The American Journal of Psychiatry* 1995;152:1372-1376.
- Sackheim HA, Haskett RF, Mulsant BH, et al. Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association* 2001;285:1299-1307.
- Shelton RC, Keller MB, Gelenberg A, et al. Effectiveness of St John's wort in major depression: a randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association* 2001;285:1978-1986.
- Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, et al. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *The American Journal of Psychiatry* 2001;158:131-134.
- Tollefson GD, Greist JH, Jefferson JW, et al. Is baseline agitation a relative contraindication for a selective serotonin reuptake inhibitor? A comparative trial of fluoxetine versus imipramine. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1994;14:385-391.
- Videbech P. PET measurements of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: a critical review. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2000;101:11-20.
- Zisook S, Schacter SR. Uncomplicated bereavement. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1993;54:365-372.

Distimia (trastorno distímico, DSM-IV-TR #300.4)

En la distimia, los pacientes presentan síntomas depresivos crónicos, aunque de baja intensidad, que parecen persistir durante toda su existencia, pasada, presente y probablemente futura.

La distimia es 1¹/₂-3 veces más frecuente en mujeres que en varones, y parece ser un trastorno habitual, con una prevalencia vital de alrededor del 6%.

Existe bastante controversia sobre si la distimia representa un trastorno sui generis o más bien es una mera forma leve de la depresión mayor. El hecho de que la gran mayoría de los pacientes con distimia también experimentan en algún momento un episodio depresivo pleno es un argumento en contra de la identidad entre los dos trastornos; sin embargo, un pequeño porcentaje de enfermos con distimia nunca sufre un episodio depresivo en su vida.

INICIO

El inicio de la distimia suele ser insidioso en la infancia o en la adolescencia, y con menos frecuencia en la edad adulta. Por convenio, aquéllos en los que aparece a los 21 años de edad o menos se dice que tienen un «inicio precoz», mientras que cuando comienza después de esta edad se dice que es de «inicio tardío».

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Estos pacientes suelen presentar un estado de ánimo deprimido y afligido; en ocasiones puede existir cierto tono quejumbroso o irritabilidad. El aspecto es pesimista, incluso sombrío. Todo lo toman demasiado en serio, y ven la vida sólo como una oportunidad para trabajar penosamente. Aunque los acontecimientos alegres, como un ascenso, una graduación o el nacimiento de un hijo, pueden proporcionarles de forma temporal cierta calidez y estima, es típico que vuelvan a sumergirse de nuevo en la miseria.

No tienen confianza en sí mismos. Las tareas o los factores estresantes nuevos les parecen muy difíciles y, aunque pueden cargar con ellas con ceñuda determinación, en sus corazones sólo esperan el fracaso.

Les resulta difícil pensar. Los pacientes pueden presentar pesadez mental, sentirse lentos y no ser capaces de concentrarse. Es frecuente la falta de resolución, y las decisiones pueden posponerse una y otra vez.

Es habitual la aparición de astenia y los pacientes pueden sentirse agotados gran parte del tiempo.

Pueden aparecer preocupaciones hipocondríacas; estos enfermos se preocupan por cefaleas leves o por molestias gastrointestinales, lo que puede ocasionar numerosas consultas al médico. Es posible que afecte al apetito y algunos pacientes pueden perder peso. Es frecuente la dificultad para conciliar el sueño, que puede ser no reparador, fragmentado.

Es habitual que existan trastornos de la personalidad concurrentes, como los tipos histriónicos y limítrofes. También puede coexistir un trastorno por ansiedad.

CURSO CLÍNICO

Es típico que la distimia siga un curso crónico, con síntomas que suelen fluctuar durante muchos años: aunque muchos pacientes en ocasiones experimentan períodos de eutimia, estos intervalos suelen

ser breves, no duran más que días o semanas, rara vez más de un mes. Como se ha mencionado antes, la gran mayoría de los pacientes también desarrollará un episodio depresivo pleno en algún momento, lo que se observa en alrededor de tres cuartas partes de los pacientes en los cinco años posteriores al inicio e incluso en una proporción mayor tras una década.

COMPLICACIONES

A causa de la ausencia de confianza en sí mismos y a las dificultades para concentrarse, muchos pacientes logran escasos hitos de todos los que están a su alcance. Los matrimonios y las amistades pocas veces les proporcionan las satisfacciones que deberían.

Las complicaciones similares durante la infancia o la adolescencia pueden tener efectos devastadores y de larga duración sobre la vida del paciente.

ETIOLOGÍA

La distimia y la depresión mayor se presentan en las mismas familias, y en la actualidad se cree que tienen etiologías similares, si no idénticas. De hecho, podría concebirse la distimia como un episodio depresivo de duración muy larga que también tiene una gravedad baja.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La aparición de un episodio maníaco o hipomaníaco descarta la distimia a favor del diagnóstico de trastorno bipolar o de ciclotimia, respectivamente.

En la hipocondría también pueden existir síntomas depresivos, aunque en este caso predomina la sospecha de la presencia de una enfermedad grave y los síntomas depresivos son pasajeros. Por el contrario, el paciente distímico acepta los razonamientos tranquilizadores del médico y continúa con los síntomas depresivos crónicos.

En ocasiones la infelicidad humana normal puede ser muy difícil de distinguir de la distimia. Algunos pacientes sufren de verdad tantos reveses, enfermedades e infortunios continuos que su depresión crónica parece comprensible. Sin embargo, en general, para la mayoría, la vida no está llena de desgracias constantes, y mediante un interrogatorio detallado del paciente y de los que le conocen desde hace mucho tiempo se puede encontrar un período de tiempo en el que no hubo tantas penas. En estos momentos si se averigua que el paciente se fue sintiendo mejor y permaneció así hasta la siguiente desgracia inevitable, se puede abogar por la infelicidad y descartar la distimia. Por supuesto se aplicaría lo contrario si el paciente no se «reanimase». Si no se encuentra un antecedente de tal período de tranquilidad, podría intentarse un «diagnóstico según la respuesta al tratamiento» y tratar al enfermo con un antidepresivo.

El diagnóstico diferencial entre distimia y depresión mayor es, al menos, problemático, ya que al enunciar como principio que existen dos trastornos se puede ser culpable del pecado lógico de realizar una distinción donde no existen diferencias. El convenio actual dicta que cuando los pacientes con síntomas depresivos crónicos y de baja intensidad desarrollan un episodio depresivo pleno, se realicen dos diagnósticos, a saber distimia más depresión mayor, por lo que estos pacientes se caracterizan por tener «depresiones dobles». Sin embar-

go, en estos casos parecería igual de razonable realizar una simple revisión del diagnóstico de distimia y cambiarlo por el de depresión mayor, con la aclaración de que el episodio depresivo actual ha tenido un período prodrómico extraordinariamente largo.

TRATAMIENTO

Tanto los tricíclicos como los ISRS son eficaces, y el tratamiento puede realizarse como se indicó en el capítulo sobre la depresión mayor para las fases agudas y de continuación del episodio depresivo. Dada la naturaleza leve de los síntomas que se aprecian en la distimia, también podría considerarse una psicoterapia como la cognitivo-conductual.

BIBLIOGRAFÍA

- Akiskal HS. Dysthymia: clinical and external validity. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1994;89(suppl 383):19-23.
- Dunner DL. Duration of periods of euthymia in patients with dysthymia. *The American Journal of Psychiatry* 1999;156:1992-1993.
- Keller MB. Dysthymia in clinical practice: course, outcome, and impact on the community. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1994;89(suppl 383):24-34.
- Klein DN, Riso LP, Donaldson SK, et al. Family study of early-onset dysthymia. Mood and personality disorders in relatives of outpatients with dysthymia and episodic major depression and normal controls. *Archives of General Psychiatry* 1995;52:487-496.
- McCullough JP, Braith JA, Chapman RC, et al. Comparison of early and late onset dysthymia. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1990;178:577-581.
- Ravindram AV, Guelfi JD, Lane RM, et al. Treatment of dysthymia with sertraline: a double-blind, placebo-controlled trial in dysthymic patients without major depression. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2000;61:821-827.
- Vanelle JM, Attar-Levy D, Poirier MF, et al. Controlled efficacy study of fluoxetine in dysthymia. *The British Journal of Psychiatry* 1997;170:345-350.

Los pacientes con trastorno histriónico de la personalidad son, de forma similar, muy sensibles al rechazo y pueden sentirse deprimidos cuando éste surge, aunque rara vez se encuentra la tríada mencionada antes; de hecho, la depresión del paciente con trastorno histriónico de la personalidad parece un instrumento que el enfermo utiliza para manipular a los demás, más que algo que le controle.

TRATAMIENTO

La fenelzina, a dosis de al menos 60 mg diarios, es claramente mejor que la imipramina, y, por extensión, probablemente también que otros tricíclicos. La fluoxetina, aunque no es terapéuticamente superior a la imipramina, se tolera bien. La terapia cognitiva parece ofrecer una alternativa viable a la fenelzina para muchos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

Annis GM, McGinn LK, Sanderson WC. Atypical depression: clinical aspects and noradrenergic function. *The American Journal of Psychiatry* 1995;152:31-36.

Jarrett RB, Schaffer M, McIntire D, et al. Treatment of atypical depression with cognitive therapy or phenelzine: a double-blind, placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry* 1999;56:431-437.

McGrath PJ, Stewart JW, Janal MN, et al. A placebo-controlled study of fluoxetine versus imipramine in the acute treatment of atypical depression. *The American Journal of Psychiatry* 2000;157:344-350.

Nierenberg AA, Alpert JE, Pava J, et al. Course and treatment of atypical depression. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1998;59(Suppl 18):5-9.

Pande AC, Birkett M, Fechner-Bates S, et al. Fluoxetine versus imipramine in atypical depression. *Biological Psychiatry* 1996;40:1017-1020.

Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, et al. Atypical depression, panic attacks, and response to imipramine and phenelzine. A replication. *Archives of General Psychiatry* 1990;47:935-941.

Stewart JW, Tricamo E, McGrath PJ, et al. Prophylactic efficacy of phenelzine and imipramine in chronic atypical depression: likelihood of recurrence on discontinuation after 6 months' treatment. *The American Journal of Psychiatry* 1997;154:31-36.

empeoran los síntomas y que los ISRS constituyen tratamientos eficaces.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Muchos otros trastornos pueden empeorar durante el período premenstrual, algo que se cumple en especial en la distimia o en un episodio depresivo de una depresión mayor o de un trastorno bipolar. Sin embargo, a diferencia de los síntomas del trastorno disfórico menstrual, los de estos trastornos no remiten del todo con el inicio de la menstruación; más bien vuelven a sus niveles iniciales. En casos dudosos, la utilización de un registro de los síntomas diarios durante dos o tres ciclos menstruales consecutivos puede ser útil.

Las pacientes con dismenorrea presentan dolores cólicos, hinchazón, cefaleas y similares. Sin embargo, estos síntomas no se producen antes, sino después del inicio de la menstruación, y no se acompañan de síntomas depresivos.

TRATAMIENTO

Los ISRS constituyen la piedra angular del tratamiento, de entre los que la fluoxetina a 20 mg/d y la sertralina a 100 mg/d tienen la mayor parte del apoyo: en ambos casos a menudo es posible restringir el tratamiento a la fase lútea del ciclo sin que haya ninguna pérdida de eficacia. Venlafaxina, a dosis de 150 mg/d, puede también ser eficaz, pero existen escasos datos favorables sobre bupropión, desipramina u otros antidepresivos. Alprazolam fue también eficaz a dosis de 0,75-4,0 mg diarios durante la fase lútea.

Se han intentado diversos tratamientos hormonales, con resultados variables. Aunque las preparaciones con estrógenos pueden ser eficaces, es probable que la progesterona no lo sea. Los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas pueden ser eficaces, pero inducen anovulación en la mayoría de los casos. Otros tratamientos, como bromocriptina, piridoxina y los betabloqueantes, no han encontrado un apoyo muy sólido.

BIBLIOGRAFÍA

- Bloch M, Schmidt PJ, Rubinow DR. Premenstrual syndrome: evidence for symptom stability across cycles. *The American Journal of Psychiatry* 1997;154:1741-1746.
- Cohen LS, Miner C, Brown EW, et al. Premenstrual daily fluoxetine for premenstrual dysphoric disorder: a placebo-controlled, clinical trial using computerized diaries. *Obstetrics and Gynecology* 2002;100:435-444.
- Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, et al. A double-blind trial of oral progesterone, alprazolam, and placebo in treatment of severe premenstrual syndrome. *The Journal of the American Medical Association* 1995;274:51-57.
- Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, et al. Differential response to antidepressants in women with premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder: a randomized controlled trial. *Archives of General Psychiatry* 1999;56:932-939.
- Freeman EW, Rickels K, Yonkers KA, et al. Venlafaxine in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Obstetrics and Gynecology* 2001;98:737-744.
- Grady-Weliky TA. Premenstrual dysphoric disorder. *The New England Journal of Medicine* 2003;348:433-438.
- Halbreich U, Bergeron Y, Yonkers KA, et al. Efficacy of intermittent, luteal phase sertraline treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Obstetrics and Gynecology* 2002;100:1219-1229.
- Menkes DB, Coates DC, Fawcett JP. Acute tryptophan depletion aggravates premenstrual syndrome. *Journal of Affective Disorders* 1994;32:37-44.
- Roca CA, Schmidt PJ, Rubinow DR. A follow-up study of premenstrual syndrome. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1999;60:763-766.
- Roca CA, Schmidt PJ, Smith MJ, et al. Effects of metergoline on symptoms in women with premenstrual dysphoric disorder. *The American Journal of Psychiatry* 2002;159:1876-1881.
- Wittchen HU, Becker E, Lieb R, et al. Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community. *Psychological Medicine* 2002;32:119-132.

endocrinológicos no han proporcionado, hasta el momento, hallazgos sólidos, aunque el más prometedor es la asociación entre la presentación de la depresión y una disminución más rápida de los niveles de progesterona en el posparto inmediato. En dos estudios se ha encontrado una elevación de los receptores alfa-2 de las plaquetas en estas pacientes en comparación con mujeres no afectadas, lo que sugiere la existencia de alteraciones en la función de las aminas biogénicas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La depresión posparto tiene un inicio más tardío, menos labilidad y más síntomas «vegetativos» típicos. Es importante el hecho de que, dada la elevada prevalencia de la tristeza posparto, no es insignificante la proporción de mujeres con esta entidad que desarrollan una depresión posparto, y, por tanto, la persistencia de síntomas depresivos durante más de dos semanas tras el parto debería promover una reevaluación clínica.

TRATAMIENTO

Está indicado el apoyo de la familia y los amigos; si el insomnio es grave puede utilizarse una benzodiazepina de vida media corta durante unos días. Los antidepresivos no están indicados, dado que la tristeza del posparto suele remitir antes de que un antidepresivo pudiera ser eficaz.

BIBLIOGRAFÍA

- Best NR, Wiley M, Stump K, et al. Binding of tritiated yohimbine to platelets in women with maternity blues. *Psychological Medicine* 1988;18:837-842.
- Harris B, Lovett L, Newcombe RG, et al. Maternity blues and major endocrine changes: Cardiff puerperal mood and hormone study II. *British Medical Journal* 1994;308:949-953.
- Iles S, Gath D, Kennedy H. Maternity blues. II. A comparison between post-operative women and post-natal women. *The British Journal of Psychiatry* 1989;155:363-366.
- Kennerly H, Gath D. Maternity blues. I. Detection and measurement by questionnaire. *British Journal of Psychiatry* 1989;155:356.
- Metz A, Stump K, Cowen PJ, et al. Changes in platelet alpha 2-adrenoreceptor binding post partum: possible relation to maternity blues. *Lancet* 1983;1:495-498.
- O'Hara MW, Schlechte JA, Lewis DA, et al. Prospective study of the postpartum blues, biological and psychosocial factors. *Archives of General Psychiatry* 1991;48:801.
- Pitt B. Maternity blues. *British Journal of Psychiatry* 1973;122:431.
- Rohde LA, Busnello E, Wolf A, et al. Maternity blues in Brazilian women. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1997;95:231-235.
- Yalom ID, Lunde DT, Moos RH, et al. "Post partum blues" syndrome: a description and related variables. *Archives of General Psychiatry* 1968;18:16.

Existen también estudios en los que se ha demostrado la existencia de una asociación entre la presencia de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea en el período prenatal y la presentación de depresión posparto, con independencia de si los niveles de TSH o tiroxina fueron normales o no. El tratamiento con tiroxina durante el puerperio es ineficaz en la prevención de la depresión posparto, y se desconoce la importancia de los hallazgos sobre la antiperoxidasa tiroidea.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La tristeza del posparto comienza antes y en la mayoría de los casos remite también antes del inicio típico de la depresión posparto. Además, los síntomas vegetativos son menos frecuentes en la primera.

El síndrome de Sheehan se distingue por lactancia deficiente, ausencia de menstruación y, con frecuencia, por la pérdida de vello púbico y axilar.

Es posible que las pacientes con depresión mayor preexistente, como se ha mencionado antes, experimenten un episodio de depresión durante el posparto. Estas pacientes se distinguen de aquellas con depresión posparto por el curso clínico; en el primer caso los episodios se producen fuera del período posparto, mientras que en el segundo sólo se producen durante dicho período. Las pacientes con trastorno bipolar también pueden tener una depresión durante el posparto y en este caso puede aplicarse el mismo razonamiento que en el diagnóstico diferencial de la depresión mayor.

TRATAMIENTO

Se ha demostrado que la fluoxetina a 20 mg y las terapias cognitivo-conductual e interpersonal son eficaces. En el caso de la fluoxetina, el tratamiento deberá continuar hasta que la paciente haya permanecido asintomática durante unos meses, tras los cuales puede suspenderse y someter a la enferma a observación estrecha para detectar cualquier signo de recaída. Es interesante el hecho de que en un estudio doble ciego también se demostró la eficacia de los parches de estradiol, 0,2 mg diarios. No existen estudios comparativos de fluoxetina y estradiol, por tanto, la elección entre ambos deberá realizarse en función de la atención obstétrica y ginecológica global que recibe la paciente.

Se han realizado intentos para prevenir la depresión en mujeres con antecedentes de depresión posparto mediante la administración de un antidepresivo (p. ej., nortriptilina) justo después del parto,

pero los resultados no fueron mejores que con placebo. Persiste la duda de si fluoxetina funcionaría mejor.

Debe prestarse atención al cuidado del recién nacido, con una transición gradual de vuelta a la maternidad plena a medida que la paciente se vaya recuperando. Si se utilizan antidepresivos, suele estar contraindicada la lactancia materna.

BIBLIOGRAFÍA

- Appleby L, Warner R, Whitton A, et al. A controlled trial of fluoxetine and cognitive-behavioral counseling in the treatment of postnatal depression. *British Medical Journal* 1997;314:932-936.
- Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau M, et al. Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression. *The American Journal of Psychiatry* 2000;157:924-930.
- Chaudron LH, Klein MH, Remington P, et al. Predictors, prodromes and incidence of postpartum depression. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology* 2001;21:103-112.
- Cooper PJ, Murray L. Course and recurrence of postnatal depression. Evidence for the specificity of the diagnostic concept. *The British Journal of Psychiatry* 1995;166:191-195.
- Gregoire AJ, Kumar R, Everitt B, et al. Transdermal oestrogen for treatment of severe postnatal depression. *Lancet* 1996;347:930-933.
- Harris B, Oretti R, Lazarus J, et al. Randomized trial of thyroxine to prevent postnatal depression in thyroid-antibody-positive women. *The British Journal of Psychiatry* 2002;180:327-330.
- Hendrick V, Altshuler L, Strouse T, et al. Postpartum and nonpostpartum depression: differences in presentation and response to pharmacologic treatment. *Depression and Anxiety* 2000;11:66-72.
- Kuijpers JL, Vader HL, Drexhage HA, et al. Thyroid peroxidase antibodies during gestation are a marker for subsequent depression postpartum. *European Journal of Endocrinology* 2001;145:579-584.
- O'Hara MW, Stuart S, Gorman LL, et al. Efficacy of interpersonal psychotherapy for postpartum depression. *Archives of General Psychiatry* 2000;57:1039-1045.
- Wisner KL, Peindl KS, Gigliotti T, et al. Obsessions and compulsions in women with postpartum depression. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1999;60:176-180.
- Wisner KL, Perel JM, Peindl KS, et al. Prevention of recurrent postpartum depression: a randomized clinical trial. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2001;62:82-86.
- Wisner KL, Parry BL, Piontek CM. Postpartum depression. *The New England Journal of Medicine* 2002;347:194-199.

INICIO

El trastorno bipolar puede presentarse con un episodio depresivo o uno maníaco, con un pico de edad de inicio en los últimos años de la segunda década de la vida y los primeros de la tercera. Puede haber inicios más precoces; de hecho en algunos pacientes el primer episodio puede aparecer a los 10 años de edad o antes. Después de la tercera década de la vida, la incidencia de primeros episodios disminuye de forma gradual, con incluso más del 90% de los pacientes cuyo primer episodio se produce antes de los 50 años de edad. Se han registrado inicios hasta en las décadas novena y décima de la vida, aunque son muy infrecuentes.

Estos pacientes pueden ser normales o tener síntomas leves durante un período variable de tiempo antes del primer episodio de enfermedad.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El análisis de los signos y síntomas se realiza en tres partes: en primer lugar, se analiza el episodio maníaco, en segundo lugar, el episodio depresivo y, en tercer lugar, se analiza el episodio maníaco mixto.

Episodio maníaco

La nosología de las distintas etapas de un episodio maníaco ha cambiado a lo largo de las décadas. En la nomenclatura actual de DSM-IV, los episodios hipomaníacos están separados de los episodios maníacos plenos, más graves, los cuales a su vez se dividen en leves, moderados, graves o graves con síntomas psicóticos. Sin embargo, Kraepelin dividió los «estados maníacos» en cuatro tipos: hipomanía, manía aguda, manía con ideas delirantes y manía confusa, y explicó que sus observaciones mostraban «la existencia de una transición gradual entre los distintos estados». De forma similar, Carlson y Goodwin, en su elegante artículo de 1973, dividieron un episodio maníaco en «tres etapas»: hipomanía, o estadio I, manía aguda, o estadio II y manía confusa, o estadio III. Dado que esta «estadificación» del episodio maníaco es muy útil desde un punto de vista descriptivo y de diagnóstico diferencial, es la que se utiliza en este capítulo. Por tanto, el término «episodio maníaco» puede hacer referencia a cualquiera de las tres etapas de la manía: hipomanía, manía aguda o manía confusa.

Los episodios maníacos suelen estar precedidos por un período prodrómico, que dura desde unos días hasta unos meses, de síntomas maníacos con frecuencia transitorios e indiferenciados. Sin embargo, en ocasiones no hay pródomos de alerta y el episodio comienza de forma abrupta. Cuando esto ocurre, los pacientes suelen despertarse inexplicablemente durante la noche llenos de energía y vigor, la denominada «alerta maníaca».

Los síntomas cardinales de la manía son los siguientes: elevación del estado de ánimo (eufórico o irritable), fuga de ideas y discurso acelerado, aumento de la vitalidad, disminución de la necesidad de dormir e hiperactividad. La mayoría de estos síntomas cardinales son evidentes en la hipomanía. En la manía aguda empeoran y pueden asociarse con ideas delirantes y cierta fragmentación del comportamiento, y en la manía confusa pueden quedar sólo restos de ellos, que, por lo demás, están ocultos por los floridos y con frecuencia extravagantes síntomas psicóticos. Aunque todos los pacientes presentan una fase hipomaniaca y casi todos progresan hasta al menos rozar la manía aguda, sólo una minoría llega a la manía confusa. La rapidez con la que se produce este progreso varía desde una semana hasta unos días o incluso unas horas. De hecho, en estos inicios hiperagudos, el paciente puede haber pasado ya por la fase hipomaniaca y maníaca aguda antes de acudir a la consulta médica. La duración de un episodio maníaco completo varía de unos pocos días o menos hasta muchos años, es infrecuente que dure incluso una década

o más. Sin embargo, la mayoría de los primeros episodios de manía dura de media desde varias semanas hasta 3 meses. Si siguen su evolución natural, los síntomas tienden a remitir de forma gradual, tras lo que muchos pacientes se sienten culpables de lo que hicieron y probablemente se autorreprochan muchas cosas. La mayoría de estos enfermos son capaces de recordar lo que ocurrió durante la hipomanía y la manía aguda, aunque la memoria suele estar fragmentada respecto a lo que ocurrió durante la manía confusa. A continuación, y teniendo presente esta breve descripción general de un episodio maníaco, se analizará con más detalle cada una de las tres fases de la manía.

Hipomanía. En la hipomanía el estado de ánimo está elevado. Lo más frecuente es que estos pacientes estén eufóricos, llenos de alegría y buen humor. Aunque en ocasiones son egoístas y ostentosos, su estado de ánimo es con frecuencia bastante «contagioso». Bromean, hacen chistes e insinuaciones encantadoras y aquellos que les rodean suelen quedar atrapados en el espíritu, siempre se ríen con el paciente y no de él. De hecho, cuando los médicos se ven incapaces de contener su propia risa cuando entrevistan al paciente, es muy probable que se trate de hipomanía. La autoestima y la confianza en sí mismos son muy elevadas. Exageran su propia grandeza y se jactan de sus fabulosos logros, diseñan planes de conquistas incluso más importantes para el futuro. Sin embargo, en una minoría de los pacientes, la irritabilidad puede ser el estado de ánimo predominante. Los enfermos se vuelven exigentes, desconsiderados e impertinentes. Están constantemente insatisfechos y son intolerantes con los otros, no permiten ninguna oposición. Los pequeños desaires pueden encolerizarlos y no son infrecuentes los estallidos de violencia. En ocasiones, es evidente una labilidad del estado de ánimo; por otra parte los pacientes muy satisfechos pueden volverse súbitamente sombríos, groseros e irritables.

En la fuga de ideas, el curso de pensamiento del paciente se caracteriza por cambios rápidos de un tema a otro. Cuando es leve, las conexiones entre las ideas sucesivas del paciente, aunque quizá tenues, pueden ser «comprensibles» para el oyente. Sin embargo, en los grados más graves las conexiones pueden parecer ilógicas y dependen más de juegos de palabras. Esta fuga de ideas con frecuencia se acompaña de aceleración del pensamiento. Los pacientes pueden manifestar que sus pensamientos se aceleran, que tienen demasiados pensamientos, que éstos transcurren de forma atropellada. Es típico que estos enfermos también presenten un discurso acelerado. En este caso inundan al oyente con un torrente de palabras. El discurso puede convertirse en imperioso, increíblemente rápido y casi imparable. En ocasiones, tras pedirlo encarecidamente y con gran esfuerzo, los pacientes pueden ser capaces de estar en silencio y detener su discurso, pero no durante mucho tiempo, y enseguida la presa vuelve a estallar.

La vitalidad aumenta de forma importante, es incluso inmensa, y los pacientes perciben cada vez menos la necesidad de dormir. Están en continuo movimiento, ocupados e implicados en distintos asuntos durante todo el día. Quieren formar parte de la vida y participar más y más en las de los que les rodean. Desconocen el cansancio y están todavía hiperactivos y listos para salir cuando los demás se van a la cama. Por último se van a dormir, pero en un breve período de tiempo se despiertan, desvelados, y al no encontrar a nadie levantado pueden despertar a alguien, o quizá dar un paseo silbando en la oscuridad del barrio, o, si están solos, pueden pasarse las horas anteriores al amanecer limpiando armarios o cajones, poniendo al día la correspondencia antigua o incluso pagando facturas.

Además de estos síntomas cardinales, los pacientes hipomaníacos se distraen con mucha facilidad. Otras conversaciones y hechos, aunque periféricos a los objetivos actuales del paciente, son como joyas brillantes a las que deben prestar atención, hacerlos propios, o simplemente admirarlos. Al escuchar a los pacientes, se puede observar que un fragmento de otra conversación se ha interpolado de forma súbita en su fuga de ideas, o pueden detenerse con brusquedad y

declarar su admiración infinita por la ropa del médico, sólo para retomar después el ritmo acelerado del discurso previo.

Los pacientes hipomaniacos rara vez reconocen que tienen un problema y, aunque su juicio está claramente alterado, no tienen capacidad para discernir sobre esta cuestión. De hecho, para estos enfermos el resto del mundo está enfermo y alterado, ya que si los demás pudieran sentirse y ver con tanta claridad como ellos, seguro que se les unirían. Estos pacientes con frecuencia entran en negocios con un entusiasmo infinito y por completo falto de crítica. Emprenden proyectos arriesgados, se compran existencias guiados por presentimientos, prestan dinero sin avals y cuando han gastado la fortuna de la familia, sin inmutarse, quizá tras una breve pausa, pueden querer prestar más dinero para otro proyecto. Son también típicas las jornadas de despilfarro. Se compran ropa, muebles y coches; utilizan la tarjeta de crédito hasta el límite y pueden firmar cheques sin fondos con la mayor soltura. Son especialmente populares la exageración en las joyas y la ropa llamativa. La sobreimplicación de los pacientes con otras personas les lleva a los más imprudentes, y en ocasiones inconvenientes, enredos. Los encuentros apasionados son la norma y no es infrecuente la hipersexualidad. Muchas mujeres hipomaniacas han quedado embarazadas durante estas escapadas. Si se les enfrenta a las consecuencias de sus comportamientos, es típico que estos enfermos se sientan ofendidos, aún más, en ocasiones indignados o rápidamente exhiben numerosas excusas más o menos plausibles. Cuando los pacientes hipomaniacos están irritables más que eufóricos, su comportamiento exigente, entrometido e imprudente con frecuencia les genera conflictos con los demás y con la ley.

Manía aguda. La transición desde la hipomanía a la manía aguda está marcada por un empeoramiento grave de los síntomas de la hipomanía y por la aparición de ideas delirantes, que por lo general son de grandeza: se reservan millones de dólares en la administración para ellos, los viandantes se detienen y esperan con temor reverencial a que ellos pasen, el presidente anunciará su ascenso a su gabinete. Las ideas delirantes religiosas son muy frecuentes. Los pacientes son profetas, elegidos por Dios para un objetivo importante, aunque todavía oculto. Ascienden al trono, de hecho Dios les ha facilitado el camino hasta él. En ocasiones estas ideas delirantes de grandeza se mantienen de forma constante; sin embargo, en otros casos los pacientes bruscamente anuncian con vigor su creencia, después la abandonan riéndose, sólo para anunciar otra. También puede haber ideas delirantes de persecución y son bastante frecuentes en aquellos que tienen un estado de ánimo predominantemente irritable. Los fracasos del paciente no son culpa suya sino el resultado de la traición de amigos o familiares. Son perseguidos por los que están celosos de su grandeza; el enemigo les pone en ridículo, les crucifica. Los terroristas vigilan sus casas y quieren destruirlos antes de que puedan ascender a su trono. A veces, junto con las ideas delirantes, los pacientes pueden tener alucinaciones aisladas. Aquellos con ideas delirantes de grandeza oyen un coro de ángeles cantando sus alabanzas; los enfermos con ideas delirantes de persecución escuchan las murmuraciones llenas de resentimiento de la gente envidiosa.

El estado de ánimo en la manía aguda está más elevado y con frecuencia es bastante lábil. En un momento en que está predominantemente de buen humor, el paciente, si sufre alguna frustración, puede romper en un ataque furioso de gritos, palabras malsonantes y ataques. Pueden destruir los muebles y romper la ropa. El paciente irritable puede volverse hostil de forma constante y muy peligrosa.

La fuga de ideas y el discurso acelerado se intensifican. Los pacientes parecen incapaces de parar de hablar; pueden chillar, gritar, bramar, cantar en voz alta o predicar mediante declamación a cualquiera cuya atención puedan atraer.

La hiperactividad se vuelve muy pronunciada y el comportamiento del paciente comienza a fragmentarse. Aparecen impulsos con distintos objetivos y los pacientes, aunque están muy activos, pueden ser incapaces de completar ninguna tarea. Abundan las acti-

vidades fragmentadas: los pacientes pueden correr, dar saltos en el mismo lugar, rodar por el suelo, saltar de una cama a otra, correr en un sentido y después en otro o cambiarse de ropa de forma repetida con un ritmo furioso.

En ocasiones, estos enfermos pueden mostrar un período pasajero de capacidad de discernimiento: pueden subir con brusquedad a la mesa y proclamar que están «locos», después se ríen, se olvidan del pensamiento y vuelven a sus tareas de un momento antes. Algunos pueden dedicarse a escribir, llenan montones de papeles con una letra extravagante, plasmando por escrito una fuga de ideas tangencial y casi ininteligible. Los pacientes pueden vestirse de las formas más fantásticas. Las mujeres pueden adornarse con guirnaldas y flores, y llevar los vestidos más seductores. Los varones pueden ponerse cintas y joyas. Puede destacar una sexualidad sin restricciones. Los pacientes pueden hacer proposiciones de forma abierta y sin vergüenza a completos extraños; algunos pueden masturbarse abierta y exultantemente. Es posible que aumente mucho su fuerza y pueden perder la sensibilidad al dolor.

Manía confusa. La transición a la manía confusa está marcada por la aparición de confusión, más alucinaciones y una importante intensificación de los síntomas de la manía aguda. Puede nublarse la conciencia como si fuera un sueño. Es posible que los pacientes confundan el lugar donde están y las personas con las que se encuentran. Gritan que están en el cielo o en el infierno, en un palacio o en una prisión; aquellos que les rodean han cambiado por completo, el médico es un ejecutor, los demás pacientes son esclavos secretos. Las alucinaciones, con más frecuencia auditivas que visuales, aparecen de forma momentánea y después desaparecen, quizá sólo para sustituirlas por otras. Suena la voz atronadora de Dios; los ángeles susurran en secreto para dar ánimos; el demonio se jacta de tener ahora al paciente; los hijos del enfermo lloran con desesperación. Pueden aparecer criaturas y rostros; las luces emiten flashes y destellos luminosos por toda la habitación. Las ideas delirantes de grandeza y de persecución se intensifican, en especial los últimos. Puede haber ideas delirantes extravagantes, como las ideas delirantes schneiderianas. Las corrientes eléctricas desde la zona de enfermería controlan al paciente; éste mantiene una comunicación telepática con el médico o con los demás pacientes.

El estado de ánimo es en extremo disfórico y lábil. Aunque algunos pacientes todavía siguen siendo, en ocasiones, entusiastas y alegres, la irritabilidad suele ser bastante pronunciada. Pueden proferir maldiciones y palabras malsonantes, formular amenazas violentas y, si se intenta contener a los pacientes, éstos pueden escupir a los que les rodean. Es posible que el enfermo se suma en una súbita desesperación y llore de forma desgraciada, para después romper en una risa incontinente.

La fuga de ideas se intensifica y se fragmenta de forma extrema. Rara vez se completan las frases y el discurso con frecuencia consiste en palabras o frases cortas con sólo una tenue conexión entre ellas. La velocidad del discurso aumenta de forma similar y, en casos extremos, dicho discurso puede convertirse en un revoltijo incoherente y que cambia con rapidez. Incluso en los grados más elevados de incoherencia, donde las asociaciones se pierden de forma marcada, estos pacientes mantienen un vivo contacto con el mundo que les rodea. Los fragmentos de las conversaciones próximas se interpolan en su discurso, o hacen una súbita referencia a la ropa del médico o a un ruido en cualquier lugar de la planta de ingreso.

La hiperactividad es extrema y el comportamiento se desintegra en fragmentos numerosos y dispersos de actividad sin objetivo. Los pacientes pueden pasear de forma agitada de una pared a otra, saltar encima de la mesa, golpear el pecho y gritar, atacar a cualquiera que esté cerca, golpear las ventanas, rasgar las sábanas de la cama, bailotear, agitarse o quitarse la ropa. La impulsividad puede ser extrema y es posible que el enfermo se suicide de forma inesperada al saltar por una ventana.

Pierden absolutamente el autocontrol y el paciente no tiene capacidad para discernir. Los intentos para razonar con el enfermo en plena manía confusa resultan infructuosos, incluso cuando éste permanece lo bastante quieto como para intentarlo. Contemplar su frenesi resulta impactante y rara vez se olvida. Incluso en lo más alto de la manía confusa, puede sorprender la aparición de una calma súbita. En un instante, el paciente puede estar callado e inmóvil, en un estupor catatónico que puede persistir durante minutos u horas para de nuevo reiniciar una tormenta de actividad. También es posible observar otros signos catatónicos, como la ecolalia y la ecopraxia e incluso la flexibilidad cérica.

Según se ha comentado antes, no todos los pacientes atraviesan las tres etapas; de hecho algunos no pasan del estado hipomaniaco. Sin embargo, al margen de si el punto máximo de gravedad del episodio de un paciente concreto se encuentra en la hipomanía, en la manía aguda o en la manía confusa, una vez que se ha alcanzado se produce una remisión gradual y ordenada de los síntomas, que en mayor o menor grado sigue el mismo orden de la escalada previa. Por último, cuando desaparecen los últimos vestigios de los síntomas hipomaniacos, el paciente con frecuencia se encuentra lleno de autorreproches y se avergüenza de lo que ha hecho. Algunos pueden ser reticentes a salir del hospital por miedo a los reproches de los que ofendieron o perjudicaron mientras se encontraban en el episodio maniaco.

En la nomenclatura actual, se dice que los enfermos cuyos episodios maniacos nunca pasan del estado de la hipomanía presentan un trastorno «bipolar II», a diferencia del trastorno «bipolar I» en el que la manía sí progresa más allá del estado hipomaniaco. Los datos recientes indican que el trastorno bipolar II puede ser más frecuente que el trastorno bipolar I; sin embargo, si un paciente con trastorno bipolar II tiene alguna vez un episodio maniaco en el que aparecen síntomas de los estadios II o III, deberá revisarse el diagnóstico y considerarse un trastorno bipolar I.

En ocasiones, la edad del paciente puede influir sobre la presentación de la manía. Por ejemplo, los adolescentes y los niños parecen tener una tendencia especial a desarrollar una manía confusa con mucha rapidez. En el otro extremo, en los ancianos, puede apreciarse escasa o nula hiperactividad. Algunos pacientes maniacos de edad avanzada pueden sentarse en la misma silla durante todo el día hablando en una fuga explosiva de ideas. El retraso mental también puede influir sobre la presentación de la manía. En este caso, en ausencia de lenguaje, sólo puede apreciarse un aumento de la actividad aparentemente sin ningún objetivo.

Episodios depresivos

Los episodios depresivos del trastorno bipolar, a diferencia de los típicos de la depresión mayor, tienden a instaurarse de forma aguda, quizá en unas semanas, y con frecuencia se producen sin que exista ningún factor desencadenante significativo. Tienden a estar caracterizados por inhibición psicomotriz, hiperfagia y exceso de somnolencia, y no es infrecuente que se acompañen de alucinaciones o ideas delirantes. Si no se tratan, estas depresiones bipolares duran alrededor de una media de seis meses.

El estado de ánimo es deprimido y con frecuencia irritable. Los pacientes están descontentos y critican de forma constante, incluso pueden llegar a odiar, no sólo a sí mismos sino también a todos los que les rodean.

No tienen vitalidad; los pacientes se sienten apáticos o, en ocasiones, agotados.

El pensamiento se vuelve perezoso y lento; no pueden concentrarse en una lectura y tampoco recordar lo que leen. Para ellos puede ser imposible comprender las distintas alternativas y tomar decisiones.

Estos enfermos pueden perder el interés en la vida; las cosas les parecen sombrías y pesadas y no tienen ninguna atracción para ellos.

Muchos pacientes sienten un importante aumento de la necesidad de dormir. Algunos pueden sucumbir y dormir 10, 14 o 18 horas al día. Sin embargo, con independencia de lo que duerman, se despiertan agotados, como si no hubieran dormido nada. También puede aumentar el apetito y los pacientes ganan peso, en ocasiones de forma asombrosa. Por el contrario, algunos experimentan insomnio o pérdida de apetito.

La inhibición psicomotriz es la norma, aunque algunos pueden mostrar agitación. En la inhibición psicomotriz, el paciente puede permanecer en la cama o sentado en una silla durante horas, quizá todo el día, sumido en una profunda apatía y apenas sin moverse. Es poco frecuente que hable; si se comienza una frase, puede concluir a la mitad, como si el paciente no tuviera vitalidad para terminarla. En ocasiones, la expresión facial puede volverse tensa y dolorida, como si el enfermo estuviera cohibido en su interior.

El pesimismo y la desesperación absoluta se reflejan en el aspecto de estos pacientes. Abunda la culpa y, al repasar sus vidas, se consideran el peor de los fracasos, los mayores pecadores. Los esfuerzos parecen vanos y pueden abandonar las empresas acometidas en el pasado. Son posibles los pensamientos recurrentes de suicidio y pueden producirse intentos impulsivos suicidas.

Es frecuente la aparición de ideas delirantes de culpa, de castigo bien merecido y de persecución. Los pacientes pueden creer que han dejado que los hijos mueran de hambre, han asesinado a su cónyuge, han envenenado los pozos. Se llevan a cabo castigos inenarrables: les sacan los ojos, les cuelgan muy despacio en la horca, han contraído la sífilis y el SIDA y éstos son un castigo justo por sus pecados.

También pueden aparecer alucinaciones, que a veces son bastante fantásticas. Las cabezas flotan en el aire, la sopa se vuelve negra con la sangre. Las alucinaciones auditivas son más habituales y los pacientes pueden escuchar al tribunal celestial pronunciar su sentencia. Pueden percibir olores horribles y detectar veneno en las comidas.

En general, un episodio depresivo de un trastorno bipolar remite de forma gradual, aunque a veces termina de forma brusca. El paciente puede despertarse una mañana, tras varios meses de sufrimiento, y anunciar una vuelta completa hacia el bienestar y la vitalidad. En estos casos, es probable que pronto aparezca un episodio maniaco.

Episodio maniaco mixto

Los episodios maniacos mixtos no son tan frecuentes como los episodios maniacos o los depresivos, pero tienden a durar más. En estos casos se observan distintas mezclas de síntomas maniacos y depresivos, en ocasiones de forma secuencial, en otras de forma simultánea. Los pacientes eufóricos, hiperactivos y con discurso acelerado pueden, de pronto, sumergirse en la desesperación y caer en sollozos en una silla, para después levantarse de nuevo en horas en su estado de regocijo previo. Incluso, de forma más extraordinaria, estos enfermos pueden estar llorando de forma incontrolable, con una mirada de desesperación inmutable en sus rostros, pero decir que están muy alegres, que nunca se han sentido tan bien en su vida, y después proceder a ejecutar un baile lleno de vida, todo mientras las lágrimas todavía corren por su cara. O un paciente deprimido y con inhibición psicomotriz puede vestirse de forma constante con las prendas más brillantes, y muestra una sonrisa fija en un rostro que por lo demás no tiene expresión. Estos episodios maniacos mixtos deben distinguirse de los períodos de transición que pueden aparecer en los pacientes que «pasan» directamente de un episodio maniaco a uno depresivo, o viceversa, sin ningún intervalo eutímico. Estos períodos de transición suelen estar marcados por una mezcla de síntomas maniacos y depresivos; sin embargo, no «tiene entidad propia» como episodios de enfermedad, sino que siempre están precedidos y seguidos por un episodio más típico de síntomas maniacos o depresivos homogéneos. Por el contrario, el episodio maniaco mixto «tiene entidad propia». Comienza con síntomas mixtos, continúa con ellos y concluye

con ellos, y no están inmediatamente precedidos ni seguidos por un episodio de manía o por uno de depresión.

En este momento, antes de considerar el curso clínico, deben mencionarse otros dos trastornos que están muy asociados con el trastorno bipolar, el alcoholismo y la adicción a la cocaína. Durante los episodios maníacos, es bastante probable que los pacientes con estas adicciones consuman aún más cocaína o beban aún más, y los efectos de estas sustancias pueden enturbiar el cuadro clínico.

CURSO CLÍNICO

El trastorno bipolar es una enfermedad episódica o, como se ha comentado antes, «cíclica», que se caracteriza en la mayoría de los pacientes por la aparición intermitente de episodios de enfermedad durante su vida, entre los cuales la mayoría de los pacientes experimenta un intervalo «eutímico» durante el que vuelven más o menos a su estado normal de salud.

El patrón y la secuenciación de los episodios sucesivos es bastante variable de un enfermo a otro. La duración del intervalo eutímico varía entre unas pocas semanas o algunos días y hasta años o incluso décadas. Sin embargo, a diferencia de la extrema variabilidad de los intervalos eutímicos, no es infrecuente encontrar un determinado patrón regular en la historia de un paciente determinado. De hecho, en algunos enfermos el intervalo eutímico es tan regular que ellos mismos en ocasiones predicen hasta el mes en el que se producirá el siguiente episodio. El período posparto es un momento de alto riesgo. En ocasiones también puede existir un patrón estacional, con episodios maníacos más frecuentes en primavera o al inicio del verano y episodios depresivos en otoño o invierno.

Al principio del curso global de la enfermedad, la duración de los ciclos o el tiempo desde el inicio del episodio hasta el inicio del siguiente, tienden a acortarse. En especial, mientras que la duración de los episodios en sí mismos tiende a ser estable, el intervalo eutímico se acorta, por lo que los episodios se van aproximando poco a poco. Sin embargo, con el tiempo la duración de los intervalos eutímicos se estabiliza.

Los pacientes con cuatro o más episodios de enfermedad en un año se denominan «cicladores rápidos». Aunque sólo alrededor del 10% de todos los afectados por trastorno bipolar presenta este patrón de ciclos rápidos, estos pacientes son clínicamente bastante importantes, ya que tienden a ser relativamente «resistentes» a muchos de los tratamientos de los que se dispone en la actualidad. En el otro extremo, el intervalo eutímico puede ser muy largo y durar muchas décadas, por lo que el enfermo muere antes de que hubiera «debido» presentar el segundo episodio y, por tanto, sólo presenta un episodio de enfermedad durante toda la vida.

La secuencia de episodios es también bastante variable entre los pacientes. No es frecuente encontrar uno cuyo curso se caracterice por una alternancia regular de episodios maníacos y depresivos; en la mayoría de los pacientes predominan o bien los episodios depresivos o bien los maníacos. Por ejemplo, en un caso extremo, un enfermo puede tener a lo largo de su vida quizá seis episodios depresivos y sólo uno maníaco. En el otro extremo, otro paciente puede haber tenido hasta una docena de episodios de manía y sólo uno depresivo. De hecho, es posible encontrar uno que sólo tenga episodios maníacos y ninguno depresivo. Estos pacientes «maníacos unipolares» son muy infrecuentes. En general, es mucho más habitual un predominio depresivo en mujeres y una preponderancia maníaca en varones.

Como se ha explicado antes, para la mayoría de los pacientes el intervalo entre episodios es eutímico y asintomático. Sin embargo, en al menos la cuarta parte de los casos el intervalo puede «acompañarse» de síntomas muy leves y la dirección de este «acompañamiento», o su «polaridad», se correlaciona con el predominio de los episodios. Por ejemplo, un paciente con síntomas subhipomaniacos muy leves durante el intervalo es muy probable que tenga más episo-

dios maníacos que depresivos, y lo contrario se cumple para los enfermos cuyo intervalo está enturbiado por una depresión leve o por astenia. En general, entre las mujeres predominan los episodios depresivos y entre los varones, los maníacos.

En quizá una cuarta parte de los casos, el curso clínico muestra un «acoplamiento», en el que un episodio maníaco puede preceder de forma invariable e inmediata a uno depresivo, o viceversa. La transición desde un episodio al siguiente puede estar marcada por una mezcla de síntomas, como si los del primer episodio fueran disminuyendo a distinta velocidad, mientras que los distintos síntomas del siguiente episodio aparecieran también a un ritmo diferente, por lo que los dos episodios acoplados en cierto sentido se solapan y se entrelazan entre sí y dicho entrelazamiento se manifestara como una mezcla de los síntomas. Dichas experiencias de «solapamiento» o transicionales deben, como se ha comentado antes, distinguirse de los episodios maníacos mixtos propiamente dichos, que tienen una presentación individualizada.

En ocasiones se pueden encontrar pacientes bipolares en los que determinadas circunstancias, tanto farmacológicas como de otro tipo, pueden desencadenar de forma más o menos fiable un episodio maníaco. Entre éstos se incluyen fármacos serotoninérgicos, como triptófano o 5-hidroxitriptófano, noradrenérgicos, como cocaína, estimulantes, simpaticomiméticos, o situaciones en las que aumenta el tono noradrenérgico como en la privación alcohólica o de sedantes o hipnóticos, o en la interrupción brusca del tratamiento a largo plazo con clonidina, fármacos dopaminérgicos como L-dopa o bromocriptina, y el tratamiento con esteroides exógenos, como prednisona. Los antiguos antidepresivos, como los IMAO y los tricíclicos, son especialmente capaces de precipitar episodios maníacos en pacientes bipolares y existen pruebas que sugieren que estos antidepresivos, además de ser capaces de desencadenar un episodio maníaco, también pueden alterar el curso clínico fundamental del trastorno bipolar y aumentar la frecuencia con la que se producen los episodios futuros: los antidepresivos más nuevos, como los ISRS, el bupropión o la venlafaxina, no parecen precipitar una manía con tanta facilidad. La fototerapia también puede inducir episodios maníacos con un curso clínico de «patrón estacional».

COMPLICACIONES

En la manía, los despilfarros y los proyectos emprendidos a partir de un mal consejo pueden endeudar gravemente a los pacientes, o incluso dejarles en la bancarrota. La hipersexualidad puede dar lugar a embarazos no planificados y no deseados o a matrimonios apenas precedidos de una reflexión mínima. Una euforia intrépida puede llevar al paciente a traspasar los límites de velocidad y a tener conflictos con la ley; los accidentes son frecuentes. Los maníacos irritables suelen entrar en conflicto con la ley y pueden provocar una pelea y crear disputas con cualquiera con el que entren en contacto. Pueden romperse amistades y producirse divorcios.

El 10-20% de los pacientes con trastorno bipolar comete suicidio, algo que parece más frecuente en aquellos que sólo tienen episodios hipomaniacos (es decir, aquéllos con trastorno bipolar II) que en aquéllos cuyos episodios maníacos progresan más allá del primer estadio (es decir, los pacientes con trastorno bipolar I). Aunque la mayoría de los suicidios parecen producirse durante los episodios de depresión, el riesgo puede ser incluso mayor durante un episodio maníaco mixto.

Las complicaciones de un episodio depresivo son las que se exponen en el capítulo sobre la depresión mayor.

ETIOLOGÍA

Los factores genéticos desempeñan, casi con certeza, una función en el trastorno bipolar. Existe una mayor prevalencia de trastorno bipo-

lar en los familiares de primer grado de los pacientes con trastorno bipolar que en los parientes de los controles o de los pacientes con depresión mayor, y la tasa de concordancia entre los gemelos monoigóticos es significativamente más alta que entre los dicigóticos. De forma similar y más esclarecedora, en los estudios de adopción se ha demostrado que la prevalencia de trastorno bipolar es varias veces mayor en los padres biológicos de los pacientes bipolares que en los padres biológicos de los adoptados control.

En los estudios genéticos de trastorno bipolar se han producido muchos intentos fallidos de replicabilidad. Con toda probabilidad están implicados múltiples genes en muchos cromosomas diferentes, cada uno de los cuales confiere cierta susceptibilidad a la enfermedad.

De igual forma, en los estudios de necropsia se han observado resultados inconstantes. Quizá el hallazgo más prometedor es el de la reducción del número de neuronas en el locus caeruleus y en el núcleo del rafe medio.

Los datos de estudios endocrinológicos han proporcionado hallazgos consistentes, similares a los encontrados en la depresión mayor, como la falta de supresión de la secreción de cortisol en la prueba con dexametasona y la atenuación de la respuesta de TSH a la perfusión de TRH.

Otros hallazgos consistentes son un acortamiento de la latencia del sueño REM tras la perfusión de arecolina y la destacada capacidad de la fisostigmina intravenosa, no sólo para sustraer a los pacientes de la manía sino también para inducirles a superar su línea basal y llevarles a una depresión.

En conjunto, estos hallazgos son compatibles con la noción de que el trastorno bipolar es, en gran parte, un trastorno hereditario caracterizado por alteraciones episódicas en la función endocrinológica, noradrenérgica, serotoninérgica y colinérgica, posiblemente a su vez relacionados con cambios microanatómicos sutiles en estructuras importantes del tronco encefálico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Para distinguir el trastorno bipolar de otros trastornos, la característica diferencial aislada más útil es el curso clínico de la enfermedad. En esencia, ningún otro trastorno presenta, sin tratamiento, episodios recidivantes de alteraciones del estado de ánimo, uno de los cuales al menos es un episodio maníaco, con una restitución más o menos completa del funcionamiento normal entre episodios. Por tanto, si el paciente en cuestión ha tenido episodios previos y se dispone de los antecedentes completos, por lo general puede afirmarse con certeza que el paciente tiene un trastorno bipolar. Sin embargo, éstas son dos importantes condiciones, y en la práctica clínica es posible que los antecedentes no existan o no se puedan obtener, en cuyo caso surge la dificultad diagnóstica.

En ocasiones, la policía lleva a un paciente en un episodio maníaco al servicio de urgencias sin otro antecedente que el de haber sido arrestado por alterar el orden. Si el paciente se encuentra en la fase de manía aguda con, quizá, irritabilidad e ideas delirantes de persecución, podría surgir la duda de si se encuentra en pleno inicio de una esquizofrenia paranoide o en su exacerbación. En este caso, es útil la observación del comportamiento del paciente cuando no le molestan: los pacientes con esquizofrenia se suelen sentar con tranquilidad, donde esperan pacientemente el siguiente asalto, mientras que los enfermos con manía aguda continúan hiperactivos y con discurso acelerado. Si el paciente se encuentra en el estadio de manía confusa, el diagnóstico diferencial debe incluir una exacerbación de una esquizofrenia catatónica y también un delirium de cualquier otra causa. Las características de la hiperactividad de la agudización del subtipo agitado de la esquizofrenia catatónica son diferentes de las de la manía. El esquizofrénico catatónico, aunque mantenga una frenética actividad, permanece encerrado en sí mismo y tiene escaso contacto con los que le rodean. Por el contrario, los pacientes maníacos, aunque su comporta-

miento esté muy fragmentado, muestran un gran deseo e interés por interactuar con los demás. En el mayor grado de la manía confusa, como se ha comentado antes, puede producirse un estupor confusional. En este punto, el diagnóstico diferencial se amplía mucho, como se analizó en el capítulo sobre el delirium. En ocasiones, una visión «transversal» del paciente, por ejemplo en el servicio de urgencias, permite un diagnóstico preciso, aunque siempre es más útil una visión «longitudinal». Como se ha explicado antes, todos los pacientes con manía confusa o aguda han progresado desde un funcionamiento más o menos normal a las distintas fases de la manía. La obtención del antecedente de esta progresión desde el estado normal a través de la hipomanía (estado I) permite un diagnóstico más preciso.

La distinción entre la manía secundaria y un episodio maníaco del trastorno bipolar se analiza en el capítulo correspondiente.

En ocasiones, puede ser muy difícil distinguir entre pacientes con trastorno esquizoafectivo de tipo bipolar y enfermos con trastorno bipolar. En este caso es absolutamente necesario obtener una historia clínica precisa sobre el intervalo normal. En el trastorno esquizoafectivo los síntomas psicóticos, como las ideas delirantes, las alucinaciones o la incoherencia, persisten entre los episodios, a diferencia de los intervalos «asintomáticos» del trastorno bipolar. Los síntomas psicóticos del intervalo del trastorno esquizoafectivo pueden ser ciertamente leves y, por tanto, se requiere una observación estrecha y repetida durante largos períodos de tiempo para asegurar su presencia.

En ocasiones, la ciclotimia presenta dificultades diagnósticas, ya que también conlleva unos antecedentes de episodios individuales separados. La diferencia es que en la ciclotimia, los síntomas maníacos son muy leves. Sin embargo, también existe la posibilidad de que el paciente, aparentemente ciclotímico, en realidad esté presentando un período prodrómico muy largo de un trastorno bipolar. Por tanto, tras una observación continuada durante muchos años puede ser necesaria una revisión diagnóstica si se produjera en algún momento un episodio maníaco.

El diagnóstico diferencial entre la psicosis posparto y un trastorno bipolar «solapado» con el período posparto se analiza en el capítulo correspondiente.

La persistencia de síntomas afectivos muy leves entre los episodios podría sugerir, en función de su polaridad, un diagnóstico de distimia o de hipertimia. Sin embargo, en este caso la continuidad temporal de estos síntomas con un episodio completo de enfermedad contradice su verdadera naturaleza, ya que constituye un prodromo o una remisión sólo parcial del episodio previo.

La distinción entre un episodio depresivo que se produce como parte de una depresión mayor y otro como parte de un trastorno bipolar se considera en el capítulo sobre la depresión mayor.

TRATAMIENTO

El tratamiento global del trastorno bipolar se aborda de forma adecuada considerando, a su vez, el tratamiento del episodio maníaco o maníaco mixto en primer lugar, y después el tratamiento del episodio depresivo, teniendo en cuenta en cada caso las tres fases del tratamiento: agudo, de continuación y preventivo. Como se verá, de todos los fármacos útiles en el trastorno bipolar, es probable que el litio sea la mejor elección, ya que es el único cuya eficacia se ha demostrado para las tres fases del tratamiento de los episodios, tanto maníacos como depresivos.

Episodios maníacos o maníacos mixtos

Tratamiento agudo. El tratamiento agudo de un episodio maníaco o maníaco mixto casi siempre implica la administración de un estabilizador del estado de ánimo (es decir, litio, valproato o carbamazepina) o un antipsicótico (es decir, olanzapina, risperidona, aripiprazol, quetiapina o ziprasidona), o con más frecuencia, una com-

binación de ambos. Aunque no existen normas definitivas para elegir entre estos fármacos, pueden ofrecerse algunas recomendaciones generales. Ciertamente, si el paciente tiene una respuesta excelente a un fármaco en especial, deberá considerarse su uso. Si no existen estos antecedentes, y presuponiendo que no existan contraindicaciones significativas, probablemente la primera elección entre los estabilizadores del estado de ánimo es el litio, ya que se tiene una gran experiencia de uso. Una segunda elección muy próxima es el valproato, que en el caso de episodios con un componente depresivo significativo y definitivamente en el caso de un episodio maníaco mixto, es en realidad superior al litio. Otra ventaja de valproato es la rapidez con la que es eficaz cuando se utiliza una estrategia de «carga» con pacientes que con frecuencia responden en días, a diferencia de la semana o dos que se requiere con el litio. Es probable que la carbamazepina sea menos eficaz que el litio y, en general, no es tan bien tolerada. De los antipsicóticos es muy probable que la primera elección sea la olanzapina, por su mayor experiencia de uso entre los de segunda generación en esta entidad y su demostrada eficacia, a diferencia de otros fármacos de segunda generación, en el tratamiento preventivo.

Cuando los síntomas son relativamente leves, es decir, de intensidad hipomaniaca, puede bastar con la utilización de un estabilizador del estado de ánimo de forma aislada. Sin embargo, cuando la manía ha escalado a los estadios II o III, un fármaco de este tipo no es capaz de controlar por sí mismo la tormenta de síntomas lo bastante rápido, en cuyo caso es práctica frecuente iniciar un tratamiento con una combinación de un estabilizador del estado de ánimo junto con un antipsicótico de segunda generación. En las situaciones de emergencia, también podría emplearse uno de los protocolos detallados en el capítulo sobre el tratamiento farmacológico rápido de la agitación. También debe considerarse la TEC: la TEC bilateral es eficaz para la manía y está indicada cuando los tratamientos previos no son satisfactorios o en situaciones potencialmente mortales en las que se requiere de forma absoluta una mejoría urgente. Si se utiliza la TEC, no debería administrarse litio de forma simultánea, ya que puede potenciar la confusión inducida por el primero.

Muchos pacientes maníacos requieren ingresos en una unidad cerrada. Debe minimizarse de forma absoluta cualquier estimulación, incluidos las visitas, el correo y las llamadas telefónicas, ya que por lo general empeoran los síntomas maníacos. De hecho, algunos pacientes durante la manía aguda, todavía con algún vestigio de capacidad de introspección, pueden solicitar su reclusión. Aislados de cualquier estímulo, mejoran de forma gradual, aunque sus síntomas sólo se reducen en parte. Por lo general funciona mejor un trato calmado, paciente y sin confrontaciones; compartir en ocasiones las bromas del paciente puede ser tranquilizador y útil para lograr su cooperación. Sin embargo, otras veces puede ser necesaria una «demostración de fuerza»; de hecho los pacientes violentos, irritables y muy agitados, aunque las medidas habituales no los dejan fuera de juego del todo, pueden calmarse de inmediato ante la aparición de varios celadores de gran envergadura que, aunque de forma calmada, claramente imponen autoridad. Sin embargo, pueden ser necesarios mecanismos de contención.

Tratamiento de continuación. Una vez que el tratamiento agudo ha controlado los síntomas maníacos de forma satisfactoria, comienza el tratamiento de continuación. Como se ha comentado antes la duración media del primer episodio maníaco es de alrededor de 3 meses, y la de un episodio maníaco mixto algo mayor. El objetivo del tratamiento de continuación es evitar la reaparición de los síntomas hasta que el episodio en sí mismo haya concluido su curso natural. Por lo general se continúa con la pauta que fue eficaz durante la fase aguda. Si se utiliza litio, durante esta fase puede ser necesario reducir la dosis. En muchos pacientes, aunque la dosis de litio se mantenga constante, los niveles plasmáticos aumentan cuando los síntomas maníacos se controlan por completo. La aparición inesperada de efectos secundarios del litio puede indicar este fenómeno y

se recomienda la determinación de los niveles plasmáticos. Si se utilizó TEC, tras la conclusión del tratamiento debería iniciarse un estabilizador del estado de ánimo.

Si el paciente decide no entrar en la fase preventiva del tratamiento, deberá estimarse el momento de la remisión espontánea del episodio actual del paciente con una probabilidad elevada. En estos casos el curso clínico de los episodios maníacos previos del paciente proporcionará cierta orientación, si no se dispone de esta información deberá tomarse como referencia la duración de un episodio medio, mencionada antes. Claramente, si reaparecen síntomas maníacos, con independencia de lo leves que sean, el tratamiento deberá continuar. Además, incluso cuando la fecha estimada de remisión ha pasado, el tratamiento debe continuar si existe inestabilidad en la vida del paciente, y esperar hasta que se haya instaurado un período de estabilidad relativa antes de exponer al paciente al riesgo, aunque pequeño, de recaída. Si se está utilizando litio es importante la disminución progresiva de la dosis durante varias semanas, ya que parece que su interrupción brusca predispone a la recidiva de la manía. Aunque no se ha demostrado en otros fármacos la necesidad de la disminución gradual, la prudencia aconseja que también se realice en estos casos.

Tratamiento preventivo. La decisión de iniciar un tratamiento preventivo se fundamenta en varios factores, incluidos los siguientes: frecuencia, gravedad y rapidez con la que se desarrollan los episodios y los efectos secundarios del fármaco utilizado. Los episodios frecuentes, quizá los que se producen más de una vez cada 2 años, suelen constituir una indicación de tratamiento preventivo; sin embargo, una frecuencia de uno cada 5 o 10 años puede hacer que el riesgo de que el paciente presente otro episodio sea inferior a los problemas y los efectos secundarios del tratamiento. Sin embargo, los episodios graves, al margen de su frecuencia, pueden merecer una prevención. Mientras que el empleador del paciente y su familia pueden ser capaces de tolerar un episodio maníaco limitado a la fase hipomaniaca, una manía que entra en fase confusa suele ser tan destructora que debe evitarse. Los pacientes cuyos episodios tienden a desarrollarse muy despacio, en unas semanas o un mes, pueden ser capaces de «detectarse» por sí mismos antes de que pierdan su capacidad de introspección y el juicio. Mediante la administración del tratamiento a tiempo, podrán controlar el episodio de forma ambulatoria. Sin embargo aquellos cuyos episodios se instauran de forma aguda durante días o incluso horas, se encuentran indefensos y, por tanto, resultará más apropiado mantener un tratamiento preventivo.

Si se elige un tratamiento preventivo, el paciente debería recibir un estabilizador del estado de ánimo (litio, valproato o carbamazepina) u olanzapina. Entre los estabilizadores del estado de ánimo, el litio es el que más se ha usado y, por tanto, es una primera elección razonable. También puede considerarse el uso de valproato y carbamazepina; sin embargo, los datos que apoyan el uso de valproato como fármaco preventivo no son tan buenos y la carbamazepina no suele tolerarse muy bien. Si se utiliza litio, es importante mantener un nivel plasmático de 0,6-1 mEq/l. La dosis óptima profiláctica de valproato y de carbamazepina no se ha establecido todavía; la prudencia sugiere que se utilice una cantidad similar a la que fue eficaz en el tratamiento de continuación. Cuando aparecen síntomas de manía es necesario determinar el perfil tiroideo del paciente: el hipotiroidismo, incluso cuando se manifiesta con sólo un ligero aumento de TSH, atenuará la respuesta a cualquier estabilizador del estado de ánimo y, por tanto, debe corregirse. Cuando la manía reaparece, a pesar de un perfil tiroideo normal y un buen cumplimiento, puede considerarse utilizar una combinación de estabilizadores del estado de ánimo como litio más valproato o litio más carbamazepina. Dada la posibilidad de que «reaparezcan» estos episodios de manía, por lo general se considera prudente, en el caso de pacientes fiables que se mantienen con un estabilizador del estado de ánimo, prescribir un tratamiento coadyuvante (p. ej., olanzapina) para que lo tenga en su domicilio y pueda evitar un episodio y, por tanto, la necesidad de un

ingreso hospitalario. Los pacientes ambulatorios deben recibir claras instrucciones a este respecto para que llamen al médico en caso de que experimenten un «indicio» de síntomas maníacos.

Recientemente se ha demostrado la eficacia de la olanzapina en el tratamiento preventivo y, por tanto, puede considerarse como alternativa a los estabilizadores del estado de ánimo. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que, en comparación con éstos, en especial el litio, la experiencia con olanzapina es limitada; además, los datos recientes sobre los riesgos de diabetes e hiperlipidemia con la olanzapina también deberían moderar el entusiasmo respecto al uso a largo plazo de este fármaco.

Como se ha comentado en la sección sobre el curso clínico, distintas circunstancias farmacológicas, como el uso de simpaticomiméticos, la interrupción brusca del tratamiento de larga duración con clonidina, y similares, pueden precipitar episodios maníacos, por lo que deben evitarse siempre que sea posible. Además, como se ha explicado antes, el insomnio, o simplemente el hecho de no dormir de forma voluntaria, puede también desencadenar un episodio maníaco, y como consecuencia, deberá promoverse una buena higiene del sueño.

Recientemente se ha demostrado que la terapia cognitivo-conductista, cuando se utiliza junto con tratamiento farmacológico preventivo, puede reducir la frecuencia de los episodios. En este caso el mecanismo no está claro y también debería tenerse en cuenta que ninguna forma de psicoterapia en el tratamiento agudo o de continuación de la manía es eficaz.

Episodios depresivos

Tratamiento agudo. Cuando se produce un episodio depresivo en un paciente con trastorno bipolar, el primer paso en la fase aguda del tratamiento es asegurarse de que el enfermo se está tratando con un fármaco para la manía, como litio, valproato o carbamazepina, a una dosis eficaz en el tratamiento de la fase aguda de la manía. Si la depresión no es grave, podría esperarse 2-3 semanas para ver si los síntomas depresivos comienzan a mejorar, ya que esto suele ocurrir cuando se utiliza uno de estos tres fármacos. Cuando los síntomas depresivos persisten o cuando son tan graves al inicio que no se puede esperar, podría añadirse un antidepresivo o considerar añadir lamotrigina o quizá topiramato. En general se ha utilizado un antidepresivo; sin embargo, aunque son eficaces, todos los antidepresivos conllevan riesgo de precipitar un episodio maníaco; en el capítulo sobre la depresión mayor se analiza una estrategia para elegir y utilizar un antidepresivo. Ni lamotrigina ni topiramato conllevan riesgo de inducir un episodio maníaco, y entre los dos, son mucho más potentes las pruebas sobre la eficacia de lamotrigina. En los casos leves de depresión, también podría considerarse utilizar una terapia cognitivo-conductual.

Tratamiento de continuación. Una vez que se han aliviado los síntomas depresivos, el tratamiento deberá continuar hasta que el paciente esté asintomático durante un período de tiempo significativo. Si se añadió un antidepresivo al estabilizador del estado de ánimo, es probable que se deba considerar suspender el antidepresivo después de que el paciente haya permanecido asintomático durante varios meses. Dado el riesgo continuo de «desencadenar» una manía, es preferible suspender el fármaco lo antes posible: si los síntomas depresivos recidivan, siempre se puede reiniciar el tratamiento. En el caso de topiramato o lamotrigina, la duración óptima del tratamiento de continuación no está clara. La prudencia sugiere que si se conoce, por los antecedentes, la duración aproximada de los episodios depresivos del paciente, el tratamiento se continúe hasta algo después de la fecha esperada de remisión espontánea de la depresión.

Tratamiento preventivo. El litio, la carbamazepina y la lamotrigina son eficaces en la prevención de futuros episodios depresivos. Por lo general no está justificado el tratamiento antidepresivo preventivo en el trastorno bipolar, ya que existe un riesgo continuo de precipitar un episodio maníaco.

Otras consideraciones terapéuticas

Embarazo. El embarazo constituye un reto especial en el tratamiento del trastorno bipolar. Ninguno de los estabilizadores del estado de ánimo es seguro durante la gestación (sobre todo durante el primer trimestre). Probablemente, los antipsicóticos de primera generación, como el haloperidol, son menos teratogénos; el potencial teratogénico de la olanzapina no está claro aún. Si se produce un episodio de manía durante el embarazo, los riesgos fetales deben ponderarse con precaución frente a los riesgos inherentes a un episodio maníaco. Debería considerarse detenidamente la TEC, dado que con una técnica anestésica adecuada, supone un riesgo bajo para el feto.

Las mujeres bipolares que se encuentran en la fase preventiva del tratamiento pueden con frecuencia lograr un embarazo planificado, ya que pueden continuar con el mismo hasta unos días antes del intento de concepción. Si ésta no se produce, se reinicia el tratamiento preventivo y se continúa hasta que la pareja desee concebir de nuevo. Una vez que se produce la concepción, se suspende dicho tratamiento y se reinicia justo después del parto; de hecho, si no se producen complicaciones obstétricas, deberá reiniciarse unas horas después. En colaboración con el obstetra, se debe disponer de un tratamiento adyuvante por si aparecieran síntomas maníacos. En los casos en los que el riesgo de recaída de la manía es elevado y supera el riesgo fetal, puede considerarse reiniciar la administración de un estabilizador del estado de ánimo tras el primer trimestre. Respecto a la lactancia materna, no puede darse ningún consejo definitivo: aunque el uso materno de litio, valproato y carbamazepina rara vez se ha asociado con efectos adversos en los lactantes, no existen estudios controlados de gran tamaño. Como consecuencia la decisión de dar lactancia materna o no deberá tomarse en función del cuadro clínico completo, incluida la enfermedad de la madre y la respuesta al tratamiento.

Consumo de sustancias. Como se ha comentado antes, no es infrecuente que el consumo excesivo de alcohol o el alcoholismo y la adicción a la cocaína se asocien con el trastorno bipolar, y también deberían tratarse.

BIBLIOGRAFÍA

- Baumann B, Bogerts B. Neuroanatomical studies on bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry* 2001;(Suppl 41):142-147.
- Blackwood DH, Visscher PM, Muir WJ. Genetic studies of bipolar affective disorder in large families. *The British Journal of Psychiatry* 2001;(Suppl 41):134-136.
- Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. *The Journal of the American Medical Association* 1994;271:918-924.
- Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with Bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Archives of General Psychiatry* 2000;57:481-489.
- Bunney WE, Murphy D, Goodwin FK, et al. The "switch process" in manic depressive illness. I. A systematic study of sequential behavior change. *Archives of General Psychiatry* 1972;27:295-302.
- Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, et al. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1999;60:79-88.
- Carlson GA, Goodwin FK. The stages of mania: a longitudinal analysis of the manic episode. *Archives of General Psychiatry* 1973;28:221-228.
- Chaudron LH, Jefferson JW. Mood stabilizers during breastfeeding: a review. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2000;61:79-90.
- Craddock N, Jones I. Molecular genetics of bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry* 2001;(Suppl 41):128-133.
- Gelenberg AJ, Kane JM, Keller MB, et al. Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. *The New England Journal of Medicine* 1989;321:1489-1493.

- Goodwin FK. Rationale for long-term treatment of bipolar disorder and evidence for long-term lithium treatment. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2002;63(Suppl 10):5-12.
- Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N, et al. Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar disorders—a randomized study. *Journal of Affective Disorders* 1997;43:151-161.
- Himmelhoch JM, Mulla D, Neil JF, et al. Incidence and significance of mixed affective states in a bipolar population. *Archives of General Psychiatry* 1976;33:1062-1066.
- Janowsky DS, El-Yousef K, David JM, et al. Parasympathetic suppression of manic symptoms by physostigmine. *Archives of General Psychiatry* 1973;28:542-547.
- Joffe RT, MacQueen GM, Marriott M, et al. Induction of mania and cycle acceleration in bipolar disorder: effect of different classes of antidepressant. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2002;105:427-430.
- Keck PE, Versiani M, Potkin S, et al. Ziprasidone in the treatment of acute mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *The American Journal of Psychiatry* 2003;160:741-748.
- Kramlinger KG, Post RM. Adding lithium carbonate to carbamazepine: antimanic efficacy in treatment-resistant mania. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1989;79:378-385.
- Lam DH, Watkins ER, Hayward P, et al. A randomized controlled study of cognitive therapy for relapse prevention for bipolar affective disorder: outcome of the first year. *Archives of General Psychiatry* 2003;60:145-152.
- Lipkin KM, Dyrud J, Meyer GG. The many faces of mania: therapeutic trial of lithium carbonate. *Archives of General Psychiatry* 1970;22:262-267.
- Lusznat RM, Murphy DP, Nunn CM. Carbamazepine vs lithium in the treatment and prophylaxis of mania. *The British Journal of Psychiatry* 1988;153:198-204.
- McElroy SL, Keck PE, Stanton SP, et al. A randomized comparison of divalproex oral loading versus haloperidol in the initial treatment of acute psychotic mania. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1996;57:142-146.
- McIntyre RS, Mancini DA, McCann S, et al. Topiramate versus bupropion SR when added to mood stabilizer therapy for the depressive phase of bipolar disorder: a preliminary single-blind study. *Bipolar Disorders* 2002;4:207-213.
- Meehan K, Zhang F, David S, et al. A double-blind, randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam, or placebo in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2001;21:389-397.
- Mukherjee S, Sackheim HA, Schnur DB. Electroconvulsive therapy of acute manic episodes: a review of 50 years' experience. *The American Journal of Psychiatry* 1994;151:169-176.
- Muller-Oerlinghausen B, Berghofer A, Bauer M. Bipolar disorder. *Lancet* 2002;359:241-247.
- Swann AC, Bowden CL, Morris D, et al. Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. *Archives of General Psychiatry* 1997;54:37-42.
- Tohen M, Baker RW, Altshuler LL, et al. Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. *The American Journal of Psychiatry* 2002;159:1011-1017.
- Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, et al. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. *The American Journal of Psychiatry* 2003;160:1263-1271.
- Zajecka JM, Weisler R, Sachs G, et al. A comparison of the efficacy, safety, and tolerability of divalproex sodium and olanzapine in the treatment of bipolar disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2002;63:1148-1155.

En otros enfermos, las fluctuaciones del estado de ánimo son tan extremas que continuamente se rompen las amistades, los matrimonios y las relaciones de trabajo. Los pacientes irritables pueden tener conflictos tan importantes con la ley como para que les detengan.

ETIOLOGÍA

Como se ha explicado en la introducción, es probable que la ciclotimia sea una forma truncada de trastorno bipolar. La prevalencia del trastorno bipolar está aumentada en los familiares biológicos de los pacientes con ciclotimia en comparación con los de los controles.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En ocasiones, determinados pacientes con trastorno de la personalidad limítrofe o histriónico presentan un cuadro clínico tan exagerado como para que sea sugestivo de ciclotimia. Sin embargo, en los trastornos de la personalidad los cambios en el estado de ánimo siempre están íntima e inseparablemente ligados a los acontecimientos de la vida del paciente. Aunque algunos pacientes pueden tener un trastorno de la personalidad y una ciclotimia al mismo tiempo, en cuyo caso los cambios del estado de ánimo están a veces ligados y en otras son independientes de los acontecimientos que les rodean.

En la adolescencia, la ciclotimia puede causar una importante alteración del comportamiento, lo que puede sugerir un trastorno disocial.

Puede haber cambios similares del estado de ánimo en un período prodrómico largo de un trastorno bipolar o como síntoma residual en el intervalo entre episodios maníacos plenos y, de hecho, alrededor de un tercio de los pacientes con antecedentes compatibles con ciclo-

timia presentan en último término un episodio maníaco en estadio I o de mayor intensidad, o un episodio depresivo pleno, en cuyo caso debe revisarse el diagnóstico para cambiarlo al de trastorno bipolar.

TRATAMIENTO

Se ha demostrado la eficacia del litio y el divalproex; sin embargo, no existen ensayos a doble ciego de ninguno de ellos. Los antidepresivos con frecuencia desencadenan una manía en estos pacientes y, por tanto, deberán utilizarse con precaución y nunca sin haber «cubierto» antes al paciente con un estabilizador del estado de ánimo.

BIBLIOGRAFÍA

- Akiskal HS. Dysthymia and cyclothymia in psychiatric practice a century after Kraepelin. *Journal of Affective Disorders* 2001;62:17-31.
- Akiskal HS, Djenderedjian AH, Rosenthal RH, et al. Cyclothymic disorder: validating criteria for inclusion in the bipolar affective group. *The American Journal of Psychiatry* 1977;134:1227-1233.
- Howland RH, Thase ME. A comprehensive review of cyclothymic disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1993;181:485-493.
- Jacobsen FM. Low-dose valproate: a new treatment for cyclothymia, mild rapid cycling disorders, and premenstrual syndrome. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1993;54:229-234.
- Kraepelin E. *Manic depressive insanity and paranoia*, translated by Barclay RM, New York, 1976, Arno Press.
- Levitt AJ, Joffe RT, Ennis J, et al. The prevalence of cyclothymia in borderline personality disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1990;51: 335-339.
- Peselow ED, Dunner DL, Fieve RR, et al. Lithium prophylaxis of depression in unipolar, bipolar II, and cyclothymic patients. *The American Journal of Psychiatry* 1982;139:747-752.

tra el empuje y la presión de los pensamientos y la actividad de la hipertimia. La persona alegre recibe la vida como viene; el paciente con hipertimia alarga la mano y la agarra.

Los pacientes con trastorno bipolar pueden mostrar un pródromo largo de síntomas maníacos muy leves, que también pueden aparecer después de la remisión parcial de un episodio maníaco. Por tanto, un enfermo que parezca tener una hipertimia debe someterse a observación estrecha por si desarrolla un episodio maníaco y, como consecuencia, requiera una revisión del diagnóstico original.

TRATAMIENTO

No existen estudios controlados sobre el tratamiento de la hipertimia. Por analogía con el trastorno bipolar, podría probarse la administración de litio o valproato, y si uno de ellos funciona, se considerará un tratamiento crónico, dada la cronicidad del trastorno.

BIBLIOGRAFÍA

- Brieger P, Marneros A. Dysthymia and cyclothymia: historical origins and contemporary development. *Journal of Affective Disorders* 1997;45:117-126.
- Cassano GB, Akiskal HS, Savino M, et al. Proposed subtypes of bipolar II and related disorders: with hypomanic episodes (or cyclothymia) and with hyperthymic temperament. *Journal of Affective Disorders* 1992;26:127-140.
- Deltito JA. The effect of valproate on bipolar spectrum temperamental disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1993;54:300-304.
- Kraepelin E. *Manic depressive insanity and paranoia*, translated by Barclay RM, New York, 1976, Arno Press.
- Kwapil TR, Miller MB, Zinser MC, et al. A longitudinal study of high scorers on the hypomanic personality scale. *Journal of Abnormal Psychology* 2000;109:222-226.
- Lemere F, Smith JW. Hypomanic personality trait in cocaine addiction. *The British Journal of Addictions* 1990;85:575-576.

83 Trastorno de pánico (trastorno de pánico asociado o no a agorafobia, DSM-IV-TR #300.01, 300.21)

El trastorno de pánico se caracteriza por la aparición repetida de ataques de pánico aislados, entre los cuales los pacientes suelen encontrarse bien, aunque con frecuencia tras la repetición de los ataques experimentan un estado de aprensión persistente o ansiedad anticipatoria ante la posibilidad de sufrir otro; con el tiempo, cerca de la mitad de los pacientes con este trastorno desarrollan una agorafobia.

Se trata de un proceso relativamente frecuente y su prevalencia a lo largo de la vida oscila entre el 1 y el 2%. Se produce con una frecuencia varias veces mayor en las mujeres que en los varones. Antes estos pacientes podían recibir distintos diagnósticos, entre otros los de síndrome de Da Costa, «corazón de esfuerzo», astenia neurocirculatoria, neurastenia y neurosis por ansiedad aguda. Sin embargo, si se leen los informes antiguos se debe recordar que estos términos no son sinónimos del trastorno de pánico, sino más bien acepciones mal definidas en las que se incluyen algunos pacientes con dicho trastorno, pero también otros muchos con cuadros muy distintos.

INICIO

Aunque algunos pacientes refieren de forma retrospectiva haber sentido un vago malestar en las semanas o meses previos al primer ataque de pánico, la mayoría no refiere ningún prodromo y la enfermedad se inicia al sufrir el primer ataque. La experiencia se suele recordar de forma vívida y los pacientes pueden describir con precisión las circunstancias en las que sufrieron el ataque. El primero suele producirse a finales de la adolescencia o al principio de la tercera década de la vida, aunque tampoco es raro que la enfermedad empiece más tarde, hasta en la cuarta década. Es menos frecuente que el inicio se produzca en la infancia o después de los 40 años.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El ataque de pánico suele producirse de forma aguda, a menudo en 1 minuto, y aumenta con rapidez. Los síntomas suelen durar de 5 a 15 minutos o incluso menos, aunque en ocasiones persisten hasta 1 hora y luego desaparecen en minutos. Tras el ataque la mayoría de los pacientes se encuentran «agitados» y pueden sentirse aprensivos y asustados durante un tiempo prolongado, a veces horas. Durante el ataque mismo, los pacientes pueden experimentar cualquiera de los síntomas que se recogen en el cuadro de la página 159. Es posible que los síntomas aparezcan en distintas combinaciones, aunque es raro que un paciente los presente todos en el mismo ataque.

La ansiedad puede adoptar diversas formas. Algunos pacientes perciben la clásica sensación de «tragedia inminente», como si estuviera a punto de suceder algo terrible. Otros temen que están sufriendo un infarto de miocardio o un ictus, y esto les puede llevar a acudir con frecuencia a urgencias. Ciertos enfermos temen «volverse locos». Para otros la ansiedad es sólo una mínima parte de los síntomas de la crisis, y unos pocos no tienen ansiedad en absoluto durante el ataque, percibiendo sólo una sensación de malestar. La existencia de este tipo de casos, que se han denominado «ataques de pánico sin pánico», fue controvertida al principio. Sin embargo, en todos los demás aspectos son ataques típicos y, como no se consigue establecer ninguna etiología para los mismos salvo trastorno de pánico, hay que asumir que en pocos casos los pacientes experimentan ataques de pánico no asociados a ansiedad.

Los enfermos pueden referir temblores o no, pero algunos se quejan más de una sensación de agitación o inquietud interior.

Las palpitaciones y el dolor torácico suelen ser los síntomas más preocupantes para los enfermos. El malestar puede ser bastante intenso y en ocasiones se irradia al hombro izquierdo o al lado izquierdo del cuello. Este tipo de síntomas son motivo de consulta de urgencia. Las palpitaciones se describen a menudo como «un galope», y con menos frecuencia como la «falta de algún latido».

Los demás síntomas requieren pocos comentarios. Los pacientes pueden describirlos de forma muy diversa y hay que interrogar al paciente de forma expresa sobre cada término para familiarizarse con las posibles descripciones de los mismos.

En la mayor parte de los casos los ataques de pánico se producen sin factores precipitantes, lo que supone una de sus características más sorprendentes. Parecen «surgir de la nada» y golpean sin previo aviso. Aunque los pacientes pueden recordar con claridad las circunstancias en las que sufrieron su primer ataque, en general no consiguen identificar nada que pudiera haberlo causado. Muchos enfermos que han experimentado ataques repetidos acaban desarrollando temor ante las situaciones en las que no dispondrían con facilidad de ayuda en caso de sufrir otro. Por eso, pueden tener ansiedad ante la idea de conducir en vías de acceso limitado, puentes o túneles. Estos pacientes también pueden evitar los viajes en aviones y barcos por el mismo motivo. Al describir su temor ante estas situaciones, puede parecer que los enfermos temen que la situación en sí misma genere el ataque de pánico. Sin embargo, si se les interroga de manera más detallada, se verá con facilidad que no temen esto, sino sufrir un ataque en esas circunstancias y no poder conseguir ayuda de forma inmediata. Algunos pacientes acaban desarrollando agorafobia, como ya se ha comentado.

Síntomas de los ataques de pánico

Ansiedad	Accesos de calor o frío
Temblor	Disnea
Palpitaciones	Mareos o vértigo
Malestar torácico	Náuseas o molestias abdominales
Diaforesis	Parestesias acras

No son raros los ataques de pánico nocturnos, aunque algunos enfermos pueden no referirlos y se debe preguntar de forma específica sobre ellos. La polisomnografía ha demostrado que estos ataques nocturnos se suelen producir durante la fase no REM del sueño.

CURSO CLÍNICO

La frecuencia de los ataques de pánico es muy variable, pero parece que la evolución a largo plazo sigue uno de dos patrones. En el primero la frecuencia varía (desde una vez al día hasta una vez cada pocos meses) durante muchos años o décadas, sin que el paciente llegue a estar libre de los mismos durante un período prolongado. El segundo presenta períodos largos libres de ataques entre episodios de los mismos de una frecuencia variable, y se podría denominar de forma precisa evolución «episódica».

COMPLICACIONES

La complicación más frecuente del trastorno de pánico es la agorafobia, que afecta desde un tercio a la mitad de los enfermos, en general durante el primer año. En estos pacientes la ansiedad anticipatoria adquiere una intensidad tal y se liga a situaciones tan distintas que empiezan a limitar sus desplazamientos de una forma más o menos significativa. Los conductores de camiones pueden rechazar rutas largas y limitarse a transportes locales y los viajeros comerciales abandonar sus rutas. En los casos más graves los pacientes se ven limitados a su propio hogar.

Existe un grave riesgo de abuso del alcohol, las benzodiazepinas u otros tranquilizantes o sedantes. Algunos pacientes pueden recurrir a ellos para aliviar su ansiedad anticipatoria, pero otros los pueden emplear durante el ataque con la idea errónea de que conseguirán niveles suficientes de estas sustancias en la sangre para que tengan efecto antes de que el propio ataque remita. Esta complicación se agrava cuando se desarrollan tolerancia y síntomas de abstinencia. Los ataques de pánico se producen con más frecuencia durante la abstinencia, lo que a su vez puede estimular un mayor uso de tranquilizantes y originar un círculo vicioso.

Los pacientes afectados por trastorno de pánico y depresión mayor tienen un mayor riesgo de suicidio que los que sólo padecen esta última. Sin embargo, a diferencia de lo que indicaban los primeros trabajos, no parece que los enfermos que sólo sufren ataques de pánico tengan un mayor riesgo de suicidio.

ETIOLOGÍA

Parece que el trastorno de pánico afecta a determinadas familias. Al aumentar el grado de consanguinidad desde el de la población general hasta el de familiares de primer grado o desde el de gemelos dicigóticos al de monocigóticos, también lo hace el riesgo de sufrir un trastorno de pánico. Aunque este hallazgo indique una base hereditaria, no se pueden descartar los efectos del entorno común y, hasta que no se realicen estudios de adopción, no se conocerá con seguridad

la base de la aparición familiar del trastorno de pánico. Hasta este momento, los estudios genéticos y de parentesco no han obtenido resultados sólidos.

El descubrimiento de panicógenos ha sido uno de los principales frutos de las investigaciones sobre el trastorno de pánico. Se trata de sustancias que, aunque resultan inocuas en controles normales, producen de forma constante ataques de pánico en pacientes con trastorno de este tipo. Estos ataques inducidos son básicamente idénticos a los que suceden de forma espontánea. Además, se pueden prevenir con los mismos medicamentos eficaces para controlar los ataques naturales.

Se han descrito varias sustancias panicógenas, entre ellas el lactato sódico, el dióxido de carbono inhalado al 5 o al 35%, la colecistocinina tetrapéptido, la cafeína, la yohimbina, el isoproterenol y el flumazenil, un antagonista de las benzodiazepinas. La mejor conocida de ellas es la infusión de lactato sódico. Resulta interesante destacar que en los estudios familiares mencionados antes, la inhalación de dióxido de carbono al 35% induce ataques de pánico en familiares no enfermos y asintomáticos de los pacientes con ataques de pánico, un efecto que no se produce en los controles normales.

También se han estudiado diversos neurotransmisores. El sistema noradrenérgico está muy implicado en la eficacia panicogénica de sustancias adrenérgicas como la yohimbina o el isoproterenol, algo que se confirma en los estudios que demuestran una respuesta atenuada de GH a la administración de clonidina. El sistema serotoninérgico está implicado no sólo por la indudable eficacia de los antidepressivos serotoninérgicos en el tratamiento del trastorno de pánico, sino también por estudios que modifican los niveles cerebrales de serotonina. Así, por ejemplo, la depleción de triptófano, el precursor dietético de la serotonina, incrementa la eficacia de un panicógeno como el flumazenil, mientras que la administración de 5-hidroxi-triptófano, que aumenta los niveles de serotonina, amortigua la eficacia de la inhalación de CO₂ como panicógeno. El sistema GABAérgico está muy implicado por la eficacia del flumazenil como panicógeno y de las benzodiazepinas como tratamiento del trastorno de pánico, y este papel se ha confirmado por el reciente hallazgo de que los pacientes con este trastorno tienen niveles de GABA reducidos en la corteza occipital.

Los estudios de RM funcional, aunque sus resultados no son siempre los mismos, indican que el hipocampo y la circunvolución del parahipocampo están activados de forma anómala en el trastorno de pánico.

Integrar estos hallazgos en una teoría etiológica coherente resulta problemático y obliga a realizar ciertas especulaciones. Sin embargo, parece razonable decir que el trastorno de pánico es un cuadro hereditario con alteraciones de la función global de los sistemas noradrenérgico, serotoninérgico y GABAérgico en una o más de las estructuras del sistema nervioso central implicadas en la ansiedad. Entre estas estructuras candidatas destacan el locus caeruleus, el núcleo del rafe dorsal, el parahipocampo, el hipocampo y la amígdala. El locus caeruleus es noradrenérgico y el núcleo del rafe dorsal serotoninérgico; ambos emiten fibras hacia un gran número de estructuras, entre ellas el parahipocampo, el hipocampo y la amígdala, estructuras ricas en receptores de GABA. Se sabe que la estimulación de estas estructuras límbicas induce miedo y ansiedad. Si se asume que la hiperactividad de la amígdala es la «vía común final», cualquier trastorno de estas estructuras o de la propia amígdala podría generar un ataque de pánico.

Se ha propuesto que un posible «desencadenante» de la activación de este circuito neuronal es una sensibilidad anómala frente a los trastornos acidobásicos en el tronco del encéfalo. Si esta sensibilidad existiera, podría explicar la eficacia de los panicógenos, como la infusión de lactato o la inhalación de CO₂, ya que estas maniobras inducen cambios en el equilibrio acidobásico. Esta «falsa alarma de

ahogamiento» provocaría la sobreactivación del locus caeruleus o del núcleo del rafe dorsal.

Antes de terminar el análisis sobre la etiología del trastorno de pánico, hay que aludir brevemente a la asociación entre este cuadro y el prolapso de la válvula mitral. Aunque esta asociación no se ha confirmado siempre, la mayor parte de los estudios apoyan su existencia. Sin embargo, parece poco probable que el prolapso de la válvula mitral cause pánico o que, de forma inversa, el pánico determine el prolapso valvular. Más bien la asociación es probablemente secundaria a una alteración común, cuya naturaleza se ignora.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se pueden observar ataques de pánico en los casos de fobia simple, de fobia social, de trastorno por estrés postraumático y de trastorno obsesivo-compulsivo. Sin embargo, en todos estos casos los ataques de pánico son precipitados. Así, por ejemplo, si el paciente con fobia simple se debe acercar a una serpiente, el que tiene fobia social ha de hablar en público, el que sufre estrés postraumático se ve obligado a revivir una situación parecida a la que indujo el trauma original o el obsesivo compulsivo tiene que enfrentarse a un objeto contaminado, se puede producir un grave ataque de pánico. Sin embargo, si estos pacientes consiguen evitar dichos estímulos, no sufrirán ataques. En estos casos no se debe realizar un diagnóstico separado de trastorno de pánico.

En ocasiones un individuo normal sufre un ataque de pánico espontáneo, pero para diagnosticar un trastorno de pánico, los ataques deben ser lo bastante graves como para condicionar un intenso malestar o aparecer de forma frecuente, en general una vez al mes o más.

Los ataques de pánico también se producen con cierta frecuencia en pacientes con un episodio depresivo, bien como parte de la depresión mayor o de un trastorno bipolar. En algunos casos, los ataques pueden preceder a la aparición de los síntomas depresivos; cuando ambos tipos de síntomas se dan de forma simultánea, no existe una relación entre los ataques de pánico y la gravedad de los síntomas depresivos. En estos casos se dice que existe un trastorno de pánico además del trastorno depresivo y se aplican ambos diagnósticos.

Una serie de procesos producen episodios sintomáticos que se pueden parecer mucho a ataques de pánico, causando cierta confusión diagnóstica (v. cuadro de esta página). Sin embargo, algunos rasgos diferenciales suelen permitir el diagnóstico correcto.

La enfermedad de Parkinson se asocia a ataques de pánico cuando los enfermos reciben tratamiento con levodopa y muestran un prominente efecto «on-off». Esto quiere decir que cuando desaparece el efecto de la dosis previa de levodopa y empeora el parkinsonismo, el paciente puede experimentar un ataque de pánico parecido a los observados en el trastorno del mismo nombre.

Los enfermos que sufren un infarto de miocardio o una angina de pecho pueden referir dolor torácico, disnea, náuseas, diaforesis y con frecuencia una sensación de catástrofe inminente. La irradiación del dolor al cuello o al brazo no es un criterio diagnóstico infalible, ya que también se produce en los ataques de pánico. La situación médica general del enfermo suele resultar de ayuda para el diagnóstico. Si el paciente es de edad avanzada, tiene antecedentes de cardiopatía o sufre varios factores de riesgo coronario, el diagnóstico más probable será insuficiencia miocárdica. Por el contrario, si el paciente es joven y no presenta factores de riesgo conocidos, resulta más probable que se trate de un trastorno de pánico, sobre todo si existen antecedentes de múltiples ataques parecidos.

En el momento en que se produce el enclavamiento de un émbolo pulmonar relativamente grande, los pacientes pueden presentar de repente dolor torácico, disnea, náuseas, diaforesis y una ansiedad significativa, lo que origina un cuadro clínico parecido a un ataque de pánico. Un dato útil a nivel diagnóstico es la prominencia despro-

porcionada de la disnea frente a los demás síntomas, lo que sugiere que se trata de embolismo pulmonar. También la aparición de hemoptisis o sibilancias apunta a este diagnóstico, aunque a menudo estos dos síntomas no se presentan. Igual que en el caso del infarto de miocardio, la situación del enfermo ayuda a realizar el diagnóstico. Así, en un paciente con tromboflebitis, insuficiencia cardíaca o inmovilización prolongada es más probable que exista una embolia pulmonar, sobre todo si se trata del primer episodio.

La taquicardia supraventricular paroxística (TSVP), también denominada taquicardia auricular paroxística, puede causar en ocasiones dificultades diagnósticas, ya que el paciente puede sentir una gran ansiedad durante los ataques de taquicardia. Dos datos diagnósticos sugieren la presencia de TSVP. El primero es un inicio hiperagudo (con frecuencia en menos de 1 segundo) y el segundo, la capacidad del paciente para interrumpir el ataque realizando una maniobra de Valsalva. La monitorización con Holter permite establecer el diagnóstico, pero se debe efectuar una «monitorización de episodio» para que éste no pase inadvertido.

Las convulsiones parciales simples se caracterizan a veces por un ataque de pánico. Entre los datos útiles para este diagnóstico se incluyen la aparición en otros momentos de distintos tipos de convulsiones (p. ej., crisis de gran mal o parciales complejas) y también la exquisita naturaleza paroxística de los ataques de pánico ictales. Mientras que en el trastorno de pánico los ataques tardan minutos en llegar al máximo, los ataques ictales lo hacen en segundos. El EEG puede ser o no útil en estos casos, ya que puede mostrar resultados normales aunque el paciente tenga una convulsión.

Es posible que la hipoglucemia episódica sea difícil de distinguir de un ataque de pánico. Sin embargo, los episodios sintomáticos de hipoglucemia suelen empezar más lentamente y duran más. El alivio de los síntomas con zumo de naranja u otra forma de azúcar es útil para el diagnóstico. También la situación del paciente resulta de ayuda, ya que la sospecha de hipoglucemia es mayor en enfermos tratados con insulina o con hipoglucemiantes orales, y en los casos de ataques posprandiales.

Una minoría de los enfermos con feocromocitoma tienen ataques paroxísticos que se parecen mucho a los de pánico. Sin embargo, estos enfermos refieren de forma típica una cefalea intensa. Además, suelen tener hipertensión en los ataques y con frecuencia entre ellos. Aunque los paroxismos del feocromocitoma se pueden producir de forma espontánea, en ocasiones se precipitan por la compresión abdominal o la micción, factores que permiten distinguirla con facilidad de los verdaderos ataques de pánico.

La mastocitosis puede cursar con episodios de mareo, palpitaciones, cefalea, disnea, dolor torácico y náuseas. Aunque estos episodios se parecen en muchos aspectos a los ataques de pánico, algunos datos sugieren el diagnóstico correcto. Los pacientes con mastocitosis suelen referir un intenso enrojecimiento durante el episodio. Como dato interesante, estos enfermos no hablan por lo general de este síntoma, aunque puede ser intenso, y se les debe preguntar de forma directa sobre su aparición. Además, tras los ataques la mayor parte de los pacientes sufre una profunda obnubilación que llega a la postra-

Trastornos que pueden producir episodios sintomáticos parecidos a los ataques de pánico

Enfermedad de Parkinson	Crisis parciales simples
Infarto de miocardio	Hipoglucemia
Angina de pecho	Feocromocitoma
Taquicardia supraventricular	Mastocitosis
Embolia pulmonar	Síndrome carcinoide

ción y que puede durar días o más tiempo. Esta postración posterior no se ve después de un ataque de pánico. Por último, la exploración física suele poner de manifiesto una urticaria pigmentosa, aunque no aparece en todos los pacientes con mastocitosis.

El síndrome carcinoide a menudo se incluye en el diagnóstico diferencial de los ataques de pánico, aunque parece difícil confundir ambos cuadros. El enrojecimiento y la diarrea que caracterizan al síndrome carcinoide suelen ser poco relevantes en los ataques de pánico.

Otros trastornos incluidos en el diagnóstico diferencial del trastorno de pánico son el hipertiroidismo, algunas intoxicaciones farmacológicas y ciertos síndromes de abstinencia por drogas. Sin embargo, la ansiedad asociada a estos trastornos no suele ser paroxística. La del hipertiroidismo puede agravarse y desaparecer, pero no es episódica. Algunas drogas como la cafeína, la cocaína, las anfetaminas y varios simpaticomiméticos que se venden sin receta pueden provocar episodios de ansiedad, pero su inicio suele ser gradual, salvo que se inyecten por vía intravenosa o se inhalen. La abstinencia del alcohol, de las benzodiazepinas o de otros sedantes-hipnóticos se suele asociar a ansiedad, que en ocasiones tiene bruscas subidas episódicas y se parece a los ataques de pánico. En estos casos, los «ataques» desaparecen con la abstinencia.

Como se puede deducir de los comentarios anteriores, el diagnóstico diferencial de los trastornos de pánico es muy amplio. Sin embargo, realizar esta labor no resulta tan arduo como puede parecer. Una anamnesis cuidadosa por lo general sugiere la dirección correcta. Si se tiene la suerte de poder observar al paciente durante el ataque, se debe efectuar una descripción cuidadosa de los síntomas y signos cutáneos, registrar la presión arterial, el pulso y, si fuera posible, realizar un ECG, determinar la glucemia y, en los casos con sospecha de mastocitosis, el nivel de histamina. La determinación de un hemograma y de las enzimas cardíacas dependerá del grado de sospecha de enfermedad cardíaca o pulmonar. Otras pruebas (como la gammagrafía pulmonar, la arteriografía, la monitorización con Holter, el electroencefalograma, la prueba de tolerancia a la glucosa, el nivel de noradrenalina y adrenalina en plasma y la excreción de ácido 5-hidroxiindolacético o histamina y sus metabolitos en orina de 24 horas) se deben solicitar sólo cuando estén indicadas por las sospechas clínicas.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento para el trastorno de pánico es doble: por una parte evitar ataques futuros y por otra aliviar la ansiedad anticipatoria y permitir a los enfermos superar cualquier comportamiento evitativo que pudieran haber desarrollado. Son útiles tanto los tratamientos farmacológicos como la terapia cognitivo-conductual, pero se inicia este apartado con un comentario sobre los primeros.

Cuando se empieza el tratamiento farmacológico, se debe transmitir al paciente que, salvo la medicación intravenosa, no existe ninguna sustancia que consiga abortar de forma fiable un ataque una vez iniciado, de forma que el objetivo de los fármacos es evitar futuros ataques.

Cuando el paciente opta por el tratamiento profiláctico, el siguiente paso es elegir el medicamento adecuado para él. Existen dos grupos de sustancias eficaces para la profilaxis: algunas benzodiazepinas y la mayor parte de los antidepresivos comercializados en la actualidad. Se ha debatido mucho cuál de los dos grupos se debe elegir. La buspirona no resulta eficaz.

Cuatro benzodiazepinas son claramente eficaces: el alprazolam, el clonazepam, el lorazepam y el diazepam. Las benzodiazepinas ofrecen algunas ventajas. Su acción se inicia con rapidez, tienen en general pocos efectos secundarios y suelen contribuir a reducir la ansiedad anticipatoria que experimenta la mayoría de los enfermos. La dosis diaria total se suele ajustar al alza de forma gradual hasta

que se controlan los síntomas. La dosis inicial de alprazolam es de 0,75 a 1,5 mg y la mayor parte de los enfermos responde a dosis entre 1,5 y 6 mg. En el caso del clonazepam, se empieza con una dosis entre 0,5 y 1,5 mg, y se puede aumentar hasta 1-4 mg; la dosis inicial de lorazepam es de 4 a 10 mg y se incrementa hasta 10-60 mg. Si se administra alprazolam en una fórmula de liberación mantenida, se puede dar una vez al día; si no, se debe dividir la dosis diaria total en tres o más administraciones. El clonazepam y el diazepam se suelen administrar en dos dosis divididas.

Dado el riesgo de neuroadaptación con las benzodiazepinas, muchos clínicos prefieren empezar con un antidepresivo y optan por un ISRS, un antidepresivo tricíclico o un IMAO. Los ISRS se toleran mejor que los tricíclicos, y los IMAO, aunque sin duda son eficaces, se suelen considerar una opción de reserva por su perfil de efectos adversos y las necesidades dietéticas. Con independencia del tipo de antidepresivo elegido, resulta prudente iniciar el tratamiento con dosis bajas. Aunque en la mayoría de los casos se necesita una dosis antidepresiva «completa», si se empieza el tratamiento con esta última o cerca de ella se puede producir agitación o precipitar ataques de pánico, por lo que se recomienda iniciar los tratamientos con una dosis entre una décima parte y un tercio de esta dosis completa, para después ajustarla al alza con incrementos similares cada semana. Se debe tener en cuenta que aunque la mayor parte de los enfermos tolera y necesita un ajuste de dosis de este tipo hasta llegar a la cantidad completa, existe un pequeño porcentaje de enfermos que no tolera más que una pequeña cantidad de estas sustancias, y con ella consigue un buen efecto anti-pánico. Por desgracia, no se puede predecir qué enfermos van a presentar este tipo de respuesta. Tras alcanzar la dosis óptima, puede no observarse respuesta en semanas y se puede tardar hasta 3 meses en obtener una respuesta completa. Dado el peligro de que esta última se retrase, muchos clínicos empiezan el tratamiento con una combinación de una benzodiazepina y un ISRS (p. ej., clonazepam y sertralina) y después van reduciendo la dosis de la primera tras conseguir que el ISRS sea eficaz.

Los estudios doble ciego realizados han demostrado la utilidad de los siguientes ISRS a las dosis medias que se indican: paroxetina (40 mg), fluoxetina (20 mg), fluvoxamina (150 mg), citalopram (20 mg), escitalopram (10 mg) y sertralina. Parece que la dosis eficaz en el caso de la sertralina oscila entre 50 y 200 mg.

Entre los antidepresivos tricíclicos, las dosis de 150 a 200 mg de imipramina, aunque eficaces y consideradas el «patrón oro» del tratamiento, en general se toleran mal a largo plazo. Las dosis de 50 a 150 mg de nortriptilina, de 150 a 200 mg de desipramina y de 50 a 150 mg de clomipramina se consideran alternativas útiles.

Entre los IMAO son eficaces las dosis de 30 a 90 mg de fenelzina. Otros dos IMAO reversibles son la brofaromina y la moclobemida, también de utilidad.

Entre otros fármacos que se pueden emplear se encuentran el propranolol y el inositol. La administración de una dosis diaria total de unos 180 mg de propranolol puede ser eficaz, pero la impresión clínica es que resulta menos fiable que las benzodiazepinas o los antidepresivos. El inositol es un isómero de la glucosa, que sirve como precursor para el inositol, un «segundo mensajero» intracelular; en un estudio doble ciego se observó que la administración de unos 6.000 mg de inositol 2 veces al día era más eficaz que la de fluvoxamina. Estos resultados son muy prometedores, pero se deben confirmar.

La respuesta al tratamiento médico es buena en general. Muchos pacientes se curan por completo de sus ataques de pánico, aunque un porcentaje significativo los sigue padeciendo, si bien con una frecuencia y gravedad muy inferiores.

La terapia cognitivo-conductual se puede emplear sola o asociada a fármacos, y es una opción a considerar ya que este tratamiento reduce la frecuencia de los ataques de pánico y también es eficaz contra la agorafobia.

BIBLIOGRAFÍA

- Bakker A, van Dyck R, Spinhoven P, et al. Paroxetine, clomipramine, and cognitive therapy in the treatment of panic disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1999;60:831-838.
- Bakker A, van Balkom AJ, Spinhoven P. SSRIs vs. TCAs in the treatment of panic disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2002;106:163-167.
- Bell C, Forshall S, Andover M, et al. Does 5-HT restrain panic? A tryptophan depletion study in panic disorder patients recovered on paroxetine. *Journal of Psychopharmacology* 2002;16:5-14.
- Bisaga A, Katz JL, Antonini A, et al. Cerebral glucose metabolism in women with panic disorder. *The American Journal of Psychiatry* 1998;155:1178-1183.
- Finn CT, Smoller JW. The genetics of panic disorder. *Current Psychiatry Reports* 2001;3:131-137.
- Fleet RP, Martel JP, Lavoie KL, et al. Non-fearful panic disorder: a variant of panic in medical patients? *Psychosomatics* 2000;41:311-320.
- Goddard AW, Mason GE, Almai A, et al. Reductions in occipital cortex GABA levels in panic disorder detected with 1h-magnetic resonance spectroscopy. *Archives of General Psychiatry* 2001;58:556-561.
- Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, et al. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *The American Journal of Psychiatry* 2000;157:493-505.
- Kampman M, Keijsers GP, Hoogduin CA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of adjunctive paroxetine in panic disorder patients unsuccessfully treated with cognitive-behavioral therapy alone. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2002;63:772-777.
- Katerndahl DA. Panic and prolapse: meta-analysis. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1993;181:539-544.
- Lessmeier TJ, Gamperling D, Johnson-Liddon V, et al. Unrecognized paroxysmal supraventricular tachycardia. Potential for misdiagnosis as panic disorder. *Archives of Internal Medicine* 1997;157:537-543.
- Mellman TA, Uhde TW. Patients with frequent sleep panic: clinical findings and response to medication treatment. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1990;51:513-516.
- Palatnik A, Frolov K, Fux M, et al. Double-blind, controlled, crossover trial of inositol versus fluvoxamine for the treatment of panic disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2001;21:335-339.
- Russell JL, Kushner MG, Beitman BD, et al. Non-fearful panic disorder in neurology patients validated by lactate challenge. *The American Journal of Psychiatry* 1991;148:361-364.
- Schruers K, van Diest R, Overbeek T, et al. Acute L-5-hydroxytryptophan administration inhibits carbon dioxide-induced panic in panic disorder patients. *Psychiatry Research* 2002;113:237-243.
- Sheehan DV. The management of panic disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2002;63(Suppl 14):17-21.

COMPLICACIONES

Se pueden perder el empleo, las amistades y todo lo que exija salir del domicilio. También es posible que se produzca depresión y abuso de sustancias.

ETIOLOGÍA

En los casos secundarios a trastornos de pánico, la «ansiedad anticipatoria» que experimenta el enfermo con los ataques llega a ser de tal intensidad que éste no puede soportarla fuera de la seguridad relativa que le brinda su propio hogar.

En los casos de agorafobia no relacionada con ataques de pánico, se ignora la etiología.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En la fobia social de subtipo generalizado, los pacientes pueden temer y evitar diversas situaciones, pero la diferencia radica en que los enfermos con fobia social temen verse obligados a realizar acciones humillantes o embarazosas, mientras que los afectados por agorafobia tienen miedo a que les suceda algo, por ejemplo, un ataque de pánico.

Los enfermos con cuadros caracterizados por ideas delirantes, de referencia o persecución pueden evitar de forma generalizada algunas situaciones. Así sucede en la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo, el subtipo persecutorio de paranoia, algunos cuadros depresivos, etc. Sin embargo, estos pacientes temen que alguien les cause daño, mientras que los que sufren agorafobia tienen miedo de experimentar algunos síntomas.

TRATAMIENTO

La agorafobia se puede tratar con terapia cognitiva-conductual o con un programa conductual de «exposición gradual», en el que el paciente se va exponiendo de forma progresiva y secuencial a la situación temida. El enfermo que no abandona su casa puede empezar por salir al porche y estar allí un rato cada día hasta que la ansiedad

sea mínima o no se produzca. El siguiente paso sería salir y caminar hasta el final de la calle, luego dar la vuelta al bloque; después se podría acudir a una tienda cercana, etc. Estos planes se deben ajustar a los síntomas de cada enfermo y al lugar en que se piensan aplicar. En algunos casos es precisa la presencia del terapeuta, mientras que en otros sirve un amigo o conocido, aunque el objetivo final es que el paciente pueda desplazarse de forma independiente a cualquier sitio lejos de su hogar.

La aparición de un ataque de pánico durante estos programas conductuales suele determinar un retroceso del paciente, que vuelve a confinarse en su casa. Por tanto, resulta prudente tratar a los enfermos que sufren dichos ataques según las pautas comentadas en el capítulo sobre el trastorno de pánico. Sin embargo, los fármacos anti-pánico suelen tener poca o ninguna eficacia sobre la agorafobia en sí misma y no pueden sustituir a los programas conductuales.

BIBLIOGRAFÍA

- Breier A, Charney DS, Heninger GR. Agoraphobia with panic attacks. Development, diagnostic stability, and course of illness. *Archives of General Psychiatry* 1986;43:1029-1036.
- Fava GA, Zielezny M, Savron G, et al. Long-term effects of behavioral treatment for panic disorder with agoraphobia. *The British Journal of Psychiatry* 1995;166:87-92.
- Fava GA, Rafanelli C, Grandi S, et al. Long-term outcome of panic disorder with agoraphobia treated by exposure. *Psychological Medicine* 2001; 31:891-898.
- Goisman RM, Warshaw MG, Steketee GS, et al. DSM-IV and the disappearance of agoraphobia without a history of panic disorder: new data on a controversial diagnosis. *The American Journal of Psychiatry* 1995; 152:1438-1443.
- Horwarth E, Lish JD, Johnson J, et al. Agoraphobia without panic: clinical reappraisal of an epidemiologic finding. *The American Journal of Psychiatry* 1993;150:1496-1501.
- Ito LM, de Araujo LA, Tess VL, et al. Self-exposure therapy for panic disorder with agoraphobia: randomized controlled study of external v. interoceptive self-exposure. *The British Journal of Psychiatry* 2001;178:331-336.

fancia, mientras que las otras pueden aparecer en esa época o en los años adultos iniciales.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Aunque el número de objetos y situaciones que provocan fobias en estos pacientes es muy grande, cada enfermo suele temer sólo una o, como mucho, un par de cosas. Entre las fobias más frecuentes destacan los miedos a las serpientes, a las arañas, a los viajes en avión, a permanecer en un espacio cerrado, a la altura, a la oscuridad y a las tormentas.

A la hora de aproximarse al objeto que produce la fobia (e incluso a veces sólo con imaginarse una posible aproximación), el paciente experimenta una ansiedad extrema, que se suele asociar a síntomas autonómicos como taquicardia, temblor, diaforesis y horripilación. Se puede producir despersonalización. Algunos pacientes pueden superar la situación y permanecer cerca del sitio, pero la mayor parte de ellos perciben un temor de tal intensidad que tienen la necesidad de escapar sin que les importe la humillación o la vergüenza que puede generar su comportamiento. La mayoría de los enfermos adolescentes o adultos no tratan en absoluto de justificar su conducta; se dan cuenta de su irracionalidad, pero se sienten incapaces de superarla. Sin embargo, los niños no perciben que su reacción es irracional y pueden estar excesivamente enmadrados o presentar frecuentes rabietas.

La fobia a las heridas con sangre, como ya se ha comentado, parece distinta a las otras. Un ejemplo frecuente son los pacientes con temor a la venopunción. Si consiguen mantenerse quietos mientras se les realiza, tienen una respuesta sintomática bifásica. En primer lugar sufren taquicardia, ansiedad e hipertensión, síntomas parecidos a los que se observan en otras fobias específicas. Sin embargo, después presentan una respuesta parasimpática, con hipotensión y síncope vasovagal. Esta segunda fase de la respuesta clínica distingue a este tipo de fobias de las otras específicas.

CURSO CLÍNICO

Cuanto más tarde aparecen, más crónica tiende a ser la evolución de las fobias, que en muchos casos persisten toda la vida. Sin embargo, las que comienzan en la infancia (p. ej., a los animales) suelen remitir de forma espontánea en pocos meses o en un año. No obstante, cuando la fobia de aparición infantil llega a la adolescencia, su curso tiende a ser crónico.

COMPLICACIONES

Según la relevancia del objeto fóbico en la vida del paciente, las complicaciones pueden variar entre leves y discapacitantes. La vida de un marinero puede no alterarse en absoluto por una fobia a las serpientes, pero un minero que no pueda estar en espacios cerrados tendrá una discapacidad grave.

ETIOLOGÍA

Las fobias específicas, sobre todo las relacionadas con las heridas con sangre, son familiares y, aunque parece que los factores ambientales son muy importantes, los genéticos también intervienen. Algunos autores afirman que los niños «aprenden» las fobias al imitar el comportamiento de sus padres, pero otros consideran que algunas de las específicas pueden ser «innatas» y representar un vestigio de nuestra historia evolutiva, cuando la existencia de determinadas respuestas de miedo, como el temor a las serpientes, podría haber supuesto una clara ventaja para la evolución. A favor de esta hipótesis está el hecho de que los monos que nunca se han encontrado con una serpiente reaccionan con miedo cuando ven una.

En la fobia asociada a la sangre parece existir una disfunción autónoma crónica de base, que predispone a estos enfermos a sufrir una respuesta vasovagal.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La fobia social se puede distinguir de la específica porque el miedo en la primera es a la humillación o la vergüenza, no a la situación en sí misma. Así, el paciente con miedo a comer en público no teme el propio acto de comer, ya que no tiene ningún problema en la mesa cuando está solo; teme al posible escrutinio por parte de los demás cuando come en público. También resulta posible distinguir una fobia escolar de una específica. En la primera se produce un trastorno por ansiedad de separación, y lo que se teme es alejarse de los padres y del propio hogar, no ir al colegio.

En ocasiones se observan fobias típicas durante un episodio depresivo, y a veces en las fases iniciales de la esquizofrenia. Cuando estas fobias desaparecen con el tratamiento adecuado de la enfermedad de base, su presencia no necesita un segundo diagnóstico de fobia específica.

TRATAMIENTO

Un elemento común de todos los tratamientos con éxito de la fobia específica es convencer al paciente de que se enfrente al objeto o a la situación responsables de su trastorno. El enfermo con temor a volar debe hacerlo, el que teme a los espacios cerrados ha de permanecer en alguno durante un tiempo. Ésta es la única forma de conseguir que los pacientes se convenzan de la falta de sentido de sus miedos.

Con frecuencia el objetivo se consigue mediante psicoterapia de apoyo exclusivamente. Muchos pacientes sólo necesitan el apoyo amable y el ánimo de un médico de confianza para entrar en contacto con lo que temen, aunque a menudo se precisan técnicas más específicas.

Se ha utilizado de forma tradicional la desensibilización sistemática, pero ahora existen pruebas de que la exposición a una «realidad virtual» generada por ordenador también resulta eficaz. La terapia cognitiva se ha empleado con éxito en épocas recientes contra las fobias específicas, y su eficacia puede resultar comparable a la desensibilización sistemática.

No se ha estudiado mucho el tratamiento farmacológico de la fobia. En la práctica a muchos pacientes se les prescribe una benzodiazepina, pero no se han realizado estudios formales sobre su utilidad y se deben tener en cuenta los peligros de la neuroadaptación. Una excepción a esta reticencia la constituyen las situaciones «únicas», por ejemplo, cuando un enfermo con claustrofobia debe someterse a una RM en un sistema «cerrado». En estos casos, la administración de una dosis sedante débil de una benzodiazepina de acción rápida puede resultar adecuada. Un reciente estudio pequeño, doble ciego, ha demostrado que las dosis de 20 mg de paroxetina resultan más eficaces que el placebo, pero estos resultados se deben confirmar; si se consiguiera hacerlo, sería interesante comparar la paroxetina con las terapias cognitivas y conductuales.

BIBLIOGRAFÍA

- Accurso V, Winnicki M, Shamsuzzaman AS, et al. Predisposition to vasovagal syncope in subjects with blood/injury phobia. *Circulation* 2001;104:903-907.
- Benjamin J, Ben-Zion IZ, Karbofsky E, et al. Double-blind placebo-controlled pilot study of paroxetine for specific phobia. *Psychopharmacology* 2000;149:194-196.

- Fyer AJ, Mannuzza S, Gallops MS, et al. Familial transmission of simple phobias and fears. A preliminary report. *Archives of General Psychiatry* 1990;47:252-256.
- Hollenhorst J, Munte S, Friedrich L, et al. Using intranasal midazolam spray to prevent claustrophobia induced by MR imaging. *American Journal of Roentgenology* 2001;176:865-868.
- Marks I. Blood-injury phobia: a review. *The American Journal of Psychiatry* 1988;145:1207-1213.
- Ost LG, Alm T, Brandberg M, et al. One vs five sessions of exposure and five sessions of cognitive therapy in the treatment of claustrophobia. *Behaviour Research and Therapy* 2001;39:167-183.
- Rothbaum BO, Hodges LF, Kooper R, et al. Effectiveness of computer-generated (virtual reality) graded exposure in the treatment of acrophobia. *The American Journal of Psychiatry* 1995;152:626-628.

en uno de ellos se encontró una menor densidad de transportadores de recaptación de la dopamina y en el otro una menor capacidad de unión de los receptores de dopamina postsinápticos. Aunque mediante RM no se han hallado alteraciones estructurales, los estudios de RM funcional han demostrado una mayor activación de la amígdala y de las regiones relacionadas con el estrés social en los pacientes que en los controles. Ante estos hallazgos, resulta posible que el subtipo generalizado de fobia social se deba a un trastorno hereditario en la función de los neurotransmisores, que aumenta la respuesta de dichas estructuras del sistema nervioso central, como la amígdala, implicadas en la ansiedad en las situaciones sociales.

El tipo circunscrito de fobia social parece asociarse a una mayor sensibilidad de los receptores de noradrenalina.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las fobias simples o específicas se pueden distinguir con facilidad de las sociales si se pide al paciente que afronte el comportamiento que le produce temor en privado. El enfermo con una fobia simple, por ejemplo, frente a las serpientes, no podrá acercarse a ellas mejor en privado que en público, a diferencia del paciente con una fobia social, como a hablar en público, que será perfectamente capaz de dar una charla a solas al desaparecer el terror a hacerlo ante la gente.

Es mejor denominar a la «fobia escolar» «trastorno por ansiedad de separación». Se puede distinguir de la fobia social analizando qué teme el niño. En la fobia escolar el temor no lo produce entrar en la situación social del colegio, sino separarse de la madre o el padre.

La agorafobia se diferencia del subtipo generalizado de fobia social por la naturaleza del miedo del paciente. En la primera no se teme hacer algo humillante o vergonzoso ante la gente, sino que suceda algo terrible cuando se está en un espacio público.

La dismorfofobia, denominada también trastorno dismórfico corporal, se caracteriza también por un temor a ser humillado o a sentir vergüenza al estar en público, igual que el subtipo generalizado de fobia social. Sin embargo, en la dismorfofobia el miedo se produce porque el paciente cree que tiene alguna deformación, no porque le preocupe comportarse de una forma embarazosa.

Algunos trastornos psicóticos, como la esquizofrenia, pueden estar acompañados por miedo a salir a un espacio público, pero dicho miedo se debe a las ideas delirantes, por ejemplo, de persecución o referencia. Es interesante recordar que la clozapina puede causar como efecto secundario cambios de conducta similares a los de una fobia social.

Algunos trastornos pueden producir vergüenza por los propios síntomas asociados, pero en este caso no se debe diagnosticar por separado una fobia social. Entre los ejemplos se incluyen el temblor esencial, la disfemia del desarrollo o la anorexia nerviosa.

Hay que distinguir también la fobia social del temor «normal» a realizar algo en público. La mayor parte de las personas sienten cierto recelo o miedo escénico cuando tienen que afrontar algunas situaciones por primera vez. Sin embargo, esta ansiedad no resulta incapacitante. Además, tiende a desaparecer cuando se realiza un acercamiento razonable o unos pocos «ensayos generales».

Antes de terminar la exposición del diagnóstico diferencial, se debe comentar brevemente el trastorno de personalidad evitativa. No está claro si la fobia social y este último son cuadros distintos, y muchos autores consideran que el trastorno de personalidad evitativa sólo representa una forma extrema de fobia social generalizada.

TRATAMIENTO

Existen muchas opciones terapéuticas para el subtipo generalizado, como los ISRS, la venlafaxina, el clonazepam, los IMAO, la gabapentina y varias psicoterapias. Entre los ISRS destacan la sertralina

(50-150 mg/d), la paroxetina (20-40 mg/d) y la fluvoxamina (150-200 mg/d) por su eficacia. Sin embargo, en un estudio doble ciego no se demostró la utilidad de la fluoxetina. Se pueden administrar dosis de venlafaxina entre 150 y 225 mg diarios. Una dosis de clonazepam de 2-3 mg/d es eficaz, pero se debe ajustar a la baja lentamente para evitar la ansiedad por privación. Entre los IMAO dan buenos resultados las dosis de 60 a 90 mg/d de fenelzina y la brofaromina, un IMAO reversible que no se comercializa en EE.UU. Las dosis de 2.800 mg/d o inferiores de gabapentina son más eficaces que el placebo y en general se toleran muy bien. Resulta difícil elegir entre las distintas opciones existentes, en gran parte porque no se han realizado estudios comparativos. Los ISRS, la venlafaxina, el clonazepam y la gabapentina se usan todos con facilidad y suelen tolerarse bien; parece razonable empezar con uno de ellos y cambiar a otro en caso de falta de respuesta. Como los ISRS tienen el mayor respaldo experimental, suponen la mejor alternativa inicial. El IMAO fenelzina es difícil de utilizar y se suele considerar un fármaco de reserva. Entre las psicoterapias, la terapia de grupo cognitivo-conductual consigue resultados comparables al clonazepam y la fenelzina, aunque los dos fármacos mejoran a dicha terapia en varios parámetros.

En cuanto al subtipo circunscrito, los pacientes que presentan destacados síntomas vegetativos (p. ej., temblor o taquicardia) pueden recibir tratamiento con 20-60 mg de propranolol a demanda más o menos 1 hora antes de la situación social. Cuando dicha situación vaya a durar más que la semivida del propranolol de liberación inmediata, se puede emplear un compuesto de acción prolongada. La psicoterapia también resulta útil en esta forma de fobia social circunscrita, y suele consistir en alguna forma de desensibilización in vivo o imaginaria.

BIBLIOGRAFÍA

- Brantigan CO, Brantigan TA, Joseph N. Effect of beta blockade and beta stimulation on stage fright. *The American Journal of Medicine* 1982; 72:88-94.
- Davidson JR, Potts N, Richichi E, et al. Treatment of social phobia with clonazepam and placebo. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1993;13:423-428.
- Fyer AJ, Mannuzza S, Chapman TE, et al. A direct interview family study of social phobia. *Archives of General Psychiatry* 1993;50:286-293.
- Greist JH. The diagnosis of social phobia. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1995;56(Suppl 5):5-12.
- Hartley LR, Ungapen S, Davie I, et al. The effect of beta adrenergic blocking drugs on speakers' performance and memory. *The British Journal of Psychiatry* 1983;142:512-517.
- Heimberg RG, Liebowitz MR, Hope DA, et al. Cognitive behavioral group therapy vs phenelzine therapy for social phobia: 12-week outcome. *Archives of General Psychiatry* 1998;55:1133-1141.
- Jefferson JW. Social phobia: everyone's disorder? *The Journal of Clinical Psychiatry* 1996;57(Suppl 6):28-32.
- Jefferson JW. Benzodiazepines and anticonvulsants for social phobia (social anxiety disorder). *The Journal of Clinical Psychiatry* 2001; 62(Suppl 1):50-53.
- Johnson MR, Marazziti D, Brawman-Mintzer O, et al. Abnormal peripheral benzodiazepine receptor density associated with generalized social phobia. *Biological Psychiatry* 1998;43:306-309.
- Katzelnick DJ, Kobak KA, Greist JH, et al. Sertraline for social phobia: a double-blind, placebo-controlled crossover study. *The American Journal of Psychiatry* 1995;152:1368-1371.
- Kobak KA, Greist JH, Jefferson JW, et al. Fluoxetine in social phobia: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2002;22:257-262.
- Lieb R, Wittchen HU, Hofler M, et al. Parental psychopathology, parenting styles, and the risk of social phobia in offspring: a prospective-longitudinal community study. *Archives of General Psychiatry* 2000;57:859-866.

- Liebowitz MR, Schneier F, Campeas R, et al. Phenelzine vs atenolol in social phobia. A placebo-controlled comparison. *Archives of General Psychiatry* 1992;49:290-300.
- Lott M, Greist JH, Jefferson JW, et al. Brofaromine for social phobia: a multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1997;17:255-260.
- Otto MW, Pollack MH, Gould RA, et al. A comparison of the efficacy of clonazepam and cognitive-behavioral group therapy for the treatment of social phobia. *Journal of Anxiety Disorders* 2000;14:345-358.
- Pallanti S, Quercioli L, Rossi A, et al. The emergence of social phobia during clozapine treatment and its response to fluoxetine augmentation. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1999;60:819-823.
- Pande AC, Davidson JR, Jefferson JW, et al. Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1999;19:341-348.
- Schneier FR, Liebowitz MR, Abi-Dargham A, et al. Low dopamine D(2) receptor binding potential in social phobia. *The American Journal of Psychiatry* 2000;157:457-459.
- Stein DJ, Stein MB, Goodwin W, et al. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in more generalized and in less generalized social anxiety disorder. *Psychopharmacology* 2001;158:267-272.
- Stein DJ, Versiani M, Hair T, et al. Efficacy of paroxetine for relapse prevention in social anxiety disorder: a 24-week study. *Archives of General Psychiatry* 2002;59:1111-1118.
- Stein MB, Fyer AJ, Davidson JR, et al. Fluvoxamine treatment of social phobia (social anxiety disorder): a double-blind, placebo-controlled study. *The American Journal of Psychiatry* 1999;156:756-760.
- Stein MB, Goldin PR, Sareen J, et al. Increased amygdala activation to angry and contemptuous faces in generalized social phobia. *Archives of General Psychiatry* 2002;59:1027-1034.
- Tancer ME, Mailman RB, Stein MB, et al. Neuroendocrine responsivity to monaminergic system probes in generalized social phobia. *Anxiety* 1994;1:216-223.
- Tiihonen J, Kuikka J, Bergstrom K, et al. Dopamine reuptake site densities in patients with social phobia. *The American Journal of Psychiatry* 1997;154:239-242.
- Walker JR, Van Ameringen MA, Swinson R, et al. Prevention of relapse in generalized social phobia: results of a 24-week study in responders to 20 weeks of sertraline treatment. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2000;20:636-644.

dos por este tipo de cosas y hacen lo imposible por alejarlas de su cabeza; sin embargo, cuando no lo consiguen, algo que acaba sucediendo siempre, pueden tratar de evitar las situaciones que guarden relación con el objeto de sus obsesiones. Una madre no podía dejar de imaginar que su hijo pequeño era aplastado por un camión, por eso no lo perdía de vista y al cruzar la calle insistía en llevarle en brazos. Un seminarista experimentaba el terrible impulso de decir obsenidades a sus compañeros, y el miedo a no poder controlarlo llegó a ser tan intenso que se vio forzado a abandonar el seminario. Algunos pacientes sufren lo que se denomina estados de rumiación obsesiva, durante los cuales dan vueltas de forma continua a especulaciones abstrusas de tipo religioso o filosófico.

Las compulsiones se originan de dudas o temores repetidos de que puede suceder o ha ocurrido algo desagradable. Los pacientes se suelen clasificar en función de lo que sienten la compulsión de hacer. Entre los subtipos frecuentes destacan los que comprueban, los que se lavan, los que tocan, los que cuentan y los que organizan. Aunque los pacientes reconocen que su comportamiento compulsivo carece de sentido, no pueden resistirse a su compulsión. Si lo intentan, la ansiedad asociada a su temor o duda puede llegar a ser intolerable y tienen que sucumbir a su compulsión para volver a contar, comprobar, tocar o lavarse. En un caso, un paciente pasó por encima de un bache en la carretera y sintió miedo a haber atropellado a alguien, por lo que se sintió empujado a regresar y comprobar si había un cadáver en la carretera. El alivio que percibió al comprobar que no era así resultó sólo temporal, ya que en seguida empezó a pensar que la víctima no había fallecido, sino que había sufrido lesiones graves y estaba fuera de la carretera. Este miedo dio lugar a la compulsión de mirar detrás de los arbustos de la misma y en los campos cercanos. Entre otras formas frecuentes de comprobación se incluye regresar a casa para revisar si se ha cerrado la puerta o se ha apagado el gas; un paciente fue incapaz de enviar una carta porque no podía dejar de abrirla una y otra vez para comprobar que estaba bien escrita.

Los que se lavan temen haber sido contaminados por gérmenes, suciedad o excrementos; sienten la compulsión de lavarse de forma repetida en cualquier circunstancia. Para un oficinista, la fuente de contaminación eran los picaportes y cada vez que tocaba uno, tenía que regresar al baño para lavarse una y otra vez, aunque con esto hiciera esperar al jefe.

Las compulsiones pueden tener o no cierta lógica interna. En algunos casos se llegan a «comprender» los sentimientos del paciente. Por ejemplo, es fácil sentir empatía con el enfermo que teme contaminarse y siente la compulsión de lavarse. Sin embargo, ésta se ve superada porque el paciente tiene que hacerlo de forma repetida, mientras que una persona normal se daría por satisfecha con uno o dos lavados. Sin embargo, otras compulsiones desafían a la lógica. En ocasiones existe algún pensamiento mágico asociado a ellas. Algunos pacientes encuentran dificultades para describir el motivo de su comportamiento compulsivo. En este grupo se encuentran los organizadores, los que tocan y los que cuentan. Un «organizador» percibía la compulsión de ordenar su armario de una determinada forma antes de acostarse. Los zapatos debían disponerse de una forma concreta, las corbatas estar perfectamente rectas y ninguno de los trajes colgados de las perchas tenía que tocar al de al lado. El paciente salía de la cama una y otra vez para ajustar una ropa, aunque a veces sólo desplazaba algo unos milímetros. Sin embargo, al regresar a la cama, al paciente le volvía a asaltar el temor de que no todo estaba perfectamente simétrico, y se tenía que levantar de nuevo y regresar al armario. Cuando su esposa exasperada le pedía una explicación de su comportamiento, él sólo podía decirle que tenía la premonición de que iba a suceder algo terrible si no seguía la compulsión. Otro paciente sentía la compulsión de tocar todos los lomos de los libros que veía; aunque reconocía que ese comportamiento era estúpido y que sus temores lo eran aún más, no podía evitar pensar que alguien moriría si no tocaba los libros.

Aunque la mayor parte de los comportamientos compulsivos se pueden observar, en ocasiones se producen rituales mentales «silentes». Entre los ejemplos de este tipo se puede citar el de un paciente que tenía que recitar el «padrenuestro» un determinado número de veces o el del que debía recordar una secuencia de escenas determinadas.

Al menos al principio, casi todos los pacientes consideran que sus compulsiones carecen de sentido y sienten vergüenza, incomodidad o disgusto por el tiempo que emplean en ellas, de manera que se resisten a hacerlas. Sin embargo, la tensión creciente que acompaña a esta resistencia suele resultar intolerable y muchos pacientes la abandonan; al final oponen escasa o nula resistencia y terminan por sucumbir a la compulsión. Por tanto, al realizar la anamnesis, no sólo se debe interrogar al paciente sobre su respuesta actual ante la compulsión, sino también sobre la inicial. Es raro que los pacientes con un trastorno obsesivo-compulsivo desarrollen psicosis. Por ejemplo, un lavador compulsivo puede tener la idea delirante de que existe una contaminación real y entonces su lavado continuo tiene mucho sentido.

En la lentitud primaria obsesiva, las actividades habituales de la vida diaria se transforman en rituales lentos y meticulosos. Se pueden invertir horas en vestirse o en preparar y tomar el desayuno. La secuencia y la forma de cada paso que se realiza se cumple de forma escrupulosa y cuidadosa, ya que cuando se produce cualquier error o incluso una posible amenaza de alteración, el paciente experimenta una intensa ansiedad. Sólo cuando está satisfecho de haber realizado una tarea de forma perfecta, el paciente puede pasar a la siguiente. Los enfermos con una lentitud primaria obsesiva también suelen tener o haber tenido antes otro tipo de compulsiones, como las de la comprobación o la limpieza.

Tres afecciones asociadas con el trastorno obsesivo-compulsivo son la depresión mayor, el síndrome de Gilles de la Tourette y cualquiera de una serie de trastornos de la personalidad. La mitad de los enfermos con trastorno obsesivo-compulsivo sufren uno o más episodios depresivos durante su vida. Un 5% de los enfermos con este cuadro padece síndrome de Gilles de la Tourette y casi el 25% alguna forma de tic. La relación entre el trastorno obsesivo-compulsivo y el de la personalidad obsesivo-compulsiva merece un comentario especial. Los primeros trabajos mantenían que el estilo de personalidad obsesivo-compulsiva suponía un terreno abonado para el desarrollo de obsesiones y compulsiones reales, y sugerían una relación etiológica entre ambos cuadros. Sin embargo, esta idea no se ha confirmado en estudios recientes. Aunque la mayor parte de los enfermos con un trastorno obsesivo-compulsivo padecen también algún trastorno de personalidad, sólo la minoría sufre el obsesivo-compulsivo, siendo más frecuentes otros, como el histriónico, el pasivo-agresivo o el esquizotípico.

CURSO CLÍNICO

Aunque el trastorno obsesivo-compulsivo suele seguir una evolución que oscila de forma gradual, se han descrito excepciones. Una pequeña minoría, que supone cerca del 5% de los casos, experimenta una remisión espontánea completa o casi completa de los síntomas; sin embargo, estos casos suelen recidivar al cabo de los años. Otro pequeño porcentaje de los casos, del 10 al 15%, sufre una evolución de deterioro progresivo hasta que la vida del enfermo queda consumida entre sus obsesiones y compulsiones y la respuesta que les da.

COMPLICACIONES

Las complicaciones del trastorno obsesivo-compulsivo guardan relación en su mayoría con el tiempo y la energía que consume el enfermo con sus obsesiones, compulsiones o ambas. En los casos le-

ves, sobre todo si predominan las obsesiones, la vida y el trabajo del paciente pueden sufrir escasas repercusiones. Sin embargo, en los casos graves a la persona casi no le queda tiempo para otras actividades y el trabajo o el matrimonio pueden llegar a perderse. Las manos de los lavadores compulsivos llegan a erosionarse y sangrar, por lo que se ven obligados a consultar a un dermatólogo. Por desgracia, el paciente no suele informar al médico del origen de su problema y éste inicia un estudio inútil para descartar dermatopatías primarias.

ETIOLOGÍA

Los estudios familiares han demostrado una mayor prevalencia del trastorno obsesivo-compulsivo en los familiares de primer grado de los enfermos que en los controles, y los estudios sobre gemelos, aunque no son concluyentes, sugieren que existe una mayor tasa de concordancia en los gemelos monocigóticos que en los dicigóticos. También se reconoce en un subgrupo de enfermos una relación familiar con el síndrome de Tourette.

En el trastorno obsesivo-compulsivo se han descrito alteraciones de la transmisión serotoninérgica. Los únicos fármacos disponibles que resultan eficaces de forma constante en este trastorno son la clomipramina y los ISRS, que afectan de forma preferente a este tipo de transmisión serotoninérgica, ya que las transmisiones noradrenérgica y dopaminérgica no están afectadas de forma directa. Los medicamentos como la desipramina, cuya acción es principalmente noradrenérgica, resultan ineficaces. Además, la m-clorofenilpiperacina (mCCP), un agonista/antagonista serotoninérgico mixto, ha aumentado según algunos estudios la gravedad de las obsesiones y compulsiones.

La PET ha demostrado que existe una participación significativa en el trastorno de la corteza orbitofrontal, del núcleo caudado y del tálamo; se debe destacar que el aumento de la actividad metabólica descrito en estas regiones se normaliza cuando los pacientes son tratados con éxito.

En general, parece razonable decir que la mayor parte de los casos de trastorno obsesivo-compulsivo se debe a una alteración hereditaria de la función serotoninérgica en el circuito fronto-estriado-tálamo-cortical, aunque todavía no se conoce la naturaleza molecular de esta anomalía.

Una pequeña parte de los casos de trastorno obsesivo-compulsivo se producen como secuela de un corea de Sydenham. Como se comenta en la sección sobre diagnóstico diferencial, la mayor parte de los pacientes con corea de Sydenham presenta destacadas obsesiones y compulsiones y parece que éstas pueden reaparecer en el futuro en un porcentaje no determinado de los casos, pero esta vez sin corea. Una pista para el diagnóstico de esta variante etiológica de trastorno obsesivo-compulsivo es que las obsesiones y compulsiones se «desencadenan» tras una faringitis por estreptococos beta-hemolíticos del grupo A.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La primera misión diagnóstica es determinar si los pacientes tienen obsesiones y compulsiones verdaderas. Cuando se establece que es así, se debe realizar el diagnóstico diferencial de estos síntomas «reales».

Varios trastornos pueden provocar síntomas parecidos a las obsesiones y compulsiones verdaderas, aunque una anamnesis detallada permite detectar con facilidad a estos «simuladores».

Las parafilias, el alcoholismo, la bulimia nerviosa, la ludopatía o la piriomanía se asocian en todos los casos a un sentimiento de «obligación de hacer algo» por parte del paciente, ya sean actos sexuales aberrantes, beber, comer, jugar o encender fuegos. Sin embargo, es importante que estos trastornos, a diferencia del obsesivo-compulsi-

vo, producen placer o gratificación al realizar la «compulsión». Los parafilicos disfrutan al seguir sus impulsos, es decir, al adoptar comportamientos sadomasoquistas, y los alcohólicos disfrutan de la bebida que se sienten obligados a tomar. Por el contrario, aunque el paciente con un trastorno obsesivo-compulsivo puede sentir cierto alivio al ceder a su compulsión, por ejemplo, al lavarse, no consigue placer alguno del acto en sí mismo.

El trastorno de personalidad obsesivo-compulsiva se caracteriza por una «obsesión» con los detalles y una «compulsión» a hacer las cosas de forma perfecta; sin embargo, estos estímulos no representan «verdaderas» compulsiones ni obsesiones, ya que a diferencia de éstas, que los pacientes consideran sin sentido y tratan de resistir, la necesidad de orden y perfección del trastorno de personalidad se percibe como útil y, en lugar de resistirse a ella, con frecuencia los pacientes la fomentan con gran interés.

La fobia social se puede parecer al trastorno obsesivo-compulsivo en los casos en que los pacientes están obsesionados con hacer algo que puede ser embarazoso. Por ejemplo, un paciente obsesionado por el temor a blasfemar puede evitar dar charlas en público y así parecerse al enfermo con fobia social a hablar en público. La diferencia radica en que el paciente con un trastorno obsesivo-compulsivo teme lo que le podría hacer al auditorio, en este caso blasfemar, mientras que la persona con fobia social teme lo que el auditorio le puede hacer a él, por ejemplo, reírse de su temblor de manos o de la voz vacilante.

La depresión se puede caracterizar por rumiación, y esto puede recordar a una obsesión. Sin embargo, en este caso la actitud del paciente deprimido frente a la rumiación es distinta a la del enfermo con un trastorno obsesivo-compulsivo, ya que los pensamientos interminables de culpa, castigo o pecado le parecen al paciente muy adecuados.

Distintas psicosis, como la esquizofrenia, se pueden caracterizar por síntomas de primer grado de Schneider del tipo «inserción del pensamiento», que se pueden parecer mucho a una obsesión. Sin embargo, el paciente percibe estos pensamientos como «ajenos a él» y le parecen «insertados por fuerzas extrañas». Además, los enfermos con este síntoma psicótico pueden tener ideas raras sobre el posible origen del pensamiento, que puede ser inducido según ellos por ordenadores, rayos u OVNI.

Tras determinar que el paciente padece verdaderas obsesiones o compulsiones, se deben plantear los siguientes aspectos en el diagnóstico diferencial.

Las lesiones de los ganglios basales suelen producir con frecuencia obsesiones y compulsiones, como se observa en los infartos, los traumatismos craneales cerrados, el síndrome de Fahr o después de una anoxia cerebral o encefalitis viral. Las lesiones del lóbulo parietal derecho pueden, aunque con menos frecuencia, causar síntomas parecidos. También es posible observarlos cuando se administran antipsicóticos de segunda generación, como clozapina, risperidona u olanzapina. Las crisis parciales simples pueden cursar con pensamientos repetidos de tipo intruso, aunque la etiología en estos casos se debe sospechar por los antecedentes de fenómenos epilépticos más evidentes, como crisis de gran mal o parciales complejas.

El corea de Sydenham es fundamental en el diagnóstico diferencial de las obsesiones y las compulsiones; hasta un 70% de los pacientes con corea las presentan, y en muchos casos aparecen antes que ella. En estas ocasiones, los antecedentes de manifestaciones reumáticas (como la artritis) y, por supuesto, la aparición de la propia corea indican el diagnóstico.

El síndrome de Gilles de la Tourette, la esquizofrenia y la depresión se suelen complicar con obsesiones y compulsiones, pero en estos casos el diagnóstico viene indicado por los síntomas acompañantes.

Por último, se debe recordar que alguna obsesión o compulsión ocasional forman parte de la vida normal. La mayoría de las perso-

nas ha percibido en algún momento la incapacidad de «dejar de cantar una determinada canción» o se preguntan si han cerrado la puerta o el gas. Sin embargo, estas obsesiones y compulsiones duran poco y no causan ninguna discapacidad.

TRATAMIENTO

En el tratamiento eficaz se incluye la terapia conductual, la cognitiva o el uso de fármacos serotoninérgicos, como la clomipramina, o de uno de los ISRS, como la fluoxetina, la fluvoxamina, la paroxetina, la sertralina, el citalopram o el escitalopram; la mayoría de los enfermos responde mejor a la combinación de terapia cognitiva o conductual con un fármaco.

Las técnicas conductuales, como la exposición y la prevención de la respuesta, suelen resultar muy eficaces y, aunque el tratamiento dirigido por el clínico es el más satisfactorio, muchos pacientes también se benefician de la autoterapia dirigida por ordenador a la que se accede por un sistema telefónico interactivo. La terapia cognitiva también consigue éxitos y, cuando se añade en los casos en que ha fracasado el tratamiento médico, se puede conseguir que un paciente que no respondía lo haga.

Los ISRS son igual de eficaces que la clomipramina y, como se toleran mejor en general, suelen ser la primera elección. La dosis eficaz de fluoxetina es de 20 a 60 mg, la de fluvoxamina de 100 a 300 mg, la de paroxetina de 40 a 60 mg, la de sertralina de 50 a 200 mg, la de citalopram de 10 a 40 mg y la de escitalopram de 5 a 20 mg. La clomipramina se administra en dosis de 150 a 300 mg. Hay que recordar que pueden ser necesarias hasta 6 semanas para conseguir una respuesta inicial y tres meses para una completa con una dosis determinada.

En los casos que no responden, se puede plantear un incremento de la dosis, siempre que se tolere. Si no fuera posible o eficaz, una opción es cambiar a otro fármaco, por ejemplo de un ISRS a clomipramina o al contrario. Si se va a cambiar de un ISRS a clomipramina es fundamental que el efecto desaparezca por completo antes de empezar con ella, para evitar un aumento de los niveles sanguíneos de ésta a causa del ISRS. Otra alternativa consiste en añadir haloperidol o risperidona. Esta última puede resultar eficaz a dosis bajas de 2-3 mg diarios; el haloperidol, en dosis de unos 5 mg, también puede serlo, pero sólo en casos con antecedentes de tics. Se debe recordar que estos antipsicóticos sólo son eficaces como agentes potenciadores del efecto, pero que cuando se emplean solos no consiguen aliviar las obsesiones ni las compulsiones. Algunos clínicos combinan un ISRS con clomipramina, pero esta opción no ha resultado útil en los estudios doble ciego. En los casos discapacitantes en que haya fracasado el tratamiento farmacológico y las terapias conductual o cognitiva, se puede considerar una alternativa neuroquirúrgica, como la cingulotomía, la capsulotomía anterior o la estimulación eléctrica crónica de las cápsulas anteriores.

BIBLIOGRAFÍA

- Asbahr FR, Negrao AB, Gentil V, et al. Obsessive-compulsive and related symptoms in children and adolescents with rheumatic fever with and without chorea: a prospective 6-month study. *The American Journal of Psychiatry* 1998;155:1122-1124.
- Bergeron R, Ravindran AV, Chaput Y, et al. Sertraline and fluoxetine treatment of obsessive-compulsive disorder: results of a double-blind, 6-month treatment study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2002;22:148-154.
- Berthier ML, Kulisevsky J, Gironell A, et al. Obsessive-compulsive disorder associated with brain lesions: clinical phenomenology, cognitive function, and anatomic correlates. *Neurology* 1996;47:353-361.
- Broocks A, Pigott TA, Hill JA, et al. Acute intravenous administration of ondansetron and m-CPP, alone and in combination, in patients with obsessive-compulsive disorder (OCD): behavioral and biological results. *Psychiatry Research* 1998;79:11-20.
- Chacko RC, Corbin MA, Harper RG. Acquired obsessive-compulsive disorder associated with basal ganglia lesions. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2000;12:269-272.
- de Haan L, Beuk L, Hoogenboom B, et al. Obsessive-compulsive symptoms during treatment with olanzapine and risperidone: a prospective study of 113 patients with recent-onset schizophrenia or related disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2002;63:104-107.
- Dougherty DD, Baer L, Cosgrove GR, et al. Prospective long-term follow-up of 44 patients who received cingulotomy for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry* 2002;159:269-275.
- Greist JH, Jefferson JW, Rosenfeld R, et al. Clomipramine and obsessive compulsive disorder: a placebo-controlled double-blind study of 32 patients. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1990;51:292-297.
- Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, et al. A 1 year double-blind placebo-controlled fixed dose study of sertraline in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *International Clinical Psychopharmacology* 1995;10:57-65.
- Greist JH, Marks IM, Baer L, et al. Behavior therapy for obsessive-compulsive disorder guided by a computer or by a clinician compared with relaxation as a control. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2002;63:138-145.
- Kampman M, Keijsers GP, Hoogduin CA, et al. Addition of cognitive-behavior therapy for obsessive-compulsive disorder patients non-responding to fluoxetine. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2002;106:314-319.
- Kobak KA, Greist JH, Jefferson JW, et al. Behavioral versus pharmacological treatments of obsessive compulsive disorder: a meta-analysis. *Psychopharmacology* 1998;136:205-216.
- Lopez-Ibor JJ, Saiz J, Cottraux J, et al. Double-blind comparison of fluoxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *European Neuropsychopharmacology* 1996;6:111-118.
- McDougle CJ, Epperson CN, Pelton GH, et al. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry* 2000;57:794-801.
- Mundo E, Rouillon F, Figuera ML, et al. Fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: similar efficacy but superior tolerability in comparison with clomipramine. *Human Psychopharmacology* 2001;16:461-468.
- Nesdadt G, Lan T, Samuels J, et al. Complex segregation analysis provides compelling evidence for a major gene underlying obsessive-compulsive disorder and for heterogeneity by sex. *American Journal of Human Genetics* 2000;67:1611-1616.
- Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive and tic disorders in childhood. *Lancet* 1999;354:1153-1158.
- Perse TL, Greist JH, Jefferson JW, et al. Fluvoxamine treatment of obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry* 1987;144:1543-1548.
- Saxena S, Brody AL, Ho ML, et al. Differential cerebral metabolic changes with paroxetine treatment of obsessive-compulsive disorder vs major depression. *Archives of General Psychiatry* 2002;59:250-261.
- Stein DJ. Obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 2002;360:397-405.
- Zohar J, Judge R. Paroxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. OCD Paroxetine Study Investigators. *The British Journal of Psychiatry* 1996;169:468-474.

El trastorno por estrés postraumático (TEPT), denominado antes «neurosis traumática», puede afectar casi a cualquier persona que haya sufrido un acontecimiento traumático demoledor. Después del mismo, ya haya sido un accidente con riesgo para la vida, un desastre natural, torturas o cualquier otra calamidad fuera de lo común, los pacientes vuelven a experimentarlo una y otra vez y son incapaces de encontrar la paz. Estos enfermos se retiran de su vida presente, se encuentran en un estado de ansiedad y se asustan con facilidad. Pueden presentar sueños recurrentes sobre el acontecimiento o lo recuerdan sin querer durante el día. En los casos más graves parece que los pacientes estén reviviendo el episodio y actúan en consecuencia. Por ejemplo, un veterano de guerra puede tirarse cuerpo a tierra para ponerse a cubierto si un niño arroja un petardo en el parque.

Los datos sobre la prevalencia de este proceso a lo largo de la vida varían mucho según los criterios diagnósticos que se utilicen, oscilando entre el 1 y el 9%. Probablemente afecta más a las mujeres que a los varones.

INICIO

Como los traumas se pueden producir a cualquier edad, desde la infancia a la vejez, también puede hacerlo el trastorno por estrés postraumático. Sin embargo, ya que los traumas causantes más frecuentes, como las guerras, afectan a adultos jóvenes, la mayor parte de los casos se inician en la tercera década de la vida.

Los síntomas pueden aparecer de manera aguda, a los días o semanas del trauma, o de forma tardía, tras una latencia de meses o años, y parecen más probables si el paciente sufrió disociación durante la experiencia traumática, en particular una alteración en la percepción del tiempo. En los casos de inicio tardío, el período de latencia se suele caracterizar, aunque no siempre, por disforia y en ocasiones por una tendencia a evitar las situaciones que causan recuerdos del trauma. Dicho período acaba a veces de forma abrupta, si el paciente vuelve a sufrir un trauma parecido al primero.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

De una forma u otra el paciente queda insensible al mundo que le rodea. Las cosas que le interesaban le dejan ahora indiferente. Los enfermos pueden referir una sensación de estar muertos por dentro o de no tener sentimientos de ningún tipo; algunos parecen indiferentes y desapegados.

La experiencia del trauma sigue viviendo en estos enfermos, que tienen recuerdos intensos y vívidos sobre ella. Son frecuentes las pesadillas y, a diferencia de otras, su contenido tiene poco de fantasioso y suelen girar sobre los acontecimientos traumáticos. En ocasiones, el recuerdo del trauma puede llegar a ser más real y significativo que el entorno del paciente, que puede experimentar un «flashback» (fogonazo) durante el cual se comporta como si el trauma se estuviera produciendo de nuevo. En los casos más graves, se producen ideas delirantes e incluso alucinaciones visuales o auditivas que recrean el trauma.

El enfermo suele evitar las situaciones que le recuerden los acontecimientos. Así, los veteranos de guerra rechazan ver películas bélicas, los supervivientes de los campos de concentración de la segunda

guerra mundial evitan cualquier cosa de origen alemán, etc. Si quedan atrapados en alguna situación de este tipo de forma inevitable, los pacientes sufrirán una ansiedad extrema, que puede llegar a ser un verdadero ataque de pánico.

Estos enfermos suelen estar ansiosos, tensos y se asustan con facilidad. Aunque con frecuencia se cansen, luchan por seguir despiertos, como si estuvieran de guardia frente a alguna amenaza. Muchos se quejan de dificultad para concentrarse y a menudo tienen insomnio. Su estado de ánimo suele ser lábil y es frecuente la irritabilidad, de forma que los pacientes pueden enfadarse con escasa provocación o sin ella.

No son raros los casos de depresión mayor.

Muchos pacientes consumen alcohol en cantidad excesiva y pueden llegar al alcoholismo, con la consiguiente exacerbación de los síntomas del TEPT.

La presentación del trastorno en los niños es algo distinta de la descrita en adultos. Muchos niños reviven el trauma en sus juegos. Un niño torturado puede maltratar a sus muñecas y peluches una y otra vez. Las pesadillas guardan menos relación con el trauma y pueden ser sólo «sueños de terror». Algunos niños llegan a creer que morirán jóvenes y parecen resignarse a este destino, por lo que no suelen hablar sobre sus estudios, un futuro matrimonio o una familia.

CURSO CLÍNICO

Los síntomas desaparecen en la mitad de los casos de forma espontánea al cabo de meses, aunque esta desaparición parece más frecuente cuando el inicio es agudo.

Sin embargo, no es raro un curso crónico, que se puede predecir cuando el inicio es tardío y también cuando los síntomas duran más de medio año. Cuando el cuadro se hace crónico, los síntomas pueden persistir de forma variable durante años o décadas.

COMPLICACIONES

Los pacientes están más preocupados e implicados en su trauma que en su vida actual, de forma que pueden perder sus matrimonios y empleos. Su ansiedad e irritabilidad a menudo perjudican las relaciones que les queden; la violencia puede acarrearles consecuencias legales.

ETIOLOGÍA

El factor que mejor predice la aparición de un trastorno por estrés postraumático es con gran diferencia el tipo y la gravedad del trauma. Este cuadro se suele relacionar con algunas formas de crueldad humana, como la tortura o el ingreso en campos de muerte. Los acontecimientos que cogen a las personas por sorpresa y las dejan sin soporte social cuando terminan, como los tifones que destruyen una comunidad, también son un campo abonado para el desarrollo del TEPT. Por el contrario, otros sucesos traumáticos, como los accidentes de tráfico, producen con menos frecuencia esta afección.

Sin embargo, con independencia de la gravedad del trauma, no todas las personas que sufren este tipo de situaciones desarrollan

el trastorno, de forma que deben existir otros factores. Los estudios en gemelos han indicado una susceptibilidad genética, pero no está claro si el factor heredado es la susceptibilidad al desarrollo del TEPT por se o la tendencia a participar en actividades de alto riesgo.

Los estudios bioquímicos y endocrinológicos de estos enfermos han obtenido interesantes resultados. La actividad noradrenérgica es claramente patológica. Los niveles de noradrenalina en el LCR están elevados y se observa un incremento generalizado de la reactividad del sistema nervioso simpático; además, la administración de yohimbina, un agonista noradrenérgico, provoca con frecuencia síntomas, como los «flashbacks». La actividad serotoninérgica también resulta anómala, como se demuestra por la reducción de los lugares de unión de la paroxetina en las plaquetas y la capacidad de la mCPP, un agonista/antagonista mixto de la serotonina, de causar «flashbacks». El eje hipotálamo-hipófisis-corteza suprarrenal también se ha estudiado y en él se encuentran alteraciones características. Los niveles de CRF en el LCR están aumentados, igual que sucede en la depresión. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre en este cuadro, los niveles basales de cortisol están reducidos en el TEPT y la prueba de supresión con dosis bajas de dexametasona muestra un incremento en la supresión del cortisol.

Los estudios de RM, aunque sus resultados no siempre coinciden, sugieren que el hipocampo de los enfermos con TEPT es ligeramente más pequeño que el de los controles sanos. Se creyó inicialmente que este hecho podría guardar relación con el estrés del propio trastorno y que tal vez estaba mediado por los elevados niveles de cortisol que se observan en situaciones de estrés intenso. Sin embargo, el hallazgo de niveles de cortisol reducidos, como se ha comentado antes, vuelve a esta explicación poco probable y existe la posibilidad de que la ligera atrofia del hipocampo sea previa al estrés.

En general parece razonable elaborar un modelo de «diátesis-estrés» para la etiología del trastorno por estrés postraumático. Sin embargo, aunque el «estrés» resulta evidente, no lo es tanto la naturaleza de la «diátesis». Cabe suponer que existen ligeras alteraciones en la actividad noradrenérgica o serotoninérgica de las estructuras del sistema nervioso central que median en la ansiedad, en los recuerdos y en el tono hormonal, como la amígdala, el hipocampo o el hipotálamo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se pueden producir dificultades para el diagnóstico si se produce un episodio depresivo tras un trauma significativo. Estos pacientes pueden estar agitados, retraídos o bien mostrar rumiaciones sobre su desgracia, por lo que recuerdan a los enfermos con trastorno por estrés postraumático. No obstante, existen algunas diferencias cualitativas. El estado de ánimo depresivo se distingue de la experiencia de «embotamiento» y desapego del TEPT y las rumiaciones depresivas son pesadas y tristes, lo que contrasta con el carácter muy vívido de los recuerdos involuntarios del TEPT.

Si se produjo un traumatismo craneal durante la experiencia traumática, puede originarse un síndrome posconmocional, que aumenta las posibles dificultades de memoria y concentración.

Los pacientes que simulan y con enfermedades facticias pueden referir antecedentes compatibles con un TEPT. Sin embargo, el análisis de los registros de estos pacientes, sobre todo de su servicio militar, suele demostrar la falsedad. En los casos en que de verdad se produjo un trauma, se pueden plantear dudas sobre un diagnóstico de simulación hasta que se resuelven los síntomas tras la culminación del proceso legal.

Antes de dejar el análisis del diagnóstico diferencial, se debe comentar una posible entidad que se ha denominado «trastorno por estrés agudo». Como se describe en la DSM-IV, este diagnóstico se utiliza en enfermos con una enfermedad básicamente idéntica al

TEPT, pero que se distinguen en su evolución. Si la enfermedad remite de forma espontánea al mes del trauma se debe diagnosticar «trastorno por estrés agudo», y si persiste más tiempo se ha de revisar el diagnóstico y realizar el de TEPT. Como muchos pacientes que al principio se considera que tienen un trastorno por estrés agudo siguen enfermos pasado 1 mes y se debe revisar este diagnóstico, parece que la distinción entre ambas entidades es ficticia e innecesaria. Quizá resultaría más adecuado decir que algunos casos de trastorno por estrés postraumático siguen una evolución muy rápida, que se resuelve en semanas, y no crear una nueva entidad.

TRATAMIENTO

Las terapias cognitiva y conductual resultan beneficiosas. Algunos fármacos también lo son, pero todavía no se han realizado comparaciones controladas entre ambos modos de tratamiento. Las dosis de 60 mg de fluoxetina, de 20 a 50 mg de paroxetina o de 50 a 200 mg de sertralina son eficaces. También lo son la imipramina y la fenelzina, pero su perfil de efectos secundarios las hace poco recomendables como primera opción terapéutica. Estudios recientes se han centrado en el tratamiento con fármacos de las molestas pesadillas de este proceso. Dos medicamentos han resultado útiles: la ciproheptadina se puede emplear en dosis de 4 a 12 mg al acostarse, mientras que la prazosina se puede empezar a administrar con 1 mg al acostarse y después introducir incrementos del mismo orden cada pocos días, hasta que los pacientes perciban alivio de sus síntomas o aparezcan efectos secundarios limitantes; la mayor parte de los enfermos responden a una dosis de unos 10 mg. Es interesante destacar que la prazosina reduce la frecuencia de las pesadillas, además de reducir otros síntomas.

Como se ha comentado antes, estos pacientes suelen presentar alcoholismo o consumo excesivo de alcohol y, cuando así sucede, resulta esencial tratarlo antes o al mismo tiempo que el trastorno por estrés postraumático.

BIBLIOGRAFÍA

- Adler A. Neuropsychiatric complications in victims of Boston's Coconut Grove disaster. *Journal of the American Medical Association* 1943; 123:1098-1101.
- Baker DG, West SA, Nicholson WE, et al. Serial CSF corticotropin-releasing hormone levels and adrenocortical activity in combat veterans with posttraumatic stress disorder. *The American Journal of Psychiatry* 1999;156:585-588.
- Bryant RA, Harvey AG. Delayed-onset posttraumatic stress disorder: a prospective evaluation. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2002;36:205-209.
- Frank JB, Kosten TR, Giller EL, et al. A randomized clinical trial of phenelzine and imipramine for posttraumatic stress disorder. *The American Journal of Psychiatry* 1988;145:1289-1291.
- Geraciotti TD, Baker DG, Ekhtator NN, et al. CSF norepinephrine concentrations in posttraumatic stress disorder. *The American Journal of Psychiatry* 2001;158:1227-1230.
- Harvey AG, Bryant RA. Two-year prospective evaluation of the relationship between acute stress disorder and posttraumatic stress disorder following mild traumatic brain injury. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2000;157:626-628.
- Horowitz M, Willner N, Kaltreider N, et al. Signs and symptoms of posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry* 1980; 37:85-92.
- Jacobs-Rebhun S, Schnurr PP, Friedman MJ, et al. Posttraumatic stress disorder and sleep difficulty. *The American Journal of Psychiatry* 2000;157:1525-1526.
- Kanter ED, Wilkinson CW, Radant AD, et al. Glucocorticoid feedback sensitivity and adrenocortical responsiveness in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry* 2001;50:238-245.

- Kinzie JD, Fredrickson RH, Ben R, et al. Posttraumatic stress disorder among survivors of Cambodian concentration camps. *The American Journal of Psychiatry* 1984;141:645-650.
- Lee KA, Vaillant GE, Torrey WC, et al. A 50-year prospective study of the psychological sequelae of World War II combat. *The American Journal of Psychiatry* 1995;152:516-522.
- Marks I, Lovell K, Noshirvani H, et al. Treatment of posttraumatic stress disorder by exposure and/or cognitive restructuring: a controlled study. *Archives of General Psychiatry* 1998;55:317-325.
- Martenyi F, Brown EB, Zhang H, et al. Fluoxetine versus placebo in posttraumatic stress disorder. *The American Journal of Psychiatry* 2002;63:199-206.
- Raskind MA, Peskind ER, Kanter ED, et al. Reduction of nightmares and other PTSD symptoms in combat veterans by prazosin: a placebo-controlled study. *The American Journal of Psychiatry* 2003;160:371-373.
- Southwick SM, Krystal JH, Bremner JD, et al. Noradrenergic and serotonergic function in posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry* 1997;54:749-758.
- Stein MB, Jang KL, Taylor S, et al. Genetic and environmental influences on trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms: a twin study. *The American Journal of Psychiatry* 2002;259:1675-1681.
- Tucker P, Zaninelli R, Yehuda R, et al. Paroxetine in the treatment of chronic posttraumatic stress disorder: results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2001;62:860-868.
- Villareal G, Hamilton DA, Petropoulos H, et al. Reduced hippocampal volume and total white matter volume in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry* 2002;52:119-125.
- Zohar J, Amital D, Miodownik C, et al. Double-blind placebo-controlled pilot study of sertraline in military veterans with posttraumatic stress disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2002;22:190-195.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Un episodio depresivo agitado, sobre todo en su pródromo, o una distimia agitada pueden cursar con una clínica muy parecida a la del trastorno por ansiedad generalizada, y estos dos procesos causan probablemente la mayor parte de los diagnósticos incorrectos de TAG. Sin embargo, existen ciertas diferencias cualitativas entre los síntomas de la depresión y los del TAG, que permiten un diagnóstico exacto. Aunque los pacientes deprimidos pueden estar ansiosos, también experimentan desesperación, melancolía o indefensión intensas, estados de ánimo que sólo aparecen de forma transitoria, si acaso, en el TAG. La sensación de cansancio es distinta en ambos cuadros. Los pacientes deprimidos se sienten vacíos o con una carga crónica, que les hunde; por el contrario, el enfermo con un TAG puede no percibir fatiga hasta que trata realmente de hacer algo. Los accesos de llanto, frecuentes en la depresión, no se suelen observar en el TAG.

Los pacientes con trastorno de pánico pueden desarrollar una notable ansiedad anticipatoria; sin embargo, ésta se produce por la perspectiva de sufrir otro ataque, y los mismos no forman parte de los síntomas del TAG. Por tanto, ante cualquier paciente con ansiedad crónica, se deben descartar los antecedentes de ataques de pánico.

Los enfermos con una fobia específica o social o con trastorno obsesivo-compulsivo también pueden experimentar una notable ansiedad; sin embargo, sus síntomas están en clara proporción con la proximidad del paciente al objeto temido. Esta correlación clara y predecible entre los síntomas y una serie de acontecimientos no se observa en el TAG.

En la hipocondría la ansiedad puede ser intensa, pero los síntomas se relacionan de forma íntima con un aspecto, que en este caso es el temor del paciente a padecer una enfermedad grave.

Los enfermos que dependen del alcohol, los hipnóticos-sedantes o los ansiolíticos presentan con frecuencia síntomas por privación, entre ellos ansiedad y síntomas autónomos. Si mantienen en secreto su adicción, se puede plantear un diagnóstico de TAG. Una pista para el diagnóstico correcto sería la destacada fluctuación de los síntomas en horas, una evolución que no se suele dar en el TAG, pero que es típica de una intoxicación que evoluciona a la abstinencia con rapidez.

Distintas sustancias y fármacos tomados de forma crónica pueden producir un conjunto de efectos secundarios parecidos al TAG. Entre ellos se incluyen la cafeína, los simpaticomiméticos, la yohimbina y algunos antidepresivos «que inducen alerta», como la desipramina, el bupropión y los ISRS. La acatisis inducida por los antipsicóticos puede plantear en ocasiones dudas diagnósticas.

Una serie de procesos médicos generales pueden también producir ansiedad crónica, pero en la mayor parte de los casos el diagnóstico se realiza por los signos y síntomas asociados. Entre los ejemplos destacan la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la insuficiencia cardíaca congestiva, el síndrome de Cushing y las secuelas de un infarto cerebral en el hemisferio derecho. El hipertiroidismo se debe sospechar en presencia de proptosis y en muchos casos con un simple apretón de manos ya que, a diferencia del paciente con TAG, cuya mano es fría y seca, la del enfermo hipertiroides estará caliente y sudorosa. Sin embargo, como muchos casos de hipertiroidismo son sutiles, parece adecuado solicitar un perfil tiroideo en todos los pacientes. La hipocalcemia también puede cursar con ansiedad crónica y asociarse o no a otros síntomas y signos como la tetania, los signos de Chvostek o Trousseau, las cataratas, las calcificaciones de los ganglios basales o los trastornos del movimiento.

TRATAMIENTO

Se puede emplear la terapia cognitiva o el tratamiento farmacológico, pero no está claro cuál resulta más eficaz. Entre los fármacos se

incluyen los antidepresivos, la bupiriona, las benzodiazepinas, la hidroxyzina y el propranolol.

Los antidepresivos eficaces que se pueden usar y sus dosis medias son la venlafaxina (como preparado de liberación mantenida en dosis de 225 mg), la paroxetina (20-40 mg) y la imipramina (150 mg); la trazodona (250 mg) también resulta más eficaz que el placebo, pero probablemente menos que otros antidepresivos. Dada la falta de comparaciones directas entre la venlafaxina, la paroxetina y la imipramina, la elección entre ellas se suele realizar en función del perfil de efectos secundarios y, siguiendo este criterio, la mayor parte de los clínicos optan por una de las dos primeras.

La bupiriona se puede emplear en dosis bajas de 5 mg 3 veces al día; sin embargo, parecen más eficaces las más altas, de 15 a 20 mg 3 veces al día.

Entre las benzodiazepinas, el diazepam (15-25 mg diarios), el alprazolam (1-4 mg) y el lorazepam (1-4 mg) dan buenos resultados. Posiblemente el diazepam sea preferible, dada su semivida más prolongada y el menor riesgo de síntomas por abstinencia.

La hidroxyzina, un antihistamínico parecido a la difenhidramina, es más eficaz que el placebo cuando se administra en dosis totales diarias de unos 50 mg.

El propranolol suele resultar inútil frente a la ansiedad per se, pero alivia las manifestaciones periféricas de la misma, como el temblor o la taquicardia; las dosis eficaces oscilan entre 60 y 240 mg.

No resulta sencillo elegir entre estas opciones farmacológicas. Los antidepresivos y la bupiriona tardan semanas en hacer efecto y, en este sentido, son claramente preferibles las benzodiazepinas, cuya acción es casi inmediata. Sin embargo, esta ventaja de las benzodiazepinas está contrarrestada porque más o menos al mes de tratamiento resultan menos eficaces que los antidepresivos para la ansiedad per se y, sobre todo, estas sustancias se asocian a riesgo de neuroadaptación y síntomas de abstinencia. La hidroxyzina, como las benzodiazepinas, tiene efecto de forma inmediata y la ventaja de no causar neuroadaptación. El propranolol sería la última alternativa como monoterapia, dada su relativa ineficacia frente a la ansiedad per se.

Si todo lo demás es igual, parece preferible empezar el tratamiento con un antidepresivo, como la venlafaxina o la paroxetina, o con bupiriona. Si éstos fueran ineficaces, se debería plantear el uso de una benzodiazepina, como el diazepam, o la hidroxyzina; en pacientes con abuso de sustancias se debería emplear esta última. El empleo de propranolol se puede plantear como monoterapia en pacientes con graves síntomas «periféricos»; sin embargo, en la mayor parte de los casos en que se usa, es como tratamiento complementario a otro fármaco. En algunos enfermos está justificado administrar un fármaco tras otro hasta encontrar el régimen óptimo. A la hora de cambiar una benzodiazepina por otro fármaco, o sencillamente de interrumpir su administración, resulta fundamental reducir la dosis de forma gradual para disminuir la abstinencia; además, se puede plantear «cubrir» al paciente mientras se reduce la dosis con imipramina o bupiriona, ya que cualquiera de los dos reduciría la exacerbación de la ansiedad que se asocia de manera típica a la retirada de las benzodiazepinas.

BIBLIOGRAFÍA

- Borkovec TD, Ruscio AM. Psychotherapy for generalized anxiety disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2001;62(Suppl 11):37-42.
- Cameron OG, Smith CB, Lee MA, et al. Adrenergic status in anxiety disorders: platelet alpha 2-adrenergic receptor binding, blood pressure, pulse, and plasma catecholamines in panic and generalized anxiety disorder patients and in normal subjects. *Biological Psychiatry* 1990;28:3-20.
- Delle Chiaie R, Pancheri P, Casacchia M, et al. Assessment of the efficacy of buspirone in patients affected by generalized anxiety disorder,

- shifting to buspirone from prior treatment with lorazepam: a placebo-controlled, double-blind study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1995;15:12-19.
- Elie R, Lamontagne Y. Alprazolam and diazepam in the treatment of generalized anxiety. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1984;4:125-129.
- Enkelmann R. Alprazolam versus buspirone in the treatment of outpatients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology* 1991;105:428-432.
- Hettema JM, Prescott CA, Kendler KS. A population-based twin study of generalized anxiety disorder in men and women. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 2001;189:413-420.
- Hoehn-Saric R, McLeod DR, Zimmerli WD. Differential effects of alprazolam and imipramine in generalized anxiety disorder: somatic versus psychic symptoms. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1988;49:293-301.
- Keller MB. The long-term clinical course of generalized anxiety disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2002;63(Suppl 8):11-16.
- Laakmann G, Schule C, Lorkowski G, et al. Buspirone and lorazepam in the treatment of generalized anxiety disorder in outpatients. *Psychopharmacology* 1998;136:357-366.
- Lader M, Scotto JC. A multicentre double-blind comparison of hydroxyzine, buspirone and placebo in patients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology* 1998;139:402-406.
- Montgomery SA, Mahe V, Haudiquet V, et al. Effectiveness of venlafaxine, extended release formulation, in the short-term and long-term treatment of generalized anxiety disorder: results of a survival analysis. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2002;22:561-567.
- Noyes R, Clarkson C, Crowe RR, et al. A family study of generalized anxiety disorder. *The American Journal of Psychiatry* 1987;144:1019-1024.
- Pollack MH, Zaninelli R, Goddard A, et al. Paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2001;62:350-357.
- Rickels K, Downing R, Schweizer E, et al. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. *Archives of General Psychiatry* 1993;50:884-895.
- Rickels K, DeMartinis N, Garcia-Espana F, et al. Imipramine and buspirone in treatment of patients with generalized anxiety disorder who are discontinuing long-term benzodiazepine therapy. *The American Journal of Psychiatry* 2000;157:1973-1979.
- Rocca P, Beoni AM, Eva C, et al. Peripheral benzodiazepine receptor messenger RNA is decreased in lymphocytes of generalized anxiety disorder patients. *Biological Psychiatry* 1998;43:767-773.
- Tiihonen J, Kuikka J, Rasanen P, et al. Cerebral benzodiazepine receptor binding and distribution in generalized anxiety disorder: a fractal analysis. *Molecular Psychiatry* 1997;2:463-471.

90 Síndrome de Briquet (trastorno por somatización, DSM-IV-TR #300.81)

En el síndrome de Briquet, descrito por primera vez por Paul Briquet en 1859, los pacientes creen que han estado enfermos la mayor parte de sus vidas y refieren multitud de síntomas que afectan a varios sistemas orgánicos. Esta convicción de enfermedad persiste aunque las consultas con médicos sean siempre negativas y a pesar de todas las hospitalizaciones y estudios diagnósticos sin resultados, de forma que los pacientes siempre buscan ayuda médica, toman fármacos que se les recetan y se someten a procedimientos diagnósticos innecesarios.

El síndrome de Briquet, que también se conoce como trastorno por somatización, es poco frecuente en los varones y algunos especialistas que lo diagnostican de forma muy conservadora dudan incluso de que se produzca en este sexo. La prevalencia estimada a lo largo de la vida en las mujeres oscila entre el 0,2 y el 3%.

INICIO

La mayor parte de los pacientes van enfermando de forma progresiva durante la adolescencia. Entre las molestias iniciales se incluyen cefaleas, dismenorrea y dolor abdominal. Es muy raro que aparezca pasados los 30 años de edad.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los pacientes tienden a ser muy vagos o a dramatizar cuando relatan su historia médica. Cambian sin pausa de un síntoma a otro, pero en ninguno se detienen lo suficiente como para que puedan detallarlo bien. Con frecuencia el paciente ha consultado a muchos médicos y ha sido hospitalizado a menudo. No es raro el antecedente de múltiples intervenciones quirúrgicas y a la exploración abdominal, esta zona puede parecer «un campo de batalla» por las numerosas cicatrices de las mismas. El médico se suele exasperar, ya que sus múltiples intentos de identificar la enfermedad siempre acaban frustrándose. En ocasiones, la única conclusión fiable que obtiene de la entrevista es que la revisión de todos los sistemas resulta «positiva de forma difusa».

Los pacientes suelen estar fatigados, débiles en general y siempre afectados por el dolor de cabeza. Pueden presentar crisis de mareo y también dolor torácico. El corazón puede latirles a lo loco y también son posibles los ataques de disnea. Experimentan dolor en las piernas, los brazos, la espalda y muchas articulaciones. Es frecuente el dolor abdominal vago y mal localizado, pueden referir náuseas intensas y también se quejan con amargura de los gases. Con frecuencia los pacientes tienen estreñimiento, siendo más rara la diarrea; suelen elaborar una lista de los alimentos que no pueden comer, salvo que quieran poner en peligro su estómago e intestinos. Una menstruación dolorosa, irregular o intensa es un problema en casi

todos los casos, y las pacientes que han tenido hijos pueden referir que han vomitado todo el tiempo durante el embarazo. La mayor parte de los enfermos muestra un escaso interés por el sexo, y las mujeres refieren frigidez o dispareunia. A veces presentan un dolor urente rectal o vaginal.

Son frecuentes también los síntomas de conversión, que se describen en el capítulo sobre los trastornos por conversión. Entre ellos destacan el síncope, la visión borrosa, la ceguera, la afonía, el globo histérico, la sordera, la parálisis, la anestesia, las convulsiones y diversos grados de retención urinaria.

Existe una controversia continua sobre los síntomas necesarios para establecer el diagnóstico de síndrome de Briquet. La cuarta edición de la DSM clasifica los síntomas en cuatro grupos: dolor, molestias digestivas, disfunción sexual y síntomas de conversión y, según se describe en el cuadro de la página 177, requiere entre 1 y 4 síntomas de cada grupo.

El médico debe realizar la exploración física con una mezcla de tranquilidad y paciencia; tranquilidad porque al final podrá obtener datos fiables y paciencia porque se necesitan exploraciones prolongadas y muy detalladas para llegar a abarcar las numerosas quejas de los enfermos. Quizá se puedan encontrar algunas alteraciones, pero ninguna de ellas puede explicar todos los problemas del enfermo.

El paciente no se queda tranquilo cuando se le informa de «que nada va mal». Por el contrario, se enfada e incluso muestra resentimiento, exigiendo al médico nuevas pruebas. Éste se puede ver entonces obligado a iniciar una serie de pruebas diagnósticas cada vez más abundantes, que van desde las flebotomías, los electrocardiogramas, las pruebas de esfuerzo y los estudios radiológicos hasta las TC o las RM. También pueden solicitarse endoscopias o intervenciones quirúrgicas exploratorias, y algunos pacientes llegan a someterse a neurocirugía. El enfermo termina a veces siendo «expulsado» de la consulta del médico, aburrido del caso, pero sólo para cambiar a otro y empezar de nuevo.

Este carácter exigente de los pacientes no sólo se observa con los médicos, sino en general en toda su vida personal. Los miembros de su familia deben ser atentos y solícitos, ya que cuando el paciente percibe que su enfermedad ya no supone el centro de la atención, sienten una gran pena y autocompasión. Solicitan a su familia mayores sacrificios y con frecuencia todo el ambiente familiar es obligado a cargar con un sentimiento de culpa y resentimiento. No es extraño que su matrimonio termine en un divorcio complicado y que el paciente lleve la tiranía de la enfermedad de una relación a otra. En este tiempo se producen con frecuencia síntomas depresivos y no son raros los intentos o fingimientos de suicidio. Pueden aparecer ataques de pánico y también a veces alcoholismo o consumo excesivo de alcohol. Asimismo son posibles los trastornos de personalidad asociados, sobre todo de los tipos limítrofe, antisocial o histriónico.

Síntomas del síndrome de Briquet

DOLOR (≥4) Cefalea Dolor abdominal (con frecuencia vago y mal localizado) Lumbalgia Artralgia Dolor torácico Dolor rectal Menstruación dolorosa Dispareunia Disuria	SÍNTOMAS SEXUALES (≥1) Disminución de la libido Impotencia Trastornos de la eyaculación Menstruación irregular Hemorragia menstrual muy intensa Vómitos prolongados y frecuentes durante el embarazo
SÍNTOMAS DIGESTIVOS (≥2) Náuseas Vómitos Meteorismo Diarrea Estreñimiento Múltiples intolerancias alimentarias	SÍNTOMAS DE CONVERSIÓN (≥1) Ataxia Debilidad o parálisis Disfagia o globo Afonía Retención urinaria Anestesia Visión borrosa Diplopía Ceguera Sordera Seudoconvulsiones Amnesia Mareos Síncope Pérdida no sincopal de la conciencia

CURSO CLÍNICO

El síndrome de Briquet es crónico y, aunque los síntomas son más abundantes y graves en los primeros años de la edad adulta, persisten de forma indefinida con remisiones y recaídas.

COMPLICACIONES

Estos pacientes no suelen pensar que están lo bastante sanos como para trabajar y, si tienen un empleo, sus repetidas bajas por enfermedad suelen hacer que lo pierdan. Los gastos médicos a menudo se convierten para ellos en una carga muy pesada y también pueden sufrir las complicaciones de los procedimientos innecesarios a los que se someten, como en el caso de las laparotomías.

ETIOLOGÍA

El síndrome de Briquet es claramente familiar; la prevalencia en familiares de primer grado de sexo femenino puede llegar al 20%, y los estudios de adopción demuestran la presencia de factores tanto genéticos como ambientales. Puede existir una relación con el trastorno de personalidad antisocial, que es más frecuente en los familiares varones de las mujeres con este síndrome, y algunos autores han sugerido que ambos procesos comparten el mismo origen genético, pero con una expresión mediada por el sexo, que condiciona la aparición del síndrome de Briquet en las mujeres y del trastorno de personalidad antisocial en los varones.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Durante un episodio depresivo algunos pacientes, sobre todo los ancianos, pueden quejarse de muchos dolores y molestias. La aparición de síntomas vegetativos antes del inicio de estos otros síntomas su-

giere el diagnóstico correcto. Además, la presencia de síndrome de Briquet se puede excluir casi con certeza cuando las quejas adoptan un carácter nihilista y de tipo delirante.

Los pacientes con esquizofrenia también pueden referir múltiples dolores y molestias, pero en este caso se encuentran los síntomas típicos de dicha enfermedad y además las molestias son muy extravagantes y poco posibles.

En la hipocondría el paciente no está tan preocupado por su enfermedad y los síntomas como en el síndrome de Briquet, sino más bien con lo que los síntomas implican, es decir, la existencia de una enfermedad terrible todavía no diagnosticada. El enfermo con síndrome de Briquet se sentirá contento con un médico que le someta a pruebas diagnósticas y se concentre en numerosos tratamientos sintomáticos, mientras que el afectado por hipocondría se dedica a pasar por muchos médicos hasta encontrar uno que sea lo bastante agresivo en sus diagnósticos.

Los pacientes con trastorno de conversión refieren pocos síntomas, con frecuencia uno solo, que se suelen limitar a un sistema orgánico, en general el nervioso central. Por el contrario, en el síndrome de Briquet los síntomas son múltiples y afectan a diversos sistemas orgánicos.

Las personas que fingen enfermedades y los pacientes con afectaciones facticias no suelen tener la cantidad de síntomas presente en el síndrome de Briquet.

Diversos procesos, como el lupus eritematoso sistémico, la esclerosis múltiple, la sarcoidosis, etc., pueden causar múltiples síntomas, por lo que recuerdan al síndrome de Briquet. Algunos de los pacientes con estos cuadros pueden llegar a comportarse de forma muy exigente y antipática cuando una serie de médicos no ha conseguido identificar su proceso de base. Por eso, antes de realizar el diagnóstico de síndrome de Briquet, siempre se deben realizar una completa exploración física y estudios de laboratorio.

Por último, los pacientes con síndrome de Briquet que se han sometido a intervenciones quirúrgicas pueden presentar síntomas secundarios a las mismas, que no forman parte del propio síndrome, sino que suponen una complicación de la cirugía.

TRATAMIENTO

Los médicos de atención primaria deben hacer todos los esfuerzos posibles para establecer una relación a largo plazo con estos enfermos. Están indicadas las visitas de «control» periódicas y se debe adoptar una actitud diagnóstica y terapéutica conservadora. Si no se establece este tipo de relación, es casi seguro que el paciente acabará abusando de los narcóticos y sufriendo enfermedades iatrogénicas.

Las consultas psiquiátricas continuas con el médico de atención primaria y la terapia de grupo han resultado eficaces para aliviar la gravedad de los síntomas, y los primeros estudios indican que también la terapia cognitiva conductual puede resultar de ayuda.

Si el paciente presenta síntomas depresivos destacados, se pueden emplear antidepresivos, aunque se debe tener cuidado para elegir uno con escasos efectos secundarios.

Se deben evitar las sustancias susceptibles de producir adicción, ya que estos enfermos pueden abusar de ellas.

BIBLIOGRAFÍA

- Allen LA, Woolfolk RL, Lehrer PM, et al. Cognitive behavior therapy for somatization disorder: a preliminary investigation. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry* 2001;32:53-62.
- Golding JM, Smith GR, Kashner TM. Does somatization disorder occur in men? Clinical characteristics of women and men with multiple unexplained somatic symptoms. *Archives of General Psychiatry* 1991;48:231-235.

- Guze SB, Cloninger CR, Martin RL, et al. A follow-up and family study of Briquet's syndrome. *The British Journal of Psychiatry* 1986;149:17-23.
- Kashner TM, Rost K, Cohen B, et al. Enhancing the health of somatization disorder patients. Effectiveness of short-term group therapy. *Psychosomatics* 1995;36:462-470.
- Kroll P, Chamberlain KR, Halpern J. The diagnosis of Briquet's syndrome in a male population: the Veteran's Administration revisited. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1979;167:171-174.
- Mai FM, Merskey H. Briquet's Treatise on Hysteria. A synopsis and commentary. *Archives of General Psychiatry* 1980;37:1401-1405.
- Quill TE. Somatization disorder. One of medicine's blind spots. *The Journal of the American Medical Association* 1985;254:3075-3079.
- Smith GR, Monson RA, Ray DC. Psychiatric consultation in somatization disorder. A randomized controlled study. *The New England Journal of Medicine* 1986;314:1407-1413.

Síntomas frecuentes en la conversión

Anestesia	Parkinsonismo
Parálisis	Síncope
Ataxia	Coma
Temblores	Anosmia
Seudocrisis tónico-clónicas	Nistagmo
Sordera	Espasmos de convergencia
Ceguera	Debilidad facial
Afonía	Ageusia
Globo histérico	

por debajo de los talones de la pierna debilitada y de la sana. Pide al enfermo que haga toda la fuerza que pueda para levantar la pierna afectada de la camilla. Si, por ejemplo, existiera una debilidad secundaria a un ictus, aunque la pierna afectada no se moviera, el explorador percibiría una notable presión en la mano de la otra pierna por el esfuerzo que el paciente realiza en esta tarea. Sin embargo, en la parálisis por conversión el signo de Hoover está presente y el explorador no percibe ninguna presión en la mano colocada bajo la pierna no afectada. Por último, en dicha parálisis no se produce signo de Babinski y los reflejos tendinosos profundos no están aumentados.

En la paraplejía por conversión, los reflejos tendinosos profundos son normales en lugar de aumentados y el signo de Babinski está ausente. Los casos dudosos se pueden resolver demostrando que los potenciales evocados motores resultan normales.

En la ataxia por conversión (que clásicamente se ha denominado astasia-abasia), el paciente titubea y se cae hacia delante cuando intenta caminar o estar de pie, batiendo los brazos e inclinando el tronco, y consigue a duras penas llegar a la cama o la silla. Sin embargo, cuando se le explora tumbado, no se encuentra ataxia de los miembros ni del tronco.

El temblor por conversión suele ser grosero e irregular y suele desaparecer cuando el paciente se encuentra distraído.

Las convulsiones por conversión, que se denominan también «crisis histéricas» o «convulsiones no epilépticas», pueden confundirse con una crisis de gran mal o con crisis parciales complejas.

Las convulsiones de gran mal por conversión muestran múltiples características extrañas. Su aparición es gradual en lugar de súbita; si el paciente grita cuando aparecen, suele ser un sonido inteligible más que inarticulado. Los movimientos durante las convulsiones de conversión son muy variados, pero en general intencionados. El paciente puede vagabundear, golpear las paredes o romper un mueble contra otro, todo lo cual contrasta con los movimientos rítmicos simples tónico-clónicos de las crisis de gran mal. La mayor parte de los pacientes con convulsiones por conversión no se muerden la lengua durante la crisis y sólo con un alto grado de sofisticación médica se orinan. Estas convulsiones suelen acabar de forma gradual, no súbita y después el paciente no presenta somnolencia ni confusión.

Las convulsiones de tipo parcial complejo asociadas a la conversión pueden causar más dificultades diagnósticas. Un criterio diferencial es que las crisis parciales complejas verdaderas empiezan típicamente con una mirada fija o con automatismos (como mascar) antes de la aparición del comportamiento complejo, mientras que las de conversión comienzan ya con este último.

Otros hallazgos útiles para distinguir las convulsiones de la conversión de las «verdaderas» son un signo de Babinski postictal, el incremento del nivel de prolactina o de enolasa neuronal específica y un EEG positivo durante el ictus o después del mismo. Los signos de Babinski son casi universales tras las convulsiones de tipo gran mal

«verdaderas», y aparecen en una quinta parte de los pacientes con crisis parciales complejas. La prolactina y la enolasa neuronal específica suelen elevarse tras cualquier tipo de convulsión y ambas mediciones resultan útiles a los 15-30 minutos de la crisis. Los EEG de superficie son casi siempre adecuados; el EEG durante el ictus da resultados patológicos en las crisis de gran mal y también durante las crisis parciales complejas; los EEG tras el ictus suelen mostrar un retraso en cualquier tipo de convulsión. Cuando los hallazgos son negativos (es decir, falta el signo de Babinski y los niveles de prolactina y de enolasa neuronal específica son normales, así como los EEG durante y después del ictus) aumenta la probabilidad de que se trate de una pseudocrisis. En los casos dudosos, se puede plantear la inducción con placebo, por ejemplo, mediante la infusión de suero salino normal.

En la sordera por conversión, el reflejo de parpadeo ante un sonido inesperado e intenso se conserva, lo que demuestra que el tronco del encéfalo se encuentra intacto. Si se sospecha que existe la infrecuente sordera bilateral evanescente cortical, se pueden valorar los potenciales evocados auditivos del tronco encefálico para resolver la duda.

La ceguera bilateral de conversión se puede sospechar en un paciente que refiere una reciente ceguera de inicio abrupto, pero que no golpea al deambular por la sala ni muestra ningún arañazo o golpe, como sería esperable. El reflejo pupilar se conserva, lo que confirma que el nervio óptico, el quiasma, la vía, el cuerpo geniculado lateral y el mesencéfalo están intactos. Si se sospecha una ceguera cortical, se deben valorar los potenciales evocados visuales.

En los casos de ceguera de conversión unilateral, el diagnóstico se confirma demostrando sólo dos cosas. La primera es que los campos periféricos están completos en el ojo no afectado, y la segunda, que la respuesta pupilar resulta normal en los dos ojos.

La afonía por conversión se puede sospechar al pedirle al paciente que tosa, por ejemplo, mientras se le auscultan los pulmones, ya que, a diferencia de lo que sucede en otras afonías, la tos es normal e intensa.

Un sinónimo del término «globo histérico» podría ser disfagia por conversión; sin embargo, esta denominación no refleja la esencia del síntoma principal del enfermo, que es la desagradable sensación de tener un nudo en la garganta. Si se demuestra que el paciente puede tragar sólidos con pocas dificultades y que al deglutir líquidos se alivia el síntoma, es muy probable el diagnóstico de globo. En los casos dudosos, los estudios radiológicos de tórax, la esofagografía con vídeo y la manometría esofágica permiten descartar otros trastornos.

El parkinsonismo por conversión se distingue de la mayor parte de los «verdaderos» trastornos de Parkinson en varios aspectos. En primer lugar el inicio suele ser abrupto y la evolución no progresiva, a diferencia del inicio gradual y el curso hacia el deterioro inexorable de otras afecciones como la enfermedad de Parkinson o la enfermedad por cuerpos de Lewy difusa. No se produce rigidez en rueda dentada y, aunque se puede observar una pérdida de los movimientos asociados de los brazos al caminar, éstos se mantienen típicamente a los lados del cuerpo, no flexionados. Por último el temblor, en lugar de disminuir con la actividad, puede empeorar. En los casos dudosos, siempre que se disponga de la ayuda necesaria, se puede comprobar la retropulsión dando un empujón súbito e inesperado hacia atrás al paciente en el tórax; el enfermo con un parkinsonismo por conversión que se cae hacia atrás muestra una pérdida significativa del equilibrio acompañada de un rápido y fluido movimiento hacia arriba de los brazos.

En el síncope por conversión no se producen alteraciones autonómicas, como la palidez. Además, el desmayo por conversión suele ser de naturaleza «teatral», de forma que contribuye a aumentar la tensión de un momento concreto, pero nunca provoca una lesión.

El coma por conversión muestra algunas características típicas, como el aleteo de los párpados cuando se tocan ligeramente las pestañas, la resistencia a la apertura de los mismos y su cierre abrupto cuando se sueltan, así como unas respuestas pupilares normales. En los casos dudosos se puede recurrir a tocar la cara por sorpresa con un cubito de hielo. Si persisten las dudas, el EEG normal las resolverá.

Por supuesto, pueden observarse otros síntomas de la conversión. Igual que todos los anteriores, la mayor parte indica lesiones del sistema nervioso central o periférico, como ictus, tumores, etc. También se pueden producir anosmia por conversión, nistagmo, ojos de muñeca, espasmo de convergencia, debilidad facial y ageusia. Los síntomas de conversión que sugieren una enfermedad ajena al sistema nervioso central, como los vómitos por conversión, la seudociéesis o la tos son muy infrecuentes. Sin embargo, con independencia de los síntomas de conversión, hasta el más ingenuo de los médicos podría demostrar que cada uno de ellos «viola» las normas de la anatomía y la fisiopatología.

Los pacientes con un trastorno por conversión pueden mostrar o no la clásica «bella indiferencia», una actitud de desapego ante síntomas tan alarmantes como la ceguera o la hemianestesia. Aunque aparezca, este signo no se considera fiable, porque se puede confundir con el estudiado estoicismo observado en pacientes con otros cuadros o con el síntoma de la anosognosia.

El trastorno por conversión puede presentarse de forma aislada, pero en muchos casos se asocia a un trastorno de la personalidad, sobre todo de tipo histriónico, pasivo-agresivo, límite o, en los varones, antisocial. También puede estar acompañado de depresión mayor o distimia.

CURSO CLÍNICO

El trastorno por conversión puede tener una evolución crónica o episódica, de forma que el síntoma de conversión inicial suele remitir de forma espontánea en semanas o meses. En estos casos, cabe esperar que el trastorno reaparezca en los años siguientes, aunque si lo hace, el síntoma puede ser muy distinto del inicial.

Una minoría de los enfermos desarrollan sus síntomas de conversión de forma crónica, sobre todo cuando también existe un trastorno de la personalidad.

COMPLICACIONES

Si los pacientes tienen que estar en cama o ven limitada su actividad por sus síntomas de conversión, pueden perder su empleo y sus relaciones. También se les puede someter a procedimientos diagnósticos de riesgo, como la arteriografía. En los casos de parálisis por conversión crónica, se han descrito atrofas por desuso y contracturas.

ETIOLOGÍA

Los síntomas de la conversión son más frecuentes entre la gente sin estudios y poco sofisticada; el síntoma de conversión suele ser en realidad un reflejo o extensión de los síntomas que el paciente ha visto en otra persona o padecido él mismo.

En la mayor parte de los casos, la aparición de dicho síntoma de conversión se asocia a una reducción del nivel de ansiedad del enfermo. Una valoración detenida pone de manifiesto que los síntomas de este tipo no son premeditados, es decir, sencillamente suceden y, aunque los observadores pueden pensar que tienen un «objetivo» oculto, el paciente no es consciente de ello. Muchos clínicos creen que el síntoma puede ser un tipo de «lenguaje de signos» o jeroglífico, que transmite algo que el paciente no puede expresar en palabras.

Los recientes estudios con PET han demostrado que en los pacientes con una hemiplejía o hemianestesia por conversión hay una activación reducida de los ganglios basales y el tálamo contralaterales. Sin embargo, no está clara su relevancia fisiopatológica, ya que puede representar una susceptibilidad premórbida al desarrollo de síntomas de conversión, pero también podría ser sólo un epifenómeno no relacionado con una causa de base.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de trastorno por conversión no se puede realizar salvo que se demuestre que los síntomas del enfermo violan las leyes de la anatomía y la fisiopatología. No es suficiente comprobar que no existe explicación para los síntomas, ya que muchas enfermedades pueden evolucionar de un modo sutil y oculto, entre otras la esclerosis múltiple, el lupus eritematoso sistémico, la poliarteritis nudosa o la sarcoidosis. Algunos trastornos, como la distonía por torsión precoz, las crisis acinéticas o las motoras suplementarias, pueden poner a prueba la capacidad diagnóstica del más avezado de los clínicos. Además, no es raro que los pacientes con convulsiones por conversión también sufran otras «verdaderas». Cuando persistan las dudas tras los estudios adecuados, se debe diferir el diagnóstico y observar al enfermo un tiempo para que se aclare el cuadro clínico. Esto resulta de especial utilidad cuando el síntoma del paciente es el dolor. Aunque el dolor por conversión existe, este diagnóstico sólo se debe realizar tras una exploración muy detenida.

Cuando los síntomas desafían con claridad cualquier norma anatómica, hay que descartar un posible fingimiento y las enfermedades facticias. Ambos casos, a diferencia del trastorno por conversión, se caracterizan porque los síntomas son premeditados y el paciente tiene una clara intención en su cabeza. El fingidor trata de evitar alguna situación poco agradable, como la prisión, mientras que en las enfermedades facticias se busca convertirse en un enfermo y ser sometido a cuidados médicos. Resulta difícil demostrar esta intencionalidad y premeditación, y con frecuencia se necesitan observaciones prolongadas y entrevistas repetidas.

En este momento, cuando se asume que el síntoma no se puede explicar con ninguna ley anatómica y que no es premeditado ni sirve a ningún fin para el paciente, se puede afirmar con razonable seguridad que el enfermo padece un síntoma por conversión. Sin embargo, antes de realizar un diagnóstico de trastorno por conversión, se deben descartar otros dos procesos que cursan con este tipo de síntomas: la esquizofrenia y el síndrome de Briquet. La primera se distingue por los pensamientos extraños, las alucinaciones y las ideas delirantes típicas de esta enfermedad. En el síndrome de Briquet se suele encontrar no sólo un síntoma de conversión cada vez, sino muchos, algo que lo diferencia del verdadero trastorno por conversión. Además, en este síndrome los síntomas por conversión constituyen sólo una parte pequeña de una serie de quejas mucho más complejas, que afectan a múltiples sistemas orgánicos distintos del sistema nervioso central.

TRATAMIENTO

Tras realizar el diagnóstico, se debe comunicar al enfermo de una forma amable y libre de prejuicios, aunque con cierta autoridad, que ni la exploración ni las pruebas realizadas han demostrado lesiones cerebrales o nerviosas. Se le ha de decir con total honestidad que, aunque la medicina no pueda explicar el origen de sus síntomas, se sabe que los enfermos tienden a recuperarse en pocas semanas. Este apoyo y tranquilidad permitirán que la mayoría de los pacientes muestren una remisión durante su ingreso hospitalario, sobre todo cuando los síntomas han sido de inicio agudo y de corta duración y precedidos por un factor desencadenante psicosocial evidente. En al-

gunos casos, unas pocas sesiones con un fisioterapeuta familiarizado con estos pacientes pueden acelerar la remisión y son una forma de «guardar la cara». Se deben evitar a toda costa las frases peyorativas del tipo «a usted no le pasa nada», que sólo contribuyen a deteriorar la relación entre el médico y el paciente.

Cuando todas estas medidas fracasan, se pueden emplear técnicas alternativas. La hipnosis puede conseguir la remisión, aunque tiende a producirse recaídas precoces. Otra posibilidad es considerar los síntomas como un tipo de «lenguaje corporal», tratando de descifrar lo que significa el signo y de ayudar al paciente a traducirlo a palabras para emprender las acciones pertinentes. Este enfoque suele ser muy laborioso, aunque la impresión clínica es que consigue resultados sólidos.

BIBLIOGRAFÍA

- Baker AH, Silver JR. Hysterical paraplegia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1987;50:375-382.
- Couprie W, Wijdicks EF, Rooijmans HG, et al. Outcome on conversion disorder: a follow up study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1995;58:750-752.
- Keane JR. Wrong-way deviation of the tongue with hysterical hemiparesis. *Neurology* 1986;36:1406-1407.
- Keane JR. Hysterical gait disorders: 60 cases. *Neurology* 1989;39:586-589.
- Lang AE, Koller WC, Fahn S. Psychogenic parkinsonism. *Archives of Neurology* 1995;52:802-810.
- Moene FC, Spinhoven P, Hoogduin KA, et al. A randomised controlled clinical trial on the additional effect of hypnosis in a comprehensive treatment programme for in-patients with conversion disorder of the motor type. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2002;71:66-76.
- Roelofs K, Hoogduin KA, Keijsers GP, et al. Hypnotic susceptibility in patients with conversion disorder. *Journal of Abnormal Psychology* 2002;111:390-395.
- Speed J. Behavioral management of conversion disorder: retrospective study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 1996;77:147-154.
- Vuilleumier P, Chicherio C, Assal F, et al. Functional neuroanatomical correlates of hysterical sensorimotor loss. *Brain* 2001;124:1077-1090.

Los síntomas de la hipocondría, aunque suelen manifestarse con claridad en la consulta del médico, también afectan a todas las facetas de la vida del paciente. La preocupación por los síntomas menores, la convicción persistente de padecer una enfermedad grave (aunque todavía no diagnosticada) y la ineficacia de los intentos del médico por tranquilizar al enfermo se ponen de manifiesto en la mesa, en la oficina o en el club. Igual que «van de médico en médico», los pacientes hipocondríacos también se dedican a «buscar gente», hasta que encuentran a alguien dispuesto a escucharlos con simpatía. Estos enfermos muestran con frecuencia cierto grado de depresión y ansiedad, y en ocasiones aparecen irritables y abatidos, la viva imagen del sufrimiento.

CURSO CLÍNICO

Cuando se establece, la hipocondría suele seguir una evolución crónica que se manifiesta a lo largo de toda la vida, con aparición y desaparición de los síntomas durante meses o años. Los pacientes pueden tener períodos de remisión parcial durante los cuales, aunque sigan preocupados, acuden menos al médico. Son más raras las remisiones verdaderas.

COMPLICACIONES

La hipocondría puede ser muy discapacitante. Convencidos de su enfermedad, los pacientes dejan su empleo o se niegan a viajar. Sus exigencias sin sentido les van apartando de familiares y amigos. Los médicos menos avisados pueden realizarles distintas pruebas diagnósticas, con el consiguiente riesgo de enfermedades iatrogénicas. Algunos pacientes acaban optando por ingresar en una institución.

ETIOLOGÍA

Aunque se sospecha que la experiencia vicaria o personal de una enfermedad guarda relación con la hipocondría, todavía no se sabe nada sobre la etiología de este proceso, salvo que no es familiar. De forma retrospectiva se puede encontrar que estos pacientes estuvieron mucho tiempo enfermos durante la infancia, a veces con bronquitis o asma de repetición. También se han descrito casos en que las madres sobreprotegían a sus hijos ante molestias menores, como dolores abdominales.

En los adultos se pueden encontrar experiencias similares. Quizá el mejor conocido sea el caso del «discapacitado cardíaco», una persona que tras sufrir un infarto de miocardio y recuperarse del mismo, sigue sintiéndose inválido por el temor a tener otro ataque, aunque el cardiólogo le haya autorizado a reiniciar sus actividades.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el síndrome de Briquet, los pacientes refieren sus síntomas de forma dramática, profusa y con frecuencia muy vaga, lo que contrasta con la detenida y detallada descripción de los enfermos hipocondríacos. Además, el paciente con síndrome de Briquet no pone énfasis en lo que implican los síntomas, es decir, en que puede padecer una enfermedad grave, sino en su gravedad en sí misma.

En el trastorno por conversión, el síntoma de presentación suele relacionarse con la pérdida de una capacidad o función, como la ceguera, la anestesia o la debilidad focal, pero el enfermo no malinterpreta síntomas menores, por ejemplo, un hematoma, como un signo de enfermedad grave. Además, algunos pacientes con trastorno por conversión muestran una «bella indiferencia» ante sus síntomas, en claro contraste con los hipocondríacos, que tienen una preocupación ansiosa por ellos.

El trastorno dismórfico corporal y la hipocondría se distinguen por el motivo subyacente a la preocupación del enfermo; en la hipocondría el problema no se asocia a la deformidad, sino a que la misma pueda ser indicio de una enfermedad grave de base, mientras que en el trastorno dismórfico corporal se teme al efecto desfigurante de la deformidad en sí misma.

El fingimiento y las enfermedades facticias se caracterizan porque el paciente busca algo con sus quejas. En el primer caso puede resultar obvio el objetivo de ganar dinero o eludir alguna responsabilidad, mientras que la meta del paciente con una enfermedad facticia, que no es otra que convertirse en enfermo y ser hospitalizado y atendido por los médicos, puede no ser tan evidente. Una pista que indica el diagnóstico es la actitud del paciente ante las pruebas repetidas, cada vez más peligrosas; aunque tanto el hipocondríaco como el enfermo con una enfermedad facticia las aceptan, e incluso las piden, el primero las vive con ansiedad y excitación, mientras que el segundo siente poca preocupación o recelo ante ellas.

En la depresión, los pacientes se pueden hundir en la idea de estar enfermos, y cualquier mínimo cambio en su función contribuye a reforzar esa noción. Un simple estreñimiento les puede convencer de padecer un terrible cáncer de colon obstructivo; estos sentimientos «hipocondríacos» son más frecuentes entre los ancianos deprimidos, que pueden negar estarlo. Con frecuencia son estas molestias de tipo hipocondríaco las que llevan al enfermo a consultar a su médico de cabecera. En estos casos, una detección cuidadosa por parte de este último de otros síntomas de depresión puede permitir el diagnóstico correcto y evitar al enfermo un estudio inútil para descartar otros procesos.

Otros rasgos diferenciales entre la depresión y la hipocondría son la presencia de ideas delirantes y la evolución episódica. En algunos casos de depresión, los síntomas hipocondríacos se convierten en delirios y resisten a cualquier argumentación de tranquilidad, a diferencia de lo que sucede en la hipocondría, donde la tranquilización suele resultar eficaz, al menos durante un tiempo. La evolución de las preocupaciones del enfermo también es importante; como se ha descrito antes, las remisiones verdaderas y completas son raras en la hipocondría, de forma que si un paciente está libre de síntomas hipocondríacos durante un período prolongado, un diagnóstico de depresión, que es con más frecuencia episódica, resulta mucho más probable.

En el trastorno de personalidad histriónica, el paciente puede presentar síntomas hipocondríacos, aunque éstos constituyen sólo un tema menor dentro del drama general.

En la esquizofrenia, y a veces en el trastorno de personalidad esquizotípica, los pacientes pueden estar convencidos de padecer otra enfermedad. Sin embargo, esta convicción se diferencia de la hipocondría en que con frecuencia tiene carácter delirante o extraño. El enfermo hipocondríaco refiere dolor abdominal, pero el esquizofrénico dirá que tiene «movimientos como de serpiente» dentro de su abdomen.

Los síntomas hipocondríacos transitorios son relativamente frecuentes, se consideran variantes de la normalidad y no se deben diagnosticar como hipocondría. Las distintas «enfermedades del médico» que padecen los estudiantes de medicina son un buen ejemplo de este tipo.

Por último, siempre se debe recordar que en ocasiones los síntomas menores pueden indicar en realidad una enfermedad grave. El paciente con dolor torácico puede no tener un infarto, pero sí una pleuritis secundaria a un lupus eritematoso sistémico. Se debe valorar cada síntoma por su propia relevancia.

TRATAMIENTO

Si se puede convencer al paciente para que acuda, la psicoterapia de grupo parece reducir el paso por distintos médicos y la invalidez, y

estudios recientes indican que también es útil la terapia cognitiva-conductual individual. En cualquier caso, se debe informar a los médicos del paciente del diagnóstico establecido.

Por desgracia, la mayor parte de los enfermos hipocondríacos se niegan a acudir a la psicoterapia de grupo. En estos casos, el médico de cabecera debe realizar controles regulares al paciente. Si se pide a éste que venga sólo cuando lo necesite en lugar de citarlo de forma regular, la hipocondría suele empeorar. En general, el tratamiento médico tiene que ser muy conservador.

Con frecuencia se prescriben benzodiazepinas, pero su utilidad es dudosa. Un estudio preliminar abierto sugirió que dosis de 60 a 80 mg de fluoxetina pueden reducir la preocupación hipocondríaca.

BIBLIOGRAFÍA

Barsky AJ. Clinical practice. The patient with hypochondriasis. *The New England Journal of Medicine* 2001;345:1395-1399.

Barsky AJ, Cleary PD, Sarnie MK, et al. The course of transient hypochondriasis. *The American Journal of Psychiatry* 1993;150:484-488.

Barsky AJ, Fama JM, Bailey ED, et al. A prospective 4- to 5-year study of DSM-III-R hypochondriasis. *Archives of General Psychiatry* 1998;55:737-744.

Bouman TK, Visser S. Cognitive and behavioral treatment of hypochondriasis. *Psychotherapy and Psychosomatics* 1998;67:214-221.

Clark DM, Salkovskis PM, Hackmann A, et al. Two psychological treatments for hypochondriasis. A randomized controlled trial. *The British Journal of Psychiatry* 1998;173:218-225.

Fallon BA, Liebowitz MR, Salman E, et al. Fluoxetine for hypochondriacal patients without major depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1993;13:438-441.

Noyes R, Kathol RG, Fisher MM, et al. The validity of DSM-III-R hypochondriasis. *Archives of General Psychiatry* 1993;50:961-970.

Noyes R, Holt CS, Happel RL, et al. A family study of hypochondriasis. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1997;185:223-232.

del trastorno obsesivo-compulsivo indican que la dismorfofobia puede ser un trastorno del «espectro obsesivo-compulsivo».

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es normal una mayor preocupación por el propio aspecto durante la adolescencia; sin embargo, ésta pasa con el tiempo o con los cambios en las circunstancias, lo que permite distinguirla de la dismorfofobia.

El trastorno de personalidad narcisista se caracteriza por una preocupación excesiva por mantener un aspecto facial perfecto; sin embargo, este interés en apariencia es sólo una parte de un impulso mucho más generalizado por la perfección, que condiciona casi todos los aspectos de la vida del enfermo. Por el contrario, el paciente con dismorfofobia está satisfecho con ser «sólo normal» en los demás aspectos de su vida.

En los casos en que la preocupación adquiere rango de idea delirante, se puede considerar un diagnóstico de trastorno de ideas delirantes, de subtipo somático. Sin embargo, en este caso la sintomatología no psicótica típica que precede al desarrollo de las ideas delirantes permite el diagnóstico correcto. Los pacientes con dismorfofobia psicótica son idénticos en todos los demás aspectos a los que tienen el mismo síndrome y no deliran, también en respuesta al tratamiento, lo que indica que no deben recibir un diagnóstico de trastorno de ideas delirantes.

Los pacientes transexuales están convencidos de que su sexo es equivocado; sin embargo, en este caso la preocupación surge por la convicción del enfermo de que en realidad es una mujer y de que su pene es un error, o de ser un hombre, que no debería tener mamas.

La anorexia nerviosa se caracteriza por una preocupación excesiva por el tamaño y la forma, que en ocasiones es muy focal: las caderas son grandes o los mofletes demasiado gruesos. Sin embargo, el objetivo del paciente anoréxico no es conseguir un aspecto normal, sino tener éxito en su lucha por estar delgado.

Los pacientes hipocondríacos pueden tener una clara preocupación por sus defectos. Sin embargo, el motivo de la misma no es la falta de atractivo que conllevan éstos, sino que indiquen una enfermedad de base grave.

En el contexto de un episodio depresivo, los enfermos se pueden preocupar o convencer de estar deformes. Sin embargo, esta convicción está relacionada de forma directa con el sentimiento de culpa y pecado, elementos que no forman parte de la dismorfofobia.

Los pacientes esquizofrénicos pueden mostrar todo tipo de preocupaciones por su aspecto; sin embargo, tienden a ser extrañas e infrecuentes y están acompañadas de otros síntomas típicos de esta enfermedad y que no existen en la dismorfofobia.

TRATAMIENTO

Como se pide a los pacientes con este trastorno que consideren que su preocupación es patológica per se, éstos suelen dejar el tratamiento.

La fluoxetina y la clomipramina resultan útiles para reducir la preocupación del enfermo y existen algunos datos preliminares sobre la utilidad de la terapia conductual. Como dato de interés, ambos fármacos tienen utilidad tanto en el subtipo psicótico de dismorfofobia como en el no psicótico.

BIBLIOGRAFÍA

- Hollander E, Allen A, Kwon J, et al. Clomipramine vs. desipramine crossover trial in body dysmorphic disorder: selective efficacy of a serotonin reuptake inhibitor in imagined ugliness. *Archives of General Psychiatry* 1999;56:1033-1039.
- McElroy SL, Phillips KA, Keck PE, et al. Body dysmorphic disorder: does it have a psychotic subtype? *The Journal of Clinical Psychiatry* 1993;54:389-395.
- McKay D. Two-year follow-up of behavioral treatment and maintenance for body dysmorphic disorder. *Behavior Modification* 1999;23:620-629.
- Phillips KA, McElroy SL, Keck PE, et al. Body dysmorphic disorder: 30 cases of imagined ugliness. *The American Journal of Psychiatry* 1993;150:302-308.
- Phillips KA, McElroy SL, Keck PE, et al. A comparison of delusional and nondelusional body dysmorphic disorder in 100 cases. *Psychopharmacology Bulletin* 1994;30:179-186.
- Phillips KA, Brant J, Siniscalchi J, et al. Surgical and nonpsychiatric medical treatment of patients with body dysmorphic disorder. *Psychosomatics* 2001;42:504-510.
- Phillips KA, Albertini RS, Rasmussen SA. A randomized placebo-controlled trial of fluoxetine in body dysmorphic disorder. *Archives of General Psychiatry* 2002;59:381-388.
- Thomas CS, Goldberg DP. Appearance, body image and distress in facial dysmorphism. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1995;92:231-236.

94 **Amnesia disociativa
(DSM-IV-TR #300.12)**

La amnesia disociativa también se denomina «amnesia psicógena» y consiste en una amnesia retrógrada completamente reversible, que se suele asociar a algún tipo de estrés psicológico o emocional. La prevalencia de este cuadro en la actualidad es controvertida, aunque desde una perspectiva tradicional se ha considerado raro. Sin embargo, algunos autores han planteado hace poco que es bastante frecuente.

INICIO

Los pacientes presentan la afección de forma típica en la adolescencia o como adultos jóvenes.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El defecto en la memoria retrógrada de la amnesia disociativa puede ser de cuatro tipos: localizado, continuo, generalizado y sistematizado.

En el tipo localizado, que es con gran diferencia el más frecuente, los pacientes no consiguen recordar los acontecimientos sucedidos en un período determinado de su biografía, cuya duración puede ser de horas, días o incluso mayor. En una variante de este tipo denominada «amnesia selectiva», la incapacidad del paciente de recordar sucesos de este período específico es «parcheada», de forma que puede recordar algunas cosas, pero no otras, quizá las de mayor carga emocional.

En el tipo continuo, los enfermos son incapaces de recordar nada durante un plazo de tiempo que abarca desde el momento presente hasta un punto específico del pasado. Este tipo se parece en muchos aspectos al «localizado», pero la principal diferencia radica en que la amnesia continua se «prolonga» hasta el momento actual.

En el tipo generalizado, los pacientes no recuerdan nada de todo su pasado.

En el sistematizado, cuando los enfermos miran hacia atrás es como si una clase determinada de recuerdos se hubiera borrado de su cabeza de forma sistemática. Por ejemplo, los pacientes pueden ser incapaces de recordar los malos tratos que han padecido durante años o décadas, y aunque sí pueden acordarse de acontecimientos acaecidos antes de que empezaran dichos malos tratos y tras la terminación de los mismos, no conservan recuerdos de ellos.

Algunos pacientes pueden sufrir también despersonalización, depresión, trastornos por conversión o de la personalidad, sobre todo de tipo limítrofe.

CURSO CLÍNICO

La mayor parte de los casos de amnesia son, en ausencia de tratamiento, permanentes.

COMPLICACIONES

La incapacidad de los enfermos de procesar de forma adecuada los acontecimientos traumáticos que rodean al período de amnesia pueden incapacitarle para manejar situaciones similares en un futuro.

ETIOLOGÍA

En general a estos pacientes se les puede hipnotizar con facilidad, y la TEP ha demostrado distintos patrones de activación de la memoria en estos enfermos que en los controles. La mayor parte de los autores hablan de los conceptos de represión o disociación, pero en esencia ambos son sólo descriptivos y no ayudan a aclarar el proceso patológico de base.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El delirium y la demencia se distinguen por la existencia de otras deficiencias cognitivas, como confusión, desorientación y dificultades para el cálculo y el pensamiento abstracto.

La depresión se puede caracterizar por una gran dificultad para la memoria; sin embargo, en estos casos se encuentran también síntomas vegetativos, como fatiga, anhedonia y alteraciones del apetito o el sueño, que no son típicas de la amnesia disociativa.

El trastorno por personalidad múltiple se puede asociar a amnesia, pero en este caso se asume una identidad nueva durante el período amnésico. La fuga disociativa también se puede relacionar en ciertas ocasiones con la asunción de una identidad nueva, pero aunque no sea así, existe cierto grado de confusión sobre la identidad personal, algo que no se produce en la amnesia disociativa.

El tipo localizado de amnesia se debe distinguir de otros trastornos neuropsiquiátricos. Los olvidos alcohólicos se deben sospechar en casos de alcoholismo y la amnesia por conmoción en los pacientes con un traumatismo craneal. La amnesia global transitoria se produce en pacientes ancianos, y durante el propio episodio, los enfermos muestran gran preocupación y preguntan repetidas veces qué les sucede. La amnesia epiléptica pura se debe sospechar cuando

existen antecedentes de crisis típicas, como las de gran mal o las parciales complejas.

El tipo continuo de amnesia se ha de distinguir del síndrome de Korsakoff que puede verse en el alcoholismo o de cualquier trastorno que curse con deficiencia de tiamina.

Los tipos generalizado y sistematizado son únicos y no se pueden confundir con ningún otro proceso.

TRATAMIENTO

No está claro cuál es el tratamiento óptimo de los pacientes con amnesia disociativa. Algunos clínicos recomiendan la hipnosis o el narcoanálisis con amobarbital, mientras que otros prefieren que el paciente inicie una psicoterapia, ya que piensan que puede llegar a recordar lo sucedido; con frecuencia el paciente puede empezar a recordar los sucesos olvidados en un entorno «seguro» a nivel emocional y con apoyo.

BIBLIOGRAFÍA

Izumi SI, Yasueda M, Hihara N, et al. An individual patient comparison of response to a memory training program—psychogenic v organic

amnesia: brief report. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 1998;77:458-462.

Kapur N. Amnesia in relation to fugue states—distinguishing a neurological from a psychogenic basis. *The British Journal of Psychiatry* 1991;159:872-877.

Kopelman MD, Panayiotopoulos CP, Lewis P. Transient epileptic amnesia differentiated from psychogenic “fugue”: neuropsychological, EEG, and PET findings. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1994;57:1002-1004.

Merckelbach H, Dekkers T, Wessel I, et al. Dissociative symptoms and amnesia in Dutch concentration camp survivors. *Comprehensive Psychiatry* 2003;44:65-69.

Pope HG, Hudson JI, Bodkin JA, et al. Questionable validity of “dissociative amnesia” in trauma victims. Evidence from prospective studies. *The British Journal of Psychiatry* 1998;172:210-215.

Sengupta SN, Jena S, Saxena S. Generalized dissociative amnesia. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 1993;27:699-700.

Yasuno F, Nishikawa T, Nakagawa Y, et al. Functional anatomical study of psychogenic amnesia. *Psychiatry Research* 2000;99:43-57.

capacidad de recordar nada personal y no desarrollan una identidad nueva.

El trastorno por personalidad múltiple o trastorno de identidad disociativa se caracteriza por la aparición de identidades nuevas; sin embargo, a diferencia de lo que sucede en la fuga, los enfermos suelen mostrar más de una identidad, y recuerdan la previa aunque se comporten según la nueva. Otros rasgos diferenciales son los rápidos cambios de personalidad y la vida que llevan los enfermos, a menudo caótica y muy trastornada.

Las crisis parciales complejas, aunque suelen aparecer en forma de confusión y un comportamiento sencillo sin sentido, como morderse los labios o pellizcarse la ropa, se pueden manifestar a veces con viajes más o menos intencionados, que pueden llevar al enfermo a conducir una larga distancia y parecerse a una fuga. Sin embargo, en estos enfermos siempre existe cierto grado de confusión y nunca se asume una nueva personalidad. Además, en los antecedentes de los pacientes epilépticos que «vagabundean» se suelen encontrar evidencias de otros tipos de crisis más claras, como las de gran mal.

Los pacientes con ideas delirantes o demencia pueden huir de sus domicilios o del hospital y no recordar lo que ha sucedido; sin embargo, siempre existe en ellos una deficiencia intelectual generalizada o confusión, ausentes en la fuga.

Algunas personas pueden simular síntomas compatibles con una fuga y resultar bastante convincentes, pero en general existe una ganancia secundaria si los demás creen su historia.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes es diferente según se encuentren todavía en fuga o no.

Cuando el episodio de fuga ha remitido ya, se debe identificar el factor de estrés que lo causó y adoptar las medidas necesarias para evitar su reaparición.

Si persiste dicho episodio, se debe tratar de ayudar al enfermo a recuperar sus recuerdos sobre lo que pasó antes de iniciarse éste. La psicoterapia de apoyo y un interrogatorio suave, junto con la hipnosis, han resultado útiles; el narcoanálisis con amobarbital, que estuvo de moda en algún momento, probablemente no es más eficaz que la hipnosis.

BIBLIOGRAFÍA

- Akhtar S, Brenner I. Differential diagnosis of fugue-like states. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1979;40:381-385.
- Coons PM. Psychogenic or dissociative fugue: a clinical investigation of five cases. *Psychological Reports* 1999;84:881-886.
- Macleod AD. Posttraumatic stress disorder, dissociative fugue and a locater beacon. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 1999; 33:102-104.
- Mayeux R, Alexander MP, Benson DF, et al. Poriomania. *Neurology* 1979;29:1616-1619.
- Riether AM, Stoudemire A. Psychogenic fugue states: a review. *Southern Medical Journal* 1988;81:568-571.

dad puede ser capaz de desempeñar un trabajo de forma eficaz y otra no. Es frecuente que cada una tenga su nombre.

En general resulta posible reconocer una personalidad «original» o «primaria», es decir, la que se desarrolló durante la lactancia y los primeros años de la infancia, mucho antes de aparecer la enfermedad. Como se ha comentado antes, con frecuencia esta identidad no sabe nada sobre las alternativas. El paciente puede decir que nota «tiempos perdidos» o períodos de amnesia, que corresponden a los momentos en que otras personalidades son evidentes. Sin embargo, en general una o más de las personalidades alternativas pueden conocer a la original y también pueden hacerlo algunas de las alternativas entre ellas. En estos casos se pueden llegar a producir conflictos entre las distintas identidades, como que una secundaria ponga en discusión lo que está haciendo la original. Por ejemplo, una personalidad secundaria de tipo libertino puede anular la reserva para un retiro religioso de fin de semana. Cuando reaparece la personalidad primaria, que es comedida, religiosa y que estaba deseando ir al retiro, no puede explicar qué ha sucedido con la reserva. Este tipo de incidentes son con frecuencia los que indican al paciente que existe otra personalidad en acción y que tiene un problema grave.

A menudo la vida del enfermo resulta caótica e inestable, lo que refleja la naturaleza maladaptativa de algunas de las personalidades alternativas. En un caso, la personalidad original del padre de un niño era dulce y atenta con el bebé, pero cuando prevalecía una personalidad alternativa, ésta era capaz de introducir fragmentos de cristal en su cuna. En otro ejemplo, un paciente con un matrimonio feliz con su personalidad original se volvía irritable y maltrataba de forma verbal a su mujer cuando prevalecía la alternativa. Cuando este tipo de transformaciones se producen con frecuencia, las relaciones personales y familiares no se mantienen durante mucho tiempo.

CURSO CLÍNICO

El trastorno por personalidad múltiple es crónico y dura toda la vida. Sin embargo, a lo largo de las décadas la frecuencia de los «cambios» tiende a disminuir y una de las estructuras de personalidad acaba siendo la dominante.

COMPLICACIONES

Las complicaciones guardan una relación directa con la frecuencia de los cambios de personalidad y el grado de mala adaptación de las distintas identidades. El matrimonio y el empleo a menudo se resienten y acaban en fracaso.

ETIOLOGÍA

Parece que el trastorno por personalidad múltiple es más frecuente en los familiares de primer grado de enfermos que en la población general, aunque se ignora si esto indica la presencia de factores genéticos o ambientales. Las evidencias sugieren que durante la infancia la mayoría de los pacientes sufrió malos tratos, sobre todo de carácter sexual.

Los enfermos con trastorno de personalidad múltiple son hipnotizados en general con facilidad y algunos autores han sugerido que muchos de los casos, si no todos, son «inducidos» por el médico que los trata.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El trastorno de personalidad límite se puede confundir con el de personalidad múltiple. La vida de los pacientes del primer grupo es

tan caótica e inestable como la de los que tienen trastorno de personalidad múltiple, y no sólo carecen de un sentido estable de la identidad, sino que también actúan «como si» fueran otra persona y en algunos casos se refieren a ellos mismos con otro nombre. De hecho, algunos clínicos creen que la mayor parte de los casos diagnosticados de trastorno por personalidad múltiple padecen en realidad un trastorno primario de personalidad límite.

En la amnesia disociativa no aparece una nueva identidad. En la fuga, el paciente puede asumir una nueva personalidad y tener amnesia sobre los acontecimientos previos a dicha fuga; sin embargo, existen evidentes diferencias con el trastorno por personalidad múltiple. En la fuga, la nueva personalidad se suele desarrollar con lentitud, en días o semanas, lo que contrasta con la súbita aparición de la personalidad completa en el trastorno que se trata en este apartado. Además, en la fuga el paciente huye y empieza a vivir en otro lugar, algo raro en el trastorno de personalidad múltiple. La mayor parte de los enfermos afectados por éste siguen viviendo en el mismo sitio. Por último, en la fuga no se ven los cambios de personalidad habituales en este trastorno.

Los pacientes con crisis parciales complejas prolongadas pueden decir que notan «tiempos perdidos» en algunos casos y en otros comportamientos raros durante las crisis. Sin embargo, estos enfermos no asumen una identidad nueva.

Resulta difícil detectar un fingimiento del trastorno. Algunos individuos han sido capaces de engañar incluso a experimentados observadores, que han diagnosticado de forma incorrecta trastorno de personalidad múltiple. Dada la atención que los medios de comunicación están prestando en la actualidad a este trastorno, se debe descartar cualquier posible ganancia económica o de otro tipo si el paciente recibe un diagnóstico de trastorno de personalidad múltiple.

TRATAMIENTO

La mayor parte de los casos se trata con psicoterapia individual y se han descrito buenos resultados puntuales. El tratamiento mediante psicoterapia de grupo no suele funcionar, ya que las múltiples personalidades resultan muy molestas para la dinámica de grupo. Si se les hospitaliza, estos enfermos tienden a empeorar, de forma que dichas estancias deberían ser breves. La mayor parte de los clínicos consideran a estos pacientes muy difíciles de tratar, por lo que no se recomienda que sean atendidos por médicos con poca experiencia.

Los medicamentos están indicados para los trastornos asociados, como la depresión o la ciclotimia, pero carecen de efecto directo sobre el trastorno en sí mismo.

BIBLIOGRAFÍA

- Fahy TA. The diagnosis of multiple personality disorder. A critical review. *The British Journal of Psychiatry* 1988;153:597-606.
- Lauer J, Black DW, Keen P. Multiple personality disorder and borderline personality disorder. Distinct entities or variations on a common theme? *Annals of Clinical Psychiatry* 1993;5:129-134.
- Merskey H. The manufacture of personalities. The production of multiple personality disorder. *The British Journal of Psychiatry* 1992;160:327-340.
- Piper A. Multiple personality disorder. *The British Journal of Psychiatry* 1994;164:600-612.
- Powell RA, Gee TL. The effects of hypnosis on dissociative identity disorder: a reexamination of the evidence. *Canadian Journal of Psychiatry* 1999;44:914-916.
- Rifkin A, Ghisalbert D, Dimatou S, et al. Dissociative identity disorder in psychiatric inpatients. *The American Journal of Psychiatry* 1998;155:844-845.

La despersonalización puede producirse de forma idiopática, en cuyo caso se habla de «trastorno por despersonalización», o secundaria a otro trastorno, como la depresión, la esquizofrenia o la epilepsia. También se pueden observar en ocasiones episodios de despersonalización en individuos normales, y parece que esta situación puede afectar a entre un tercio y la mitad de todos los estudiantes universitarios.

El trastorno de despersonalización parece raro y puede afectar más a las mujeres que a los varones.

INICIO

Suele comenzar a mediados o finales de la adolescencia, aunque también puede hacerlo en adultos jóvenes. Sin embargo, es muy raro que aparezca en personas de mediana edad o ancianos.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La mayor parte de los casos de despersonalización se inician de forma abrupta. De repente los pacientes se sienten separados de sí mismos. Aunque sigan con la actividad que tenían en ese momento (comer, hablar, trabajar, etc.), es como si ellos estuvieran observando que estas cosas suceden, pero sin participar en ellas, lo mismo que si un autómatas hubiera ocupado el puesto que antes ocupaban ellos mismos. En ocasiones pueden percibir una distorsión o variación del tamaño de su cuerpo o extremidades. Puede parecer que el tiempo se detiene y algunos pacientes refieren una sensación de observar todo desde arriba, como si estuvieran suspendidos o colgados en el aire.

Es frecuente que la despersonalización esté acompañada de una experiencia de desrealización simultánea. En este caso, aunque el paciente percibe con claridad el mundo que lo rodea, de repente parece que la realidad y la vida han sido retiradas del mismo. Los objetos y las personas parecen extraños, muertos, sin vida y sin sustancia.

La experiencia de la despersonalización puede ser origen de una gran ansiedad e inquietud, y muchos pacientes temen «volverse locos». Algunos lo soportan con estoicismo, pero otros empiezan a comportarse de forma desesperada para conseguir generar un cierto sentido de realidad. Pueden elevar la voz, como si el volumen dotara a sus palabras de realismo. Otros, mientras experimentan la irrealdad, pueden tocar con insistencia a las personas o a los objetos en un intento de dar a estas percepciones sin vida un sentido de solidez y sustancia.

CURSO CLÍNICO

La mayor parte de los casos de despersonalización son crónicos, aunque siguen una evolución con altibajos. Algunos son episódicos, y dichos episodios pueden durar entre segundos y días y después resolverse de forma gradual.

COMPLICACIONES

La despersonalización puede alterar la capacidad del paciente de seguir trabajando. Algunos enfermos se resisten a salir de su casa y

buscan la compañía de familiares próximos ante el temor de estar solos cuando sufran un episodio.

ETIOLOGÍA

A los pacientes con un trastorno por despersonalización se les puede hipnotizar con facilidad y muestran una respuesta galvánica de la piel reducida ante las escenas desagradables; además, los estudios preliminares con PET demuestran una activación preferente del lóbulo parietal derecho. Resulta difícil sintetizar estos hallazgos en una teoría coherente y se necesitan más estudios.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La despersonalización, como se ha comentado antes, se suele observar en la vida normal y sobre todo durante situaciones de riesgo, como accidentes de tráfico. También es frecuente en el trastorno de pánico (donde forma parte de los ataques de pánico), en la depresión, en la esquizofrenia, en el trastorno por estrés postraumático y en el de personalidad múltiple. Asimismo, varias drogas pueden inducir estos síntomas, como la quetiapina, la indometacina, el cannabis y el LSD, y en el caso de estas dos últimas, la despersonalización puede adoptar la forma de un «flashback». La hipoglucemia puede ocasionar despersonalización, también posible en una minoría de los traumatismos craneales. Además, la despersonalización puede representar un aura migrañosa o de una crisis de gran mal o parcial compleja y en estos casos, la cefalea o la crisis epiléptica posterior permite el diagnóstico correcto. Resulta más difícil realizar el diagnóstico diferencial cuando la despersonalización es el único síntoma de una crisis parcial simple. En esta situación, son de especial utilidad los antecedentes de otros tipos de crisis más evidentes, como las de gran mal o las complejas parciales. En los casos dudosos se puede realizar un EEG de superficie durante la crisis (con derivaciones temporales anteriores), aunque se debe recordar que con frecuencia es normal. En esas ocasiones se puede efectuar una RM para ver si existe una lesión que pudiera ser la causa de estas convulsiones. En algunos casos de elevada sospecha de crisis, pero con EEG y RM normales, puede estar justificado un intento de «diagnóstico por respuesta terapéutica», administrando un antiepiléptico.

TRATAMIENTO

Se ha descrito la eficacia anecdótica del clonazepam, la fluoxetina y la clomipramina; en un estudio doble ciego se comparó a esta última con la desipramina, pero los resultados no fueron concluyentes. Muchos pacientes reciben también psicoterapia.

BIBLIOGRAFÍA

- Grigsby J, Kaye K. Incidence and correlates of depersonalization following head trauma. *Brain Injury* 1993;7:507-513.
- Hollander E, Liebowitz MR, DeCaria C, et al. Treatment of depersonalization with serotonin reuptake blockers. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1990;10:200-203.

- Lambert MV, Sierra M, Phillips ML, et al. The spectrum of organic depersonalization. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2002;14:141-154.
- Mathew RJ, Wilson MH, Humphreys D, et al. Depersonalization after marijuana smoking. *Biological Psychiatry* 1993;33:431-434.
- Sarkar J, Jones N, Sullivan G. A case of depersonalization-derealization syndrome during treatment with quetiapine. *Journal of Psychopharmacology* 2001;15:209-211.
- Segui J, Marquez M, Garcia L, et al. Depersonalization in panic disorder: a clinical study. *Comprehensive Psychiatry* 2000;41:172-178.
- Simeon D, Gross S, Guralnik O, et al. Feeling unreal: 30 cases of DSM-III-R depersonalization disorder. *The American Journal of Psychiatry* 1997;154:1107-1113.
- Simeon D, Stein DJ, Hollander E. Treatment of depersonalization disorder with clomipramine. *Biological Psychiatry* 1998;44:302-303.
- Simeon D, Guralnik O, Hazlett EA, et al. Feeling unreal: a PET study of depersonalization disorder. *The American Journal of Psychiatry* 2000;157:1782-1788.

98 Disminución de la libido (incluye: trastorno por deseo sexual hipoactivo, DSM-IV-TR #302.71, y trastorno por deseo sexual hipoactivo masculino y femenino secundario a un proceso médico general, DSM-IV-TR #625.8, 608.89)

La disminución de la libido puede ser «primaria» y deberse a causas psicológicas, en cuyo caso se denomina «trastorno por deseo sexual hipoactivo», pero también puede ser secundaria a una gran cantidad de causas, y entonces se habla de «trastorno por deseo sexual hipoactivo secundario a un proceso médico general».

La prevalencia a lo largo de la vida de esta afección se estima en un 15% en varones y en un 30% en mujeres.

INICIO

La disminución de la libido puede aparecer en cualquier momento desde la adolescencia hasta la vejez.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Aunque existen excepciones, la libido tiende a disminuir de forma gradual con la edad, algo que se debe tener en cuenta a la hora de valorar a un paciente. Por ejemplo, un grado de libido normal para un anciano puede ser escaso para un adolescente.

La falta de interés del enfermo puede referirla él mismo o su pareja. En general, se reduce la frecuencia de los coitos, aunque no siempre, ya que algunas personas siguen adelante para satisfacer a su pareja.

CURSO CLÍNICO

La evolución es muy variable y depende en gran parte de la etiología.

COMPLICACIONES

La pareja del enfermo se puede sentir a disgusto y suelen aparecer conflictos en la pareja, si no existían ya.

ETIOLOGÍA

La forma primaria de disminución de la libido o trastorno por deseo sexual hipoactivo puede aparecer tras un trauma sexual o un

conflicto en la relación, o cuando se produce una frecuencia disminuida de actividad sexual, por ejemplo, en relación con otro tipo de disfunción, como la disfunción eréctil o la eyaculación precoz. También se observa que tanto los varones como las mujeres con una reducción de los niveles de testosterona muestran una menor libido.

Entre las causas «secundarias» de esta alteración se incluyen la depresión, la esquizofrenia y el síndrome de personalidad interictal, las lesiones orbitofrontales o hipotálamicas, la insuficiencia hepática, el alcoholismo, el consumo de la mayoría de los antipsicóticos y antidepresivos (salvo la nefazodona, la mirtazapina y el bupropión), varios antihipertensivos, el uso de inhibidores de la anhidrasa carbónica y de esteroides anabolizantes y una serie de trastornos endocrinológicos, sobre todo el hipotiroidismo, la deficiencia de testosterona, la hiperprolactinemia y la menopausia.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Una disminución de la actividad sexual no indica per se una menor libido. Algunos pacientes pueden tener fantasías sexuales muy activas, pero no las ponen en práctica por alguna razón.

TRATAMIENTO

El trastorno por deseo sexual hipoactivo, es decir, la disminución de la libido primaria, se puede tratar mediante psicoterapia individual o de pareja, que con frecuencia emplea técnicas sexuales específicas. Un estudio preliminar sobre mujeres indicó que algunas pacientes pueden mejorar con bupropión, con independencia de que tengan depresión o no.

En la disminución secundaria de la libido se ha de buscar la causa de base y tratarla. En concreto, si hay deficiencia de testosterona se debe administrar esta sustancia y en los casos de hiperprolactinemia, se puede recuperar la libido si se realiza un tratamiento con bromocriptina. Las pacientes con menopausia se pueden beneficiar del tratamiento hormonal sustitutorio, y parece que en este sentido la tibolona es muy eficaz.

BIBLIOGRAFÍA

- Davis SR. The effects of tibolone on mood and libido. *Menopause* 2002;9:162-170.
- Guay AT, Jacobson J. Decreased free testosterone and dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-S) levels in women with decreased libido. *Journal of Sex & Marital Therapy* 2002;28(Suppl 1):129-142.
- Schiavi RC, Schreiner-Engel P, White D, et al. Pituitary-gonadal function during sleep in men with hypoactive sexual desire and in normal controls. *Psychosomatic Medicine* 1988;50:304-318.
- Segraves RT, Croft H, Kavoussi R, et al. Bupropion sustained release (SR) for the treatment of hypoactive sexual desire disorder (HSDD) in nondepressed women. *Journal of Sex & Marital Therapy* 2001;27:303-316.
- Wallace TR, Fraunfelder FT, Petursson GJ, et al. Decreased libido—a side effect of carbonic anhydrase inhibitor. *Annals of Ophthalmology* 1979;11:1563-1566.
- Warnock JJ. Female hypoactive sexual desire disorder: epidemiology, diagnosis and treatment. *CNS Drugs* 2002;16:745-753.
- Weizman A, Weizman R, Hart J, et al. The correlation of increased serum prolactin levels with decreased sexual desire and activity in elderly men. *Journal of the American Geriatrics Society* 1983;312:485-488.

Disfunción eréctil (trastorno de la función eréctil masculina, DSM-IV-TR #302.72; trastorno de la función eréctil masculina secundario a un proceso médico general, DSM-IV-TR #607.84)

Los varones con disfunción eréctil no pueden conseguir una erección de la suficiente rigidez o duración como para completar el coito. Este proceso puede ser secundario a problemas emocionales, en cuyo caso se denomina disfunción eréctil «primaria» y también «trastorno de la función eréctil masculina», pero también puede producirse como consecuencia de un gran número de afecciones, por ejemplo, la diabetes mellitus. La prevalencia de la disfunción eréctil aumenta con la edad, oscilando entre el 7 y el 9% en varones jóvenes y entre el 25 y el 50% en los mayores de 55 años.

En un pasado no muy lejano, la incapacidad de conseguir o mantener una erección se denominaba impotencia, pero este término se está sustituyendo con rapidez por el de «disfunción eréctil», en gran parte porque éste no se asocia al estigma que produce el primero y resulta más aceptable tanto para los médicos como para los pacientes.

Entre los elementos neurales que influyen sobre la erección destacan el sistema límbico, las vías parasimpáticas descendentes por la médula hasta el nivel del sacro y las vías eferentes parasimpáticas sacras, que al final circulan por los nervios erectores hasta el pene. Este complejo sistema depende a su vez de unos niveles adecuados de testosterona circulante. La erección en sí misma se basa en la normalidad anatómica del pene, en una irrigación apropiada y en la tumefacción dependiente del sistema parasimpático de los cuerpos cavernosos y del cuerpo esponjoso.

Los porcentajes relativos de disfunción eréctil primaria y secundaria cambian con la edad; en los jóvenes, un 80% de los casos son primarios, mientras que en los pacientes de edad avanzada, un 50% son primarios y el otro 50% secundarios a otra enfermedad.

INICIO

La disfunción eréctil puede aparecer a cualquier edad, desde la adolescencia hasta la ancianidad. En general, la primaria suele tener un comienzo relativamente agudo, mientras que la secundaria se desarrolla de manera insidiosa.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La disfunción eréctil, ya sea parcial o completa, es una situación que provoca ansiedad y para algunos hombres resulta devastadora a nivel emocional. Algunos antecedentes permiten distinguir el trastorno primario del secundario. La disfunción primaria suele ser selectiva, de forma que tal vez sólo se produce con una pareja determinada, o transitoria, de modo que la capacidad de tener una erección varía con el tiempo. La secundaria tiende a ser persistente y los pacientes refieren que no consiguen erecciones con independencia de la pareja o del tipo de actividad sexual que realicen. Se debe preguntar al paciente con este problema si ha tenido alguna vez una erección adecuada desde que apareció el trastorno, prestando especial

atención a la masturbación, los «sueños húmedos» o las erecciones matutinas.

Cuando resulte difícil distinguir la disfunción eréctil primaria de la secundaria, puede resultar útil medir la tumescencia y la rigidez nocturnas del pene en un laboratorio de sueño. La mayoría de los varones con una disfunción eréctil primaria tienen erecciones normales durante el sueño REM, mientras que los que sufren una secundaria no, aunque existen excepciones. Así, por ejemplo, los varones con una depresión mayor pueden no mostrar una tumescencia nocturna del pene, mientras que los que tienen disfunción eréctil por una hiperprolactinemia pueden presentarla.

CURSO CLÍNICO

La evolución natural de la disfunción eréctil primaria suele ser variable en función del modo de aparición. Los casos de inicio agudo tras un factor precipitante específico tienden a recuperarse de forma espontánea. Por el contrario, los casos insidiosos y sin una causa identificable suelen evolucionar a la cronicidad, sobre todo cuando al parecer ha existido impotencia desde la pubertad.

La evolución de las formas secundarias viene determinada por la causa de base.

COMPLICACIONES

Cuando un varón soltero sufre una disfunción eréctil, es posible que evite las relaciones que podrían convertirse en sexuales. Los que tienen una pareja estable o están casados pueden acabar perdiendo su relación.

ETIOLOGÍA

La disfunción eréctil primaria suele producirse cuando el varón se encuentra ansioso, quizá por el temor a no «dar la talla», o cuando se siente culpable. Si están enfadados con su pareja, la mayoría de los varones no pueden conseguir o mantener una erección. Sean cuales sean las circunstancias que generan la disfunción eréctil, el varón se enfrenta al peligro de un círculo vicioso, ya que por el temor a que se repita, puede ponerse tan nervioso que la disfunción se produzca otra vez.

Las causas de disfunción eréctil secundaria se pueden clasificar en varios grupos: cerebrales, medulares, nerviosas periféricas, vasculares, endocrinológicas, causadas por una enfermedad local del pene, inducidas por fármacos u otras.

Las lesiones cerebrales, sobre todo las que afectan a los lóbulos temporales o al sistema límbico, pueden producir disfunción eréctil y con frecuencia también reducen la libido. Entre ellas destacan la esclerosis múltiple, los tumores, los infartos y la neurosífilis. Algunos cuadros parkinsonianos, como la enfermedad de Parkinson o la

atrofia de múltiples sistemas, también pueden ser origen de esta disfunción.

Las lesiones medulares pueden causar disfunción eréctil, aunque en general no reducen la libido. Entre ellas se encuentran la esclerosis lateral amiotrófica, la tabes dorsal, la espina bífida o la degeneración combinada subaguda que se observa en la deficiencia de vitamina B₁₂. Las placas de esclerosis múltiple o los tumores del cono medular pueden originar también disfunción eréctil, igual que las lesiones de la cola de caballo. Los procesos que provocan paraplejía, como los tumores, los infartos o la mielitis transversal, pueden asociarse o no a disfunción eréctil, según su nivel. Por ejemplo, si la lesión es torácica, el paciente podrá tener erecciones «reflejas» sin sensaciones de placer.

Es posible que la polineuropatía autonómica periférica que se produce en la amiloidosis o el alcoholismo provoque disfunción eréctil, conservando en general la libido. La polineuropatía diabética es una causa frecuente, aunque en estos casos de diabetes el motivo puede ser más vascular. El herpes genital se puede asociar a disfunción eréctil, posiblemente por la infección de los nervios erectores. También diversas intervenciones quirúrgicas pueden producirla por una lesión nerviosa, como la cistectomía radical, la resección abdominoperineal de colon y la prostatectomía radical. La prostatectomía transuretral, por otra parte, no suele ser causa de este problema.

La arteriosclerosis de vasos grandes o pequeños puede causar una disfunción eréctil, pero no suele reducir la libido. El síndrome de Leriche es un ejemplo de arteriosclerosis de vasos grandes que afecta de forma selectiva a los vasos aortoiliacos y que cursa con disfunción eréctil y claudicación de las nalgas, los muslos y en ocasiones las pantorrillas. La diabetes puede producir lesiones arteriolares y disfunción eréctil, que se suele asociar a una polineuropatía diabética autonómica. La radioterapia es otra causa posible, porque determina daños vasculares. En los pacientes con lesiones vasculares precoces se puede observar un fenómeno de «robo». Cuando el paciente está en reposo, puede tener erecciones normales, pero al aumentar el flujo a las extremidades inferiores durante el balanceo pélvico, la presión de perfusión del pene se puede reducir por debajo de un nivel crítico y se pierde la erección. Por último, tanto la drepanocitosis como la hipertrigliceridemia graves pueden reducir el flujo de los vasos pequeños y ser causa de este problema.

La deficiencia de testosterona suele provocar tanto disfunción eréctil como reducción de la libido, y puede ser secundaria a trastornos en el hipotálamo, la hipófisis o los testículos. Entre las lesiones hipotalámicas se incluyen varios tumores o infiltrados granulomatosos. La secreción de gonadotropinas en la hipófisis puede reducirse por la presencia de tumores hipofisarios, incluidos los prolactinomas. Cuando los tumores alteran la función endocrina de la hipófisis, primero suele reducirse la secreción de gonadotropinas y después la de hormona del crecimiento, tirotropina y ACTH. La hemocromatosis puede producir un depósito selectivo de hierro a nivel de las células secretoras de gonadotropinas. Un exceso de esteroides, ya sea a causa de un síndrome de Cushing o por la administración de dosis altas de corticoides exógenos, también puede inhibir la liberación de gonadotropinas. La insuficiencia testicular en sí misma puede deberse a una orquiectomía (realizada p. ej., en un caso de carcinoma de próstata), a una orquitis por parotiditis, al síndrome de Klinefelter, a la malnutrición, a la distrofia miotónica, a una intoxicación por plomo y a varias enfermedades crónicas debilitantes, como la cirrosis hepática, la insuficiencia renal, la respiratoria o los tumores diseminados. También se produce disfunción eréctil en casos de hipotiroidismo y, con menos frecuencia, de hipertiroidismo.

Las afecciones peneanas locales, como la enfermedad de Peyronie, pueden causar asimismo disfunción eréctil, que también puede aparecer como secuela del priapismo.

Un gran número de fármacos tiene la posibilidad de producir este cuadro en un pequeño porcentaje de pacientes. Entre ellos destacan algunos antihipertensivos, como el propranolol, la clonidina, la reserpina, la metildopa, la guanetidina, la hidralacina y la fentolamina; determinados diuréticos, como la hidroclorotiazida; los antipsicóticos; los antidepresivos tricíclicos (sobre todo la clomipramina); los inhibidores de la monoaminooxidasa; los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; el litio; varias drogas, por ejemplo los opioides, los estimulantes, el cannabis y el alcohol; la digoxina; la cimetidina; las estatinas y los fibratos; y diversos antineoplásicos.

Otras causas son la esquizofrenia, la depresión y la apnea obstructiva del sueño.

Un mismo paciente puede presentar causas primarias y secundarias de disfunción eréctil. Así, por ejemplo, un enfermo con disfunción secundaria al uso de antihipertensivos puede desarrollar tal ansiedad ante su siguiente intento de relación que sea incapaz de mantener una erección, aunque ya haya dejado el fármaco. Otro caso sería el de un paciente diabético, que puede mantener sus erecciones a pesar de una ansiedad leve, pero que cuando sufre ya un cierto grado de obstrucción del flujo sanguíneo peneano por la vasculopatía diabética, no lo consigue si tiene el menor grado de ansiedad.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Si la anamnesis es fiable, no debería haber dificultades para diagnosticar una disfunción eréctil per se. Sin embargo, sí puede haberlas cuando los pacientes confunden este cuadro con una pérdida de la libido o con problemas de eyaculación prematura, retrógrada o retrasada. Por eso, es esencial una entrevista detenida y específica.

TRATAMIENTO

La disfunción eréctil primaria se puede tratar con psicoterapia. En algunos casos la mera tranquilización es curativa, sobre todo en los pacientes que tenían antes una función sexual normal y cuya disfunción apareció de forma aguda y tiene relación con un factor precipitante psicosocial claro. Cuando esta confianza no resulta suficiente, se puede emplear la terapia sexual, con una técnica de «foco en la sensación» y, en los casos en que existen problemas en la relación, puede estar indicada la terapia de pareja. Si la psicoterapia no es eficaz o no se puede aplicar, está indicado el uso de sildenafil, que resulta útil en las formas primarias y secundarias de este trastorno. Existen algunos datos a favor de la utilidad de la yohimbina en la disfunción eréctil primaria, como se comentará más adelante.

En la disfunción eréctil secundaria se debe tratar la enfermedad de base cuando se pueda. Hay que destacar algunos aspectos. En la disfunción de origen vascular, la revascularización sólo resulta beneficiosa en pacientes con enfermedad de vasos grandes. En la deficiencia de testosterona, no se suelen administrar compuestos orales de esta hormona por el riesgo de hepatotoxicidad, sino preparados transdérmicos o inyecciones de enantato o propionato de testosterona. Este tratamiento está relativamente contraindicado en enfermos con hipertrofia prostática y de forma absoluta en los pacientes con un cáncer de próstata. En la hiperprolactinemia puede fracasar el tratamiento con testosterona y tener utilidad la bromocriptina. Cuando la disfunción eréctil se deba a un antidepresivo, se debe considerar un cambio por otro que produzca en menor medida esta complicación, como el bupropión, la nefazodona, la trazodona o la mirtazapina. Si el responsable es un antihipertensivo, se puede plantear el uso de un inhibidor de la ECA o de un bloqueante de los canales

del calcio, ya que se asocian menos a disfunción eréctil que otros.

Existen varias alternativas farmacológicas, y entre ellas la primera opción es el sildenafil, un inhibidor de la fosfodiesterasa-5. Siempre que no exista una limitación grave de la irrigación del pene, el sildenafil resulta eficaz en las formas primarias de este proceso y en casi todas las secundarias. Entre las contraindicaciones se incluyen la coadministración de nitratos, la existencia de una insuficiencia vegetativa significativa (como en la atrofia de múltiples sistemas) y cualquier trastorno, como la drepanocitosis, que predisponga a sufrir priapismo. Hay otros dos inhibidores de la fosfodiesterasa, el tadalafil y el vardenafil, que estarán pronto disponibles, pero no se sabe si serán comparables con el sildenafil. En el caso de los pacientes que toleran a este último pero con pocos beneficios, se puede plantear un tratamiento combinado con sildenafil a demanda y una dosis diaria de doxazosina; si se utiliza este compuesto, se debe empezar con una dosis baja de 1 mg, para incrementarla de forma gradual hasta alcanzar la dosis media de 4 mg. El objetivo de este incremento gradual es evitar la hipotensión sintomática. Los pacientes que no toleran el sildenafil o que no se benefician del mismo después de 8 pruebas o más pueden probar con apomorfina o alprostadil. La apomorfina sublingual (todavía no comercializada en EE.UU.) suele resultar útil administrada en dosis a demanda de 2 a 4 mg, aunque es posible que cause molestas náuseas. El alprostadil se puede aplicar mediante inyección intracavernosa, con un minisupositorio intrauretral o como una crema sobre el glande, aunque la mayor parte de los pacientes prefieren la inyección.

Entre otras opciones no farmacológicas se incluyen los dispositivos constrictores de vacío y las prótesis rígidas o semirrígidas.

BIBLIOGRAFÍA

- De Rose AF, Giglio M, Traverso P, et al. Combined oral therapy with sildenafil and doxazosin for the treatment of non-organic erectile dysfunction refractory to sildenafil monotherapy. *International Journal of Impotence Research* 2002;14:50-53.
- Dula E, Bukofzer S, Perdok R, et al. Double-blind, crossover comparison of 3 mg apomorphine SL with placebo and with 4 mg apomorphine SL in male erectile dysfunction. *European Urology* 2001;39:558-563.
- Eardley I, Morgan R, Dinsmore W, et al. Efficacy and safety of sildenafil citrate in the treatment of men with mild to moderate erectile dysfunction. *The British Journal of Psychiatry* 2001;78:325-330.
- Fink HA, MacDonald R, Rutks IR, et al. Sildenafil for male erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Internal Medicine* 2002;162:1349-1360.
- Gresser U, Gleiter CH. Erectile dysfunction: comparison of efficacy and side effects of the PDE-5 inhibitors sildenafil, vardenafil and tadalafil—review of the literature. *European Journal of Medical Research* 2002;7:435-446.
- Hussain IF, Brady CM, Swinn MJ, et al. Treatment of erectile dysfunction with sildenafil citrate (Viagra) in parkinsonism due to Parkinson's disease or multiple system atrophy with observations on orthostatic hypotension. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2001;71:371-374.
- Levine LA, Dimitriou RJ. Vacuum constriction and external erection devices in erectile dysfunction. *The Urologic Clinics of North America* 2001;28:335-341.
- Nurnberg HG, Gelenberg A, Hargreave TB, et al. Efficacy of sildenafil citrate for the treatment of erectile dysfunction in men taking serotonin reuptake inhibitors. *The American Journal of Psychiatry* 2001;158:1926-1928.
- Shabsigh R, Anastasiadis AG. Erectile dysfunction. *Annual Review of Medicine* 2003;54:153-168.

La anorgasmia secundaria se puede deber a varios fármacos, como los antihipertensivos, los antipsicóticos y la mayor parte de los antidepresivos. En el caso de estos últimos, parece que los que con más probabilidades causan este problema son los que tienen un efecto serotoninérgico más intenso, como los ISRS o la clomipramina. Otros motivos de anorgasmia secundaria son las lesiones vaginales o del clítoris y algunos casos de daños medulares; también se han descrito ejemplos de mujeres con cataplejía que no se permiten llegar al orgasmo ante el temor de sufrir un ataque de su enfermedad.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La incapacidad de conseguir un orgasmo durante el coito no se considera anorgasmia cuando los preliminares no son adecuados o el varón sufre una disfunción eréctil o eyaculación precoz.

TRATAMIENTO

En los casos de anorgasmia primaria a menudo está indicada la terapia individual y de pareja; además, cuando el trastorno dura toda la vida, suele ser útil la masturbación dirigida. Un estudio simple ciego preliminar demostró la utilidad de dosis de 150 a 300 mg de bupropión; además, se han descrito casos anecdóticos de mejora del potencial orgásmico con trazodona.

En los casos secundarios debe tratarse el proceso de base. En la anorgasmia inducida por antidepresivos puede emplearse bupropión, mirtazapina o nefazodona, ya que todos por lo general carecen de efectos secundarios sexuales.

BIBLIOGRAFÍA

- Modell JG, May RS, Katholi CR. Effect of bupropion-SR on orgasmic dysfunction in nondepressed subjects: a pilot study. *Journal of Sex & Marital Therapy* 2000;26:231-240.
- Monteiro WO, Noshirvani HF, Marks IM, et al. Anorgasmia from clomipramine in obsessive-compulsive disorder. A controlled trial. *The British Journal of Psychiatry* 1987;151:107-112.
- Riley AJ, Riley EJ. A controlled study to evaluate directed masturbation in the management of primary orgasmic failure in women. *The British Journal of Psychiatry* 1978;133:404-409.
- Roy A. Anorgasmia and cataplexy. *Archives of Sexual Behavior* 1977;6:437-439.
- Segraves RT. Antidepressant-induced orgasm disorder. *Journal of Sex & Marital Therapy* 1995;21:192-201.
- Sipski ML, Alexander CJ, Rosen RC. Orgasm in women with spinal cord injuries: a laboratory-based assessment. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 1995;76:1097-1112.
- Sovner R. Anorgasmia associated with imipramine but not desipramine. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1983;44:345-346.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En la eyaculación retrógrada, aunque ésta no se observa, se producen el orgasmo y la detumescencia.

TRATAMIENTO

La terapia sexual suele resultar útil en las formas primarias del trastorno. En las secundarias se debe tratar la enfermedad de base; cuando la causa son los antidepresivos, una opción es cambiar a bupropión, mirtazapina o nefazodona, todos ellos libres en general de efectos secundarios en la esfera sexual.

BIBLIOGRAFÍA

- Raja M. Risperidone-induced absence of ejaculation. *International Clinical Psychopharmacology* 1999;14:317-319.
- Segraves RT. Effects of psychotropic drugs on human erection and ejaculation. *Archives of General Psychiatry* 1989;46:275-284.
- Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwiderman AH, et al. Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1998;18:274-281.
- Waldinger MD, Zwiderman AH, Olivier B. Antidepressants and ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled, fixed-dose study with paroxetine, sertraline, and nefazodone. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2001;21:293-297.
- Waldinger MD, Zwiderman AH, Olivier B. SSRIs and ejaculation: a double-blind, randomized, fixed-dose study with paroxetine and citalopram. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2001;21:556-560.

BIBLIOGRAFÍA

- Abul-Hamid IA, Naggar EA, El Gilany AH. Assessment of as needed use of pharmacotherapy and the pause-squeeze technique in premature ejaculation. *International Journal of Impotence Research* 2001;13:41-45.
- Berkovitch M, Keresteci AG, Koren G. Efficacy of prilocaine-lidocaine cream in the treatment of premature ejaculation. *The Journal of Urology* 1995;154:1360-1361.
- Kim SC, Seo KK. Efficacy and safety of fluoxetine, sertraline and clomipramine in patients with premature ejaculation: a double-blind, placebo controlled study. *The Journal of Urology* 1998;159:425-427.
- Screponi E, Carosa E, Di Stasi SM, et al. Prevalence of chronic prostatitis in men with premature ejaculation. *Urology* 2001;58:198-202.
- Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, et al. Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine and sertaline. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1998;18:274-281.
- Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B. Antidepressants and ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled, fixed-dose study with paroxetine, sertaline and nefazodone. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2001;21:293-297.
- Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B. SSRIs and ejaculation: a double-blind, randomized, fixed-dose study with paroxetine and citalopram. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2001;21:556-560.

105 Vaginismo (DSM-IV-TR #306.51)

En el vaginismo la mujer experimenta de forma persistente un espasmo incontrolable en el tercio externo de la vagina que dificulta o imposibilita la penetración. Los casos graves de vaginismo no son frecuentes y afectan a menos del 10% de las mujeres, pero los grados leves pueden ser mucho más habituales.

INICIO

El vaginismo puede aparecer en cualquier momento, desde la adolescencia hasta la ancianidad.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A pesar de que la paciente desea mantener relaciones coitales e incluso puede conseguir un grado normal de excitación y lubricación, la vagina se contrae de tal forma que impide la penetración o la hace incómoda o difícil.

El vaginismo se puede percibir a la exploración ginecológica, ya que los espasmos adquieren tal intensidad que en ocasiones no se puede introducir el espéculo ni el dedo del ginecólogo.

CURSO CLÍNICO

Parece frecuente una evolución crónica, aunque la gravedad oscila con el tiempo.

COMPLICACIONES

Se pueden llegar a tener graves problemas de relación, ya que la fertilización puede ser imposible y la pareja no tener hijos.

ETIOLOGÍA

Se dice que el vaginismo es primario cuando aparece por un sentimiento de culpa o ansiedad, que se relaciona de forma típica con an-

tecedentes de una violación sufrida o presenciada por la paciente. También puede ser secundario a procesos médicos generales, como la dispareunia, en la que episodios repetidos de dolor coital hacen que la paciente tenga ansiedad ante futuras relaciones.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las cicatrices o la atresia vaginal son evidentes a la exploración pélvica.

TRATAMIENTO

Si la paciente refiere antecedentes de dispareunia, este trastorno se debe tratar primero. En general se obtienen buenos resultados con la terapia de pareja, que se puede acompañar de la utilización en la consulta o en el propio domicilio de dilatadores de calibre cada vez mayor.

BIBLIOGRAFÍA

- de Kruiff ME, ter Kuile MM, Weijnenborg PT, et al. Vaginismus and dyspareunia: is there a difference in clinical presentation? *Psychosomatic Obstetrics and Gynecology* 2000;21:149-155.
- O'Sullivan K. Observations on vaginismus in Irish women. *Archives of General Psychiatry* 1979;36:824-826.
- Schnyder U, Schneider-Luthi C, Ballinari P, et al. Therapy for vaginismus: in vivo versus in vitro desensitization. *Canadian Journal of Psychiatry* 1998;43:941-944.
- Silverstein JL. Origins of psychogenic vaginismus. *Psychotherapy and Psychosomatics* 1989;52:197-204.
- van der Velde J, Everaard W. The relationship between involuntary pelvic floor muscle activity, muscle awareness and experienced threat in women with and without vaginismus. *Behaviour Research and Therapy* 2001;39:395-408.

COMPLICACIONES

Según la intensidad del dolor, algunos varones pueden llegar a evitar las relaciones sexuales, con los consiguientes problemas de pareja.

ETIOLOGÍA

La dispareunia masculina secundaria se puede deber a una infección herpética o a un exantema de otro tipo, a uretritis, prostatitis, cuerdas ventrales o enfermedad de Peyronie. También se puede producir una eyaculación dolorosa como secuela del tratamiento con IMAO, antidepresivos tricíclicos, ISRS, venlafaxina y algunos antipsicóticos.

En los casos poco frecuentes de dispareunia masculina primaria, el dolor suele aparecer después de la eyaculación y se asocia a un espasmo involuntario de los músculos del periné; estos pacientes suelen albergar sentimientos de vergüenza o culpa sobre el placer sexual.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Si la anamnesis es precisa, se plantearán pocas dudas diagnósticas.

TRATAMIENTO

El tratamiento se dirige a la enfermedad de base. En los casos primarios, la psicoterapia individual es la opción que suele ofrecerse, aunque no se han realizado estudios controlados sobre sus resultados. En los casos secundarios a antidepresivos, se ha descrito mejoría en ocasiones mediante el tratamiento con el antagonista alfa-1 tamsulosina.

BIBLIOGRAFÍA

- Aizenberg D, Zenishlany Z, Hermesh H, et al. Painful ejaculation associated with antidepressants in four patients. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1991;52:461-463.
- Berger SH. Trifluoperazine and haloperidol—sources of ejaculatory pain? *The American Journal of Psychiatry* 1979;136:350.
- De Leo D, Magni G. Sexual side effects of antidepressant drugs. *Psychosomatics* 1983;24:1076-1082.
- Demyttenaere K, Huygens R. Painful ejaculation and urinary hesitancy in association with antidepressant therapy: relief with tamsulosin. *European Neuropsychopharmacology* 2002;12:337-341.
- Kaplan HS. Post-ejaculatory pain syndrome. *Journal of Sex & Marital Therapy* 1993;19:91-103.

INICIO

En la mayor parte de los pacientes, el comportamiento parafilico empieza durante la adolescencia o antes, sobre todo en los casos de voyeurismo, exhibicionismo, contactos sin consentimiento, fetichismo o travestismo fetichista. En estos dos últimos cuadros el origen se encuentra con frecuencia en la infancia. Los pacientes sádicos o masoquistas sexuales suelen experimentar sus fantasías características en la infancia, pero estos comportamientos no se establecen de forma firme hasta que son adultos.

La paidofilia (o pedofilia) puede ser la excepción a este inicio precoz de las parafilias. Aunque algunos casos se inician en la adolescencia, la mayor parte empieza en la cuarta década de la vida y se han descrito inicios hasta en la sexta. Aunque los enfermos que comienzan a edades más avanzadas pueden negar haber sentido atracción sexual por los niños antes de los 30 años de edad, estas declaraciones del propio enfermo pueden no ser fiables, dada la actitud de la sociedad ante dichas inclinaciones.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

En el voyeurismo o escotofilia el paciente obtiene placer al observar a distancia a las mujeres cuando se visten o desnudan, o también mientras mantienen juegos o relaciones sexuales. El voyeur se puede masturbar al mirar o esperar a volver a su casa para hacerlo mientras recuerda la escena. Los voyeurs con frecuencia son capaces de mantener relaciones normales, pero encuentran esta actividad mucho menos estimulante que la de observación, por lo que sus parejas se sienten a menudo abandonadas.

El exhibicionista suele mostrar gran cuidado cuando se prepara para exponerse; la víctima debe ser atractiva, no sospechar nada y no ser conocida por el enfermo. El lugar debe permitir una escapada rápida, de forma que los sitios favoritos son los parques poco frecuentados o los lugares públicos desiertos. Con frecuencia, antes de mostrar sus genitales, el paciente siente una gran excitación al pensar cómo reaccionará su víctima. A menudo se masturbará durante la exposición o esperará a regresar a su casa para hacerlo. Estos pacientes no suelen ocultar su identidad, a pesar del temor a posibles consecuencias legales. Es raro que se pongan una máscara y cuando emplean un vehículo, nunca esconden las matrículas. Igual que los voyeurs, estos enfermos son capaces de mantener relaciones sexuales normales, aunque pueden descuidar a sus parejas habituales porque se sienten impulsados muchas veces a buscar víctimas desprevénidas.

El frotador suele buscar en la aglomeración de un autobús o de una estación de metro hasta encontrar a una mujer atractiva, en general vestida con ropa ajustada. Entonces se abre paso entre la gente hasta pegarse a ella dentro del vehículo atestado y tratará de frotar sus manos o su pene erecto contra sus nalgas o sus piernas hasta eyacular, mientras imagina que está teniendo relaciones con ella. Pueden pasar algunos momentos hasta que la víctima se dé cuenta de lo que sucede y trate de detenerle.

El fetichista elige una serie de objetos como fetiches. Los zapatos, la lencería, una horquilla o incluso una mano o un pie amputados pueden causarle excitación. Es posible que perciba un placer muy especial al robar el fetiche. Le sirve con ver el objeto para masturbarse, aunque a veces el paciente desea tocarlo con el pene mientras lo hace. Algunos fetichistas insisten a su pareja para que se ponga su fetiche durante el coito. La relevancia de dicho fetiche queda claramente de manifiesto cuando se observa que estos pacientes pueden no tener una erección salvo que su pareja lleve los zapatos, la lencería o el fetiche que sea.

El travestido fetichista, aunque se considera a sí mismo un varón heterosexual, no es capaz de conseguir una erección mantenida a no ser que se vista total o parcialmente con ropas femeninas. La mayo-

ría de estos enfermos tienen una buena dotación de lencería o vestidos y pueden insistir en llevar al menos una prenda femenina durante la relación, algo a lo que en ocasiones pueden acceder sus novias o mujeres. En otras ocasiones, el travestido fetichista se viste de mujer sólo para masturbarse. Sin embargo, a pesar de estas fantasías, los pacientes no se consideran homosexuales y sienten atracción por las mujeres. También muestran a menudo tendencia al masoquismo sexual.

El sádico y el masoquista sexuales se parecen en que una relación sexual normal les deja fríos. Para conseguir excitarse, necesitan de la fantasía o de la ejecución real del sufrimiento, la humillación o el dolor. De hecho, la mayoría de los sádicos sexuales adoptará alguna vez un comportamiento masoquista, y una minoría sustancial de los masoquistas puede tener en ocasiones una conducta sádica.

El sádico sexual obtiene su placer de una serie de actos sádicos; sus parejas pueden ser golpeadas, atadas, forzadas a llevar pañales, encerradas o incluso torturadas, y en ocasiones el paciente orina o defeca encima de ellas. Pueden utilizar prostitutas para estas prácticas. En ocasiones, estos enfermos encuentran una pareja dispuesta a satisfacer sus deseos, que es un masoquista. Una minoría de los sádicos sexuales comete violaciones. En los casos extremos, sólo la muerte de la pareja les causa excitación, por lo que llegan a cometer asesinatos por placer.

El masoquista sexual puede incitar, provocar o, si así no lo consigue, exigir un comportamiento sádico a su pareja. Los juegos sexuales y la dulzura habituales no les excitan. Si no cuentan con una pareja colaboradora, algunos masoquistas imaginan o incluso practican el sadismo sobre su propio cuerpo mientras se masturban. En los casos extremos, pueden recurrir a la asfixia autoerótica, llegando a colgarse hasta conseguir el orgasmo y con la esperanza de aflojar el nudo antes de perder la consciencia. En los casos leves el paciente se limita a imaginar que es atacado por un sádico para conseguir excitarse en una relación normal.

En la paidofilia, el paciente se excita principalmente con los niños. La mayor parte de los pedófilos prefieren a los niños del sexo opuesto al suyo, aunque una pequeña parte se inclina por los del mismo, y un número considerable se siente atraído por ambos sexos igual. Con frecuencia la víctima conoce a su agresor; de hecho, algunos pacientes buscan niños a través de sus empleos en colegios o centros de día, e incluso a través de la adopción. El contacto sexual se suele limitar en general a mirar, tocar, exhibirse o masturbarse delante del niño. Es menos frecuente que éste sea forzado a realizar una felación o un cunnilingus. La penetración vaginal o anal es poco frecuente, salvo en casos en los que la víctima es un miembro de la familia cercana del paciente. En muchos casos, el niño recibe amenazas para que no hable de estas agresiones.

Existen otras parafilias sobre las que se sabe menos, entre las que destacan la zoofilia, o relaciones sexuales con animales; la coprofilia, o juegos sexuales con heces; y la necrofilia o relaciones con cadáveres.

CURSO CLÍNICO

Aunque en general la tendencia a conseguir la excitación principalmente a través del objeto parafilico persiste durante toda la vida del paciente, la frecuencia con la que éste realiza su comportamiento parafilico en realidad parece disminuir con la edad, y estas conductas alcanzan su máxima incidencia entre los 15 y los 25 años, para disminuir de forma gradual después. Una excepción a esta regla general son el sadismo y el masoquismo sexuales, ya que su gravedad, al menos la del sadomasoquismo, parece aumentar con los años.

La probabilidad de que se produzcan consecuencias legales también condiciona la frecuencia de estos comportamientos parafilicos. El temor a las repercusiones puede inhibir a los exhibicionistas, los frotadores o los pedófilos. Esto también sucede en el caso de los feti-

chistas travestidos y los sádicos o masoquistas, salvo que encuentren parejas dispuestas a satisfacer sus deseos. Por el contrario, los fetichistas que practican solos o los voyeurs se ven poco afectados por las consecuencias legales o sociales.

Varios factores resultan útiles a la hora de determinar el pronóstico de un caso determinado. Para cada paciente, cuanto menor fue la edad de aparición de los trastornos, mayor número de parafilias distintas tenga y mayor cantidad de comportamientos parafilicos adopte, peor será el pronóstico. Además, los que sienten poca vergüenza o culpa o desarrollan una racionalización o negación extremas muestran una evolución mucho peor que los que están compungidos por sus actos. Los antecedentes de alcoholismo, quizá por su efecto desinhibidor, también empeoran el pronóstico. Por último, la disponibilidad y el interés de una pareja que tenga preferencias por las actividades sexuales normales también parece condicionar el pronóstico. Los pacientes que han perdido por completo la capacidad de excitarse con un comportamiento sexual normal y que no disponen de una pareja sana en este sentido encuentran más dificultades para evitar sus inclinaciones parafilicas.

COMPLICACIONES

Conforme los pacientes persiguen su interés parafílico, van perdiendo interés por las relaciones normales, de forma que sus novias les abandonan y sus mujeres se divorcian. En los casos extremos, la parafilia puede ser mortal, como en los casos de asfixia autoerótica.

Como la mayor parte de las parafilias son ilegales, estos pacientes tienen el peligro de ser detenidos, juzgados y condenados. El pedófilo puede pasar décadas en la cárcel y el sádico que asesina por placer puede llegar a ser ejecutado.

ETIOLOGÍA

Se han elaborado muchas teorías sobre los motivos que llevan a las personas a excitarse por cosas distintas de las consideradas normales en la actividad sexual; sin embargo, se sabe muy poco con seguridad. Al parecer muchos pedófilos fueron agredidos sexualmente durante su infancia. Además, en el travestismo fetichista la anamnesis suele revelar que en su niñez el paciente era obligado a vestirse de mujer como castigo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Cuando existe retraso mental, el paciente puede no tener la capacidad de contenerse o de distinguir entre los objetos normales y parafilicos.

De forma similar, en la esquizofrenia y la manía también puede resultar evidente la falta de control de los impulsos. Además, el paciente puede obedecer a voces o ideas delirantes.

En la demencia es común la desinhibición y es posible que el comportamiento pedófilo sea frecuente en afectados por la enfermedad de Alzheimer. También se han descrito casos aislados de personas con enfermedad de Parkinson que desarrollan zoofilia y travestismo al aumentar las dosis de dopaminomiméticos, cuyos síntomas mejoran al reducir la dosis.

Algunos pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo pueden percibir una necesidad obsesiva de adoptar un comportamiento parafílico, por ejemplo, de realizar tocamientos sexuales a otras personas. Sin embargo, a diferencia de lo que sucede en la parafilia, no obtienen placer al imaginarlo ni actúan por la urgencia generada por este placer.

Se considera normal un cierto nivel de comportamiento parafílico en los varones adolescentes. El voyeurismo, el interés fetichista por la lencería e incluso el travestismo no son raros. Sin embargo, en

la mayor parte de los casos sólo se trata de un juego y desaparece al llegar a la edad adulta. No obstante, si el interés parafílico tiene una intensidad excesiva, sólo el seguimiento a largo plazo permitirá al clínico diagnosticar si los deseos sexuales del adolescente serán normales o asociados a objetos parafilicos.

Hay que distinguir el travestismo fetichista de otros trastornos que se caracterizan por vestirse con ropa del sexo opuesto. Un masoquista sexual puede travestirse de forma voluntaria, pero lo que le excita no es llevar ropa femenina, sino la humillación que representa vestir como una mujer. Los homosexuales afeminados pueden travestirse, pero en este caso para atraer a otro varón, a diferencia del travestido fetichista, que siempre es heterosexual. Los transexuales también se ponen ropas propias del otro sexo, pero aquí el paciente se considera a él mismo una mujer, algo que no le sucede al fetichista, que tiene identidad masculina.

La violación se debe distinguir del sadismo sexual. El violador simple emplea la fuerza y puede golpear o atar a su víctima. Sin embargo, se comporta así para vencer la resistencia, a diferencia del sádico, que causa dolor aunque ya haya sometido a la víctima, porque este dolor es lo que le produce excitación. La violación sádica no es frecuente y supone menos del 10% del total.

Por último, se deben diferenciar las parafilias de los juegos sexuales normales. Los varones en su mayoría se excitan cuando miran, tocan o utilizan la lencería e incluso a veces al travestirse de forma completa o parcial. Sin embargo, estas actividades forman parte de los juegos eróticos y no alteran, sino más bien estimulan, el comportamiento sexual normal. Muchas parejas pueden adoptar comportamientos sadomasoquistas, aunque lo hacen como un juego y se detienen antes de causar verdadero dolor, sufrimiento o humillación.

TRATAMIENTO

La mayor parte de los parafilicos que reciben tratamiento están obligados por imperativo legal. En muchos casos, la detención o el ser descubiertos reduce su necesidad parafílica y el enfermo puede decir que está curado. Sin embargo, esta disminución sólo es temporal y en semanas o meses reaparece el deseo.

Los tratamientos actuales se centran en reducir la necesidad parafílica y aumentar el interés por el comportamiento sexual normal. La medroxiprogesterona depot es útil para disminuir la frecuencia de los comportamientos parafilicos. Se administra una dosis de 200 a 500 mg por vía intramuscular una vez a la semana y produce una disminución de los niveles de testosterona y de la libido. La dosis se ajusta hasta conseguir que los pacientes controlen sus impulsos parafilicos, pero no hasta anular la libido por completo, ya que entonces no cumplen el tratamiento. Pueden observarse efectos secundarios como atrofia testicular, hepatopatía, diabetes, aumento de peso y feminización, pero los pacientes a menudo los aceptan para evitar conductas delictivas. La administración intramuscular de hormona liberadora de gonadotropina es una alternativa a la medroxiprogesterona; se puede utilizar leuprolide en dosis de 7,5 mg o triptolerina en dosis de 3,75 mg, ambas una vez al mes. Como se produce un incremento súbito inicial de los niveles de testosterona con este tratamiento, antes de que empiecen a disminuir se suele administrar un anti-andrógeno, por ejemplo, 250 mg de flutamida 3 veces al día durante las 2 primeras semanas.

Estudios recientes han indicado que los ISRS, como la fluoxetina, pueden reducir los impulsos parafilicos, aunque se trata de estudios abiertos. Un pequeño estudio preliminar doble ciego ha demostrado que la clomipramina es más eficaz que el placebo para suprimir estos impulsos.

En general, se debe realizar una psicoterapia continua además de administrar medicación. Se han empleado tanto terapia de grupo como cognitiva conductual. También se ha usado terapia conduc-

tual, en la que se enseña a los pacientes a imaginar las consecuencias adversas de sus actos cuando perciben un impulso parafilico. A otros se les instruye para que inhalen amoníaco o se autoadministren choques eléctricos cada vez que tienen un impulso. A los exhibicionistas se les puede pedir que se expongan de forma repetida ante un grupo de mujeres entrenadas para mostrar aburrimiento, ya que esto priva al paciente de su recompensa, que es ver el efecto sobre sus víctimas. Por último, se enseña a algunos pacientes a recordar su fantasía parafilica y después a masturbarse y seguir haciéndolo mucho después del orgasmo y la eyaculación, hasta que dicha fantasía les deje fríos.

La educación sexual y el entrenamiento en habilidades sociales puede ayudar a algunos pacientes a desarrollar interés por un comportamiento sexual normal, dejándoles menos tiempo para consentir y reforzar sus impulsos parafilicos.

La pletismografía peneana resulta útil para controlar el éxito del tratamiento. Aunque algunos enfermos consiguen suprimir las erecciones, dando lugar a un «resultado falso negativo de la prueba», la aparición en ellos de una erección mientras ven una película con un comportamiento parafilico, se suele considerar un indicio fiable de que siguen necesitando tratamiento. La pletismografía peneana se puede usar también para detectar impulsos parafilicos negados por el enfermo.

Se deben evitar el alcohol y otras sustancias o drogas que desinhiban al paciente. También se deben reducir en la medida de lo posible el estrés y el tiempo libre, ya que ambos se asocian a un aumento de los comportamientos parafilicos.

El tratamiento de los pacientes con una parafilia es muy difícil y plantea conflictos éticos. Cuando el psiquiatra general no consiga respuesta por parte del paciente, debe remitirlo a un especialista.

BIBLIOGRAFÍA

- Briken P, Nika E, Berner W. Treatment of paraphilia with lutenizing hormone-releasing hormone agonists. *Journal of Sex & Marital Therapy* 2001;27:45-55.
- Chalkely AJ, Powell GE. The clinical description of forty-eight cases of sexual fetishism. *The British Journal of Psychiatry* 1983;142:292-295.
- Cooper AJ, Sandhu S, Losztyn S, et al. A double-blind placebo controlled trial of medroxyprogesterone acetate and cyproterone acetate with seven pedophiles. *Canadian Journal of Psychiatry* 1992;37:687-693.
- Fagan PJ, Wise TN, Schmidt CW, et al. Pedophilia. *The Journal of the American Medical Association* 2002;288:2458-2465.
- Jimenez-Jimenez FJ, Sayed Y, Garcia-Soldevilla MA, et al. Possible zoophilia associated with dopaminergic therapy in Parkinson disease. *The Annals of Pharmacotherapy* 2002;36:1178-1179.
- Kafka MP, Prentky R. Fluoxetine treatment of nonparaphilic sexual addictions and paraphilias in men. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1992;53:351-358.
- Kruesi MJ, Fine S, Valladares L, et al. Paraphilias: a double-blind crossover comparison of clomipramine versus desipramine. *Archives of Sexual Behavior* 1992;21:587-593.
- Regestein QR, Reich P. Pedophilia occurring after onset of cognitive impairment. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1978;166:794-798.
- Riley DE. Reversible transvestic fetishism in a man with Parkinson's disease treated with selegiline. *Clinical Neuropharmacology* 2002;25:234-237.
- Rosler A, Witztum E. Treatment of men with paraphilia with a long-acting analogue of gonadotropin-releasing hormone. *The New England Journal of Medicine* 1998;338:416-422.
- Spengler A. Manifest sadomasochism of males: results of an empirical study. *Archives of Sexual Behavior* 1977;6:441-456.

La transexualidad secundaria puede aparecer en la adolescencia o en adultos jóvenes y suele producirse tras un suceso traumático grave, como recibir un disparo o pasar por un divorcio. La intensidad de la convicción que tienen estos pacientes de «haber nacido en un cuerpo equivocado» puede oscilar a lo largo del tiempo, pero a veces permanece estable e inamovible, como en la transexualidad primaria.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los varones transexuales creen que son en realidad mujeres. Pueden emplear maquillaje, vestir ropas femeninas e imitar los gestos, voces y comportamientos de ellas. Algunos adoptan un nombre de mujer y tratan de vivir como si lo fueran, incluso buscando empleos clásicamente femeninos. En ocasiones seducen a hombres de forma abierta, por ejemplo, en bares o clubes nocturnos, y otros se inician en la prostitución, aunque sólo si los varones con los que se relacionan muestran interés por el sexo anal. Muchos toman estrógenos y se someten a electrólisis para destruir su vello facial. Contemplan su pene y sus testículos con asco o aversión y pueden buscar someterse a una intervención quirúrgica para cambio de sexo, que consiste en una penectomía con orquiectomía y la posterior creación de una vagina. Algunos también se implantan mamas.

Las mujeres transexuales creen que en realidad son hombres. Llevan ropa de varón y disimulan sus pechos. Caminan, hablan y se comportan como varones, y algunas llegan a buscar trabajos típicamente masculinos, adoptando un nombre de varón. Muchas toman testosterona y en algunos casos solicitan la mastectomía. Pueden colocarse falos de goma en la pelvis y otras se someten a una intervención quirúrgica de cambio de sexo para que se les cree un pene artificial.

Los trastornos del carácter son muy frecuentes en los transexuales de sexo masculino y algo menos en las de sexo femenino, y a menudo se realiza un diagnóstico simultáneo de trastorno de personalidad límite.

No son raras las formas frustradas de transexualidad. Por ejemplo, algunos varones transexuales se pueden conformar con travestirse o someterse a electrólisis y muestran ambivalencia hacia los tratamientos hormonales o la cirugía de cambio de sexo.

CURSO CLÍNICO

Parece que la transexualidad es crónica. Sin embargo, los síntomas pueden oscilar con el tiempo, sobre todo en las formas secundarias del trastorno.

COMPLICACIONES

Los pacientes que son «descubiertos» pueden sufrir el ridículo y el ostracismo. Sin embargo, sus principales problemas derivan de la personalidad límite y se corresponden con los descritos en dicho capítulo.

ETIOLOGÍA

No se conoce la etiología de la transexualidad. Los intentos de identificar alteraciones endocrinológicas o cromosómicas no han obtenido resultados reproducibles, y los estudios radiológicos no han sido fructíferos. Un reciente estudio de autopsia demostró la presencia de anomalías en el número de neuronas en el núcleo del lecho de la estría terminal, aunque estos datos tienen que ser confirmados. Algunos autores sostienen que los transexuales masculinos se identifican en exceso con sus madres durante la lactancia y primera infancia, mientras que las femeninas lo hacen con su padre. Sin embargo, si esto fuera verdad, no se puede afirmar que es la causa del proble-

ma. También se podría pensar que un varón transexual se siente lógicamente más cercano a su madre y que esta relación inusualmente estrecha fue buscada por el hijo y no por la madre.

Los trastornos del carácter de estos pacientes durante la adolescencia o la edad adulta pueden no ser una parte integral de la transexualidad, sino derivar de los inevitables conflictos que un niño transexual sufre con sus padres y compañeros.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los varones normales con intensos sentimientos de falta de rendimiento sexual pueden afirmar en ocasiones que «no son muy hombres». Sin embargo, esta frase no cuestiona la identidad sexual, sino que sólo refleja la desesperación del hombre por su insuficiencia.

La transexualidad probablemente no se debe diagnosticar hasta después de la pubertad. La mayor parte de los niños que expresan alguna confusión sobre su identidad sexual no llega a ser transexuales, sino que acaban desarrollando una sexualidad correspondiente a su anatomía.

El fetichismo travestido puede parecerse superficialmente a la transexualidad. Sin embargo, la diferencia fundamental es que el fetichista conserva el sentimiento de ser un varón, aunque se travista. De hecho, el fetichista travestido se viste con ropa femenina para conseguir una erección y poder masturbarse o mantener relaciones con una mujer. Por el contrario, el varón transexual que se viste de mujer no busca una erección y se puede sentir desesperado si ésta se produce. El fetichista travestido valora su pene, mientras que al transexual le encantaría librarse de él. También los homosexuales se pueden travestir, pero no para cambiar su identidad sino para aumentar su atractivo. Por ejemplo, un varón afeminado homosexual se puede vestir de mujer para atraer al hombre que desea, pero nunca pierde la percepción de que él también es un varón. Igual que el fetichista travestido, este homosexual valora su pene y nunca se sometería al tipo de cirugía de cambio de sexo que el transexual desea.

Los pacientes esquizofrénicos pueden sufrir la idea delirante de que pertenecen al sexo opuesto; en estos casos, se deben reconocer los demás síntomas de la esquizofrenia, como las asociaciones laxas, que indican el diagnóstico correcto.

Los pacientes con estados de intersexualidad, como el pseudohermafroditismo, no sufren transexualidad cuando son adultos. La mayoría son educados como niños o niñas, en función del aspecto global de sus características sexuales primarias o secundarias, y desarrollan una identidad acorde a esta educación.

TRATAMIENTO

La psicoterapia está indicada en los casos de transexualidad secundaria. Algunos pacientes ven como su convicción de pertenecer al otro sexo se desvanece con el tiempo y pueden acabar satisfechos con su anatomía. Cuando no sucede así, se puede aplicar el mismo tratamiento que en la transexualidad primaria.

En general, los transexuales primarios no responden a los intentos psicoterapéuticos para que se sientan conformes con su anatomía. De hecho, los pacientes suelen rechazar estos intentos y no desean cooperar. En ese caso se les puede derivar a centros médicos especializados en cirugía de cambio de sexo. Antes de realizar la intervención, se pide a los pacientes que vivan como un miembro del sexo opuesto durante un período prolongado, para comprobar si pueden adaptarse a nivel emocional. Después se ofrece tratamiento hormonal a los pacientes de ambos sexos, y a los varones electrólisis. Si la persona se adapta bien y desea todavía operarse, se puede llevar a cabo esta opción, pero sólo con la firma de un consentimiento informado detallado.

A los varones transexuales se les realiza la penectomía, la orquiectomía y la creación de una vagina artificial. Tal vez sea necesaria una

revisión quirúrgica, ya que la vagina artificial puede ser demasiado corta y estenosarse, impidiendo las relaciones sexuales.

Las mujeres transexuales se suelen someter a una mastectomía y algunas exigen la histerectomía. Como los resultados de la cirugía para crear un pene a menudo son decepcionantes, muchas no se someten a este procedimiento.

Aunque los pacientes en su mayoría quedan satisfechos con los resultados de la intervención quirúrgica de cambio de sexo, no siempre sucede así y algunos lamentan haberlo hecho, llegando a intentar suicidarse y en ocasiones a hacerlo.

BIBLIOGRAFÍA

Cohen-Kettenis PT, Gooren LJ. Transsexualism: a review of etiology, diagnosis and treatment. *Journal of Psychosomatic Research* 1999;46: 315-333.

Commander M, Dean C. Symptomatic transsexualism. *The British Journal of Psychiatry* 1990;156:894-896.

Kruijver FP, Zhou JN, Pool CW, et al. Male-to-female transsexuals have female neuron numbers in a limbic nucleus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000;85:2034-2041.

Marks I, Green R, Mataix-Cols D. Adult gender identity disorder can remit. *Comprehensive Psychiatry* 2000;41:273-275.

Rehman J, Lazer S, Benet AE, et al. The reported sex and surgery satisfactions of 28 postoperative male-to-female transsexual patients. *Archives of Sexual Behavior* 1999;28:71-89.

Smith YL, van Goozen SH, Cohen-Kettenis PT. Adolescents with gender identity disorder who were accepted or rejected for sex reassignment surgery: a prospective follow-up study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2001;40:472-481.

TRASTORNOS DEL COMPORTAMIENTO ALIMENTARIO**109 Anorexia nerviosa
(DSM-IV-TR #307.1)**

En la anorexia nerviosa, los pacientes, que suelen ser mujeres adolescentes, se lanzan a una búsqueda inexorable de la delgadez. Mediante dietas y ejercicio, y a veces también con vómitos y purgas intestinales, mantienen una alarmante pérdida de peso que hace que, en ocasiones, lleguen a parecer supervivientes de campos de concentración.

La denominación «anorexia nerviosa» resulta equívoca, puesto que los afectados rara vez pierden el apetito. De hecho, con frecuencia se interesan mucho por todo lo relacionado con la comida y su preparación, llegando a mostrar verdadera preocupación. La anorexia verdadera sólo se da en los casos en que el ayuno autoinducido conduce a los pacientes a un estado de inanición.

La anorexia nerviosa se presenta casi exclusivamente en mujeres. Los varones representan apenas un 5% de los casos. Las estimaciones sobre la prevalencia de la enfermedad a lo largo del ciclo vital varían en amplios márgenes, según lo estrictos que sean los criterios diagnósticos utilizados: el resultado de los criterios más conservadores indica que del orden del 0,3 al 0,5% de las jóvenes están afectadas. Los datos demuestran que la incidencia de la anorexia nerviosa se ha incrementado en los últimos años del siglo XX, aunque las razones de ello no se han definido con exactitud. Si bien se ha afirmado con frecuencia que el aumento de esta incidencia se debe al creciente valor que la sociedad actual otorga a la delgadez, este punto no ha llegado a ser confirmado.

INICIO

Antes de que aparezca la enfermedad, la mayor parte de las pacientes son disciplinadas y perfeccionistas. A menudo destacan por su buen rendimiento escolar o en la práctica deportiva y sus padres las consideran chicas «modelo». Es característico que estos rasgos perfeccionistas perduren después de que las pacientes se hayan recuperado de la enfermedad. En general no existen pródromos como tales. La mayor parte de las enfermas «están bien» hasta el inicio del trastorno, y puede haber o no factores desencadenantes. De manera ocasional se registra un acontecimiento significativo, como el divorcio de los padres, una muerte en la familia o el nacimiento de un nuevo hermano justo antes del inicio del proceso. A veces, el factor precipitante, aunque relacionado de manera integral y evidente con la decisión de ponerse a dieta, puede parecer intrascendente. Por ejemplo, una adolescente, al verse en el espejo cuando se probaba un bañador en una tienda, pensó que estaba gorda y decidió que debía adelgazar. Durante los meses siguientes, aunque adelgazó hasta alcanzar un estado de emaciación, insistió en que aún estaba demasiado gorda para ponerse bañador.

En la mayoría de los casos, el sobrepeso no resulta en realidad un factor desencadenante. De hecho, apenas una tercera parte de quienes padecen anorexia lo presentan en la fase inicial, y la mayoría de éstos tienen un exceso de peso leve. En realidad, muchos pacientes se pueden considerar delgados incluso antes de ponerse a dieta. El inicio de la en-

fermedad suele producirse en la adolescencia; en las chicas se presenta en general 4 o 5 años después de la menarquia. Se han publicado algunos casos de inicio anterior a la pubertad o durante la niñez; aunque también se han registrado casos que empiezan después de los 30 años.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Todos los enfermos de anorexia nerviosa tienen una imagen distorsionada del propio cuerpo y, aunque ésta no es una característica privativa de la enfermedad, sí resulta muy significativa en este contexto. Los pacientes persisten en la apreciación de que están gordos, sin importar el peso que pierdan. Si se pide a una enferma anoréxica en estado de emaciación que dibuje una imagen de sí misma, es fácil que trace una figura si no obesa, sí al menos gruesa. No se puede razonar con las pacientes en este sentido. Aunque el médico pueda rodear su cintura con las manos, ellas se niegan a abandonar la creencia de que están gordas.

En todos los casos la dieta y el ejercicio se utilizan para lograr la delgadez. Algunas pacientes intentan perder calorías mediante vómitos autoinducidos o con laxantes, si bien este tipo de actuaciones no suele ser muy frecuente.

Las pacientes siguen regímenes adelgazantes con una angustiosa inexorabilidad. De manera progresiva, se sirven cantidades de alimento más pequeñas y cada vez dejan más comida en el plato, empujándola de un lado al otro sin consumirla. Las horas de las comidas se convierten en motivo de creciente tensión e inquietud. La mesa puede llegar a ser un verdadero campo de batalla, cuando los padres insisten en que la paciente coma más. Los hidratos y los dulces son angustiosamente evitados; la mayor parte de las afectadas prefieren comer verduras y líquidos no densos. Sin embargo, en lo que puede parecer una paradoja, muestran un vivo interés por la comida, en vez de rechazar todo lo que se relacione con ella. Pueden incluso pasar horas en la cocina haciendo dulces o bollos, o coleccionar recetas y preparar platos muy elaborados. Su preocupación por la comida presenta en ocasiones un sello particular. Las anoréxicas pueden por ejemplo amontonar comida escondiéndola en la parte trasera de los armarios o bajo los colchones. A veces, el hecho de comer se ritualiza: los cubiertos han de colocarse según una disposición precisa y emplearse en un orden determinado.

El ejercicio se realiza con la misma práctica obsesiva que la dieta. Correr y montar en bicicleta son las actividades deportivas preferidas, mientras que se evitan los ejercicios que pueden dar lugar a un aumento de la masa muscular, como la gimnasia con pesas o la natación. En ocasiones, la necesidad de practicar ejercicio se hace absolutamente imperiosa. Puede darse el caso de que una paciente en estado de completa emaciación y que no pueda mantenerse en pie sin ayuda siga practicando ejercicios gimnásticos en la cama del hospital.

Algunos enfermos se autoinducen vómitos en secreto después de las comidas. En estos casos suelen esconderse en su habitación, en un ar-

mario o en el sótano para introducirse los dedos en la garganta y vomitar. También pueden presentarse particularidades en este sentido. A veces el vómito se guarda o se oculta. Es posible, así, que un paciente vomite en una bolsa de plástico y la esconda bajo la cama. Con el tiempo, en muchos casos los enfermos llegan a vomitar sin tener que introducirse los dedos en la garganta. Lo hacen con facilidad, sin forzarse a ello. Es frecuente que se sientan muy avergonzados por los vómitos, y llegan incluso a negar las más patentes evidencias de que éstos se producen.

El uso de purgantes intestinales es otra de las actividades realizadas en secreto y con sentimiento de vergüenza. En general suelen emplearse laxantes y sólo en raras ocasiones se recurre a los enemas. La cantidad de laxantes puede llegar a ser sorprendente. Se han dado casos de personas anoréxicas que han tomado hasta 50 comprimidos laxantes en un día, y todavía tenían una incómoda sensación de plenitud.

Un porcentaje minoritario de pacientes con la enfermedad típica puede manifestar también otro tipo de comportamiento, con episodios de ingesta compulsiva de alimentos. Estos episodios son similares a los observados en la bulimia nerviosa y, como se especifica en la sección dedicada a diagnóstico diferencial, existen ciertas controversias en torno a cuál ha de ser el diagnóstico concreto para este tipo de casos. También es minoritaria la aparición de obsesiones y compulsiones.

La magnitud real de pérdida de peso varía dentro de amplios márgenes. Algunas pacientes en las que la enfermedad se presenta durante la infancia no llegan a perderlo realmente, sino que no alcanzan los niveles de ganancia normales durante la pubertad. Otras experimentan pérdidas leves, con reducciones de sólo el 15 o el 20% respecto a su «peso corporal ideal», y después se estabilizan. Aunque presenten un peso claramente inferior al normal incluso para un observador ocasional, a menudo pueden desarrollar su vida diaria con normalidad. Sin embargo, en muchos casos el constante deseo de adelgazar las lleva a un profundo grado de emaciación. Cuando esto ocurre, la mayoría de las afectadas se sienten deprimidas y abatidas. Pueden presentar problemas de concentración e insomnio, llegando a parecer verdaderos esqueletos vivientes, sumidas en un estado de letargo y apatía profundos.

En la revisión sistemática suele detectarse amenorrea, que puede ser primaria o secundaria. Si es secundaria, puede presentarse antes que la pérdida de peso, mientras que en otros casos se asocia con la disminución de grasa corporal. En los varones es frecuente detectar disfunción eréctil y también se dan casos de infertilidad. El estreñimiento resulta habitual a no ser, lógicamente, que el enfermo tome laxantes. En tal caso, es posible que se llegue a producir una dependencia de este tipo de fármacos, y los pacientes pueden seguir quejándose de estreñimiento.

En la exploración física se suelen detectar diversos hallazgos, además de la pérdida de peso y los grados variables de caquexia. La temperatura, el pulso y la presión arterial son siempre bajos. La piel puede tener un aspecto seco y escamoso y es posible observar también lanugo generalizado o un fino vello. En los enfermos que vomitan, los dientes pueden estar cariados por erosión ácida y en los nudillos aparecen a veces cicatrices producidas por el roce en los dientes del maxilar superior al inducirse los vómitos. Se presentan también casos de edema, con independencia de la apreciación de hipoalbuminemia. En algunos casos, las glándulas salivales están hipertrofiadas. De hecho, el aumento de tamaño de la parótida puede enmascarar el grado de demacración facial.

Los análisis rutinarios suelen presentar valores alterados. Los recuentos de eritrocitos, plaquetas y leucocitos muestran en general niveles bajos, aumentando el riesgo de que se registren infecciones graves, como neumonía o septicemia. La hipopotasemia está casi siempre presente y, en los casos de vómitos o uso de agentes laxantes, puede ser grave y constituir una amenaza para la vida del paciente. Es habitual cierto grado de azoemia prerrenal y los valores de AST, LDH y fosfatasa alcalina a menudo se encuentran elevados. Los niveles de magnesio pueden ser bajos y hasta en una quinta parte de los casos se observa deficiencia de tiamina. En pacientes que vomitan, también puede encontrarse elevada la amilasa. Asimismo, se dan casos de elevación de los niveles de betacarotenos séricos, y en ellos se aprecia una tonalidad ama-

rellenta de la piel. En el electrocardiograma se pueden observar bradicardia, un intervalo QT prolongado, cambios ST inespecíficos y, de manera ocasional, ondas U. En ocasiones se detectan diversos tipos de arritmias, entre ellas fibrilación ventricular y asistolia. Se pueden registrar, igualmente, episodios de síncope y de muerte súbita cardíaca.

CURSO CLÍNICO

En el curso natural, cerca del 40% de los pacientes experimenta una recuperación significativa, el 25% mejora en cierta medida y el 20% permanece gravemente enfermo, mientras que los demás pacientes mueren por suicidio o complicaciones médicas. Incluso en los que «se recuperan» espontáneamente, ciertos síntomas perduran. Cabe citar entre ellos una irracional preocupación por el peso, hábitos alimentarios peculiares y la preferencia por la ropa ancha, sin que importen los criterios estéticos o de moda. Entre los factores indicativos de un mal pronóstico se incluyen una mayor edad en el inicio de la enfermedad, la emaciación crónica y la presencia de otros trastornos psiquiátricos.

COMPLICACIONES

Además del riesgo de suicidio y de las múltiples complicaciones médicas que se han mencionado con anterioridad, la anorexia nerviosa puede producir devastadores problemas de índole social. Al perder peso, las anoréxicas a menudo dejan de salir. Parece que vuelven a su estado prepuberal y se mantienen en él. No llegan a desarrollarse hasta alcanzar el estado de adultas jóvenes y, aunque algunas llegan a casarse, raras veces mantienen un relación sexual satisfactoria; su desarrollo psicosexual suele verse por otra parte bloqueado.

ETIOLOGÍA

Aunque no se conoce con precisión, existen varios hallazgos que apuntan indicios sobre el desarrollo de la enfermedad.

Como se ha comentado antes, en términos estrictos, la prevalencia de la anorexia entre las mujeres jóvenes no supera el 0,5%. En gemelos dicigóticos, no obstante, la concordancia asciende al 10% y en monocigóticos llega hasta casi el 50%. Aunque ello sugiere un posible origen genético, los efectos de un entorno común no pueden excluirse como posible factor causal hasta que no se realicen estudios de adopción.

Hasta hace poco se pensaba que la clase social podía influir en la incidencia de la anorexia nerviosa, ya que el trastorno parecía ser más habitual en entornos de nivel socioeconómico alto. Sin embargo, estudios epidemiológicos más rigurosos han demostrado que la enfermedad se distribuye de manera uniforme entre los diferentes grupos sociales.

También la estructura familiar se ha evaluado como posible factor etiológico. Las familias de las personas afectadas parecen presentar una estructura «enmarañada» y rígida. Los padres muestran tendencia al control y la intrusión. No obstante, aún no se ha determinado si este patrón de conducta familiar constituye un elemento significativo en el posterior desarrollo de la anorexia o si es consecuencia de la propia enfermedad. Las enfermedades complejas y potencialmente amenazadoras para la vida de los niños generan profundos efectos tanto en los padres como en los hermanos, y la estructura familiar que se observe en estos casos puede deberse a la propia enfermedad, en vez de ser su causa. La respuesta a este interrogante queda pendiente de la realización de estudios prospectivos sobre la estructura familiar en los casos de anorexia nerviosa, una tarea sin duda ingente.

Los estudios neuroendocrinológicos han puesto de manifiesto una serie de alteraciones significativas, aunque la mayoría de ellas son comunes a todas las modalidades de inanición, cualquiera que sea su causa. Los niveles de hormona luteinizante están reducidos y el patrón pulsátil adulto normal está ausente o amortiguado. La respuesta de la TSH al secretor TRF es asimismo anómala, y también lo es la de la hormona del crecimiento a la hipoglucemia. Estas alteraciones se normalizan con

la recuperación del peso y no parecen resultar específicas, sino que pueden darse en cualquier tipo de proceso de inanición.

La investigación del eje hipotálamico-hipofisario-suprarrenal ha dado lugar a hallazgos más significativos. Tanto en la anorexia nerviosa como en otros tipos de inanición, el nivel de hidrocortisona aumenta y la prueba de supresión de dexametasona en dosis bajas es con frecuencia positiva. No obstante, en la anorexia nerviosa también se aprecia una respuesta atenuada de la ACTH al CRF, que no se observa en la inanición debida a otras causas. Además, el nivel de CRF en el líquido cefalorraquídeo se encuentra elevado respecto a los valores de control.

Muchas líneas de investigación indican un posible trastorno de la función serotoninérgica. Por ejemplo, en pacientes anoréxicos que han recuperado su peso, los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) revelan una reducción de los sitios receptores 2A de serotonina postsinápticos, mientras que los niveles en LCR de 5-HIAA, un metabolito de la serotonina, se encuentran elevados. En pacientes restablecidos también se aprecia una respuesta específica y singular al mCPP, agonista/antagonista mixto de la serotonina y, en comparación con los resultados del placebo, se produce una mejora del estado de ánimo y de la distorsión de la propia imagen corporal.

También parece existir una relación entre la anorexia nerviosa y los trastornos del estado de ánimo. La incidencia de depresión mayor y de trastorno bipolar es superior en los familiares de pacientes anoréxicos que en los de sujetos de control.

En resumen, parece plausible la afirmación de que la anorexia nerviosa constituye una alteración hereditaria de la función serotoninérgica, en especial en el hipotálamo, que predispone a los afectados a desarrollar la enfermedad en el contexto de ciertas modificaciones medioambientales, aún por determinar.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Aunque son muchas las enfermedades que se relacionan con una sustancial pérdida de peso, sólo una puede confundirse en términos razonables con la anorexia nerviosa, y se trata de la esquizofrenia. Todos los demás cuadros pueden diferenciarse con facilidad de la anorexia, teniendo en cuenta el rasgo esencial de esta enfermedad, es decir, el hecho de que la pérdida de peso está motivada por el miedo a engordar y por la búsqueda incansable de la delgadez.

Entre los múltiples trastornos que pueden dar lugar a una pérdida de peso en un adolescente, los que se enumeran a continuación se pueden confundir con frecuencia con la anorexia, pero en ninguno de ellos dicha pérdida es producida por dietas y regímenes alimentarios. Se trata de la depresión, las neoplasias, la tuberculosis, la enfermedad de Crohn, la enfermedad celíaca, la enfermedad de Addison, el hipertiroidismo, la diabetes mellitus, el panhipopituitarismo y las lesiones hipotálamicas, como tumores o infiltrados inflamatorios.

Con muy poca frecuencia, la esquizofrenia puede presentarse con un cuadro clínico muy similar al de la anorexia nerviosa. Esto se produce, por ejemplo, cuando el enfermo tiene la idea delirante de que la pérdida de peso es un objetivo sagrado o imperativo. A veces, el rechazo de la comida y la pérdida de peso pueden ser tan radicales como para distraer la atención del médico de otros síntomas. Sin embargo, un interrogatorio minucioso permite detectar los síntomas característicos de la esquizofrenia, como ideas delirantes o alucinaciones.

Una vez asumido el diagnóstico de anorexia nerviosa, debe tenerse en cuenta la posibilidad de que el paciente presente algún otro trastorno, quedando abierta la posibilidad de establecer más de un diagnóstico. Dos trastornos se dan con cierta frecuencia en los casos de anorexia nerviosa: la depresión mayor y la bulimia nerviosa.

Como se ha indicado, la mayor parte de las pacientes que experimentan una pérdida sustancial de peso desarrollan algunos de los signos vegetativos de la depresión. Sin embargo, sus estados apáticos y de abatimiento remiten en la mayoría de los casos al recuperar peso, por lo que se considerarían secundarios a la inanición y no a la depresión. Se

dan cuadros, no obstante, donde los síntomas depresivos son independientes de la pérdida de peso. En ocasiones son anteriores a cualquier disminución del peso, y otras veces persisten durante mucho tiempo después de la recuperación. En tales casos está justificado el diagnóstico adicional de depresión, y hay que instaurar el tratamiento adecuado.

Junto a la anorexia nerviosa, también pueden darse trastornos de ingesta compulsiva, como se indicó antes; desde hace tiempo existe un intenso debate en torno a cómo deben diagnosticarse estos pacientes. El problema radica en establecer el umbral a partir del cual puede hacerse un diagnóstico adicional de bulimia nerviosa. Es evidente que un paciente con anorexia que experimente sólo algunos episodios de ingesta compulsiva en el curso de una enfermedad de larga evolución, con las características de la anorexia nerviosa, no debería recibir otro diagnóstico de bulimia nerviosa. Por otra parte, una persona con anorexia que padece episodios compulsivos varias veces a la semana parece que puede presentar ambos trastornos y, en consecuencia, le deben ser aplicados los dos diagnósticos. Para la mayor parte de los pacientes con anorexia que presentan episodios de ingesta compulsiva, la frecuencia de tales episodios se encuentra entre ambos extremos. Dado que aún no se ha establecido el límite diagnóstico que diferencie ambos cuadros en términos de frecuencia, es necesario recurrir al juicio clínico en cada caso. Dos criterios pueden contribuir a establecerlo. En primer lugar, los pacientes que presentan ambos trastornos tienden a aproximarse más al patrón de quien padece sólo bulimia nerviosa que al de quien tiene un cuadro clásico «restrictivo», propio de la anorexia nerviosa. Este último tiende a ser ordenado, compulsivo, de planteamientos rígidos y perfeccionista. El otro tiende a ser más inestable e impulsivo. En segundo lugar, el doble diagnóstico estará justificado si los episodios de ingesta compulsiva preceden a la obsesión por la delgadez o si persisten largo tiempo después de la recuperación del peso.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento se centra en el restablecimiento del peso y en la reintegración del paciente a su vida normal, tanto familiar como social. Si no hay recuperación del peso, la psicoterapia no resulta efectiva. En consecuencia, los esfuerzos iniciales han de dirigirse hacia este objetivo. Para su consecución se ha utilizado tanto terapia conductual como medicación, aunque los resultados alcanzados por medio de la primera son claramente superiores.

No obstante, antes de instaurar un tratamiento de este tipo se debe decidir si procede o no la hospitalización del paciente. Algunos casos deben tratarse mediante un programa conductual ambulatorio. Sin embargo, cuando la mayor parte de los enfermos son sometidos a atención médica, la pérdida de peso ha llegado a ser tal que constituye una amenaza para la vida del paciente, o bien la inanición ha llegado a tales niveles y el enfermo se encuentra tan apático que cualquier opción que no sea un programa estructurado con el paciente hospitalizado resulta ineficaz. En estas circunstancias, está indicado el ingreso del enfermo.

Antes de instaurar cualquier tratamiento específico, es necesario eliminar cualquier trastorno que constituya una amenaza vital. Puede ser precisa la monitorización cardíaca; la hipopotasemia y la hipomagnesemia deben corregirse, y hay que administrar 200 mg de tiamina i.m. antes de establecer la realimentación, continuando con suplementos orales de 100 mg diarios. Si el paciente se halla tan abatido por la pérdida de peso que no puede responder a los programas conductuales, puede ser necesaria la alimentación forzada. Conviene evitar siempre que sea posible la alimentación parenteral, dados los riesgos que implica. Es preferible la alimentación nasogástrica, con un adecuado suplemento de baja osmolalidad. La realimentación excesivamente rápida puede dar lugar a una «pancreatitis por realimentación», por lo que se ha de actuar con moderación. Al instaurar la realimentación, el paciente puede presentar una elevación temporal de los niveles de enzimas hepáticas, aunque ello no suele constituir un motivo de alarma.

Una vez fuera de peligro y con suficiente vitalidad como para responder a un programa de comportamiento, el ingreso debe ajustarse a vigilancia psiquiátrica hospitalaria de enfermos adolescentes, donde el personal esté familiarizado con el tratamiento conductual de la anorexia nerviosa. Aunque pueden ser tratados en otros marcos de forma ocasional, es mucho mejor que el tratamiento se lleve a cabo dentro de un entorno especializado. Son muchos los programas satisfactorios y a continuación se expone uno de ellos a modo de muestra.

Durante los primeros días, la paciente debe ser observada e integrada en la vida diaria de la sala. Se deben anotar con precisión todas aquellas actividades que parecen resultar más satisfactorias para ella. A continuación se fijará un «objetivo de peso». Este valor se determina en función de las tablas de «peso corporal ideal», del peso antes de la enfermedad, del peso con el que la afectada puede llegar a sentirse cómoda, de la estructura ósea y el desarrollo muscular de la paciente y, por último, de una correcta evaluación clínica. Para fijar este objetivo de peso no se dispone de una fórmula fija; en términos generales, suele situarse algo por debajo del peso anterior al desarrollo de la enfermedad, en los casos en los que la paciente no sea obesa y, si lo es, justo por debajo del «peso corporal ideal». Al ganar peso, la mayor parte de las enfermas perciben un desproporcionado aumento del volumen en el abdomen, las caderas, las nalgas o la cara. Por ello, el objetivo de peso no debe ser tan alto como para que la paciente parezca «gorda» a ojos de sus compañeras de sala. Un comentario sarcástico de una compañera puede echar abajo los resultados de varias semanas de tratamiento.

Desde el primer día, la paciente debe pesarse después de ir al baño y antes del desayuno, siempre en la misma balanza y vistiendo sólo una bata ligera de hospital. La escala de la balanza ha de estar ajustada para diferenciar pesos de 100 g, y debe utilizarse siempre esta misma escala. No hay que permitir que el paciente use su propia ropa durante el pesaje, ya que se sabe de casos en que los enfermos han escondido objetos en los dobladillos y los pliegues para simular el aumento de peso.

En el primer día de seguimiento del programa la paciente sigue la rutina habitual de la planta, con independencia de su peso. El segundo día y los sucesivos, se privará a la paciente de las actividades que le resulten más satisfactorias durante 24 horas si no ha ganado al menos 200 g de peso respecto al día anterior. No quiere decir que deba aumentar su peso 200 g en relación al máximo anterior, sino que ha de ser 200 g superior al de 24 horas antes. La elección de las actividades que deben prohibirse requiere una valoración minuciosa. A veces hay que recurrir al aislamiento. Si es así, sólo debe permitirse que la paciente lea, escriba o escuche música. Será visitada por un médico una vez al día y por una enfermera cada vez que se produzca el cambio de turno, sin que deba prolongarse durante más de 15 minutos. Si la enferma no ha aumentado su peso en al menos 200 g durante un período de 24 horas de aislamiento, hay que proceder a un nuevo aislamiento de la misma duración. El proceso continúa hasta que la paciente gane al menos 200 g de peso respecto a la medición del día anterior. Cuando ello se consiga, las siguientes 24 horas transcurrirán según el régimen regular de la sala, con acceso abierto a todas las actividades sociales y de entretenimiento que puedan constituir un cierto elemento de recompensa.

La decisión sobre la retirada del aislamiento para que la paciente asista a sesiones de psicoterapia, de grupo o familiar, corresponde al criterio clínico del especialista. Algunas pacientes pueden intentar intencionadamente no aumentar su peso para eludir la psicoterapia. Otras pueden acudir a las sesiones de terapia familiar mientras se hallan sometidas a aislamiento para suscitar la compasión de los padres.

La paciente nunca es incitada a comer. Si se halla en aislamiento, se le manda una bandeja a la habitación: si no, puede comer con los demás pacientes. Picar entre horas está permitido en todo momento.

Cuando se alcance y se mantenga el objetivo de peso, la paciente ya no será sometida a aislamiento y podrá acceder a los privilegios que las actividades de la sala ofrecen. Una vez alcanzado dicho objetivo, debe mantener su peso, sin nuevos aumentos. Si no es así, el programa volverá a plantearse, iniciándose ese mismo día un nuevo aislamiento.

Cuando el peso que se planteó como objetivo se mantenga durante 14 días consecutivos, la paciente puede ser dada de alta. En el curso de ese período de mantenimiento de 14 días la paciente puede disfrutar de al menos dos pases para pasar la noche en su domicilio.

Con independencia del programa conductual, se han de adoptar otras medidas complementarias ya que, de otro modo, el plan puede fracasar. Es fundamental que el especialista repase una copia escrita del programa, primero con la paciente y después con sus padres por separado. En todo momento hay que presentar coherencia y sinceridad. Estas enfermas suelen ser muy sensibles a todo aquello que perciben como injusto. Los padres han de estar preparados para las quejas angustiosas sobre el programa, ya que se pondrían del lado de su hija y sabotear así el tratamiento. Ha de reafirmarse la confianza de la paciente en el sentido de que el peso planteado no va a «superarse», de modo que vuelva a surgir la «amenaza» de la obesidad. Una actitud firme y tranquila al abordar este tipo de reafirmación puede influir a la hora de ganarse la confianza de la paciente. Por último, los padres deben traer al hospital ropa de talla cada vez mayor, para que la joven la vaya utilizando a medida que aumenta de peso. Es frecuente que las pacientes hayan modificado su anterior vestuario o simplemente hayan adquirido otro nuevo de tallas inferiores, a medida que han ido perdiendo peso. Ello puede suponer, en consecuencia, la realización de varias compras por parte de los familiares para adquirir nuevo vestuario.

En general, la mayoría de las pacientes pasan varios días en aislamiento poco después del inicio del programa. Sin embargo, una vez que adquieren conciencia de que no van a conseguir «salirse con la suya», suele iniciarse un progresivo aumento de peso, que se mantiene por lo general hasta que se ha recorrido la mitad del camino trazado hacia el objetivo planteado. Son muchas las enfermas que, llegadas a este punto, «se plantan» y se niegan a continuar aumentando de peso. Sin embargo, después de algunos días más de aislamiento suelen ceder, tras lo cual la evolución del programa suele tener menos dificultades.

Muchos centros abogan por la utilización de suplementos nutricionales líquidos en el curso de un programa de conducta, aunque tiene ciertos inconvenientes. Si se emplea una alimentación «normal», la paciente aprende a ajustar su ingesta para lograr los efectos deseados. El control de las pacientes ha de ser muy riguroso. Al cabo de unos 7 días, algunas pueden darse cuenta de que para acceder a los privilegios del programa deben ganar 700 g, por ejemplo, y aumentan su peso exactamente en esta cantidad. Además, una vez que el objetivo está cubierto, la mayoría de las pacientes no tienen dificultad para mantener su peso entre medio kilo y un kilo por encima del nivel requerido durante los 14 días que quedan para poner fin al programa. Dado que lo normal es que los suplementos nutricionales líquidos no se utilicen en casa o en el colegio, su uso puede entorpecer la experiencia de aprendizaje que este tipo de pacientes necesita, por lo que parece aconsejable evitarlos.

A veces es posible encontrar enfermas especialmente obstinadas, que continúan perdiendo peso después de iniciado el programa. En tales situaciones, hay que establecer un peso mínimo por debajo del cual la paciente no debe situarse bajo ningún concepto. La amenaza de recurrir a la alimentación por sonda si este valor mínimo se supera suele bastar para que la afectada se adapte al desarrollo del programa.

Un caso de contraindicación del aislamiento en el curso del programa conductual lo constituyen las tendencias suicidas. En tales casos se han de establecer otros marcos de conducta, basados en el conocimiento de aquellos elementos que hayan podido actuar como factores de refuerzo para la paciente en el pasado. Estos programas individualizados resultan muy difíciles de concretar y de aplicar.

Además del tratamiento conductual, se han utilizado diversos fármacos para favorecer el aumento de peso. El único que ha demostrado su efecto en estudios doble ciego es la ciproheptadina, en dosis elevadas de hasta 24 mg/día. No obstante, hay que destacar que este fármaco sólo es efectivo en pacientes que presentan un patrón «restrictivo» más o menos clásico: de hecho, quienes manifiesten una acusada tendencia a la ingesta compulsiva pueden empeorar su estado con él.

Si la paciente no requiere ingreso, puede establecerse un programa conductual ambulatorio. Aunque en general es menos elaborado, este programa puede ser más difícil de cumplir. Aquí también se establece un objetivo de peso a alcanzar, según los mismos principios que se han expuesto antes. El programa se inicia un viernes por la tarde: ese mismo día y cada uno de los viernes siguientes la paciente es pesada en la consulta del médico, siempre con la misma báscula (con una precisión mínima del orden de los 100 g) y vistiendo la misma indumentaria. Durante los 7 primeros días del programa la paciente puede seguir un régimen de vida normal. Sin embargo, a partir de la segunda semana, si no ha ganado al menos 1,5 kg respecto a la semana anterior, queda confinada en su casa hasta la mañana del lunes siguiente. Durante el fin de semana están prohibidas las llamadas de teléfono, las visitas o las cartas, así como ver la televisión o escuchar música. Una vez alcanzado el objetivo marcado, y después de que el peso se mantenga durante al menos dos viernes consecutivos, el programa se puede dar por concluido. Antes de su inicio, debe establecerse un peso mínimo por debajo del cual no pueda caer la paciente. Ésta debe saber que si no alcanza ese peso mínimo en cualquiera de las sesiones de pesado en la consulta del médico, se procederá de inmediato a su incorporación a un programa de recuperación de peso en régimen de ingreso hospitalario.

Después de haber alcanzado la recuperación del peso, ya sea en un ingreso hospitalario o en régimen ambulatorio, la paciente debe seguir sujeta a un control. Aunque las sesiones de medición del peso han de producirse de manera programada, su frecuencia puede variar, siendo semanales o mensuales según la situación clínica de la paciente. Como en fases anteriores, el peso debe registrarse de una forma establecida, siempre con la misma escala de pesado, la misma indumentaria, y en la consulta del médico. Hay que establecer dos valores mínimos, que si se rebasan provocarán la reimplantación del programa conductual, en régimen hospitalario o ambulatorio, según cuál de los dos valores límites predesignados se haya superado. La monitorización ambulatoria debe continuar hasta que la paciente haya mantenido su peso por encima del más alto de los dos pesos mínimos durante al menos seis meses.

La psicoterapia desempeña un papel esencial en la recuperación de la anorexia nerviosa. Aunque el restablecimiento del peso es un requisito indispensable para volver a desarrollar una vida normal, por sí solo no basta. Además de su deseo de adelgazar, quienes padecen anorexia a menudo actúan en un nivel prepuberal y, tras la recuperación del peso, han de afrontar otra vez los desafíos que la adolescencia supone en lo que al desarrollo se refiere. Esa carga se ve a veces agravada por la confusión que les producen unos padres a veces demasiado controladores y por su propio miedo a la recaída.

Entre todas las técnicas de psicoterapia utilizadas después del restablecimiento del peso, la terapia familiar es la que mayor apoyo empírico ha registrado, aunque sólo para pacientes de menos de 18 años de edad cuya enfermedad se haya desarrollado a lo largo de un período relativamente breve. No es probable que los pacientes de edades superiores o aquellos en quienes la enfermedad curse de forma crónica obten-

gan beneficios significativos de este tipo de terapia. Los tratamientos individualizados, como los planteados por la terapia conductual cognitiva o la psicoterapia psicodinámica, se utilizan con frecuencia, en especial en pacientes mayores de 18 años, si bien los datos que corroboran su eficacia son menos concluyentes.

Recientemente se ha demostrado que la fluoxetina, en dosis de 20 mg/día y administrada después de la recuperación del peso, reduce la probabilidad de recaídas.

BIBLIOGRAFÍA

- Chipkevitch E. Brain tumors and anorexia nervosa syndrome. *Brain & Development* 1994;16:175-179.
- Dare C, Eisler I, Russell G, et al. Psychological therapies for adults with anorexia nervosa: randomized controlled trial of out-patient treatments. *The British Journal of Psychiatry* 2001;178:216-221.
- Duclos M, Corcuff JB, Roger P, et al. The dexamethasone-suppressed corticotrophin-releasing hormone stimulation test in anorexia nervosa. *Clinical Endocrinology* 1999;51:725-731.
- Eisler I, Dare C, Russell GF, et al. Family and individual therapy in anorexia nervosa. A 5-year follow-up. *Archives of General Psychiatry* 1997;54:1025-1030.
- Frank GK, Kaye WH, Weltzin TE, et al. Altered response to meta-chlorophenylpiperazine in anorexia nervosa: support for a persistent alteration of serotonin activity after short-term weight restoration. *The International Journal of Eating Disorders* 2001;30:57-68.
- Frank GK, Kaye WH, Meltzer CC, et al. Reduced 5-HT_{2A} receptor binding after recovery from anorexia nervosa. *Biological Psychiatry* 2002;52:896-906.
- Goldberg SC, Halmi KA, Eckert ED, et al. Cyproheptadine in anorexia nervosa. *The British Journal of Psychiatry* 1979;134:67-70.
- Halmi KA, Eckert E, LaDu TJ, et al. Anorexia nervosa. Treatment efficacy of cyproheptadine and amitriptyline. *Archives of General Psychiatry* 1986;43:177-181.
- Kaplan AS. Psychological treatments for anorexia nervosa: a review of published studies and promising new directions. *Canadian Journal of Psychiatry* 2002;47:235-242.
- Kaye WH, Nagata T, Weltzin TE, et al. Double-blind placebo-controlled administration of fluoxetine in restricting- and restricting-purging-type anorexia nervosa. *Biological Psychiatry* 2001;49:644-652.
- Lowe B, Zipfel S, Buchholz C, et al. Long-term outcome of anorexia nervosa in a prospective 21-year follow-up study. *Psychological Medicine* 2001;31:881-890.
- Srinivasagam NM, Kaye WH, Plotnicov KH, et al. Persistent perfectionism, symmetry, and exactness after long-term recovery from anorexia nervosa. *The American Journal of Psychiatry* 1995;152:1630-1634.
- Steinhausen HC. The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. *The American Journal of Psychiatry* 2002;159:1284-1293.
- Winston AP, Jamieson CP, Madira W, et al. Prevalence of thiamin deficiency in anorexia nervosa. *The International Journal of Eating Disorders* 2000;28:451-454.

INICIO

En mujeres, los episodios de ingesta compulsiva suelen comenzar en la etapa media o final de la adolescencia, o bien en los primeros años de la edad adulta, mientras que en los varones el inicio se da en general unos pocos años después. En la fase premórbida, la mayor parte de los afectados presentan un peso normal o un ligero sobrepeso. No es raro que con anterioridad estos enfermos hayan padecido anorexia nerviosa. En tales casos dicho trastorno a menudo remite en parte y se produce cierta recuperación del peso antes del inicio de la bulimia nerviosa.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El inicio de los episodios de ingesta compulsiva puede producirse de forma gradual o aguda. En el primer caso se puede llegar a planificar el atracón, hasta el punto de adquirir previamente los alimentos prohibidos. En cambio, si el inicio es agudo y la necesidad de comer resulta urgente e irrefrenable, puede servir casi cualquier alimento.

Los helados, los pasteles y las galletas suelen ser los preferidos. También se buscan con frecuencia caramelos, bollos o pan. A veces el paciente se esfuerza por resistir ante la compulsión de comer, aunque rara vez con éxito. En cualquier caso, una vez que se da el primer bocado se suele perder todo control. La vergüenza y la humillación son sentimientos que suelen acompañar al atracón, y la mayor parte de las veces éste se produce en secreto. La comida se suele ingerir con voracidad; el apetito del paciente parece imposible de saciar. Algunos bulímicos comen hasta que literalmente no les queda espacio en el estómago y no pueden seguir. Como promedio, un episodio de este tipo suele prolongarse durante una hora y, en la mayor parte de los casos, concluye un poco antes de que la persona esté atiborrada. Las náuseas o la sensación de empacho pueden detener al paciente. Algunas personas experimentan sentimientos de culpabilidad o se sienten enfadados consigo mismos, en tanto que otros simplemente caen rendidos y se duermen.

Al concluir el episodio, la mayoría de los pacientes se sienten culpables y ansiosos por lo que han hecho e intentan poner remedio. El procedimiento más habitual es la autoinducción del vómito. Algunos llegan a acostumbrarse de tal modo a vomitar que ni siquiera necesitan introducirse los dedos en la garganta. Simplemente el alimento es regurgitado de forma automática. El siguiente método más empleado es la purga del intestino. Los enemas se utilizan con muy poca frecuencia; en cambio, los laxantes se usan con regularidad, a veces en cantidades ingentes. Algunos pacientes pueden llegar a tomar dosis hasta 50 veces superiores a las recomendadas para un laxante estimulante. Un porcentaje muy inferior de enfermos recurre a los diuréticos, con frecuencia a la furosemida, para controlar su peso, mientras que otro grupo minoritario usa jarabe de ipecacuana para inducirse los vómitos.

En la mayoría de los casos los atracones se producen varias veces al día. No obstante, algunos pacientes sólo presentan episodios dos veces por semana mientras que otros llegan a los 50 episodios de alimentación compulsiva a la semana. La frecuencia suele aumentar en la mayor parte de los casos ante situaciones de estrés.

En vez de provocarse vómitos o tomar laxantes, algunos enfermos realizan ejercicio intenso o ayunan para compensar los efectos de los atracones. Estos bulímicos de tipo no purgativo suelen experimentar sustanciales fluctuaciones en su peso, ya que los episodios de alimentación compulsiva se alternan con extenuantes esfuerzos para adelgazar.

Existe también un amplio grupo de pacientes que, aunque mantienen los episodios de ingesta compulsiva, no muestran de manera regular comportamientos «compensatorios», sean éstos de tipo purgativo o de realización de ejercicio extenuante. Se dice que estos enfermos presentan un «trastorno alimentario compulsivo» (también llamado «trastorno por atracones»); sin embargo, el diagnóstico y el estado nosológico de estos pacientes resulta dudoso. Se trata de personas que pueden padecer formas leves de bulimia nerviosa o bien sufrir algún otro tipo de alteración.

Al igual que quienes sufren anorexia, la mayoría de los enfermos de bulimia nerviosa tienen una imagen distorsionada de su cuerpo. Con independencia de que las apariencias y los hechos indiquen lo contrario, ellos se ven gordos. Aunque experimenten fluctuaciones de peso y no un aumento progresivo, casi siempre tienen miedo a engordar.

Pueden asociarse otros trastornos, como depresión mayor o crisis de pánico, con o sin agorafobia, así como trastorno de personalidad límite o rasgos de ese tipo. Algunos se caracterizan por sufrir rumiación. La impulsividad es también común y, en concreto, resulta significativo el número de afectados de bulimia que padecen cleptomanía. Pueden darse, además, casos de automutilación. No son infrecuentes tampoco el abuso y la dependencia del alcohol o de los estimulantes. Un 5% de los pacientes tienen intentos de suicidio.

La exploración física puede detectar cicatrices en los nudillos, por el roce contra los dientes durante la inducción de los vómitos. También pueden observarse casos de caries dental grave, como consecuencia de la erosión del esmalte por los jugos gástricos ácidos. Se ha apreciado en ocasiones hipertrofia simétrica bilateral de las glándulas parótidas.

El nivel de amilasa puede encontrarse elevado y se observa cierta correlación entre la magnitud de la elevación y la frecuencia de los episodios de ingesta compulsiva. De manera ocasional, los niveles séricos de potasio y magnesio se muestran reducidos.

CURSO CLÍNICO

Puede ser crónico, cuando los episodios de ingesta compulsiva aparecen de forma regular durante muchos años, o episódico, cuando hay fases separadas por largos intervalos en que no se producen. No obstante, en general con el paso de las décadas los episodios tienden a ser menos graves y frecuentes y, una vez alcanzada la mediana edad, la mayor parte de los pacientes se recupera de manera sustancial.

COMPLICACIONES

De forma ocasional, en un episodio de ingesta particularmente copiosa, el paciente puede experimentar una dilatación gástrica aguda. Ésta se presenta con dolor abdominal intenso y agudo, y debe ser tratada de urgencia con succión nasogástrica para evitar la rotura del estómago.

Los vómitos frecuentes pueden dar lugar a caries grave, como se indicó antes. También se han registrado casos de reflujo gastroesofágico y esofagitis y, de modo ocasional, pueden aparecer desgarros esofágicos. Durante la autoinducción del vómito, los pacientes con intoxicación alcohólica pueden aspirar dicho alcohol y sufrir una neumonía.

Los vómitos o el uso de diuréticos pueden dar lugar a hipopotasemia. Los pacientes con anorexia nerviosa concurrente son propensos a presentar esta complicación, que puede originar arritmias, y éstas a su vez pueden constituir una amenaza para la vida del enfermo.

El uso continuado de la ipecacuana puede producir miocardiopatías y el empleo exagerado de laxantes origina a veces una dependencia de este tipo de sustancias.

ETIOLOGÍA

La bulimia nerviosa presenta un claro componente familiar; entre los parientes de primer grado puede encontrarse con frecuencia, además del antecedente de la enfermedad, un incremento en la incidencia de anorexia nerviosa y trastornos del estado de ánimo.

Existen varios indicios sobre una alteración de la función serotoninérgica en la bulimia: los niveles de 5-HIAA (el metabolito de la serotonina) en el LCR están aumentados; la PET pone de manifiesto una reducción de los sitios de fijación del receptor 2A de la serotonina en el córtex frontal orbital medial; la respuesta de los pacientes a las infusiones de mCPP, compuesto de acción mixta para la serotonina, es diferente a la registrada en los controles y, por último, la depleción aguda de triptófano desencadena una necesidad urgente y compulsiva de comer.

Los factores humorales implicados en el apetito y en la saciedad también desempeñan ciertas funciones en el desarrollo de la enfermedad. La CKK (colecistocinina) es una hormona «saciante» liberada normalmente por el intestino después de comer. En enfermos de bulimia, el nivel de CKK en el LCR es bajo y su elevación tras las comidas es menor que la observada en los controles.

Por último, al margen de los estudios de imagen, el EEG ha puesto de manifiesto una tasa aumentada de descargas epileptiformes.

La integración de estos hallazgos en el marco de una teoría coherente resulta problemática. Parece plausible afirmar que la bulimia nerviosa es probablemente un trastorno hereditario caracterizado por trastornos en el funcionamiento serotoninérgico. Los hallazgos respecto a la CKK pueden ser fenómenos de naturaleza complementaria. Sin embargo los relacionados con los EEG, a la luz de la posible eficacia del tratamiento con fenitoína y topiramato, resultan de interés y sugieren la posibilidad de que, al menos en algunos casos, los episodios de ingesta compulsiva correspondan a simples crisis parciales.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En la actualidad, la clasificación diagnóstica de los enfermos que en apariencia presentan tanto bulimia como anorexia nerviosas está siendo objeto de debate. La cuestión se analiza en profundidad en el capítulo dedicado a esta última enfermedad.

Los pacientes con trastorno de personalidad límite pueden en ocasiones presentar episodios de ingesta excesiva de alimentos. No obstante, tales episodios son parte inherente de la inestabilidad y la impulsividad propias de esta alteración y, en general, no resultan frecuentes.

Por otra parte, también pueden producirse atracones en casos de esquizofrenia. Los restantes síntomas de esta afección sirven para determinar el diagnóstico y las ingestas repentinas suelen cesar cuando se instaaura un tratamiento adecuado con antipsicóticos.

Los pacientes con depresión, y en especial bipolar, experimentan de forma ocasional hiperfagia y, no menos habitualmente, anorexia. Aunque a veces los enfermos de depresión ingieren grandes cantidades de alimentos, no se producen auténticos episodios de ingesta compulsiva como en la bulimia. A diferencia de los pacientes que sufren tales episodios, los que presentan hiperfagia no muestran ataques diferenciados de sobrealimentación, sino que tienden a comer de forma continua y pocas veces, o nunca, se autoinducen vómitos o toman laxantes.

Las lesiones hipotalámicas, por ejemplo los tumores, o los procesos infiltrativos como la sarcoidosis, pueden asociarse a hiperfagia; sin embargo, al igual que en la hiperfagia que acompaña a la depresión, la afección no se presenta en forma de episodios de ingesta compulsiva.

En el diagnóstico diferencial de la bulimia también se incluye con frecuencia el síndrome de Kleine-Levin, aunque éste presenta varios rasgos diferenciadores. En primer lugar, es poco frecuente en mujeres; en segundo lugar, la hiperfagia observada en estos casos es prolongada y no se distingue en episodios separados; y, por último, signos asociados como la hipersomnolencia y la hipersexualidad no son característicos de la bulimia nerviosa.

TRATAMIENTO

Son varios los tratamientos que se han mostrado eficaces en los casos de bulimia nerviosa y, en términos generales, suelen aplicarse en régimen ambulatorio. El ingreso hospitalario no suele ser necesario y debe quedar reservado para alguna de las situaciones siguientes: fracaso del tratamiento ambulatorio, presencia de una depresión incapacitante o un riesgo elevado de suicidio, o bien existencia de alguna complicación grave, como desgarros esofágicos, dilatación gástrica o hipopotasemia significativa.

Tanto la psicoterapia como el uso de medicamentos resultan eficaces, y es probable que la combinación de ambas opciones sea el tratamiento más adecuado.

Las dos técnicas psicoterapéuticas más comunes son la terapia conductual cognitiva y la interpersonal; la primera de ellas parece mostrar una mayor efectividad.

Diversos fármacos han demostrado su validez en estudios doble ciego. Sin embargo, no existen estudios comparativos, por desgracia. Entre los antidepresivos, la fluoxetina, la desipramina, la trazodona, la imipramina y la fenelzina son eficaces. También han dado resultados positivos la fenitoína, la naltrexona, el ondansetrón y el inositol. De todos estos fármacos, la fluoxetina en dosis de 60 mg es el mejor estudiado y probablemente debería ser el tratamiento de elección. Cuando la fluoxetina no sea bien tolerada o no resulte eficaz, puede recurrirse a la desipramina, en dosis de 150 mg. La trazodona y la imipramina presentan peor tolerancia y el uso de fenelzina en pacientes que pueden darse atracones con alimentos que contengan tiramina puede constituir una práctica de riesgo. La fenitoína puede considerarse como posible tratamiento cuando los episodios de ingesta tengan un inicio auténticamente paroxístico. Las indicaciones relativas para la naltrexona (50 mg), el ondansetrón (24 mg) o el inositol (18 mg) no están aún claras.

En cuanto al topiramato, en dosis medias de 200 mg, resulta eficaz en pacientes con «trastorno alimentario compulsivo»; un informe sobre una serie de casos sugirió una eficacia similar en el tratamiento de esta enfermedad. Puede ser especialmente adecuado en pacientes obesos, puesto que también resulta eficaz para inducir pérdida de peso en obesos que no experimentan episodios de atracones compulsivos.

Dada la naturaleza crónica de la bulimia nerviosa, suele estar indicada una pauta de tratamiento sostenido a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

- Agras WS, Rossiter EM, Arnow B, et al. Pharmacologic and cognitive-behavioral treatment for bulimia nervosa: a controlled comparison. *The American Journal of Psychiatry* 1992;149:82-87.
- Agras WS, Walsh T, Fairburn CG, et al. A multicenter comparison of cognitive-behavioral therapy and interpersonal psychotherapy for bulimia nervosa. *Archives of General Psychiatry* 2000;57:459-466.
- Barbee JG. Topiramate in the treatment of severe bulimia nervosa with comorbid mood disorders: a case series. *The International Journal of Eating Disorders* 2003;33:468-472.
- Faris PL, Kim SW, Meller WH, et al. Effect of decreasing afferent vagal activity with ondansetron on symptoms of bulimia nervosa: a randomized, double-blind trial. *Lancet* 2000;355:792-797.
- Gelber D, Levine J, Belmaker RH. Effect of inositol on bulimia nervosa and binge eating. *The International Journal of Eating Disorders* 2001; 29: 345-348.
- Jacobs MB, Schneider JA. Medical complications of bulimia: a prospective evaluation. *Quarterly Journal of Medicine* 1985;54:177-182.
- Kaye WH, Greeno CG, Moss H, et al. Alterations in serotonin activity and psychiatric symptoms after recovery from bulimia nervosa. *Archives of General Psychiatry* 1998;55:927-935.
- Kaye WH, Frank GK, Meltzer CC, et al. Altered serotonin 2A receptor activity in women who have recovered from bulimia nervosa. *The American Journal of Psychiatry* 2001;158:1152-1155.
- Lydiard RB, Brewerton TD, Fossey MD, et al. CSF cholecystokinin octapeptide in patients with bulimia nervosa and in normal comparison subjects. *The American Journal of Psychiatry* 1993;150:1099-1101.
- McCann UD, Agras WS. Successful treatment of nonpurging bulimia nervosa with desipramine: a double-blind, placebo-controlled study. *The American Journal of Psychiatry* 1990;147:1509-1513.
- McElroy SL, Arnold LM, Shapira NA, et al. Topiramate in the treatment of binge eating disorder associated with obesity: a randomized, placebo-controlled trial. *The American Journal of Psychiatry* 2003;160:255-261.
- Marrazzi MA, Bacon JP, Kinzie J, et al. Naltrexone use in the treatment of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *International Clinical Psychopharmacology* 1995;10:163-172.
- Pope HG, Hudson JI, Jonas JM, et al. Bulimia treated with imipramine: a placebo-controlled, double-blind study. *The American Journal of Psychiatry* 1983;140:554-558.

- Pope HG, Keck PE, McElroy SL, et al. A placebo-controlled study of trazodone in bulimia nervosa. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1989;9:254-259.
- Romano SJ, Halmi KA, Sarkar NP, et al. A placebo-controlled study of fluoxetine in continued treatment of bulimia nervosa after successful fluoxetine treatment. *The American Journal of Psychiatry* 2002;159:96-102.
- Smith KA, Fairburn CG, Cowen PJ. Symptomatic relapse in bulimia nervosa following acute tryptophan depletion. *Archives of General Psychiatry* 1999;56:171-176.
- Strober M, Freeman R, Lampert C, et al. Controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: evidence of shared liability and transmission of partial forms. *The American Journal of Psychiatry* 2000;157:393-401.
- Walsh BT, Gladis M, Roose SP, et al. Phenelzine vs placebo in 50 patients with bulimia. *Archives of General Psychiatry* 1988;45:471-475.
- Wermuth BM, Davis KL, Hollister LE, et al. Phenytoin treatment of the binge-eating syndrome. *The American Journal of Psychiatry* 1977;134:1249-1253.

Complicaciones de la obesidad

Osteoartritis	Arteriosclerosis acelerada
Estasis venosa con varices y posible tromboflebitis con embolia pulmonar	Seudotumor cerebral Pequeño aumento del riesgo de ciertos cánceres
Resistencia a la insulina y posible diabetes mellitus	
Ronquidos	Mujeres
Apnea del sueño obstructiva*	Cáncer de endometrio
Síndrome de Pickwick*	Cáncer de mama
Intertrigo	
Hiperlipidemia	Varones
Cálculos de colesterol	Cáncer de próstata
Hipertensión	Cáncer colorrectal

*Trastornos tratados en su correspondiente capítulo.

consumo de anticonceptivos orales puede hacer que las mujeres dejen de tomarlos.

Entre las enfermedades congénitas y hereditarias asociadas al aumento de peso cabe citar las siguientes: el síndrome de Kleine-Levin, el síndrome de Prader-Willi, el de Bardet-Biedl, el de Alstrom, el de Carpenter, la enfermedad de Blount, el síndrome de Cohen y el de Frolich.

Los pacientes con síndrome de Cushing se distinguen a menudo por presentar hallazgos clásicos como obesidad central y estrías violáceas. No obstante, hasta la mitad de los afectados por este síndrome pueden también desarrollar obesidad en las extremidades, en tanto que es posible que las personas obesas por otras causas tengan estrías abdominales, que no obstante tienden a ser pálidas en vez de violáceas.

La ganancia de peso en el hipotiroidismo es en general secundaria a la retención de agua y se trata mediante sustitución tiroidea. Sin embargo, en ocasiones un exceso de tejido adiposo se forma en el curso del hipotiroidismo.

A veces las lesiones que afectan al núcleo ventromedial del hipotálamo producen obesidad masiva. La causa más habitual es el craneofaringioma. Otros posibles desencadenantes son las meningitis basales de la sífilis o la sarcoidosis, la infiltración en la histiocitosis o la leucemia, la cicatrización de lesiones postencefálicas, los traumatismos, la hidrocefalia obstructiva y los infartos lacunares. La obesidad es también consecuencia, en ocasiones, a cualquier tipo de intervención quirúrgica en esa área. Las lesiones hipotalámicas que afectan al núcleo ventromedial y al tuber cinereum en lactantes o niños de corta edad pueden generar un síndrome de obesidad e hipoplasia genital, conocido como síndrome de Frolich, o bien distrofia adiposogenital.

La depresión, en especial cuando forma parte del trastorno bipolar, puede asociarse con una significativa hiperfagia y aumento de peso.

En un pequeño número de casos, la bulimia nerviosa se asocia también con un leve incremento de peso. El «trastorno por atracones», que puede constituir una variante de la bulimia caracterizada por episodios de ingesta compulsiva sin mecanismos «compensatorios» como purgas o ejercicio, se asocia habitualmente con la obesidad. Una proporción significativa de mujeres obesas –tal vez hasta una cuarta parte de ellas– presenta este trastorno.

Suponiendo que se hayan descartado todas estas posibles causas secundarias, cabe asumir que, con toda probabilidad, el enfermo padece una obesidad de tipo primario. Aunque no se ha determinado con exactitud, la etiología de esta alteración parece presentar aspectos tanto genéticos como ambientales.

Estudios en gemelos y de adopción han puesto de manifiesto un claro componente genético. En un estudio combinado en gemelos y de adopción, la mayor parte de la varianza de peso se debía más a factores genéticos que al entorno en que el paciente se había desarro-

llado. Existen varias teorías sobre el modo en que la obesidad puede heredarse. Una de ellas sugiere que en las vías metabólicas de los pacientes obesos es más probable que el exceso de calorías se almacene en la grasa y no que se consuma en el proceso de termogénesis. Otra sugiere que en el sistema límbico, tal vez en el núcleo ventromedial del hipotálamo, existe un «punto de referencia» para la saciedad y que algunos pacientes pueden haber heredado un nivel más elevado para ese punto, de modo que su apetito no se sacie con cantidades de alimento que bastarían para otras personas. Una última teoría apunta la posibilidad de que en realidad lo que se herede sea un número de adipocitos: quienes presentan una mayor cantidad de células grasas tienen mayores probabilidades de almacenar el exceso de calorías en forma de grasa que quienes cuentan con una dotación normal de este tipo de células. Los afectados de obesidad primaria de inicio temprano tienden a presentar formas «hiperplásicas» de la enfermedad, que se caracterizan por una cantidad excesiva de adipocitos, mientras que los que sufren la forma primaria de desarrollo tardío padecen una obesidad «hipertrofica», con aumento del tamaño de las células grasas, pero con un mínimo incremento de su número.

Entre los factores ambientales que contribuyen al desarrollo de la obesidad cabe destacar cierto estilo de vida y varias prácticas para la crianza de los niños. Un modo de vida sedentario es un factor evidente, en especial en los niños que pasan horas frente al televisor en vez de llevar a cabo actividades deportivas. Entre las prácticas relacionadas con la crianza de los niños que pueden influir en el desarrollo de la obesidad es reseñable la tendencia a la sobrealimentación por parte de los padres. Sobre todo, ciertas madres parece que prefieren tener niños «regordetes» y alimentan en exceso al pequeño durante la lactancia hasta alcanzar el «ideal», en tanto que otras se muestran particularmente «insistentes» con la comida. El embarazo también puede ser un factor a tener en cuenta. Muchas mujeres afirman que nunca han podido perder el peso que ganaron cuando estaban embarazadas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La obesidad es una enfermedad caracterizada por el exceso de tejido adiposo. Así pues, no todas las personas que presentan sobrepeso respecto a los valores indicados por tablas y fórmulas son obesos. Por ejemplo, el edema puede dar lugar a un sustancial aumento de peso y los individuos musculados suelen presentar también un ligero sobrepeso, aunque tengan poco o ningún tejido adiposo.

TRATAMIENTO

Para la mayor parte de los pacientes, la pérdida de peso es una labor ardua que requiere un alto grado de motivación. En los casos de obesidad leve, la dieta y el ejercicio pueden ser suficientes. Para los obesos moderados, estas medidas deben complementarse con terapia conductual. Para ambos tipos de pacientes obesos puede resultar de gran utilidad acudir a programas y asociaciones de autoayuda, como los estadounidenses Weight Watchers o TOPS (Take Off Pounds Sensibly). También ofrecen ayuda organizaciones como Obesos Anónimos, creada sobre el modelo de Alcohólicos Anónimos. Cuando, a pesar del adecuado seguimiento de las medidas anteriores, los enfermos no realizan progresos aceptables, está indicada la administración de medicamentos. Ciertos pacientes de obesidad grave pueden responder a dichas medidas; no obstante, en este grupo el fracaso de los tratamientos es más frecuente y puede ser necesario recurrir a procedimientos quirúrgicos como la reducción gástrica.

En cuanto a la expectativa de pérdida de peso, un objetivo que puede considerarse razonable se sitúa en torno a 0,5 o 1 kg por semana. Dado que medio kilo de grasa equivale a unas 3.500 calorías, se precisa un déficit diario de unas 500 calorías para perder ese peso en una semana. Se debe establecer una previsión para la disminu-

ción del peso, considerando factores como cuál es el peso «ideal» del paciente según las tablas elaboradas al efecto, cuáles son las preferencias de la persona en lo que a su peso se refiere y, si la obesidad es de inicio tardío, cuál era el peso del paciente antes del desarrollo de la enfermedad. La práctica aislada de ejercicio no resulta adecuada y casi siempre son necesarias medidas de reducción de la dieta.

En la mayoría de los pacientes, una dieta equilibrada comprendida entre 1.200 y 1.500 calorías suele ser eficaz y se tolera razonablemente bien. Las dietas de bajo o muy bajo contenido en calorías —con ingestas del orden de las 700-800 calorías para las primeras y de 300 para las segundas— son en general muy difíciles de seguir. Es obligatorio el uso de suplementos de vitaminas y minerales y, para evitar complicaciones, las proteínas incluidas en la dieta han de ser de alta calidad, como las de la albúmina del huevo o las contenidas en la soja o el pescado. Este tipo de dietas quedan reservadas para los pacientes que presenten un mayor grado de motivación y deben ser aplicadas bajo estrecha supervisión médica.

Aunque, en comparación con las pautas dietéticas, el ejercicio es un método relativamente ineficaz para inducir un déficit calórico. También debe formar parte del programa de pérdida de peso. Además de una modesta reducción del aporte calórico, favorece la autoestima y es una actividad relativamente incompatible con la ingesta de alimento. Pasear, montar en bicicleta, practicar aeróbic o jogging y nadar pueden constituir unas excelentes opciones; los pacientes deben ser estimulados para que dediquen a una de estas actividades al menos 45 minutos diarios durante, como mínimo, 5 días a la semana.

Cuando, a pesar de su adecuada motivación, los pacientes no se sientan capaces de seguir fielmente el régimen de dieta y ejercicio, es conveniente establecer un programa de modificación de la conducta. La mayor parte de los programas conductuales se inician indicando al paciente que escriba una «agenda de la ingesta» durante unas dos semanas, anotando con exactitud qué es lo que come y en qué cantidad, así como las circunstancias precisas en las que la comida se produce. La revisión de esta agenda permite determinar en qué puntos se ha de incidir para plantear cambios del comportamiento alimentario. Entre las recomendaciones habituales se encuentran las siguientes: comer siempre en el mismo lugar, no dedicarse a otra cosa que no sea la conversación mientras se come y dejar los cubiertos en la mesa entre bocado y bocado. Para una aplicación satisfactoria de este tipo de recomendaciones puede recurrirse a pequeñas recompensas —como el permitir a un niño ver su programa de TV favorito después de cenar—. Es también aconsejable indicar a los pacientes que presten atención no tanto a la velocidad con que se pierde peso, sino al correcto cumplimiento diario del programa de dieta y ejercicio.

Con frecuencia resulta de utilidad la inclusión en un grupo de apoyo, para lo cual puede recurrirse a sesiones colectivas de psicoterapia o a algún programa de autoayuda del tipo de los mencionados antes.

La medicación debe reservarse para aquellos casos en que, a pesar del seguimiento del programa, los pacientes no pueden mantener niveles aceptables de reducción del peso. No obstante, hay que tener en cuenta que los fármacos nunca pueden suplir a la dieta y el ejercicio y que la disminución de peso que producen —con la probable excepción del topiramato— es modesta en el mejor de los casos y con frecuencia mínima. La sibutramina, en dosis de 10 a 20 mg diarios, es el fármaco de uso más generalizado en la actualidad. No obstante, ha de administrarse con las debidas precauciones ya que, cuando se combina con otros agentes serotoninérgicos, existe riesgo de que se desarrolle un síndrome serotoninérgico. El orlistat, un inhibidor de la lipasa gastrointestinal, en dosis de 120 mg 3 veces al día, es tal vez algo menos eficaz que la sibutramina, y puede asociarse a cuadros de diarrea y a deficiencia de vitaminas liposolubles como la A, la D y la E. La metformina, en dosis de 850 mg 2 veces al día, también puede dar lugar a una reducción del peso y debe considerarse como una

buena opción para el tratamiento de pacientes obesos con diabetes mellitus. Aunque la metformina también parece inducir pérdida de peso en enfermos no diabéticos, en este grupo no se ha estudiado de forma amplia la magnitud de dicha pérdida. Entre los fármacos estimulantes, tanto la fentermina como el dietilpropión resultan efectivos; sin embargo, deben considerarse como agentes de segunda línea, dado su potencial para causar adicción. El topiramato, en dosis medias de 200 mg, se ha mostrado eficaz recientemente en casos de obesidad relacionada con episodios de alimentación compulsiva: se trata de una línea de investigación muy interesante, dado que la reducción de peso registrada con el topiramato puede ser considerable. Recientes trabajos también apuntan a un posible papel en este contexto del bupropión, en dosis de 400 mg, y de la zonisamida.

La duración óptima de un tratamiento farmacológico no se ha definido con claridad. Lo adecuado es mantener la administración de un determinado agente hasta que se alcance el objetivo para la disminución de peso, o bien hasta que se llegue a una «meseta» en la progresión del adelgazamiento, que no pueda ser superada. La administración del fármaco debe entonces interrumpirse, y el paciente tiene que pasar a un régimen de dieta y ejercicio bajo observación. Si se produce una recuperación de peso, es posible considerar la reinstauración del tratamiento.

Los pacientes obesos que requieren tratamiento de una depresión concomitante pueden considerarse candidatos al tratamiento con agentes que es poco probable que incrementen su peso, como los ISRS (en especial la fluoxetina), el bupropión, la venlafaxina o la nefazodona.

Para muchos enfermos es muy difícil seguir un programa de dieta y ejercicio. En general, los que tienen obesidad «hiperplásica» de inicio temprano muestran más dificultades para perder peso que los que presentan obesidad de inicio tardío «hipertrofica». Una vez que se ha alcanzado el objetivo previsto, es necesario continuar con un programa de mantenimiento para la estabilización del peso. En dicho programa se incluirá la realización de ejercicio regular y una dieta con un aporte calórico comprendido entre 1.500 y 3.000 calorías diarias. No obstante, hay que puntualizar que los pacientes obesos, y en especial los afectados de obesidad primaria de inicio temprano, tienden a ganar peso con un régimen diario de calorías que no supondría un aumento para personas no obesas. Sin este programa de estabilización del peso, casi todos los pacientes recuperan el peso perdido.

En los casos de obesidad grave en que de forma repetida no se obtengan resultados mediante un programa como el apuntado en este apartado, puede considerarse la posibilidad de la cirugía. Entre las diversas técnicas que se han utilizado, las que parecen más aconsejables son la ligadura gástrica y la cirugía de derivación (bypass). Aunque la reducción de peso que se obtiene con estas técnicas puede ser muy notable, es frecuente que se registren efectos secundarios; se han de vigilar en especial las posibles carencias de ácido fólico y vitamina B12.

BIBLIOGRAFÍA

- Anderson JW, Greenway FL, Fujioka K, et al. Bupropion SR enhances weight loss: a 48-week double blind, placebo-controlled trial. *Obesity Research* 2002;10:633-641.
- Bray GA, Gallagher TF. Manifestations of hypothalamic obesity in man: a comprehensive investigation of eight patients and a review of the literature. *Medicine* 1975;54:301-330.
- Carney DE, Tweddell ED. Double blind evaluation of long acting diethylpropion hydrochloride in obese patients from a general practice. *The Medical Journal of Australia* 1975;1:13-15.
- Eckersley RM. Losing the battle of the bulge: causes and consequences of increasing obesity. *The Medical Journal of Australia* 2001;174:590-592.
- Finer N, James WP, Kopelman PG, et al. One-year treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study of

- orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 2000;24:306-313.
- Gadda KH, Franciscy DM, Wagner HR, et al. Zonisamide for weight loss in obese adults. A randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association* 2003;289:1820-1825.
- Glazer G. Long-term pharmacotherapy of obesity 2000: a review of efficacy and safety. *Archives of Internal Medicine* 2001;161:1814-1824.
- Gokcel A, Gumurdulu Y, Karakose H, et al. Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin in the treatment of obesity. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2002;4:49-55.
- James WP, Astrup A, Finer N, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomized trial. STORM study group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. *Lancet* 2000;356:2119-2125.
- Lee A, Morely JE. Metformin decreases food consumption and induces weight loss in subjects with obesity with type II non-insulin-dependent diabetes. *Obesity Research* 1998;6:47-53.
- McElroy SL, Arnold LM, Shapira NA, et al. Topiramate in the treatment of binge eating disorder associated with obesity: a randomized, placebo-controlled trial. *The American Journal of Psychiatry* 2003;160:255-261.
- Malhotra S, McElroy SL. Medical management of obesity associated with mental disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2002;63(Suppl 4):24-32.
- Steinbeck K. Obesity: the science behind the management. *Internal Medicine Journal* 2002;32:237-241.
- Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL, et al. The body-mass index of twins who have been reared apart. *The New England Journal of Medicine* 1990;322:1483-1487.
- Valle-Jones JC, Brodie NH, O'Hara H, et al. A comparative study of phentermine and diethylpropion in the treatment of obese patients in general practice. *Pharmatherapeutica* 1983;3:300-304.
- Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity. *The New England Journal of Medicine* 2002;346:591-602.

Los pacientes que padecen esquizofrenia, demencia, delirium, autismo, síndrome de Kleine-Levin o síndrome de Kluver-Bucy pueden ingerir todo tipo de sustancias no nutritivas, aunque este comportamiento se considera parte del cuadro patológico global y no merece un diagnóstico independiente de pica.

TRATAMIENTO

En niños sin retraso mental una adecuada supervisión por parte de los adultos suele ser suficiente. En caso de que exista retraso mental con pica son varias las técnicas conductuales que parecen ofrecer resultados satisfactorios. Cuando se inician de inmediato, las reprimendas verbales o el hecho de impedir físicamente al paciente ese comportamiento, taparle los ojos o recurrir a medidas correctoras (p. ej., el lavado enérgico e inmediato de la boca) parecen disminuir la incidencia de la pica. También se recurre a la no aplicación de estas medidas como recompensa por no haber ingerido sustancias durante un tiempo. Cuando la pica aparece en adultos, en especial en los casos de pagofagia, se han de evaluar los niveles de hierro y hay que proceder a la eventual corrección del déficit. También pue-

de ser recomendable una posible medición de los niveles de zinc en 24 horas, y aportar suplementos de este mineral si dichos niveles son bajos.

BIBLIOGRAFÍA

- Lofts RH, Schroeder SR, Maier RH. Effects of zinc supplementation on pica behavior of persons with mental retardation. *American Journal of Mental Retardation* 1990;95:103-109.
- McLoughlin IJ. Pica as a cause of death in three mentally handicapped men. *The British Journal of Psychiatry* 1988;152:842-845.
- Rector WG. Pica: its frequency and significance in patients with iron-deficiency anemia due to chronic gastrointestinal blood loss. *Journal of General Internal Medicine* 1989;4:512-513.
- Rose EA, Porcerelli JH, Neale AV. Pica: common but commonly missed. *The Journal of the American Board of Family Practice* 2000;13:353-358.
- Smulian JC, Motiwala S, Sigman RK. Pica in a rural obstetric population. *Southern Medical Journal* 1995;88:1236-1240.
- Solyom C, Solyom L, Freeman R. An unusual case of pica. *Canadian Journal of Psychiatry* 1991;36:50-53.

sienten cierta repelencia por el comportamiento, cuando no por el olor que conlleva, y a veces se genera cierta tensión entre los padres y el niño.

En los casos de rumiación en adultos las complicaciones pueden ser esofagitis, neumonía por aspiración, caries y enfermedad periodontal, halitosis y, cuando el desarrollo mental es normal, cierto sentimiento de vergüenza que en ocasiones lleva al paciente al aislamiento.

ETIOLOGÍA

Aunque la regurgitación se produce como consecuencia de una relajación en la parte baja del esófago y las correspondientes contracciones del diafragma y la musculatura abdominal, la etiología del proceso completo de rumiación, incluida la nueva masticación del alimento, no se conoce. A algunos pacientes el propio hecho de la rumiación les resulta placentero.

En un porcentaje minoritario de los casos que se inician durante la adolescencia o la edad adulta, la rumiación se observa en asociación con bulimia o anorexia nerviosas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La estenosis pilórica, la hernia de hiato, los espasmos o la obstrucción esofágicos o el divertículo de Zenker son afecciones que pueden asociarse a la regurgitación o a los vómitos, pero en ellas no se da la nueva masticación característica de la rumiación.

Como se indica en el capítulo dedicado al retraso mental, la rumiación ocasional puede observarse en casos de retraso por lo demás sin complicaciones; el diagnóstico adicional de rumiación sólo se establece cuando este comportamiento es persistente o grave.

TRATAMIENTO

En los lactantes, el recurso a una «madre suplente» capaz de distraer al pequeño antes de que se inicie la rumiación y de hacerle mimos ante un comportamiento libre de episodios de este tipo puede interrumpir de manera eficaz la rumiación. En los casos graves a veces es efectiva la aplicación de zumo de limón ácido al alimento regurgitado.

Cuando existe retraso mental, están indicados los enfoques de ajuste conductual, que pueden incluir el refuerzo de los comportamientos incompatibles o el lavado enérgico de los dientes.

En pacientes de desarrollo mental normal se han defendido diferentes métodos, entre los que se cuentan la reafirmación, la terapia conductual cognitiva y la biorretroalimentación (biofeedback).

BIBLIOGRAFÍA

- Chial HJ, Camilleri M, Williams DE, et al. Rumination syndrome in children and adolescents: diagnosis, treatment and prognosis. *Pediatrics* 2003; 111:158-162.
- Malcolm A, Thumshirn MB, Camilleri M, et al. Rumination syndrome. *Mayo Clinic Proceedings* 1997;72:646-652.
- Parry-Jones B. Merycism or rumination disorder. A historical investigation and current assessment. *The British Journal of Psychiatry* 1994; 165:303-314.
- Starin SP, Fuqua RW. Rumination and vomiting in the developmentally disabled: a critical review of the behavioral, medical, and psychiatric treatment research. *Research in Developmental Disabilities* 1987;8:575-605.
- Tamburrino MB, Campbell NB, Franco KN, et al. Rumination in adults: two case histories. *The International Journal of Eating Disorders* 1995; 17:101-104.

TRASTORNOS DEL SUEÑO**114 Narcolepsia
(DSM-IV-TR #347)**

La narcolepsia se caracteriza por ataques narcolépticos y, en la mayor parte de los casos, catapléjicos. También pueden presentarse alucinaciones de tipo hipnagógico o hipnopómpico y parálisis del sueño. Junto con estos cuatro síntomas tradicionales, un cierto porcentaje de los pacientes padece episodios de «comportamiento automático».

Aunque no se trata de un trastorno frecuente –incidencia comprendida entre el 0,02 y el 0,16% de la población adulta–, la narcolepsia es una de las alteraciones más frecuentes en la clínica de los trastornos del sueño. Presenta una frecuencia similar en varones y en mujeres.

INICIO

Aunque la edad de inicio de la narcolepsia oscila entre el final de la infancia y los 40 años de edad, la mayor parte de los casos aparecen durante la adolescencia y los primeros años de la edad adulta, y en su inmensa mayoría son evidentes a mediados de la treintena.

Muchas veces los ataques narcolépticos son el primer síntoma que se manifiesta; a lo largo de los años, los ataques catapléjicos y otros tipos de síntomas se incrementan de manera gradual.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los pacientes con ataques narcolépticos pueden presentar o no otros síntomas de narcolepsia. Aunque en torno a tres cuartas partes de los afectados sufren también ataques de cataplejía, sólo un tercio padece parálisis del sueño y la proporción es similar para los que presentan alucinaciones hipnagógicas o hipnopómpicas. El porcentaje de pacientes que muestran la tétrada completa de narcolepsia, cataplejía, parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas se reduce al 10%.

Durante un ataque narcoléptico el paciente padece una abrumadora y urgente necesidad de dormir. La urgencia tiende a manifestarse en circunstancias donde notan en ocasiones cierta sensación de sopor, como cuando leen, al conducir por una autopista o en el curso de una conversación prolongada. Los ataques pueden ser de pocos segundos, aunque tienden a durar unos minutos. Se puede despertar a los pacientes con facilidad, tocándoles o simplemente llamándoles por su nombre. Si no se les molesta, pueden seguir durmiendo durante media hora o más. Al despertar suelen sentirse bien y pueden recordar con claridad sueños de gran viveza. La mayoría sufren varios ataques narcolépticos al día, con cierta tendencia a concentrarse en las primeras horas de la tarde. Un rasgo distintivo de estos ataques es el hecho de que en su mayoría consisten en sueño de fase REM. Paradójicamente, muchos narcolépticos padecen también insomnio. Pueden despertarse varias veces durante la noche y su tiempo total de sueño a lo largo de un ciclo de 24 horas no suele superar al de una persona no narcoléptica.

Los ataques catapléjicos suelen ser desencadenados por emociones fuertes y repentinas. Las carcajadas, los episodios de cólera, los orgas-

mos, una sorpresa repentina o simplemente que al paciente le hagan cosquillas pueden ser hechos que desencadenen un ataque. Cuando éste se produce, la persona se ve invadida por una debilidad que, si es generalizada, puede dar lugar a un colapso y, si está localizada e implica a la musculatura del cuello, puede producir una caída súbita de la cabeza. Si la zona afectada es el antebrazo o la mano, puede producirse la caída de objetos. No obstante, en todos los casos la fuerza del diafragma y de los músculos extraoculares se mantiene inalterada. La mayoría de los ataques remite en menos de un minuto y durante los mismos el paciente permanece completamente despierto y alerta. Sin embargo, en ocasiones un ataque puede llegar a prolongarse durante varios minutos, lo que suele dar pie a la aparición de alucinaciones visuales.

Las alucinaciones hipnagógicas son las que tienen lugar en las etapas iniciales del sueño. Las que se producen cuando el paciente despierta se denominan hipnopómpicas. Casi siempre son visuales, aunque también pueden presentarse las auditivas. Tienden a ser complejas e intensas, como si el paciente continuara soñando después de despertar, y pueden ir acompañadas de parálisis del sueño.

Este tipo de parálisis se presenta cuando el paciente se está quedando dormido o justo al despertar. Durante el episodio, aunque está despierta, la persona se mantiene paralizada y no puede mover los brazos, las piernas o la cabeza, ni abrir los ojos. En ocasiones el paciente produce sonidos inarticulados; sin embargo, para el observador parece que está plácidamente dormido. En un primer momento los pacientes se sienten asustados por estos episodios, sobre todo si tienen alucinaciones visuales en su curso. Sin embargo, con el tiempo la mayoría de los afectados acaban por aceptar los episodios y sencillamente esperan a que pasen, sin sentir especial tensión. En general sólo duran uno o dos minutos y pueden interrumpirse en cualquier momento, con una completa recuperación, tocando al paciente o llamándole por su nombre.

En los últimos años se ha hecho patente que una parte minoritaria aunque sustancial de los afectados experimenta algo que, a falta de otro nombre, se denomina episodios de «comportamiento automático». Desde el punto de vista clínico, estos procesos parecen representar una especie de transición prolongada entre el despertar normal y un ataque narcoléptico, y tienden a tener lugar en la misma clase de situaciones que desencadenan estos últimos. Por ejemplo, un estudiante afectado de narcolepsia que esté tomando notas en su cuaderno durante una clase, por la tarde, puede notar de repente que ha llenado una página de signos carentes de sentido o de caracteres de escritura ilegibles. También puede darse el caso de que un paciente, mientras conduce monótonamente por una autopista con poco tráfico, sea incapaz de recordar los últimos kilómetros de su recorrido, o incluso el hecho de haber salido de la autopista, al recuperar de repente el estado de alerta plena.

Además de esos síntomas, entre la cuarta parte y la mitad de los pacientes que tienen narcolepsia también experimentan movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño y en torno a

una décima parte de ellos presentan episodios adicionales de apnea del sueño. En un pequeño porcentaje muestran además trastorno del comportamiento durante el sueño de fase REM.

CURSO CLÍNICO

Para la mayor parte de los afectados, la narcolepsia es un trastorno de tipo crónico; los ataques narcolépticos y los demás síntomas, si se producen, tienden a remitir con los años. En ocasiones los pacientes pueden experimentar remisiones de la enfermedad, con intervalos de varios meses sin que se registren ataques. Son raros los casos en que se produce una remisión completa y permanente de manera espontánea.

COMPLICACIONES

La narcolepsia puede ser una enfermedad incapacitante. Según las circunstancias en las que tengan lugar los ataques, pueden tener diversas consecuencias: cabe así la posibilidad de que se produzcan accidentes de tráfico; una inoportuna «cabezada» en el trabajo puede ser causa de despido, y el hecho de «quedarse dormido» durante una conversación puede ser tomado, a veces, como un grave insulto, con las consiguientes situaciones de tensión en las relaciones con familiares y amigos.

Los ataques de cataplejía, si se producen mientras se conduce o en otras situaciones de riesgo potencial, pueden dar lugar a graves lesiones. Ciertos pacientes tienden a aislarse de los demás intentando evitar las posibles emociones intensas que desencadenan los ataques.

ETIOLOGÍA

La narcolepsia es un trastorno hereditario de baja penetración. Hay una sorprendente correlación con el antígeno HLA-DQB1*0602, localizado en el brazo corto del cromosoma 6: la práctica totalidad de los pacientes que sufren narcolepsia son positivos para este antígeno, que está presente sólo en cerca del 20% de la población.

Hace poco se ha detectado que los niveles en LCR de hipocretina (antes conocida como orexina) se encuentran muy reducidos en casos de narcolepsia con cataplejía. Por otra parte, en dos estudios de autopsia se han observado alteraciones en el hipotálamo posterior: en uno de ellos se registró una cantidad reducida de ARNm de hipocretina, mientras que en el otro se halló una disminución en el número de neuronas positivas para hipocretina. Sin embargo, no se han identificado mutaciones en el gen de la hipocretina en seres humanos y el posible mecanismo subyacente a estas alteraciones es todavía desconocido.

La mayoría de los investigadores considera que la narcolepsia deriva de una alteración aún no identificada en la función de las estructuras pontinas y mesencefálicas responsables en la fase REM del sueño.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En la mayoría de los casos, la historia clínica es suficiente para establecer un diagnóstico fiable: la combinación de ataques de sueño y catalepsia resulta casi patognomónica. En la bibliografía médica en lengua inglesa hay muy pocos casos de cuadros similares ajenos a la narcolepsia. Cabe citar entre ellos a los producidos por ciertas lesiones del hipotálamo, el mesencéfalo o el puente.

Para confirmar el diagnóstico se recurre a dos procedimientos: la prueba de detección del antígeno HLA-DQB1*0602 y la prueba de latencias múltiples del sueño (MSLT). El hallazgo del gen HLA-DQB1*0602 constituye un factor de apoyo al diagnóstico. Sin embargo, dado que el antígeno está presente en el 20% de la población general, el dato no permite establecer el diagnóstico con certeza. Su ausencia, en cambio, resulta un factor casi decisivo para descartar la narcolepsia.

La prueba MSLT se realiza en los estados que conducen a los ataques narcolépticos. La mayoría de los afectados por la enfermedad se quedan dormidos en el plazo de pocos minutos y el sueño que se ob-

serva suele ser de fase REM. Sin embargo, esta prueba no es del todo fiable, debido a que no todos los ataques narcolépticos van acompañados de sueño de fase REM. Además, en otras alteraciones como la depresión hipersomnial también se puede producir un inicio rápido del sueño durante la realización de una MSLT.

El exceso de sueño durante el día, que puede confundirse con ataques narcolépticos, se observa en diversos trastornos, entre ellos la depresión, el alcoholismo o la dependencia de hipnóticos y sedantes, el síndrome de Pickwick, la apnea del sueño, la mioclonía nocturna, el síndrome de las piernas inquietas, ciertas lesiones hipotálamicas, (p. ej., tumores o infiltrados) y el síndrome de Kleine-Levin. No obstante, en todas estas afecciones el exceso de sueño no se manifiesta en ataques aislados ni el sueño tiene un efecto reparador, como en el caso de los pacientes narcolépticos.

Las crisis atónicas son en ocasiones similares a los ataques de cataplejía. Sin embargo en ellas se pierde la conciencia. Los ataques repentinos («drop attacks») que se observan, por ejemplo, en la isquemia basilar vertebral pueden ser semejantes a los ataques catapléjicos, con mantenimiento de la conciencia y parálisis completa. No obstante, en estos casos no se produce el elemento de sorpresa como factor desencadenante, que sí es parte integrante de la cataplejía.

TRATAMIENTO

Actividades como conducir o manejar maquinaria de riesgo son potencialmente peligrosas y deben evitarse hasta que los ataques se encuentren bajo control. El asesoramiento y la formación del paciente y de quienes puedan verse afectados por sus síntomas resultan en ocasiones de gran ayuda. Dos o tres «cabezadas» programadas durante el día y una distribución regular del sueño nocturno pueden reducir la frecuencia de los ataques de narcolepsia.

En la mayoría de los casos es necesario un tratamiento farmacológico, que implica el uso de algún estimulante, o similar, como el modafinilo, el metilfenidato y la pemolina. El modafinilo es el preferido en la actualidad, ya que su poder adictivo es bajo y no parece causar tolerancia. La mayoría de los pacientes responden bien a un tratamiento con 200 mg diarios; en ocasiones se precisan 400 mg diarios, si bien esta dosis está asociada a mayores efectos secundarios, en especial a náuseas. El metilfenidato se administra en dosis divididas, una por la mañana y otra a primera hora de la tarde, con una dosis diaria de entre 20 y 60 mg. En la actualidad la pemolina se considera la tercera opción, en buena parte debido a su potencial hepatotoxicidad; puede administrarse en una dosis diaria comprendida entre 37,5 y 150 mg. En ocasiones aparecen fenómenos de tolerancia ante el metilfenidato o la pemolina, con un incremento de los ataques narcolépticos. En estos casos el fármaco debe ser retirado de forma gradual en algunos días, hasta que durante uno o dos días no se administre en absoluto, para a continuación reintroducirlo, también de manera gradual. Después de esta interrupción, dosis menores del medicamento suelen tener mayores efectos.

La selegelina, en dosis de 20 mg diarios, parece eficaz no sólo en la prevención de los ataques narcolépticos sino también en la de los catapléjicos. Sin embargo, a estas dosis actúa como IMAO no selectivo y, en consecuencia, para su administración son necesarias todas las limitaciones de la dieta que se mencionan en el capítulo dedicados a los IMAO.

Algunos antidepresivos tricíclicos se muestran útiles en el tratamiento de los ataques catapléjicos y pueden también reducir la frecuencia de la narcolepsia. El más empleado es la clomipramina, en dosis de 25 a 75 mg al acostarse. Otras opciones son la protriptilina, en dosis de 10 a 40 mg al acostarse y la desipramina, de 25 a 75 mg, también al acostarse.

Una reciente incorporación a las posibilidades de tratamiento farmacológico de la narcolepsia es el oxibato sódico, antes conocido como gamma-hidroxibutirato. Administrado en dosis de 3 a 4,5 g al acostarse, con otros 3-4,5 g entre 2 horas y media y 4 horas más tarde,

este agente reduce la cataplejía y puede también disminuir la incidencia de la narcolepsia. Por desgracia, su poder adictivo es muy alto.

Resumiendo, en casos caracterizados sólo por narcolepsia es aconsejable iniciar el tratamiento con modafinilo. Si también existe cataplejía y es significativa a nivel clínico, puede comenzarse el tratamiento con modafinilo y añadir dosis bajas de un antidepresivo tricíclico. No obstante, en este tipo de patrones también puede abogarse por el uso inicial de un tricíclico o de selegelina, para matar dos pájaros de un tiro. El oxibato sódico suele quedar como opción de reserva, a causa de su problemática pauta de dosificación y su elevado potencial adictivo.

BIBLIOGRAFÍA

- Malik S, Boeve BF, Krahn LE, et al. Narcolepsy associated with other central nervous system disorders. *Neurology* 2001;57:539-541.
- Mayer G, Ewert Meier K, Hephata K. Selegeline hydrochloride treatment in narcolepsy. A double-blind, placebo-controlled study. *Clinical Neuropharmacology* 1995;18:306-319.
- Mignot E, Lammers GJ, Ripley B, et al. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Archives of Neurology* 2002;59:1553-1562.
- Mitler NM, Shafor R, Hajdukovich R, et al. Treatment of narcolepsy: objective studies on methylphenidate, pemoline, and protriptyline. *Sleep* 1986;9:260-264.
- Peyron C, Faraco J, Rogers W, et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brain. *Natural Medicine* 2000;6:991-997.
- Rogers AE, Aldrich MS, Lin X. A comparison of three different sleep schedules for reducing daytime sleepiness in narcolepsy. *Sleep* 2001;24:385-391.
- Scammell TE. The neurobiology, diagnosis, and treatment of narcolepsy. *Annals of Neurology* 2003;53:154-166.
- Shapiro WR. Treatment of cataplexy with clomipramine. *Archives of Neurology* 1975;32:653-656.
- USD Modafinil in Narcolepsy Study Group. Randomized trial of modafinil as a treatment for the excessive daytime somnolence on narcolepsy. *Neurology* 2000;54:1166-1175.

un período de apnea obstructiva. Desde el punto de vista clínico, este tipo de pacientes se parecen más a los de apnea obstructiva que a los que presentan la variante central y son frecuentes los casos de apnea mixta que implican ronquidos excesivos y somnolencia durante el día.

Además de quejarse de insomnio y de somnolencia durante el día, los pacientes afectados por apnea del sueño con frecuencia padecen sequedad de boca y una cefalea amortiguada al despertar, y también experimentan a veces la sensación conocida como «embriaguez del sueño», que consiste en un estado de cierta confusión hasta que llegan a estar plenamente alerta. Los varones también padecen disfunción eréctil. Con escasa frecuencia se dan casos de enuresis y existen casos aislados de pseudotumor cerebral.

Es común la dificultad para concentrarse durante el día y los pacientes suelen quejarse de estar «espesos» la mayor parte del tiempo. Puede haber deterioro de la memoria a corto plazo y dificultad para la toma de decisiones. En contadas ocasiones, este tipo de carencias intelectuales pueden agravarse y evolucionar hacia un estado de demencia. Además, también con poca frecuencia, algunos pacientes pueden presentar delirium.

Los síntomas depresivos son asimismo habituales en pacientes con apnea del sueño.

Por otra parte, en ocasiones éstos presentan distintos tipos de arritmias, entre ellas las siguientes: bradicardia sinusoidal, taquicardia sinusoidal, paro sinusoidal, flúter auricular, contracciones ventriculares prematuras y taquicardia ventricular. También puede presentarse bloqueo AV de segundo grado.

Durante un episodio de apnea se produce hipercapnia e hipoxia, y también puede observarse cianosis. Cuando los episodios de hipercapnia son frecuentes, puede generarse hipertensión pulmonar, que a su vez puede dar lugar a cor pulmonale y aumento del hematocrito. Es frecuente la hipertensión sistémica, que tiende a ser diastólica.

La polisomnografía no sólo está indicada para confirmar el diagnóstico, sino también para detectar la presencia de arritmias y los posibles riesgos asociados a ellas.

CURSO CLÍNICO

La apnea del sueño parece ser un trastorno de carácter crónico.

COMPLICACIONES

Los ronquidos son en ocasiones motivo de conflictos con el cónyuge. Por otra parte, la somnolencia durante el día puede dar lugar a accidentes de tráfico y a los problemas laborales derivados de «quedarse dormido en el trabajo».

La apnea del sueño puede agravar la epilepsia, con un incremento destacado en la frecuencia de las convulsiones nocturnas.

ETIOLOGÍA

La obstrucción de las vías respiratorias en la apnea del sueño obstructiva puede ser secundaria a diversas afecciones, solas o combinadas. Entre ellas se cuentan las siguientes: hipertrofia de las amígdalas o las adenoides; micrognatia, un trastorno en el que la lengua se retrotrae hasta ocluir la vía respiratoria; hipertrofia lingual, que puede darse en el mixedema o la acromegalia, y, sobre todo, obesidad. En ocasiones no existe causa aparente de la obstrucción. Es probable que en estos casos los mecanismos defectivos del tronco del encéfalo favorezcan una relajación inapropiada y el colapso de la vía respiratoria durante la inspiración.

La apnea del sueño central es más frecuente en pacientes obesos y, a veces, puede deberse a lesiones en la médula del tronco del encéfalo, como pueden observarse en el infarto, la esclerosis múltiple, los tumores, la siringobulbia y la variante de Shy-Drager de la atrofia sistémica múltiple.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Durante el sueño normal pueden producirse hasta 10 episodios de apnea cada noche, sin que en apariencia se originen síntomas por ello.

La narcolepsia puede estimular la excesiva somnolencia diurna característica de la apnea. Sin embargo, la narcolepsia no se caracteriza precisamente por la presencia de ronquidos, en tanto que la apnea del sueño no se acompaña de cataplejía, parálisis del sueño o alucinaciones hipnagógicas. Además, los ataques de sueño narcolépticos tienden a ser más breves y a tener un efecto más reparador que los episodios observados en los pacientes apnéicos.

Las mioclonías nocturnas y el síndrome de las piernas inquietas producen a veces un sueño irregular, al igual que la apnea del sueño central. No obstante, pueden ayudar a establecer el diagnóstico de los antecedentes de contracciones espasmódicas, referidos por el cónyuge de la persona afectada, o la presencia de una sensación de inquietud acatisica, relatada por el propio paciente.

El síndrome de Pickwick se distingue por la presencia de hipercapnia en estado de vigilia. Se ha de tener en cuenta, no obstante, que la apnea del sueño obstructiva y el síndrome de Pickwick a menudo coexisten.

La depresión, en especial cuando está acompañada por hipersomnia e hiperfagia con aumento de peso, puede simular episodios de apnea del sueño. De hecho, si el incremento de peso es sustancial, puede en realidad ser la causa de la apnea obstructiva.

TRATAMIENTO

En la apnea del sueño obstructiva la corrección de cualquier enfermedad subyacente, como la obesidad, puede dar lugar a un alivio significativo de los síntomas. En los casos leves, resulta útil en ocasiones indicar al paciente que duerma de costado, posición que favorece la viabilidad de la vía respiratoria. Dichos casos leves también responden bien a la protriptylina, en dosis de 20 mg al acostarse, a la paroxetina, en las mismas dosis que la anterior, o al acetato de medroxiprogesterona por vía oral, en dosis de 20 a 60 mg diarios. Los resultados que se obtienen con estos fármacos son de todos modos limitados y, en los casos moderados o graves, los agentes resultan de escasa utilidad. En estos últimos pacientes, un primer paso en el tratamiento es el uso de presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP). En pacientes que toleran la CPAP pero presentan aún cierta somnolencia residual, la administración de modafinilo, en dosis de 200 mg, puede aportar un alivio adicional durante el día. Para quienes no toleran la CPAP o la técnica resulta ineficaz en ellos, el uso de aparatos de ortodoncia o el abordaje quirúrgico han de ser tomados en consideración. Los aparatos de ortodoncia sirven para mantener la mandíbula en posición avanzada, lo que impide que la lengua obstruya las vías respiratorias. Entre las opciones quirúrgicas cabe citar la uvulopalatofaringoplastia y la uvuloplastia y, en casos limitantes, la traqueotomía.

En determinados casos de apnea del sueño central, la acetazolamida, en dosis de 250 mg 4 veces al día, puede proporcionar cierto alivio, aunque es posible que su eficacia disminuya en el plazo de un año de tratamiento. En ocasiones puede considerarse la regulación del ritmo diafragmático. El tratamiento de la apnea del sueño mixta toma elementos de las pautas anteriores y se adapta a la secuencia de episodios que el paciente presente.

Con independencia de cuál sea el tipo de apnea del sueño, los fármacos depresores del estímulo respiratorio suelen estar contraindicados. Por tanto no deben recetarse hipnóticos, sedantes, ansiolíticos, opiáceos y similares, y hay que evitar también el consumo de alcohol.

BIBLIOGRAFÍA

Brownell LG, West P, Sweatman P, et al. Protriptyline in obstructive sleep apnea: a double-blind trial. *The New England Journal of Medicine* 1982;307:1037-1042.

- Cutler MJ, Hamdan AL, Hamdan MH, et al. Sleep apnea: from the nose to the heart. *The Journal of the American Board of Family Practice* 2002;15:433-434.
- Feuerstein C, Naegel B, Pepin JL, et al. Frontal lobe-related cognitive functions in patients with sleep apnea syndrome before and after treatment. *Acta Neurologica Belgica* 1997;97:96-107.
- Flemons WW. Obstructive sleep apnea. *The New England Journal of Medicine* 2002;347:498-504.
- Karacan I, Karatas M. Erectile dysfunction in sleep apnea and response to CPAP. *Journal of Sex & Marital Therapy* 1995;21:239-247.
- Kingshott RN, Vennelle M, Coleman EL, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial of modafinil in the treatment of residual daytime sleepiness in the sleep apnea/hypopnea syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001; 163:918-923.
- Kraiczi H, Hedner J, Dahlof P, et al. Effect of serotonin uptake inhibition on breathing during sleep and daytime symptoms in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1999;22:61-67.
- Kramer NR, Bonitati AE, Millman RP. Enuresis and obstructive sleep apnea in adults. *Chest* 1998;114:634-637.
- Lee AG, Golnik K, Kardon R, et al. Sleep apnea and intracranial hypertension in men. *Ophthalmology* 2002;109:482-485.
- Lee JW. Recurrent delirium associated with obstructive sleep apnea. *General Hospital Psychiatry* 1998;20:120-122.
- Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnea. *Lancet* 2002;360:237-245.
- Malow BA, Levy K, Maturen K, et al. Obstructive sleep apnea is common in medically refractory epilepsy patients. *Neurology* 2000;55:1002-1007.
- White DP, Zwillich CW, Pickett CK, et al. Central sleep apnea. Improvement with acetazolamide therapy. *Archives of Internal Medicine* 1982;142:1816-1819.

Aunque el oxígeno puede aliviar la hipoxemia diurna, también es posible que precipite la insuficiencia respiratoria aguda en estos individuos con hipercapnia crónica.

BIBLIOGRAFÍA

Chiagn ST, Lee PY, Liu SY. Pulmonary function in a typical case of Pickwickian syndrome. *Respiration* 1980;39:105-113.

Harman E, Wynne JW, Block AJ, et al. Sleep-disordered breathing and oxygen desaturation in obese patients. *Chest* 1981;79:256-260.

Rapoport DM, Garay SM, Epstein H, et al. Hypercapnia in the obstructive sleep apnea syndrome. A reevaluation of the "Pickwickian syndrome." *Chest* 1986;89:627-635.

Sullivan CE, Berthon-Jones M, Issa FG. Remission of severe obesity-hypoventilation syndrome after short-term treatment during sleep with nasal continuous positive airway pressure. *American Review of Respiratory Diseases* 1983;128:177-181.

Sutton FD, Zwillich CW, Creagh CE, et al. Progesterone for outpatient treatment of Pickwickian syndrome. *Annals of Internal Medicine* 1975;83:476-479.

por este último pueden experimentar cierto alivio con masajes en los pies o las pantorrillas, y esto no sucede en la acatisia.

El síndrome de piernas dolorosas y dedos en movimiento se distingue por la presencia de dolor en las extremidades inferiores y de movimientos anómalos en los dedos de los pies.

TRATAMIENTO

En los casos secundarios de síndrome de las piernas inquietas debe tratarse la causa subyacente, siempre que sea posible. Cabe destacar que en los casos secundarios a una anemia por deficiencia de hierro, con frecuencia tiene efectos positivos la administración de este mineral.

En la forma primaria y en los casos secundarios donde la causa subyacente no pueda tratarse o no responda bien al tratamiento, existen numerosos fármacos que han demostrado mejores resultados que el placebo. Se cuentan entre ellos ciertos agentes dopaminérgicos, antiepilépticos, benzodiazepinas y opiáceos, así como la clonidina.

Los fármacos más estudiados en el tratamiento del síndrome de las piernas inquietas son los dopaminérgicos. Entre ellos se han mostrado eficaces la levodopa (de 50 a 250 mg, generalmente con carbidopa), la pergolida (de 0,05 a 1 mg), el pramipexol (de 0,125 a 0,75 mg) y la bromocriptina (de 1,25 a 7,5 mg). Aunque la levodopa es el fármaco más recomendado tradicionalmente, hace poco se ha puesto de manifiesto que los tratamientos crónicos basados en él dan lugar a un fenómeno denominado «aumento», en el que la sensación de inquietud en las piernas se hace más intensa y aparece ya a última hora de la tarde, o incluso antes. Aunque el fenómeno se registra también en tratamientos con agonistas de la dopamina de acción directa, con ellos es menos pronunciado.

Entre los antiepilépticos que se han mostrado eficaces para tratar este síndrome se cuentan la gabapentina y la carbamazepina. Esta última se ha utilizado poco, debido a sus efectos secundarios. En cambio, la gabapentina es muy bien tolerada y se recomienda en una dosis total diaria de unos 1.800 mg, de los que una tercera parte ha de administrarse a primera hora de la tarde y el resto dos horas antes de acostarse.

También se ha recomendado el uso de diversas benzodiazepinas, de las que la mejor estudiada es el clonazepam, en dosis comprendidas entre 0,5 y 2 mg a la hora de acostarse.

La clonidina, en dosis entre 0,025 y 0,05 mg, resulta eficaz, aunque presenta sustanciales efectos secundarios.

La elección entre estos fármacos es problemática, ya que se ha realizado un solo ensayo doble ciego con comparación caso por caso. En dicho estudio se comparó la pergolida con la levodopa y se registraron mejores resultados para la primera. Tradicionalmente, el tratamiento solía iniciarse con un agente dopaminérgico; sin embargo, dado el citado fenómeno de aumento, parece que esta pauta ya no es aconsejable. Sin duda, si se considera la posibilidad de utilizar un dopaminérgico, éste debería ser la pergolida. Entre las restantes opciones destaca la gabapentina, dada su extraordinaria facilidad de uso y su carencia de interacciones farmacológicas. El clonazepam es también una alternativa razonable, si bien tiene riesgo de neuroadaptación. Esto último sucede también con los opiáceos, que pueden presentar considerables efectos secundarios. La clonidina se utiliza con poca frecuencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996;19:205-213.
- Allen RP, Barker PB, Wehr F, et al. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 2001;56:263-265.
- Collado-Seidel V, Kazenwadel J, Wetter TC, et al. A controlled study of additional sr-L-dopa in L-dopa responsive restless legs syndrome with late-night symptoms. *Neurology* 1999;52:286-290.
- Earley CJ. Restless legs syndrome. *The New England Journal of Medicine* 2003;348:2103-2109.
- Ekbom KA. Restless legs syndrome. *Neurology* 1960;10:868-873.
- García-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, et al. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study. *Neurology* 2002;59:1573-1579.
- Krishnan PR, Bhatia M, Behari M. Restless legs syndrome in Parkinson's disease: a case-controlled study. *Movement Disorders* 2003;18:181-185.
- Montplaisir J, Nicolas A, Denesle R, et al. Restless legs syndrome improved by pramipexole: a double-blind randomized trial. *Neurology* 1999;52:938-943.
- Odin P, Mrowka M, Shing M. Restless legs syndrome. *European Journal of Neurology* 2002;9(Suppl 3):59-67.
- Polydefkis M, Allen RP, Hauer P, et al. Subclinical sensory polyneuropathy in late-onset restless legs syndrome. *Neurology* 2000;55:1115-1121.
- Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz G, et al. Restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMD): acute placebo-controlled sleep laboratory studies with clonazepam. *European Neuropsychopharmacology* 2001;11:153-161.
- Sanz-Fuentenebro FJ, Huidobro A, Tehadas-Rivas A. Restless legs syndrome and paroxetine. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1996;94:482-484.
- Staedt J, Wassmuth F, Siemann U, et al. Pergolide: treatment of choice in restless legs syndrome (RLS) and nocturnal myoclonus syndrome (NMS). A double-blind randomized crossover trial of pergolide versus L-Dopa. *Journal of Neural Transmission* 1997;104:461-468.
- Telstad W, Sorenson O, Larsen S, et al. Treatment of restless legs syndrome with carbamazepine: a double blind study. *British Medical Journal, Clinical Research Edition* 1984;288:444-446.
- Wagner ML, Walters AS, Coleman RG, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of clonidine in restless legs syndrome. *Sleep* 1996;19:52-58.
- Walters AS, Hening WA, Kavey N, et al. A double-blind randomized crossover trial of bromocriptine and placebo in restless legs syndrome. *Annals of Neurology* 1988;24:455-458.
- Walters AS, Hening W, Rubinstein M, et al. A clinical and polysomnographic comparison of neuroleptic-induced akathisia and the idiopathic restless legs syndrome. *Sleep* 1991;14:339-345.
- Walters AS, Wagner ML, Hening WA, et al. Successful treatment of idiopathic restless legs syndrome in a randomized double-blind trial of oxycodone versus placebo. *Sleep* 1993;16:327-332.
- Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V, et al. Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep* 2000;23:597-602.
- Winkelmann J, Muller-Myshok B, Wittchen HU, et al. Complex segregation analysis of restless legs syndrome provides evidence for an autosomal dominant mode of inheritance in early age at onset families. *Annals of Neurology* 2002;52:297-302.

118 Piernas dolorosas y movimientos de los dedos de los pies

Como su nombre indica, este síndrome se caracteriza por dolor en las piernas, que puede ser en ocasiones muy agudo, y por singulares movimientos involuntarios, anómalos y rítmicos de los dedos de los pies; el insomnio asociado puede ser grave. Se trata de un trastorno poco habitual, pero puede tener efectos devastadores.

INICIO

En la mayor parte de los casos la presentación se produce en la sexta o séptima décadas de la vida.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los síntomas aparecen cuando los pacientes van a la cama. De forma característica, el primer síntoma en registrarse es el dolor en las piernas, que puede ser continuo, ardiente, pulsante o penetrante y que a menudo es muy grave. Los movimientos anómalos de los dedos de los pies son rítmicos y pueden consistir en desplazamientos alternantes en garra y en abanico, movimientos circulares u otros complejos, como si fueran «de pianista». Aunque los síntomas a veces se inician de forma unilateral, la extensión a ambos pies suele ser lo habitual.

Conciliar el sueño resulta casi imposible y el hecho de levantarse y caminar no alivia los síntomas. Cuando por fin se consigue dormir, los movimientos de los dedos cesan.

CURSO CLÍNICO

Se trata de una enfermedad crónica.

COMPLICACIONES

Tanto el dolor como el insomnio pueden ser debilitantes.

ETIOLOGÍA

Este síndrome se ha relacionado con lesiones de la médula espinal, con las raíces lumbares posteriores, la cauda equina, los nervios pe-

riéricos y los tejidos blandos o los huesos de los pies. También se ha registrado un caso que asociaba el trastorno al tratamiento con el antipsicótico molindona.

Aunque no se conoce cuál es el mecanismo subyacente a esta afección, se ha especulado con la posibilidad de que sea similar al de la causalgia.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El síndrome de las piernas inquietas se diferencia porque no existe dolor ni movimientos anómalos, así como por el alivio que proporciona el caminar.

La causalgia se distingue por ausencia de movimientos anómalos.

TRATAMIENTO

Existen informes ocasionales de alivio del síndrome mediante neuroestimulación eléctrica transcutánea (TENS) con o sin estimulación vibratoria, bloqueo simpático lumbar, bloqueo epidural, estimulación epidural de la médula espinal, baclofeno y clonazepam.

BIBLIOGRAFÍA

- Dressler D, Thompson PD, Gledhill RF, et al. The syndrome of painful legs and moving toes. *Movement Disorders* 1994;9:13-21.
- Guieu R, Tardy-Gervet MF, Blin O, et al. Pain relief achieved by transcutaneous electrical nerve stimulation and/or vibratory stimulation in a case of painful legs and moving toes. *Pain* 1990;42:43-48.
- Okuda Y, Suzuki K, Kitajima T, et al. Lumbar epidural block for "painful legs and moving toes" syndrome: a report of three cases. *Pain* 1998;78:145-147.
- Sandyk R. Neuroleptic-induced "painful legs and moving toes" syndrome: successful treatment with clonazepam and baclofen. *Italian Journal of Neurological Sciences* 1990;11:573-576.
- Takahashi H, Saitoh C, Iwata O, et al. Epidural spinal cord stimulation for the treatment of painful legs and moving toes syndrome. *Pain* 2002;96:343-345.

un movimiento de flexión. Las contracciones tienden a agruparse en episodios, donde pueden repetirse cada 20-40 segundos. Los episodios duran desde pocos minutos hasta horas.

Es característico que el paciente no perciba las contracciones y sólo se queje de haber dormido mal, con múltiples interrupciones del sueño. Por tanto, se han de obtener referencias fiables de la persona que comparte la cama con el paciente. Si éste duerme solo, un posible indicio puede ser el desorden de las sábanas al despertar.

Un porcentaje minoritario de estos pacientes presenta también síndrome de las piernas inquietas.

CURSO CLÍNICO

Los movimientos periódicos de los miembros durante el sueño tienden a ser crónicos.

COMPLICACIONES

La astenia y la irritabilidad pueden afectar el rendimiento del paciente al día siguiente.

ETIOLOGÍA

Los movimientos periódicos de los miembros durante el sueño se manifiestan de dos formas, primaria y secundaria. La forma primaria puede ser hereditaria y se ha asociado con una reducción de los receptores postsinápticos de dopamina en los ganglios basales. La notable similitud de las contracciones espasmódicas con el signo de Babinski ha hecho que se especule con la posibilidad de que éstas se deban a una pronunciada deficiencia en la inhibición supraespal durante el sueño.

La forma secundaria puede observarse en casos de lesión medular, insuficiencia renal, deficiencia de folato e insuficiencia cardíaca congestiva, y también durante el embarazo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las contracciones hípnicas son un fenómeno que acompaña normalmente a las fases iniciales del sueño. Se diferencian de las contracciones de este trastorno por ser muy breves, afectar a las cuatro extremidades y producirse sólo mientras la persona está conciliando el sueño.

La mioclonía también puede confundirse con las contracciones de los movimientos periódicos de los miembros en el sueño; de hecho, como se ha comentado antes, este trastorno se denominaba en el pasado «mioclonías nocturnas». Sin embargo, las contracciones

mioclónicas son breves y bruscas, mientras que las de los movimientos periódicos tienden a ser de desarrollo pausado.

TRATAMIENTO

En las formas secundarias debe tratarse, si es posible, la causa subyacente. Cuando el tratamiento no resulte viable o no ofrezca resultados satisfactorios, así como en las formas primarias, puede optarse por diferentes pautas farmacológicas. La levodopa (150-250 mg, por lo general en combinación con carbidopa), la pergolida (de 0,05 a 1 mg), el pramipexol (de 0,125 a 0,75 mg), el clonazepam (de 0,5 a 2 mg) y la oxycodona (15 mg) han demostrado todos ellos su efectividad. Probablemente resulte también eficaz la gabapentina (de 1.200 a 1.800 mg). La elección de uno de estos fármacos se ve condicionada por el hecho de que el paciente esté afectado o no al mismo tiempo por el síndrome de las piernas inquietas. Si es así, la pergolida, el clonazepam y la gabapentina son las opciones más razonables. Si los movimientos periódicos de los miembros durante el sueño se presentan de forma aislada, puede también considerarse la administración de levodopa.

BIBLIOGRAFÍA

- García Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, et al. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study. *Neurology* 2002;59:1573-1579.
- Lee MS, Choic YC, Lee SH, et al. Sleep-related periodic limb movements associated with spinal cord lesions. *Movement Disorders* 1996;11:719-722.
- Montplaisir J, Nicolas A, Denesle R, et al. Restless legs syndrome improved by pramipexole: a double-blind randomized trial. *Neurology* 1999;52:938-943.
- Peled R, Lavie P. Double-blind evaluation of clonazepam on periodic leg movements in sleep. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1987;50:1679-1681.
- Smith RC. Relationship of periodic movement in sleep (nocturnal myoclonus) and the Babinski sign. *Sleep* 1985;8:239-243.
- Staedt J, Stoppe G, Kogler A, et al. Nocturnal myoclonus syndrome (periodic movements in sleep) related to central dopamine D2-receptor alteration. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 1995;245:8-10.
- Staedt J, Wassmuth F, Ziemann U, et al. Pergolide: treatment of choice in restless legs syndrome (RLS) and nocturnal myoclonus syndrome (NMS). A double-blind randomized crossover trial of pergolide versus L-Dopa. *Journal of Neural Transmission* 1997;104:461-468.
- Walters AS, Wagner ML, Hening WA, et al. Successful treatment of the idiopathic restless legs syndrome in a randomized double-blind trial of oxycodone versus placebo. *Sleep* 1993;16:327-332.

de ajustarse al ciclo ambiental luz-oscuridad. Entre los trastornos del ritmo circadiano del sueño que se producen por el primer mecanismo destacan el de «tipo cambio de turno de trabajo» y el de «tipo cambio de huso horario (jet-lag)», mientras que las alteraciones que se desarrollan a causa del segundo mecanismo incluyen el tipo «retraso de la fase de sueño» y el tipo «adelanto de la fase de sueño». También se incluyen en este segundo grupo los tipos «ausencia del patrón de sueño-vigilia durante 24 horas» y «patrón de sueño-vigilia irregular».

Los trastornos del ritmo circadiano del sueño en su conjunto son bastante frecuentes, en especial los de tipo «cambio de turno de trabajo» y «cambio de huso horario». El tipo de retraso de la fase de sueño puede llegar a afectar hasta al 7% de los adolescentes. Los restantes tipos son menos habituales.

INICIO

Los tipos de trastornos por cambio del turno de trabajo y cambio de huso horario se presentan de inmediato cuando se comienza a trabajar en un turno de noche o cuando se realiza un viaje en avión a través de cinco meridianos o más en dirección oeste-este.

El tipo de retraso de la fase de sueño aparece en general en la adolescencia, mientras que el de adelanto de la fase de sueño se puede desarrollar sobre una pauta de incidencia familiar o esporádica: los casos familiares suelen presentarse en la infancia o la adolescencia, mientras que los esporádicos son propios de la edad avanzada.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los trastornos de tipo cambio de turno de trabajo se producen cuando individuos que normalmente trabajan de día pasan a un turno laboral nocturno. Aunque algunos se ajustan a este cambio al cabo de pocos días, la mayoría no consiguen sustraerse a la influencia de su reloj biológico interno, por lo que sienten sueño en su trabajo durante la noche, mientras que en casa no pueden conciliar el sueño de día.

Los trastornos de tipo cambio de huso horario se presentan en personas que, como se ha dicho, vuelan de oeste a este a través de cinco o más meridianos terrestres. La influencia del reloj interno hace que, al llegar a su destino, las personas afectadas sientan sueño antes de que sea la hora de acostarse. Aunque los viajes en dirección este-oeste también pueden producir cierto desajuste (no se suele tener sueño a la hora local de irse a la cama), este tipo de cambio de huso horario suele ser menos problemático.

Los trastornos por retraso de la fase de sueño se caracterizan por la incapacidad de dormir a las horas aceptadas, de forma que estas personas no se despiertan lo bastante temprano como para cumplir con las demandas sociales. Éste sería el caso de los adolescentes que son capaces de mantenerse despiertos hasta altas horas de la madrugada o incluso hasta las primeras horas de la mañana, con la consiguiente imposibilidad de despertar a tiempo para cumplir con sus tareas escolares en condiciones adecuadas. Cabe reseñar que si se permite que estos individuos duerman sin ser molestados, por ejemplo en su época de vacaciones, su pauta de sueño es normal a todos los efectos, excepto en lo que se refiere a su distribución temporal.

Los trastornos de adelanto de la fase de sueño se caracterizan por la urgencia de irse a dormir en las horas de la tarde, mucho antes de la hora de acostarse para los demás. Sin embargo, si estas personas se acuestan a la hora en la que sienten sueño, duermen un número de horas normal y se despiertan mucho antes de que amanezca.

En el tipo de trastorno denominado «ausencia del patrón de sueño-vigilia», el reloj interno del paciente no se ajusta al ciclo ambiental luz-oscuridad, sino que progresa de forma libre. En estos casos, si el ciclo del reloj biológico no es de 24 horas sino algo más largo —como suele suceder— el ciclo de sueño aparecerá cada día más tarde hasta superar por completo el plazo de 24 horas, tras lo cual se pro-

ducirá una nueva progresión. En la mayor parte de los casos, esta falta de adaptación del reloj biológico al ciclo luz-oscuridad se debe a que los pacientes presentan ceguera total.

En el tipo de trastorno denominado «patrón irregular del ciclo sueño-vigilia», la relación entre el reloj interno del núcleo supraquiasmático y las estructuras productoras de sueño del tronco del encéfalo es anómala y la necesidad de dormir se presenta de manera aleatoria, sin referencia alguna al ciclo ambiental luz-oscuridad ni a ningún otro ciclo de generación interna.

CURSO CLÍNICO

En el trastorno del ritmo circadiano de tipo cambio de huso horario, en el supuesto de que los individuos tengan la costumbre de dormir a la hora local en el punto de partida, el reloj biológico interno se reajusta después de varios días, hasta igualar el número de meridianos cruzados durante el viaje, después de lo cual los afectados duermen según el horario local en el punto de llegada sin mayores dificultades.

En los trastornos por cambio de turno de trabajo, aunque a veces se registra cierta mejoría a medida que avanza la semana, la alteración del sueño no suele remitir por completo hasta que las personas afectadas dejan de trabajar durante la noche.

Los trastornos de adelanto de la fase del sueño son más bien crónicos y pueden persistir a lo largo de años, o incluso de décadas.

Los demás tipos suelen mostrarse en condiciones normales como trastornos crónicos a lo largo de toda la vida del paciente.

COMPLICACIONES

Con la excepción de los trastornos de avance de la fase, que en general presentan escasas complicaciones, todas las alteraciones del ritmo circadiano del sueño a veces dan lugar a somnolencia y falta de concentración en situaciones donde las demandas sociales requieren que la persona esté despierta y alerta. Por eso se pueden producir accidentes de tráfico o heridas al manejar maquinaria. También es posible que el paciente simplemente se quede dormido en el trabajo o el centro educativo. Por otra parte, los que tienen trastornos por cambio del turno de trabajo presentan una elevación del riesgo de úlcera péptica y enfermedad cardiovascular.

ETIOLOGÍA

Las alteraciones por cambio de turno de trabajo o por cambio de huso horario son consecuencias normales de la repentina modificación del entorno ambiental durante cinco horas o más. En los trastornos de retraso y adelanto de la fase del sueño puede haber un componente genético. En el primero de éstos existe una asociación con un polimorfismo del «gen del reloj circadiano» hPer3 en el cromosoma 2, y en los trastornos de adelanto de la fase de origen familiar también se han hallado mutaciones de este mismo gen, aunque no en todas las familias estudiadas. Como se ha indicado, el trastorno por ausencia del patrón de sueño-vigilia durante 24 horas se suele registrar en pacientes con ceguera completa. En estos casos, dado que el seguimiento del ciclo luz-oscuridad simplemente no resulta posible, el reloj biológico interno actúa de forma libre estableciendo su propia duración del ciclo que, como también se ha comentado, suele prolongarse durante algo más de 24 horas. La etiología del patrón de sueño-vigilia irregular es desconocida.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En la mayor parte de los casos, el diagnóstico resulta en general evidente en función de la historia clínica. Cuando existen dudas, es recomendable escribir un «diario del sueño», que ayudará a aclarar la naturaleza del proceso. La polisomnografía no suele ser necesaria. No

obstante, en todos los casos, y especialmente en los adolescentes que presenten trastornos de retraso de la fase, se ha de considerar la posibilidad de que exista un rechazo voluntario de las pautas socialmente aceptadas para el horario de sueño. En este mismo tipo de trastorno también se debe considerar una posible depresión o el consumo excesivo de cafeína.

Cuadros clínicos similares a los trastornos de retraso de la fase o de ausencia del patrón sueño-vigilia durante 24 horas también se han observado después de lesiones cerebrales de carácter traumático.

TRATAMIENTO

Los efectos de los trastornos por cambio de turno de trabajo se pueden aliviar en parte utilizando una luz de intensidad moderada (de unos 1.200 lux) durante tres horas a lo largo de la noche y evitando la luz directa durante el día. Para ello es útil mantener las persianas bajadas y usar gafas oscuras en exteriores. El uso de hipnóticos como el zolpidem puede resultar de utilidad y es siempre preferible al consumo de bebidas alcohólicas antes de acostarse. La melatonina, aunque en algunos casos ha dado lugar a resultados positivos, no ha demostrado con rotundidad su eficacia.

Los trastornos de tipo cambio de huso horario se tratan siguiendo estrictamente el horario nocturno de sueño en el punto de destino. Cuando se trate de alteraciones a corto plazo, en viajes de cinco días o menos, puede tomarse melatonina (en dosis de 5 mg) o un hipnótico (p. ej., zolpidem, en dosis de 5 o 10 mg). Aunque la melatonina es menos efectiva que el zolpidem, se tolera mejor.

Los trastornos de retraso de la fase del sueño se pueden tratar mediante un estricto horario, despertándose a las 8.00 de la mañana o antes, exponiéndose a luz intensa durante al menos 2 horas por la mañana y a luz más suave durante la tarde y tomando 5 mg de melatonina unas 2 horas antes de ir a la cama. Otra opción es la denominada «cronoterapia». Mediante este procedimiento el paciente ajusta su horario de sueño retrasándolo 3 horas cada día, hasta que el reloj biológico efectúa un ciclo completo y se adapta al horario socialmente aceptado. Aunque resulta eficaz, la cronoterapia es difícil de seguir y, a lo largo de la semana, su desarrollo rompe de forma radical con los patrones de sueño y vigilia que exigen las necesidades sociales.

El tratamiento de los trastornos de avance de fase del sueño no está claro y, por otra parte, este tipo de alteración puede no requerir tratamiento alguno. Tampoco está bien definido el tratamiento de

los trastornos por ausencia del ciclo de sueño-vigilia durante 24 horas o por un patrón irregular de dicho ciclo; se ha informado en casos aislados de resultados positivos mediante la administración de melatonina.

Cabe destacar que, para cualquiera de los tipos de trastornos citados, es conveniente que la melatonina empleada sea de liberación inmediata, ya que la de liberación retardada resulta menos eficaz.

BIBLIOGRAFÍA

- Archer SN, Robilliard DL, Skene DJ, et al. A length polymorphism in the circadian clock gene *Per3* is linked to delayed sleep phase syndrome and extreme diurnal preference. *Sleep* 2003;26:413-415.
- Boivin DB, James FO, Santo JB, et al. Non-24-hour sleep-wake syndrome following a car accident. *Neurology* 2003;60:1841-1843.
- Dahlitz M, Alvarez B, Vignau J, et al. Delayed sleep phase syndrome responsive to melatonin. *Lancet* 1991;337:1121-1124.
- Eastman CI, Stewart KT, Mahoney MP, et al. Dark goggles and bright light improve circadian rhythm adaptation to night-shift work. *Sleep* 1993;17:535-543.
- Kayumov L, Brown G, Jindal R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study of the effect of exogenous melatonin on delayed sleep phase syndrome. *Psychosomatic Medicine* 2001;63:40-48.
- Martin SK, Eastman CI. Medium-intensity light produces circadian rhythm adaptation to simulated night-shift work. *Sleep* 1998;21:154-165.
- Palm L, Blennow G, Wetterberg L. Correction of non-24-hour sleep/wake cycle by melatonin in a blind retarded boy. *Annals of Neurology* 1991;29:336-339.
- Quinto C, Gellido C, Chokroverty S, et al. Posttraumatic delayed sleep phase syndrome. *Neurology* 2000;54:250-252.
- Reid KJ, Chang AM, Dubocovich ML, et al. Familial advanced sleep phase syndrome. *Archives of Neurology* 2001;58:1089-1094.
- Satoh K, Mishima K, Inoue Y, et al. Two pedigrees of familial advanced sleep phase syndrome in Japan. *Sleep* 2003;26:416-417.
- Suhner A, Schlagenhauf P, Hofer I, et al. Effectiveness and tolerability of melatonin and zolpidem for the alleviation of jet lag. *Aviation, Space, and Environmental Medicine* 2001;72:638-646.
- Watanabe T, Kajimura N, Kato M, et al. Effects of phototherapy in patients with delayed sleep phase syndrome. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 1999;53:231-233.
- Wright SW, Lawrence LM, Wrenn KD, et al. Randomized clinical trial of melatonin after night-shift work: efficacy and neuropsychologic effects. *Annals of Emergency Medicine* 1998;32:334-340.

y por una reducción global del tiempo de sueño. Con frecuencia, los afectados se sienten inquietos porque no pueden dormir y, mientras están en la cama, en ocasiones no dejan de preocuparse por no poder conciliar el sueño.

CURSO CLÍNICO

El insomnio psicofisiológico dura al menos un mes y, en más de la mitad de los afectados, puede incluso prolongarse durante más de un año. En algunos casos el proceso se convierte en crónico, con una intensidad variable a lo largo de los años.

El insomnio idiopático es de carácter crónico.

COMPLICACIONES

La somnolencia y la falta de concentración durante el día son habituales, por lo que los pacientes pueden cometer errores en el trabajo o en la conducción.

ETIOLOGÍA

Como se ha indicado, el insomnio psicofisiológico suele presentarse tras un acontecimiento grave en la vida de la persona afectada y ésta comienza a tener problemas para conciliar el sueño. Aunque en la mayor parte de los casos los afectados empiezan a dormirse otra vez cuando se despiertan, algunos se obsesionan con la idea de no poder volver a hacerlo en toda la noche y entran así en un círculo vicioso, donde la ansiedad por dormir impide el propio sueño, generando cada vez más ansiedad y haciendo que el insomnio sea continuo. En este sentido, el insomnio psicofisiológico es el resultado final de un «condicionamiento negativo» en el que la cama, en vez de ser un elemento que invita al sueño, se convierte en un factor generador de ansiedad y preocupación. Es interesante el hecho de que con frecuencia los pacientes duermen mejor cuando no lo hacen en su cama, y suelen referir un mejor sueño en la habitación de un hotel o en el sofá del salón de su casa.

Por otra parte, se considera que el insomnio idiopático se debe a disfunciones en las estructuras del tronco del encéfalo responsables del inicio y mantenimiento del sueño.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Antes de establecer un diagnóstico de insomnio primario se han de descartar otras posibles causas de la alteración, como los trastornos del ritmo circadiano, la apnea del sueño, el síndrome de las piernas inquietas, el síndrome de piernas dolorosas y dedos en movimiento y las mioclonías nocturnas, cada uno de los cuales se ha analizado en su capítulo correspondiente.

También deben descartarse los trastornos psiquiátricos asociados al insomnio, como la depresión mayor, la distimia, un episodio depresivo de trastorno bipolar, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno por estrés postraumático y la esquizofrenia. En ciertos casos el insomnio puede ser la presentación de un trastorno depresivo o de ansiedad, por lo que se precisa un estrecho seguimiento, con especial atención a la aparición de otros síntomas característicos.

El consumo de cafeína, estimulantes y determinados descongestivos, así como las reacciones a la abstinencia del consumo de alcohol o de opiáceos pueden ser también motivos de insomnio.

Las enfermedades que cursan con dolor, como el reflujo gastroesofágico o la artritis, dificultan asimismo la conciliación del sueño.

Los sujetos con sueño de patrón corto duermen relativamente poco durante la noche, pero no tienen dificultades para conciliar el sueño; duermen durante la noche y, por razones no aclaradas, les basta con un número de horas de sueño que resultaría insuficiente para la mayor parte de las personas.

Por último, cabe citar una alteración denominada «mala percepción del estado de sueño». En ella, a pesar de los registros polisomnográficos de sueño normal, los pacientes se lamentan, a veces amargamente, de padecer insomnio. No obstante, antes de establecer este diagnóstico, se ha de tener en cuenta que, como se ha dicho, algunas personas con insomnio psicofisiológico duermen mejor en lugares distintos a su propia cama, por lo que el registro obtenido en un laboratorio del sueño puede constituir un falso negativo. Cuando se sospecha que esto puede ocurrir, en ocasiones es necesaria una polisomnografía obtenida en el domicilio del paciente.

TRATAMIENTO

Una adecuada higiene del sueño resulta esencial. Debe disuadirse a los pacientes de que echen cabezadas a lo largo del día y se les ha de alentar en cambio para que hagan ejercicio a diario. La cafeína está prohibida excepto por la mañana, y es conveniente que los pacientes realicen actividades relajantes por la tarde. El dormitorio debe estar silencioso y oscuro, y la cama ha de usarse sólo para dormir o para las actividades sexuales. Si no consiguen conciliar el sueño, los pacientes pueden dedicarse a otra actividad, por ejemplo leer un libro, hasta que sientan somnolencia. Las horas de despertar han de respetarse de forma estricta.

Cuando la mejora de las condiciones higiénicas del sueño no resulta eficaz por sí misma, puede recurrirse a la terapia conductual cognitiva. Aunque este planteamiento tarda a veces semanas en ser eficaz, los resultados suelen ser buenos y se mantienen una vez que el tratamiento se ha interrumpido. También puede considerarse la posibilidad de utilizar distintos fármacos, entre ellos el zolpidem (10 mg), la zaleplona (10 mg), la doxepina (25-50 mg) o la trazodona (25-100 mg), o bien antihistamínicos como la difenhidramina (25-50 mg). Estos fármacos han de utilizarse cuando sea necesario. El zolpidem es muy usado y parece que no presenta efecto de insomnio de rebote; la doxepina en cambio puede asociarse en una minoría de casos a un intenso efecto de insomnio de rebote si su administración se interrumpe de forma brusca. La trazodona también es de uso frecuente y, a diferencia de la doxepina, no suele alterar la distribución del sueño.

La difenhidramina es un componente habitual de los hipnóticos dispensados sin receta y, aunque resulta eficaz, puede producir somnolencia a la mañana siguiente.

BIBLIOGRAFÍA

- Edinger JD, Wohlgemuth WK, Radtke RA, et al. Cognitive behavioral therapy for treatment of chronic primary insomnia: a randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association* 2001;285:1856-1864.
- Hajak G, Rodenbeck A, Voderholzer U, et al. Doxepin in the treatment of primary insomnia: a placebo-controlled, double-blind, polysomnographic study. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2001;62:453-463.
- Riemann D, Voderholzer U. Primary insomnia: a risk factor to develop depression? *Journal of Affective Disorders* 2003;76:255-259.
- Tsutsui S. A double-blind comparative study of zolpidem versus zopiclone in the treatment of chronic primary insomnia. *The Journal of International Medical Research* 2001;29:163-177.
- Walsh JK, Roth T, Randazzo A, et al. Eight weeks of non-nightly use of zolpidem for primary insomnia. *Sleep* 2000;23:1087-1096.

122 Hipersomnia primaria (DSM-IV 307.44)

La hipersomnia primaria o idiopática constituye un diagnóstico de exclusión, que se establece una vez descartadas otras posibles causas de hipersomnia, analizadas en el apartado dedicado a diagnóstico diferencial.

Algunos especialistas incluyen dentro del término hipersomnia primaria no sólo los casos crónicos del proceso, sino también las formas recurrentes o episódicas, como el síndrome de Kleine-Levin o la hipersomnia relacionada con la menstruación. Dada la diferencia en el curso clínico de estos procesos, no parece apropiado realizar este «agrupamiento» nosológico, por lo que las formas periódicas de hipersomnia no se tratan en el presente capítulo.

Aunque la prevalencia de la hipersomnia primaria en la población general no se conoce, sí se sabe que afecta a un porcentaje comprendido entre el 5 y el 10% de los pacientes que reciben atención en clínicas del sueño.

INICIO

Es gradual y puede producirse entre los 15 y los 30 años de edad.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Además de dormir muchas horas por la noche, los pacientes de hipersomnia también sienten somnolencia y tienen tendencia a dar pequeñas cabezadas durante el día.

El sueño nocturno total puede prolongarse de 8 a 14 horas, o incluso más, y a pesar de ello los pacientes no se encuentran repuestos y con frecuencia se sienten adormilados. Al despertar pueden experimentar embriaguez del sueño, con estados de confusión, ataxia y a veces agresividad.

La somnolencia y el atontamiento persisten a lo largo del día; los afectados pueden echar la siesta o dar cabezadas durante el día y aunque duerman 1 o 2 horas más, no se sienten más descansados que antes. Cabe reseñar que las cabezadas diurnas no obedecen a «ataques» de inicio agudo, sino que están precedidas de un proceso gradual de adormecimiento, al que a veces los pacientes pueden resistir.

Aparte de poner de manifiesto una reducción de la latencia del sueño y un aumento del tiempo de sueño total, la polisomnografía nocturna es normal. En la prueba de latencias múltiples del sueño (MSLT) no se observa sueño de fase REM.

CURSO CLÍNICO

La hipersomnia primaria es crónica y persistente.

COMPLICACIONES

El aturdimiento y la somnolencia no sólo interfieren en el trabajo y en la vida social de las personas afectadas, sino que pueden poner en peligro su vida cuando conducen o manejan maquinaria peligrosa.

ETIOLOGÍA

Aparte del hecho de que la hipersomnia primaria es familiar en una tercera parte de los casos, se tienen pocos datos sobre la etiología del proceso.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los ataques narcolépticos se diferencian del adormecimiento de la hipersomnia primaria por su inicio brusco, su duración relativamente breve, el efecto reparador del sueño y la aparición de inicio del sueño de fase REM en la prueba MSLT.

Otros trastornos del sueño relacionados con un tiempo excesivo de sueño diurno son la apnea del sueño, el síndrome de Pickwick y el trastorno del ritmo circadiano del sueño, y todos ellos se tratan en su correspondiente capítulo.

Entre los trastornos generales que pueden asociarse con un excesivo sueño durante el día cabe citar la insuficiencia respiratoria, la distrofia muscular miotónica y el hipotiroidismo. La somnolencia durante el día puede apreciarse también después de lesiones cerebrales por traumatismos y de lesiones hipotalámicas bilaterales o talámicas paramediales.

Son por otra parte muchos los fármacos y sustancias que pueden producir somnolencia. Se cuentan entre ellos las benzodiazepinas, los antidepresivos tricíclicos, ciertos antipsicóticos, los opiáceos y por supuesto el alcohol. La abstinencia del consumo de caféina o estimulantes puede también asociarse a una sensación de aturdimiento en el día.

Algunas enfermedades víricas, en especial la mononucleosis, originan también una hipersomnolencia que en ocasiones puede prolongarse durante meses.

Cualquier trastorno que dé lugar a insomnio también puede producir un aturdimiento diurno crónico. Tal es el caso del síndrome de las piernas inquietas o la mioclonía nocturna.

Por otro lado, cuando el número de horas de sueño es insuficiente durante varios días, resulta lógica la sensación de somnolencia diurna; sin embargo, una o dos noches de «recuperación» es todo lo que se necesita para restablecer el nivel normal de receptividad durante el día.

Las personas con sueño de patrón largo siempre necesitan dormir más de 8 horas cada noche. No obstante, estos individuos se despiertan recuperados y sin sensación de aturdimiento, a diferencia de los afectados por hipersomnia primaria.

TRATAMIENTO

Como se describe en el capítulo sobre la narcolepsia, en el tratamiento pueden emplearse modafinilo o metilfenidato; los resultados que ofrecen, aunque ayudan a solventar la somnolencia, no son concluyentes.

BIBLIOGRAFÍA

- Bassetti C, Aldrich MS. Idiopathic hypersomnia. A series of 42 patients. *Brain* 1997;120:1423-1435.
- Bassetti C, Mathis J, Gugger M, et al. Hypersomnia following paramedian thalamic stroke: a report of 12 patients. *Annals of Neurology* 1996; 39:471-480.
- Billiard M, Merle C, Carlander B, et al. Idiopathic hypersomnia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 1998;52:125-129.
- Eisensehr I, Noachter S, von Schlippenbach C, et al. Hypersomnia associated with bilateral posterior hypothalamic lesion. A polysomnographic case study. *European Neurology* 2003;49:169-172.
- Sachs C, Persson HE, Hagenfeldt K. Menstruation-related periodic hypersomnia: a case study with successful treatment. *Neurology* 1982;32:1376-1379.

123 Trastorno por pesadillas (DSM-IV-TR #307.47)

Tener pesadillas de manera ocasional, por ejemplo una vez en el plazo de algunas semanas, no constituye un hecho anormal. Sin embargo, cuando las pesadillas se convierten en recurrentes, con una frecuencia al menos semanal, se habla del denominado «trastorno por pesadillas».

INICIO

Es característico que este trastorno se inicie en la infancia o la adolescencia, por lo general después de algún acontecimiento emocional traumático.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las pesadillas casi siempre se producen durante el sueño REM y suelen ser más frecuentes en la mitad o el tercio final de la noche, cuando este tipo de sueño es más frecuente.

En el curso de las pesadillas, las personas afectadas permanecen inmóviles en la mayor parte de los casos. Raras veces se aprecian movimientos y nunca se observan gestos o agitación mientras el paciente está sufriendo. En las pesadillas, las personas que las padecen pueden sentirse atrapadas, atacadas, torturadas o ser víctimas de múltiples apariciones abominables. Es característico que el miedo creciente haga que los pacientes se despierten con un grito de terror, agitados y con ligera diaforesis y taquicardia. En apenas unos momentos los individuos se encuentran plenamente receptivos y orientados y suelen dar una descripción viva y emotiva de la pesadilla. Algunos son capaces de volver a dormir, pero otros sienten tanto miedo a que se produzca una nueva pesadilla que permanecen despiertos durante media hora o más. Los episodios del trastorno por pesadillas tienden a registrarse al menos con una frecuencia semanal y, en algunos casos, llegan a repetirse varias veces en una noche. Algunos pacientes se ven afectados por la misma pesadilla una y otra vez. El cuadro puede verse agravado por la presencia de fiebre, astenia o tensión emocional, y también ante imágenes o historias aterradoras.

CURSO CLÍNICO

En la mayor parte de los casos las pesadillas remiten de manera espontánea. Especialmente parece que los niños «salen de ellas». No obstante, para algunos pacientes se trata de un trastorno crónico que puede durar toda la vida.

COMPLICACIONES

La pérdida de sueño puede afectar al rendimiento durante el día siguiente y algunos pacientes se sienten angustiados a lo largo de toda la jornada porque anticipan la amenaza de la pesadilla que seguramente se producirá esa noche.

ETIOLOGÍA

La presencia de pesadillas recurrentes parece ser de origen familiar. Aunque existe cierta relación con rasgos de personalidad esquizotípicos, en muchos pacientes no existe psicopatología asociada.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Un aumento en la frecuencia de presentación de pesadillas puede ser parte integrante de numerosas enfermedades, entre ellas el trastorno por estrés postraumático, los episodios depresivos, la esquizofrenia y el delirium. Muy raras veces las crisis parciales simples pueden presentarse como pesadillas.

Las pesadillas pueden, por otra parte, ser efectos secundarios de una amplia gama de fármacos, como los antidepresivos (IMAO, tricíclicos e ISRS), los estimulantes, los antipsicóticos, el propranolol y otros betabloqueantes, la reserpina, la clonidina, la alfa-metildopa, la levodopa, la bromocriptina, las benzodiazepinas, la terfenadina y el naproxeno.

Asimismo pueden registrarse pesadillas a consecuencia de un efecto de rebote REM tras interrumpir un tratamiento con fármacos supresores del sueño de fase REM, como inhibidores de la monoaminooxidasa, antidepresivos tricíclicos y benzodiazepinas. El trastorno también se observa en la abstinencia del consumo de alcohol.

Los terrores durante el sueño se confunden a veces con el trastorno por pesadillas. Sin embargo, son varios los rasgos que diferencian ambos cuadros. El primero de ellos se produce durante la fase de sueño no-REM (a menudo en el primer tercio de la noche) y se caracteriza por una intensa actividad motora durante el sueño y, al despertar, una enérgica actividad simpática y, como mucho, un leve recuerdo del sueño. Además, los pacientes que sufren pesadillas pueden ser despertados con facilidad, mientras que esto no suele ser posible en los casos de terrores nocturnos.

Los ataques de pánico nocturnos se diferencian por la ausencia en general de recuerdos de sueños y por la gran intensidad de los síntomas vegetativos. Por otra parte, la mayor parte de los pacientes que presentan ataques de pánico nocturnos suelen tener también episodios durante el día.

TRATAMIENTO

Suele estar indicado evitar la astenia, las narraciones o los espectáculos de terror y, siempre que sea posible, la tensión emocional, además del rápido tratamiento de cualquier proceso febril.

Los tratamientos conductuales, como la desensibilización y la narración del sueño, son eficaces por lo general. En casos resistentes, puede considerarse la utilización de fármacos inhibidores del sueño de fase REM, como los antidepresivos tricíclicos o las benzodiazepinas, siempre teniendo en cuenta que para ciertos pacientes estos fármacos pueden paradójicamente originar el efecto contrario y producir pesadillas. También se han descrito resultados positivos con ciproheptadina, en dosis de 16 a 24 mg al acostarse.

BIBLIOGRAFÍA

- Bakht FR, Miller LG. Naproxen-associated nightmares. *Southern Medical Journal* 1991;84:1271-1273.
- Boller F, Wright DG, Cavalieri R, et al. Paroxysmal "nightmares." Sequel of a stroke responsive to diphenylhydantoin. *Neurology* 1975;25:1026-1028.

- Brophy MH. Cyproheptadine for combat nightmares in post-traumatic stress disorder and dream anxiety disorder. *Military Medicine* 1991;156:100-101.
- Burgess M, Gill M, Marks I. Postal self-exposure treatment of recurrent nightmares. Randomized controlled trial. *The British Journal of Psychiatry* 1998;172:257-262.
- Hublin C, Kaprio J, Partinen M, et al. Nightmares: familial aggregation and association with psychiatric disorders in a nationwide twin cohort. *American Journal of Medical Genetics* 1999;20:329-336.
- Kales A, Soldatos CR, Caldwell AB, et al. Nightmares: clinical characteristics and personality patterns. *The American Journal of Psychiatry* 1980;137:1197-1201.
- Kellner R, Neidhardt J, Krakow B, et al. Changes in chronic nightmares after one session of desensitization or rehearsal instructions. *The American Journal of Psychiatry* 1992;149:659-663.
- Lepkifker E, Dannon PN, Iancu I, et al. Nightmares related to fluoxetine treatment. *Clinical Neuropharmacology* 1995;18:90-94.
- Neidhardt EJ, Krakow B, Kellner R, et al. The beneficial effects of one treatment session and recording of nightmares on chronic nightmare sufferers. *Sleep* 1992;15:470-473.
- Solomon K. Thiothixene and bizarre nightmares: an association? *Journal of Clinical Psychiatry* 1983;44:77-78.
- Thompson DF, Pierce DR. Drug-induced nightmares. *The Annals of Pharmacotherapy* 1999;33:93-98.

parciales complejas en estado de vigilia o de otros fenómenos de tipo convulsivo, sean éstos nocturnos o no, debe constituir un referente para que el especialista solicite una polisomnografía. Otras alteraciones, como la prensión automática de las sábanas sin que existan movimientos de agitación, también pueden proporcionar una pista.

Algunos informes aislados indican que, aunque con poca frecuencia, los terrores del sueño pueden ser efectos secundarios del consumo de antidepresivos, antipsicóticos y amantadina.

TRATAMIENTO

Se ha de evaluar en los pacientes la posible existencia de apnea del sueño y, en caso de que ésta se confirme, se debe instaurar el correspondiente tratamiento. Cuando dicho tratamiento es satisfactorio los terrores suelen remitir a continuación. En otros casos de inicio en la infancia, los padres deben ser informados de que los niños afectados generalmente «salen» del episodio sin sufrir consecuencias de consideración. Aunque no se dispone de ensayos ciegos, se ha registrado en casos aislados la eficacia de varios medicamentos como el diazepam, la imipramina, la paroxetina o la trazodona.

BIBLIOGRAFÍA

Allen RM. Attenuation of drug-induced anxiety dreams and pavor nocturnus by benzodiazepines. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1983;44:106-108.

Balon R. Sleep terror disorder and insomnia treated with trazodone: a case report. *Annals of Clinical Psychiatry* 1994;6:161-163.

Cooper AJ. Treatment of coexistent night-terrors and somnambulism in adults with imipramine and diazepam. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1987;48:209-210.

Flaherty JA, Bellur SN. Mental side effects of amantadine therapy: its spectrum and characteristics in a normal population. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1981;42:344-345.

Kales A, Soldatos CR, Bixler ED, et al. Hereditary factors in sleepwalking and night terrors. *The British Journal of Psychiatry* 1980;137:111-118.

Lillywhite AR, Wilson SJ, Nutt DJ. Successful treatment of night terrors and somnambulism with paroxetine. *The British Journal of Psychiatry* 1994;164:551-554.

Llorente MD, Currier MB, Norman SE, et al. Night terrors in adults: phenomenology and relationship to psychopathology. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1992;53:392-394.

Lombroso CT. Pavor nocturnus of proven epileptic origin. *Epilepsia* 2000;41:1221-1226.

Montplaisir J, Laverdiere M, Saint-Hilaire JM, et al. Sleep and temporal lobe epilepsy: a case study with depth electrodes. *Neurology* 1981; 31:1352-1356.

Ohayon MM, Guilleminault C, Priest RG. Night terrors, sleepwalking, and confusional arousals in the general population: their frequency and relationship to other sleep and mental disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1999;60:268-276.

Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, et al. Autosomal dominant frontal epilepsy misdiagnosed as sleep disorder. *Lancet* 1994;343:515-517.

La monitorización electroencefalográfica pone de manifiesto que los episodios de sonambulismo se producen durante las fases IV o (a veces) III de sueño no-REM.

Algunos sonámbulos también padecen terrores nocturnos o enuresis y existe asimismo una asociación con el síndrome de Gilles de la Tourette.

Los adultos con sonambulismo presentan mayores probabilidades de sufrir alguna otra forma de psicopatología, por ejemplo, trastornos de la personalidad.

CURSO CLÍNICO

Cuando el sonambulismo se presenta en la primera infancia, lo más probable es que se produzca una remisión espontánea en la adolescencia. Si por el contrario el inicio del proceso tiene lugar hacia el final de la infancia, es posible que el trastorno perdure en la edad adulta. En algunos casos, después de una aparente remisión el sonambulismo puede volver a manifestarse a partir de los veinte o los treinta años de edad, o incluso más tarde. La frecuencia de los episodios es fluctuante y su aparición se ve exacerbada por las situaciones de estrés, falta de sueño o fiebre.

COMPLICACIONES

Los niños pueden no desear dormir en casa de un amigo por temor al ridículo. También pueden producirse heridas si el paciente cae o se golpea con algún objeto. En algunos casos han muerto pacientes al caer por una ventana.

ETIOLOGÍA

El sonambulismo presenta un claro componente familiar y en ocasiones parece que la tendencia hereditaria subyacente es facilitada por la presencia de apnea obstructiva del sueño.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La embriaguez del sueño puede asemejarse en ocasiones al sonambulismo; sin embargo, la primera se observa por la mañana, cuando el paciente intenta despertar, mientras que el sonambulismo se suele registrar durante la primera mitad de la noche.

Las crisis parciales complejas nocturnas pueden ser difíciles de distinguir desde el punto de vista clínico. No obstante, en la mayoría de los casos también pueden encontrarse antecedentes de este tipo de episodios con el paciente en estado de vigilia o de otros fenómenos de carácter epiléptico más evidentes, como crisis de gran mal. En caso de duda, es aconsejable recurrir a la polisomnografía.

Los estados de fuga se caracterizan por el hecho de que siempre tienen lugar en estado de vigilia.

Son varios los medicamentos que pueden dar lugar a episodios de sonambulismo. Se cuentan entre ellos el hidrato de cloral, la metacualona, la metiprilona, la doxepina y la tioridazina. También se ha asociado este trastorno a combinaciones de fármacos como las constituidas por amitriptilina y perfenazina, desipramina y clorpromazi-

na, y litio combinado con clorpromazina, tiotixeno, perfenazina, flufenazina o haloperidol.

TRATAMIENTO

Hay que tranquilizar a familiares y pacientes respecto al carácter de este trastorno, que es benigno, y deben adoptarse también las medidas necesarias para asegurar las condiciones de seguridad del paciente. Se deben cerrar las ventanas, y el dormitorio, de ser posible, tiene que situarse en la planta baja. En el caso de niños pequeños, es conveniente colocar una verja de seguridad portátil que les impida la salida del dormitorio. Cuando se trata de adolescentes o adultos, la puerta de la habitación puede estar cerrada. Si ello no es posible, se han de cerrar bien todas las ventanas y la puerta de la casa, escondiendo convenientemente las llaves. También es aconsejable retirar todos los objetos que sean en potencia peligrosos. Cuando este tipo de medidas fracasen o se registre un comportamiento violento por parte del afectado, se ha de optar por otros recursos. En niños, a veces es eficaz despertar a los afectados antes de que se produzca el episodio de sonambulismo. Si esto no se puede llevar a cabo o si resulta ineficaz, es posible optar por un tratamiento farmacológico. En un ensayo ciego se han registrado resultados eficaces con diazepam, en dosis de 10 mg a la hora de acostarse. En otras investigaciones se han obtenido ocasionales resultados positivos con clonazepam, en dosis de 0,5 a 1 mg, imipramina, en dosis de 10 a 50 mg, y paroxetina, en dosis de 20 mg.

BIBLIOGRAFÍA

- Barabas G, Mathews WS, Ferrari M. Somnambulism in children with Tourette syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1984;26:457-460.
- Cooper AJ. Treatment of coexistent night-terrors and somnambulism in adults with imipramine and diazepam. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1987;48:209-210.
- Frank NC, Spirito A, Stark L, et al. The use of scheduled awakenings to eliminate childhood sleepwalking. *Journal of Pediatric Psychology* 1997;22:345-353.
- Kales A, Soldatos CR, Bisler EO, et al. Hereditary factors in sleepwalking and night terrors. *The British Journal of Psychiatry* 1980;137:111-118.
- Kales A, Soldatos CR, Caldwell AB, et al. Somnambulism. Clinical characteristics and personality patterns. *Archives of General Psychiatry* 1980;37:1406-1410.
- Kavey NB, Whyte J, Resor SR, et al. Somnambulism in adults. *Neurology* 1990;40:749-752.
- Klackenberg G. Somnambulism in childhood—prevalence, course and behavioral correlations. A prospective longitudinal study (6-16 years). *Acta Paediatrica Scandinavica* 1982;71:495-499.
- Lillywhite AR, Wilson SJ, Nutt DJ. Successful treatment of night terrors and somnambulism with paroxetine. *The British Journal of Psychiatry* 1994;164:551-554.
- Reid WH, Haffke EA, Chu CC. Diazepam in intractable sleepwalking: a pilot study. *Hillside Journal of Clinical Psychiatry* 1984;6:49-55.
- Schenck CH, Mahowald MW. A polysomnographically documented case of adult somnambulism with long-distance automobile driving and frequent nocturnal violence: parasomnia with continuing danger as a noninsane automatism? *Sleep* 1995;18:765-772.

Trastornos del comportamiento en la fase REM del sueño (DSM-IV 307.47)

Los trastornos del comportamiento en la fase REM del sueño (TCR) constituyen una enfermedad digna de mención en la que los pacientes, mientras duermen y sueñan, literalmente representan su papel en el sueño siendo el dormitorio su «escenario». Aunque se trata de una afección poco frecuente en la población general, se registra en una significativa minoría de los pacientes afectados por procesos de tipo parkinsoniano, como atrofia sistémica múltiple, enfermedad de Parkinson o enfermedad de cuerpos de Lewy difusa.

INICIO

La mayor parte de los pacientes son varones de mediana o avanzada edad.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los episodios en su mayoría se producen hacia la mitad o el último tercio de la noche. Los pacientes, mientras aún permanecen dormidos, se levantan y salen de la cama. Con una escasa conciencia del entorno, representan el papel que interpretan en el sueño, con consecuencias variables para los muebles o los demás ocupantes de la habitación. Un paciente que soñaba que estaba jugando al fútbol dio una patada al armario del dormitorio, y otro, mientras soñaba que estaba estrangulando a un ciervo, fue despertado por los gritos de su esposa, a la que estaba realmente ahogando. Es característico el hecho de que los afectados puedan ser despertados y al recuperar la conciencia aporten una detallada descripción de lo que estaban soñando.

La polisomnografía pone de manifiesto un sueño REM sin atonía durante el episodio.

CURSO CLÍNICO

Aunque se trata de una enfermedad crónica, la frecuencia de los episodios varía dentro de amplios márgenes, desde varios en una noche a uno cada pocos meses.

COMPLICACIONES

Las personas con las que duermen los pacientes pueden sufrir lesiones, los muebles y objetos del dormitorio pueden resultar dañados y es posible que los propios afectados lleguen a producirse fracturas o heridas en la cabeza. Algunos enfermos incluso se atan a la cama para evitar este tipo de complicaciones.

ETIOLOGÍA

Como se ha indicado, los TCR no son infrecuentes en afecciones de tipo parkinsoniano, como la atrofia sistémica múltiple, la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de cuerpos de Lewy difusa y, en

algunos casos, pueden constituir la presentación de esa enfermedad, precediendo a los síntomas parkinsonianos en años o incluso en décadas. Según todos los indicios la pérdida de células en el locus caeruleus o en la sustancia negra es la causa del proceso.

Existen informes según los cuales la mirtazapina y la selegilina precipitan el desarrollo de los trastornos de comportamiento en la fase REM en pacientes con alteraciones de tipo parkinsoniano.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El sonambulismo se diferencia de este trastorno por producirse en la fase del sueño no-REM y por la ausencia de sueños.

Por su parte, las crisis nocturnas complejas se distinguen también por la falta de sueños y por la dificultad para despertar a la persona afectada. Además, la historia clínica revela por lo general la presencia de crisis parciales complejas durante el tiempo de vigilia o la existencia de crisis de gran mal, que han podido producirse tanto en la vigilia como durante el sueño. En casos dudosos, la polisomnografía muestra actividad ictal durante el episodio.

TRATAMIENTO

El clonazepam en dosis de 0,5 a 2 mg al acostarse suele resultar eficaz; también se han comunicado resultados satisfactorios con melatonina, en dosis de 5 o 10 mg, y con donepezil, en dosis de 10 mg.

Con independencia de la efectividad del tratamiento, es conveniente mantener el dormitorio en las condiciones de mayor seguridad que sean posibles.

BIBLIOGRAFÍA

- Gagnon JF, Bedard MA, Fantini FL, et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology* 2002;59:585-589.
- Loudon MB, Morehead MA, Schmidt HS. Activation by selegiline (El-depryl) of REM sleep behavior disorder in parkinsonism. *The West Virginia Medical Journal* 1995;91:101.
- Onofrij M, Luciano AL, Thomas A, et al. Mirtazapine induces REM sleep behavior disorder (RBD) in parkinsonism. *Neurology* 2003;60:113-115.
- Plazzi G, Corsini R, Provini F, et al. REM sleep behavior disorder in multiple system atrophy. *Neurology* 1997;48:1094-1097.
- Ringman JM, Simmons JH. Treatment of REM sleep behavior disorder with donepezil: a report of three cases. *Neurology* 2000;55:870-871.
- Takeuchi N, Uchimura N, Hashizume Y, et al. Melatonin therapy for REM sleep behavior disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2001;55:267-269.
- Uchiyama M, Isse K, Tanaka K, et al. Incidental Lewy body disease in a patient with REM sleep behavior disorder. *Neurology* 1995;45:709-712.

127 Golpeo nocturno de la cabeza

El golpeo nocturno de la cabeza, también conocido como jactación nocturna de la cabeza, es uno de los trastornos de movimientos rítmicos y se caracteriza por el golpeo o la sacudida de la cabeza durante la transición al sueño. Esta alteración afecta hasta al 15% de los niños sanos y, en general, suele remitir hacia el final de la infancia, con pocos casos de persistencia durante la adolescencia o la edad adulta.

INICIO

El golpeo de la cabeza suele iniciarse durante el primer año de vida y la media de edad para el comienzo del proceso es de unos nueve meses.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El golpeo de la cabeza se observa durante la transición al sueño y puede persistir hasta las fases I o II del mismo. Los movimientos de la cabeza son rítmicos y en ellos se produce un repetido contacto del cráneo con la cama, la barandilla o el cabecero.

CURSO CLÍNICO

En su gran mayoría los casos remiten antes de los 10 años de edad.

COMPLICACIONES

El golpeo de la cabeza en el adulto puede molestar a la persona con la que se comparte la cama, pero es muy poco frecuente que se produzcan heridas.

ETIOLOGÍA

La etiología del proceso es desconocida.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El golpeo de la cabeza durante el día puede darse en casos de autismo, retraso mental y esquizofrenia.

Se ha registrado un caso de golpeo nocturno de la cabeza producido después de una herida cerrada en la misma.

TRATAMIENTO

De modo ocasional se han obtenido resultados eficaces mediante terapia conductual, imipramina (10 mg) y clonazepam (de 0,5 a 2 mg). No obstante, se ha de tener en cuenta que en la gran mayoría de los casos suele bastar con las pertinentes explicaciones para tranquilizar al paciente y a sus padres.

BIBLIOGRAFÍA

- Chisholm T, Morehouse RL. Adult head banging: sleep studies and treatment. *Sleep* 1996;19:343-346.
- Drake ME. Jactatio nocturna after head injury. *Neurology* 1986;36:867-868.
- Hashizume Y, Yoshijima H, Uchimura N, et al. Case of head banging that continued to adolescence. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2002;56:255-256.
- Kravitz H, Rosenthal V, Teplitz Z, et al. A study of head banging in infants and children. *Diseases of the Nervous System* 1960;21:203-208.

estrés, como otra enfermedad, un ingreso hospitalario, el divorcio de los padres o el nacimiento de un hermano.

En los casos idiopáticos, la enuresis suele ser el único síntoma. Por el contrario, en el trastorno debido a una afección de carácter general pueden detectarse otros síntomas, como disuria, goteo o poliuria verdadera.

CURSO CLÍNICO

Si los acontecimientos siguen su curso normal, la enuresis idiopática remite de forma espontánea. A los 12 años de edad sólo el 3% de los niños son enuréticos y el porcentaje se reduce al 1% en la población adulta.

El curso de la enuresis debida a una enfermedad está condicionado por la evolución de la causa subyacente.

COMPLICACIONES

La mayor parte de los niños que padecen enuresis se sienten azorados y avergonzados. Hechos como dormir fuera de casa o asistir a un campamento de verano pueden ser evitados por estos niños. Los padres se sienten en ocasiones humillados y enojados y pueden recurrir a medidas de castigo, a veces graves. En casos poco habituales, el niño, agobiado por el miedo, puede contraer tan intensa y continuamente el esfínter urinario externo que se produzca una dilatación de la vejiga e hidronefrosis.

ETIOLOGÍA

Más o menos en dos tercios de los casos la enuresis idiopática se hereda como un rasgo autosómico dominante de alta penetrancia. Aunque no se conoce con precisión el mecanismo en virtud del cual se hereda, se han propuesto varias posibilidades, entre ellas el retraso en la capacidad de desarrollo normal de la continencia, una capacidad «funcional» de la vejiga menor de la normal y una reducción en la secreción de vasopresina o una menor sensibilidad de las células de los túbulos renales a esta hormona. La enuresis idiopática no se asocia a unas determinadas pautas a la hora de enseñar al niño a orinar en el servicio ni a ningún rasgo de personalidad en particular.

Esta variante idiopática puede ir acompañada de otros trastornos del sueño, como sonambulismo o terrores del sueño.

Las diversas enfermedades de carácter general que pueden producir enuresis se enumeran en el cuadro de esta página. Muchas de estas causas pueden determinarse mediante la obtención de la historia clínica, una exploración física general, una exploración neurológica, un análisis de orina con especificación de densidad, niveles de glucosa, BUN y creatinina y un hemograma completo. La decisión de utilizar técnicas invasivas, como una cistoscopia, debe tomarse de acuerdo con el urólogo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En pacientes con retraso mental el aprendizaje de la utilización del servicio puede retardarse y, en casos de retraso mental grave, es posible que no llegue a alcanzarse nunca.

Algunos autores incluyen la incontinencia diurna en el mismo contexto que la enuresis. Sin embargo, esta cuestión aún suscita cierta controversia. En estos casos la micción puede ser intencionada o deberse a una resistencia a ir al baño, como sucede con los niños que no quieren dejar a sus amigos mientras están jugando.

TRATAMIENTO

En la enuresis debida a una causa médica de carácter general, el tratamiento se dirige a la afección subyacente.

En la enuresis idiopática el primer paso consiste en reforzar la confianza del niño y de sus padres, informándoles de que se trata de una alteración benigna y con buen pronóstico. Puede instituirse un sencillo programa conductual. En función de éste, se eliminan las bebidas con cafeína; los líquidos, con la excepción de trocitos de hielo y de pequeños tragos de agua para tomar medicamentos o lavarse los dientes, se restringen tres horas antes de acostarse y se hace que el niño orine justo antes de ir a la cama. Si se consigue que mantenga seca la cama durante toda la noche, se le puede recompensar con un pequeño regalo y se coloca una marca en un calendario. Si se produce la micción nocturna, no se debe regañar ni avergonzar al niño, pero sí hay que indicarle que quite las sábanas antes de desayunar. Muchos niños responden de manera favorable en el plazo de un mes. Cuando este planteamiento fracasa, puede complementarse con una alarma de enuresis. La utilización de este tipo de alarmas, que no resultan muy costosas y se activan con cantidades relativamente pequeñas de orina, suele dar paso a una mejora gradual a lo largo de semanas o de meses. Una vez que se ha conseguido que el niño mantenga seca la cama durante un mes, el programa de terapia conductual y el uso de la alarma pueden interrumpirse. Más o menos una cuarta parte de los pacientes suele recaer. Sin embargo, una segunda —y a veces una tercera— instauración del tratamiento en general da lugar a resultados satisfactorios y duraderos.

Si estas medidas fracasan, puede recurrirse a distintos abordajes farmacológicos. En ensayos doble ciego se ha demostrado la eficacia de los antidepresivos tricíclicos imipramina y amitriptilina, de la desmopresina, de los inhibidores de la prostaglandina indometacina y diclofenaco y de la carbamazepina. La elección entre estos fármacos no resulta sencilla. De los tricíclicos, la imipramina es la que cuenta con mayor apoyo según los ensayos realizados y, aunque existen algunas indicaciones en el sentido de que los tricíclicos ofrecen mejores resultados que la desmopresina, la diferencia no parece concluyente. Los inhibidores de la prostaglandina son menos eficaces que la desmopresina y la experiencia con la carbamazepina es muy limitada. Otro fármaco mencionado con frecuencia es la oxibutinina, si bien los resultados de los ensayos doble ciego con ella son variables, por lo que su uso como tratamiento habitual no es aconsejable. La mayor parte de los especialistas recomiendan utilizar imipramina o desmopresina. En general, la primera tarda más tiempo en hacer efecto y es peor tolerada, dados sus efectos secundarios anticolinérgicos. La desmopresina, aunque de efecto rápido y en general muy bien tolerada, también tiene sus inconvenientes: se han dado casos de delirium por hiponatremia y de convulsiones a consecuencia de su utilización. Si se opta por la imipramina, se ha de ini-

Causas médicas generales de la enuresis

POLIURIA

Diabetes mellitus
Diabetes insípida
Enfermedad medular quística
Drepanocitosis

LESIONES ANATÓMICAS

Obstrucción del orificio de salida de la vejiga
Válvulas uretrales
Estenosis del meato

VEJIGA ESPÁSTICA

Parálisis cerebral
Espina bífida u otras enfermedades mielodisplásicas

PRESIÓN EN LA VEJIGA

Masas pélvicas
Heces impactadas

CAUSAS DIVERSAS

Crisis nocturnas
Fármacos sedantes administrados al acostarse
Clozapina
Apnea del sueño obstructiva

ciar el tratamiento con una dosis de más o menos 1 mg/kg 1 hora antes de acostarse, para ir aumentando la dosis en 1/2 mg/kg cada 2 semanas hasta que se alcance un nivel de control aceptable, se produzcan efectos secundarios limitantes o se llegue a una dosis máxima de unos 2,5 mg/kg. Los niveles de tricíclicos proporcionan un valor de referencia y se han producido respuestas con niveles totales de imipramina y desipramina de entre 60 y 80 nanogramos/ml. Una vez se ha alcanzado la continencia, la administración de imipramina debe mantenerse de uno a tres meses, tras lo cual ha de reducirse la dosis de manera gradual a lo largo de tres meses. Si la enuresis se reproduce, la dosis puede incrementarse hasta el nivel eficaz mínimo anterior y mantenerse otra vez durante un período significativo de continencia antes de volver a intentar la reducción gradual.

La desmopresina puede administrarse por vía intranasal u oral. Las dosis se administran al acostarse, en márgenes comprendidos entre 10 y 40 µg por vía nasal o entre 0,2 y 0,6 mg por vía oral. Si los resultados son satisfactorios, la dosis de desmopresina debe irse reduciendo según un patrón similar al indicado para la imipramina. En algunos casos la desmopresina también se puede administrar cuando sea necesario, por ejemplo, cuando un niño que haya mantenido la continencia últimamente vaya a dormir fuera de casa y no quiera sufrir un nuevo episodio de enuresis.

La psicoterapia individual o familiar está indicada cuando las complicaciones, como se ha comentado antes, llegan a alcanzar una dimensión grave. No obstante, los abordajes psicoterapéuticos por sí solos no han demostrado ser un tratamiento eficaz para la enuresis.

BIBLIOGRAFÍA

- Al-Waili NS. Carbamazepine to treat primary nocturnal enuresis: double-blind study. *European Journal of Medical Research* 2000;26:40-44.
- Burke JR, Mizusawa Y, Chan A, et al. A comparison of amitriptyline, vasopressin and amitriptyline with vasopressin in nocturnal enuresis. *Pediatric Nephrology* 1995;9:438-440.
- Kramer NR, Bonitati AE, Millman RP. Enuresis and obstructive sleep apnea in adults. *Chest* 1998;114:634-637.
- Leebeek-Groenewegen A, Blom J, et al. Efficacy of desmopressin combined with alarm therapy for monosymptomatic nocturnal enuresis. *The Journal of Urology* 2001;166:2546-2548.
- Mikkelsen EJ, Rapoport JL, Nee L, et al. Childhood enuresis. I. Sleep patterns and psychopathology. *Archives of General Psychiatry* 1980;37:1139-1144.
- Natochin YV, Kuznetsova AA. Nocturnal enuresis: correction of renal function by desmopressin and diclofenac. *Pediatric Nephrology* 2000;14:42-47.
- Neveus T, Stenberg A, Lackgren G, et al. Sleep of children with enuresis: a polysomnographic study. *Pediatrics* 1999;103:1193-1197.
- Odeh M, Oliven A. Coma and seizures due to severe hyponatremia and water intoxication in an adult with intranasal desmopressin therapy for nocturnal enuresis. *Journal of Clinical Pharmacology* 2001;41:582-584.
- Rapoport JL, Mikkelsen EJ, Zavadil A, et al. Childhood enuresis. II. Psychopathology, tricyclic concentration in plasma, and antienuretic effect. *Archives of General Psychiatry* 1980;37:1146-1152.
- Sakamoto K, Blaivas JG. Adult onset nocturnal enuresis. *The Journal of Urology* 2001;165:1914-1917.
- Schulman SL, Stokes A, Salzman PM. The efficacy and safety of oral desmopressin in children with primary nocturnal enuresis. *The Journal of Urology* 2001;166:2427-2431.
- Sener F, Hasanoglu E, Soylemezoglu O. Desmopressin versus indomethacin in primary nocturnal enuresis and the role of prostaglandins. *Urology* 1998;52:878-881.
- von Gontard A, Schaumburg H, Hollmann E, et al. The genetics of enuresis: a review. *The Journal of Urology* 2001;166:2438-2443.

**TRASTORNOS DEL CONTROL DE LOS IMPULSOS
NO CLASIFICADOS EN OTRO SITIO****129 Trastorno explosivo intermitente
(DSM-IV-TR #312.34)**

El trastorno explosivo intermitente consiste, como sugiere su nombre, en la presentación de episodios recurrentes de agresividad en pacientes con una personalidad y actividad general que no se caracterizan por la presencia de impulsos, irritabilidad o agresividad generalizada. Después de un episodio de este tipo, los pacientes experimentan un sentimiento auténtico de arrepentimiento o culpabilidad y a menudo refieren, lamentándose, que los «ataques» o «accesos» no son «parte» de ellos y que, aunque desean detenerlos, parecen tener muy poco o ningún control sobre ellos.

El trastorno explosivo intermitente se denomina también «síndrome de falta de control episódico» o «personalidad explosiva». Es más común en los varones que en las mujeres y, aunque no se dispone de cifras exactas, parece ser un trastorno poco frecuente.

INICIO

No se ha demostrado de forma constante en estos pacientes la presencia de anomalías premórbidas del comportamiento. El primer episodio de agresividad señala el inicio del trastorno y suele producirse entre los últimos años de la adolescencia y la mitad de la veintena.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El episodio en sí mismo puede estar precedido por una sensación de inquietud. Poco después y durante unos minutos o más, se produce una sensación de aumento de la tensión. Entonces el paciente, a pesar de realizar esfuerzos por contenerse, estalla en una conducta agresiva. Las personas que se encuentran alrededor de él pueden ser atacadas, o bien la ira del individuo puede desatarse sobre muebles u otros objetos. Los intentos por retener al afectado han de hacer frente a una resistencia violenta. Tras un período variable, en general no superior a una hora, la agresividad remite de manera espontánea. El paciente puede mostrarse agotado, a menudo con un recuerdo sólo parcial de cuanto ha sucedido. El remordimiento y un sentimiento de culpabilidad aparecen en él al contemplar la destrucción que ha provocado.

Estos episodios pueden presentarse sin que se haya producido ningún acontecimiento desencadenante; si hay alguien presente, puede parecerle que no ha sucedido nada que justifique tal violencia. Un paciente destruyó la mayor parte del mobiliario cuando se le cayó un poco de café sobre una silla. Otro golpeó con violencia a un hombre de avanzada edad que casualmente se encontraba en su camino cuando iba por la acera.

Entre un episodio y otro estos pacientes no muestran ninguna anomalía significativa.

CURSO CLÍNICO

El curso natural del trastorno explosivo intermitente no ha sido adecuadamente estudiado. La experiencia clínica sugiere que la frecuencia de los episodios varía dentro de amplios márgenes entre distintos pacientes. No está tampoco claro si los episodios dejan de producirse por remisión espontánea.

COMPLICACIONES

Como poco, la presentación de estos episodios pone a prueba cualquier tipo de relación. A veces se produce aislamiento social; en el peor de los casos, el paciente puede ser sometido a privación de libertad.

ETIOLOGÍA

En comparación con los individuos control, en los pacientes con trastorno explosivo intermitente es más probable encontrar «ligeros» signos en el examen neurológico y cambios inespecíficos en el EEG, como enlentecimiento focal o difuso. Por otro lado, estos pacientes son más propensos a presentar hipoglucemia reactiva en las pruebas de tolerancia a la glucosa. Considerados en conjunto, estos hallazgos son compatibles con el concepto de que el trastorno explosivo intermitente sería consecuencia de una actividad epileptoide en el sistema límbico, desencadenada quizá por anomalías asociadas, como la hipoglucemia.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los pacientes con esquizofrenia, en especial de tipo paranoide, pueden presentar episodios de violencia y los enfermos maníacos irritables pueden mostrarse continuamente violentos. En un episodio depresivo dentro de una depresión mayor pueden observarse «ataques de ira» y los pacientes con síndrome de Gilles de la Tourette, sobre todo aquellos que también tienen un trastorno de déficit de atención/hiperactividad, pueden tener «ataques de rabia». No obstante, en todos estos trastornos los signos y síntomas concomitantes señalan el diagnóstico correcto.

En cuanto a los pacientes con trastorno límite o antisocial de la personalidad, o con trastornos del comportamiento, es posible que se muestren violentos de forma episódica. Sin embargo, además de los síntomas concomitantes propios de los trastornos de personalidad o de comportamiento, existen otros aspectos que diferencian a estos pacientes de los que sufren trastorno explosivo intermitente. En concreto, en estos casos la agresividad suele estar dirigida hacia

algo y ser «comprensible». Además, aunque el sociópata pueda decir que lo siente, en realidad no experimenta remordimiento. En el trastorno límite de la personalidad los intervalos entre episodios se caracterizan por irritabilidad y carácter impulsivo, y no por el normal comportamiento observado en el trastorno explosivo intermitente.

La agresividad episódica puede producirse también en la intoxicación patológica y en ciertos individuos por intoxicación con fenciclidina, anfetamina, cocaína o sustancias relacionadas. En este caso los antecedentes de consumo de las citadas sustancias facilitan el diagnóstico. El abuso de esteroides anabolizantes puede asimismo provocar un comportamiento agresivo.

El delirium, la demencia, el retraso mental y el cambio de personalidad pueden asociarse a desinhibición o ausencia de autocontrol, que en ocasiones preceden a la violencia ante la más insignificante provocación.

Es posible que la epilepsia se relacione con una violencia intermitente, y esto tiene lugar de dos formas. En cuanto a la primera de ellas, muy poco frecuente, existen casos documentados de violencia dirigida, que se registra en el curso de crisis parciales complejas. En cuanto a la segunda forma, en una pequeña parte de pacientes con crisis parciales complejas secundarias a lesiones del lóbulo temporal, pueden producirse episodios de violencia impulsiva entre accesos.

Las lesiones hipotalámicas pueden causar violencia episódica, aunque se trata de casos muy infrecuentes.

Por último, el trastorno explosivo intermitente puede ser fingido por falsos afectados que quieren ser declarados enfermos mentales.

TRATAMIENTO

No existen estudios adecuadamente controlados sobre el tratamiento del trastorno explosivo intermitente. No obstante, algunos fármacos podrían ser eficaces. El propranolol, en dosis de 400 a 640 mg/día, es quizá el mejor estudiado de ellos. Existen asimismo referencias sobre la eficacia del litio, la carbamazepina, el valproato y la fenitoína.

La prescripción de benzodiazepinas a estos pacientes ha de realizarse con sumo cuidado. Estos fármacos tienen un efecto desinhibidor y podrían de hecho agravar su estado.

Debe evitarse el consumo de alcohol y de todo tipo de drogas.

BIBLIOGRAFÍA

- Bach-Y-Rita G, Lion JR, Climent C, et al. Episodic dyscontrol: a study of 130 violent patients. *The American Journal of Psychiatry* 1971; 127:1473-1478.
- Budman CL, Bruun RD, Park KS, et al. Explosive outbursts in children with Tourette's disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2000;39:1270-1276.
- Drake ME, Hietter SA, Pakalnis A. EEG and evoked potentials in episodic-dyscontrol syndrome. *Neuropsychobiology* 1992;26:125-128.
- Fava M, Rosenbaum JF, Pava JA, et al. Anger attacks in unipolar depression, Part I: Clinical correlates and response to fluoxetine treatment. *The American Journal of Psychiatry* 1993;150:1158-1163.
- Jenkins SC, Maruta T. Therapeutic use of propranolol for intermittent explosive disorder. *Mayo Clinic Proceedings* 1987;62:204-214.
- McElroy SL, Soutullo CA, Beckman DA, et al. DSM-IV intermittent explosive disorder: a report of 27 cases. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1998;59:203-210.
- Maletzky BM. The episodic dyscontrol syndrome. *Diseases of the Nervous System* 1973;34:178-185.
- Mattes JA. Comparative effectiveness of carbamazepine and propranolol for rage outbursts. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 1990;2:159-164.
- Olvera RL. Intermittent explosive disorder: epidemiology, diagnosis and management. *CNS Drugs* 2002;16:517-526.
- Tonkonogy JM, Geller JL. Hypothalamic lesions and intermittent explosive disorder. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 1992;4:45-50.
- Woermann FG, van Elst LT, Koepp MJ, et al. Reduction of frontal neocortical gray matter associated with affective aggression in patients with temporal lobe epilepsy: an objective voxel by voxel analysis of automatically segmented MRI. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2000;68:162-169.

de remordimiento con ansiedad y algunos incluso deciden desesperados no volver a robar nunca. En su mayoría, los pacientes con cleptomanía sufren también un trastorno afectivo, casi siempre depresión mayor o, con menos frecuencia, trastorno bipolar. También son comunes en estos enfermos la bulimia nerviosa, el trastorno obsesivo-compulsivo y el consumo abusivo de alcohol o el alcoholismo.

CURSO CLÍNICO

La cleptomanía puede tener un curso crónico, con aumento y disminución de la frecuencia de los robos a lo largo del tiempo, o un curso episódico, con largos períodos caracterizados por la ausencia de hurtos.

COMPLICACIONES

Las personas afectadas por cleptomanía pasan por la humillación y el sufrimiento de ser descubiertas y sancionadas.

ETIOLOGÍA

El hecho de que los familiares de primer grado de los pacientes tengan más probabilidades que los individuos control de sufrir un trastorno del estado de ánimo o uno obsesivo-compulsivo es compatible con la idea de que la cleptomanía puede ser una variante de una alteración del estado de ánimo o un trastorno incluido en el «espectro obsesivo-compulsivo».

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El robo común, que puede producirse en los trastornos del comportamiento o en el trastorno antisocial de la personalidad, se caracteriza porque existe un motivo, que es la obtención de un beneficio, porque el paciente no experimenta ese impulso irresistible y porque planea y premedita su acción delictiva. Los ladrones comunes pueden también fingir que sufren cleptomanía para evitar la responsabilidad criminal.

La búsqueda de emociones en los adolescentes jóvenes se diferencia precisamente por la presencia de esa motivación. En este caso, lo que se persigue es la emoción fuerte de «huir» con algo de la tienda,

más que el alivio de la tensión acumulada. Por otro lado, quien busca emociones a menudo acude a la tienda acompañado y puede estar actuando por provocación o desafío a sus compañeros.

Es posible que los pacientes con esquizofrenia roben atendiendo a una voz que les ordena que lo hagan y los enfermos maníacos pueden robar porque, por ejemplo, se creen los dueños de la tienda.

Los pacientes con demencia olvidan a veces que se han metido algo en el bolsillo o no entienden que deben pagar antes de abandonar el comercio. Por último, los afectados por retraso mental no comprenden en ocasiones que no pueden llevarse algo sin antes pagarlo.

TRATAMIENTO

En algunos casos puede ser útil la terapia conductual.

Aunque no existen estudios controlados sobre el tratamiento farmacológico de la cleptomanía, informes circunstanciales y estudios abiertos sugieren la eficacia de los agentes ISRS, en especial la fluoxetina y la paroxetina, del litio, del valproato, del topiramato y también de la naltrexona en dosis de 100 a 150 mg.

BIBLIOGRAFÍA

- Dannon PN. Topiramate for the treatment of kleptomania: a case series and review of the literature. *Clinical Neuropharmacology* 2003;26:1-4.
- Goldman MJ. Kleptomania: making sense of the nonsensical. *The American Journal of Psychiatry* 1991;148:986-996.
- Grant JE, Kim SW. Clinical characteristics and associated psychopathology of 22 patients with kleptomania. *Comprehensive Psychiatry* 2002;43:378-384.
- Grant JE, Kim SW. An open-label study of naltrexone in the treatment of kleptomania. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2002;63:349-356.
- Lepkifker E, Dannon PN, Ziv R, et al. The treatment of kleptomania with serotonin reuptake inhibitors. *Clinical Neuropharmacology* 1999;22:40-43.
- McElroy SL, Pope HG, Hudson JI, et al. Kleptomania: a report of 20 cases. *The American Journal of Psychiatry* 1991;148:652-657.
- Presta S, Marazziti D, Dell'Osso L, et al. Kleptomania: clinical features and comorbidity in an Italian sample. *Comprehensive Psychiatry* 2002;43:7-12.

Rara vez la piromanía se registra de forma aislada, pues la mayoría de los pacientes presentan también alcoholismo o depresión mayor.

CURSO CLÍNICO

La frecuencia de la provocación de incendios varía dentro de amplios márgenes; se desconoce el curso clínico completo.

ETIOLOGÍA

Las investigaciones sobre la piromanía en sí misma son muy escasas. Casi todos los estudios sobre la provocación de incendios se han realizado con sujetos que tenían una motivación premeditada o individuos que sufrían alguno de los trastornos referidos más adelante, en el apartado dedicado al diagnóstico diferencial.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los niños se sienten a menudo fascinados por el fuego y algunos pueden hacer fogatas en patios y calles apartadas. Sin embargo, esta fascinación «normal» por el fuego no es intensa y no da lugar a incendios importantes, salvo por accidente.

La actividad incendiaria simple se caracteriza por la presencia de un motivo, como una venganza o una pretensión económica y puede observarse en individuos normales o en otros que tienen trastornos del comportamiento o un trastorno antisocial de la personalidad.

Los pacientes con psicosis, que sufren por ejemplo esquizofrenia, pueden provocar incendios por ideas delirantes o alucinaciones que llevan una orden implícita.

En enfermos con retraso mental o demencia, la provocación de incendios puede producirse de forma secundaria a una ausencia de autocontrol, a la falta de previsión o sencillamente por accidente.

Existen unos pocos informes de casos que sugieren que la provocación de incendios puede representar una manera de autoinducir una forma particular de epilepsia refleja. Se supone en tal caso que la visión de un fuego desencadena crisis parciales simples que se manifiestan como una sensación de placer y los pacientes, deseosos de vivir esta experiencia placentera, pueden provocar incendios para conseguirla. Si existen antecedentes de crisis interrumpidas, debería realizarse un EEG con y sin exposición al fuego.

TRATAMIENTO

No existen estudios controlados sobre el tratamiento de la piromanía; en casos aislados la terapia conductual y la terapia cognitiva se han mostrado eficaces.

BIBLIOGRAFÍA

- Barnett W, Spitzer M. Pathological fire setting 1951-1991: a review. *Medicine, Science, and the Law* 1994;34:4-20.
- Geller JR. Firesetting in the adult psychiatric population. *Hospital & Community Psychiatry* 1987;38:501-506.
- Lejoyeux M, Arbaretaz M, McLoughlin M, et al. Impulse control disorders and depression. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 2002;190:312-314.
- Milrod LM, Urion DK. Juvenile fire setting and the photoparoxysmal response. *Annals of Neurology* 1992;32:222-223.
- Ritchie EC, Huff TG. Psychiatric aspects of arsonists. *Journal of Forensic Sciences* 1999;44:733-740.

porcionan dinero para el juego. Ni la quiebra ni las posibles consecuencias penales disuaden a estos pacientes.

Los ludópatas son a menudo demasiado confiados y muy activos. Si no se traen entre manos alguna gran apuesta, tienden a mostrarse aburridos e irritables. Las pérdidas pueden dejarles deprimidos, pero tal estado da paso en general a la inquieta esperanza de que con la siguiente apuesta tendrán éxito.

Otros trastornos, como el alcoholismo, la depresión mayor y el trastorno bipolar se presentan con una frecuencia mayor de la que cabría esperar por simple coincidencia.

CURSO CLÍNICO

Se trata de un trastorno crónico que tiende a seguir un curso con altibajos a lo largo de prolongados períodos. Entre aquellos pacientes que son capaces de hacer un alto en su adicción al juego, son frecuentes las recaídas.

COMPLICACIONES

Son frecuentes los casos de quiebra, divorcio e ingreso en prisión, pues el paciente invierte en el juego sumas cada vez mayores de dinero. El suicidio tampoco resulta raro entre estos pacientes.

ETIOLOGÍA

La ludopatía es un trastorno familiar. Entre los parientes de primer grado de los pacientes, además de encontrar un aumento de la prevalencia de adicción al juego se observan también con mayor frecuencia alcoholismo, depresión mayor y trastorno bipolar.

En la ludopatía parecen existir trastornos de la función dopaminérgica y serotoninérgica. Los niveles de dopamina en LCR disminuyen y la PET muestra una afinidad reducida o un menor número de receptores postsinápticos para la dopamina en el interior del cuerpo estriado. Respecto a la serotonina, aunque los niveles en LCR de su metabolito 5-HIAA parecen normales, diversas pruebas farmacológicas sugieren la presencia de alteraciones. En concreto, la respuesta de la prolactina a la clomipramina intravenosa a bajas dosis se ve bloqueada, mientras que la respuesta frente a la administración intravenosa de mCPP es potenciada. Por otro lado, la infusión de mCPP induce también una euforia anormal en los ludópatas. Dado el conocido papel de la dopamina en las respuestas placenteras y el de la serotonina en las reacciones impulsivas, estos hallazgos son totalmente acordes con las manifestaciones del trastorno.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El jugador «social» se diferencia del ludópata en que puede dejar de jugar cuando pierde, y de hecho lo hace. A diferencia del jugador patológico, el jugador social normal puede establecer de antemano un máximo permitido como pérdida y detenerse al alcanzar ese límite.

Los pacientes con trastorno antisocial de la personalidad juegan a menudo en exceso y en ocasiones roban para seguir jugando. Sin embargo, a diferencia de los ludópatas, estos pacientes controlan el juego de una manera fría y calculada. Cuando las consecuencias empiezan a afectar a otras actividades, el sociópata, como el jugador normal, puede apartarse del juego.

Los pacientes maníacos pueden apostar una fortuna a una velocidad pasmosa. En este caso, sin embargo, el individuo juega sólo en el contexto de un episodio maníaco y al remitir el mismo se siente asaltado por un remordimiento auténtico y no quiere volver sobre sus pasos.

Hace poco se ha puesto de manifiesto que la ludopatía compulsiva puede registrarse en un porcentaje minoritario de pacientes afectados por enfermedad de Parkinson cuando son tratados con levodopa.

TRATAMIENTO

Tanto la terapia conductual con desensibilización imaginaria como la terapia cognitivo-conductual han demostrado su eficacia. En cuanto a los grupos de autoayuda, las asociaciones de ludópatas anónimos pueden dar también excelentes resultados en aquellos individuos que siguen el programa y asisten regularmente a las reuniones.

Los ensayos doble ciego han demostrado la eficacia de la paroxetina y la fluvoxamina; sin embargo, estos hallazgos no han podido ratificarse ya que no ha sido posible reproducirlos. Con naltrexona, en dosis de 150 a 200 mg, se han obtenido asimismo algunos resultados satisfactorios en ensayos doble ciego. Los estudios simple-cego sugieren la eficacia del litio o del valproato.

Si al mismo tiempo el paciente sufre alcoholismo o algún trastorno del estado de ánimo, será necesario tratar dichas afecciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Allcock CC. Pathological gambling. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 1986;20:259-265.
- Bergh C, Eklund T, Sodersten P, et al. Altered dopamine function in pathological gambling. *Psychological Medicine* 1997;27:473-475.
- Blanco C, Petkova E, Ibanex A, et al. A pilot placebo-controlled study of fluvoxamine for pathological gambling. *Annals of Clinical Psychiatry* 2002;14:9-15.
- Bolen DW, Boyd WH. Gambling and the gambler: a review and preliminary findings. *Archives of General Psychiatry* 1968;18:617-630.
- Custer RL. Profile of the pathological gambler. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1984;45(Suppl 12):35-38.
- Grant JE, Kim SW, Potenza MN, et al. Paroxetine treatment of pathological gambling: a multi-centre randomized controlled trial. *International Clinical Psychopharmacology* 2003;18:243-249.
- Kim SW, Grant JE, Adson DE, et al. Double-blind naltrexone and placebo comparison study in the treatment of pathological gambling. *Biological Psychiatry* 2001;49:914-921.
- Kim SW, Grant JE, Adson DE, et al. A double-blind placebo-controlled study of the efficacy and safety of paroxetine in the treatment of pathological gambling. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2002;63:501-507.
- Ladouceur R, Sylvain C, Boutin C, et al. Cognitive treatment of pathological gambling. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 2001;189:774-780.
- MacCallum F, Blaszczynski A. Pathological gambling and comorbid substance use. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2002;63:411-415.
- McConaghy N, Armstrong MS, Blaszczynski A, et al. Controlled comparison of aversive therapy and imaginal desensitization in compulsive gambling. *The British Journal of Psychiatry* 1983;142:366-372.
- Molina JA, Sainz-Artiga MJ, Fraile A, et al. Pathologic gambling in Parkinson's disease: a behavioral manifestation of pharmacologic treatment? *Movement Disorders* 2000;15:869-872.
- Pallanti S, Quercioli L, Sood E, et al. Lithium and valproate treatment of pathological gambling: a randomized single-blind study. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2002;63:559-564.
- Roy A, Adinoff B, Roehrich L, et al. Pathological gambling. A psychopathological study. *Archives of General Psychiatry* 1988;45:369-373.

133 Tricotilomanía (DSM-IV-TR #312.39)

Los individuos con tricotilomanía se ven asaltados de forma recurrente por el impulso de arrancarse pelo. Los intentos de resistir dicho impulso causan al paciente ansiedad y una insoportable sensación de tensión. La pérdida de pelo resultante tiende a ser parcheada y se da con mayor frecuencia en el cuero cabelludo. No se ha establecido la prevalencia de la tricotilomanía a lo largo de la vida del individuo, pero es probable que no sea superior al 1%. En la población adulta el trastorno es mucho más común entre las mujeres que entre los varones.

INICIO

La tricotilomanía suele tener su inicio al final de la infancia o en los primeros años de la adolescencia.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El síntoma central de la tricotilomanía es el deseo irrefrenable de arrancarse pelo. Casi siempre el paciente intenta resistir a este impulso, pero enseguida cede ante la tensión creciente. Una vez que se han rendido a ese fuerte impulso, la mayoría de los pacientes experimentan alivio; la subsiguiente acción de arrancarse pelo suele llevarse a cabo de un modo deliberado y casi ritualizado. En ocasiones, en especial cuando están solos y aburridos, los pacientes pueden empezar a arrancarse pelo con muy poca sensación de tensión, o incluso sin ella. La mayoría de ellos niega que esta acción sea dolorosa; después, muchos se llevan a la boca el pelo arrancado, o incluso se lo comen. En muy pocas ocasiones se forman bezoares.

Muchos pacientes pierden cabello en el cuero cabelludo, mientras que una significativa minoría también muestra pérdida de pelo en las pestañas, las cejas, el vello púbico o axilar o la barba. La pérdida de pelo puede registrarse en cualquier área del cuero cabelludo, si bien es más corriente en la coronilla o en el occipucio.

La calvicie resultante suele tener forma de parches o manchas; las calvas pueden estar delimitadas o bien ser irregulares y de contornos poco marcados, siendo esta última circunstancia más frecuente. Se dice que el cuero cabelludo parece «comido por las polillas».

La mayoría de los pacientes hacen lo que pueden para disimular la pérdida de pelo. Cambian de peinado, usan habitualmente gorras y pañuelos y pueden llegar a ponerse peluca. Por otro lado, si se les pregunta por su calvicie, suelen negar que se arranquen el cabello.

En la exploración clínica del paciente se observa una mezcla de cabellos normales con otros cortos y partidos. El cuero cabelludo subyacente no está inflamado y no existen cicatrices evidentes. Las muestras para biopsia no revelan tampoco la existencia de inflamación ni de tejido cicatricial; existen pelos en fase «catágena» de crecimiento. A menudo se observa dilatación de los infundíbulos foliculares y presencia de tapones de queratina.

En comparación con la población general, los pacientes con tricotilomanía son más propensos a padecer depresión mayor o un trastorno limítrofe de la personalidad. También pueden observarse casos de crisis de pánico, trastornos de la alimentación, trastorno obsesivo-compulsivo y consumo abusivo de alcohol o alcoholismo.

CURSO CLÍNICO

Los casos que comienzan en la infancia tienden a remitir de manera espontánea en la adolescencia. Por el contrario, los inicios más tardíos suelen asociarse a un curso crónico, que puede responder a uno de dos patrones: en el primero, la frecuencia con la que el individuo se arranca pelo aumenta y disminuye a lo largo de meses, sin una verdadera remisión; en el otro patrón, los episodios de intensidad variable están separados por largos intervalos de remisión del trastorno.

COMPLICACIONES

En la tricotilomanía, casi todos los afectados experimentan un sentimiento de vergüenza; se producen humillaciones y casos de depresión y algunos pacientes llegan a renunciar a trabajos y a relaciones por esta circunstancia.

ETIOLOGÍA

Entre los familiares de primer grado de los afectados se registra, desde el punto de vista estadístico, un modesto aunque significativo aumento de la frecuencia de tricotilomanía. Se observan asimismo mayores porcentajes de depresión, trastorno obsesivo-compulsivo y trastornos de drogadicción. En un estudio de resonancia magnética se observó una reducción del tamaño del putamen izquierdo, pero dicho hallazgo no ha podido reproducirse. Los estudios de SPECT han mostrado también diversos cambios, pero hasta el momento no ha podido describirse un patrón característico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El arrancamiento de pelo en sí mismo no indica un diagnóstico de tricotilomanía. La mayoría de los niños y adolescentes juegan a veces con sus cabellos y pueden incluso arrancarse algunos. Sin embargo, en este caso el arrancamiento de pelo es limitado; el impulso, en caso de existir, puede contenerse y la pérdida de pelo es ligera y no da lugar a calvicie en forma de parches.

Los pacientes con retraso mental pueden arrancarse tanto cabello como para dar lugar a áreas de calvicie. Sin embargo, a diferencia de los pacientes con tricotilomanía, los individuos con retraso mental hacen escasos o ningún intento por reprimirse y no sienten vergüenza ni humillación por su comportamiento.

A simple vista, la tricotilomanía puede parecer similar a un trastorno obsesivo-compulsivo; de hecho algunos pacientes pueden hablar de una «compulsión» que les lleva a arrancarse el pelo. Sin embargo, en el trastorno obsesivo-compulsivo estos fuertes impulsos están al servicio de algún otro objetivo y no son el fin en sí mismos. El paciente que siente el impulso compulsivo de revisar repetidas veces que la puerta esté cerrada lo hace no por el simple hecho de tocar la puerta, sino más bien para calmar el miedo a que haya quedado abierta. Por el contrario, el deseo urgente del paciente con tricotilomanía de arrancarse pelo no es más que eso y no tiene ningún otro propósito.

Los pacientes con esquizofrenia pueden arrancarse de raíz gran cantidad de pelo; sin embargo, esta acción suele deberse a una idea delirante, por ejemplo, cuando piensan que su pelo está envenenado

o es radiactivo. También pueden hacerlo por una alucinación, una voz que amenaza al paciente con la tortura si no se arranca el cabello.

Existen diversas enfermedades que pueden causar una pérdida de pelo sin explicación aparente. Se observa así una pérdida parcheada en la tiña del cuero cabelludo, en el lupus eritematoso sistémico, en la sífilis secundaria y en la alopecia areata. Estos trastornos se diferencian de la tricotilomanía por la ausencia de pelos normales, aunque partidos, en las áreas afectadas, así como por la presencia de inflamación en la exploración clínica o en las muestras de biopsia. Otros trastornos o enfermedades asociados a la pérdida de pelo y que se mencionan a menudo en el diagnóstico diferencial son el hipotiroidismo, la alopecia total, la intoxicación por vitamina A, el tratamiento crónico con litio o valproato y el envenenamiento por talio; no obstante, en todos estos casos la pérdida es generalizada, a diferencia de la pérdida areata de pelo que se observa en la tricotilomanía.

TRATAMIENTO

La clomipramina, en dosis de 150 a 200 mg, es ligeramente más eficaz que el placebo; la fluoxetina, en cambio, no lo es. La terapia conductual cognitiva con inversión del hábito resulta también bastante eficaz y da mejores resultados que el tratamiento con clomipramina.

BIBLIOGRAFÍA

Bouwer C, Stein DJ. Trichobezoars in trichotillomania: case report and review of the literature. *Psychosomatic Medicine* 1998;60:658-660.

Christenson GA, Mackenzie TB, Mitchell JE. Characteristics of 60 adult chronic hair pullers. *The American Journal of Psychiatry* 1991;148:365-370.

du Toit PL, van Kradenburg J, Niehaus DJ, et al. Characteristics and phenomenology of hair-pulling: an exploration of subtypes. *Comprehensive Psychiatry* 2001;42:247-256.

Ninan PT, Rothbaum BO, Marsteller FA, et al. A placebo-controlled trial of cognitive-behavioral therapy and clomipramine in trichotillomania. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2000;61:47-50.

O'Sullivan RL, Rauch SL, Breiter HC, et al. Reduced basal ganglia volumes in trichotillomania measured by morphometric magnetic resonance imaging. *Biological Psychiatry* 1997;42:39-45.

Schlosser S, Black DW, Blum N, et al. The demography, phenomenology, and family history of 22 persons with compulsive hair pulling. *Annals of Clinical Psychiatry* 1994;6:147-152.

Steichenwein SM, Thornby JJ. A long-term, double-blind, placebo-controlled crossover trial of the efficacy of fluoxetine for trichotillomania. *The American Journal of Psychiatry* 1995;152:1192-1196.

Swedo SE, Leonard HL, Rapoport JL. A double-blind comparison of clomipramine and desipramine in the treatment of trichotillomania (hair pulling). *The New England Journal of Medicine* 1989;321:497-501.

Swedo SE, Rapoport JL, Leonard HL, et al. Regional cerebral glucose metabolism of women with trichotillomania. *Archives of General Psychiatry* 1991;48:828-833.

van Minnen A, Hoogduin KA, Keijsers GP, et al. Treatment of trichotillomania with behavioral therapy or fluoxetine: a randomized, waiting-list controlled study. *Archives of General Psychiatry* 2003;60:517-522.

TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD**134 Trastorno paranoide de la personalidad
(DSM-IV-TR #301.0)**

Las personas afectadas por trastorno paranoide de la personalidad presentan como rasgos característicos la desconfianza, la actitud defensiva, la rapidez a la hora de sentirse ofendidas y la observación de una mala intención en todo lo que los demás hacen, con propensión a albergar resentimientos profundos y duraderos. Algunos pacientes pueden encerrarse en sí mismos creando una especie de «fortaleza» en la que se protegen, mientras que otros adoptan un comportamiento manifiestamente enfrenteado a lo que ellos consideran como fuente del mal. Muchos llevan una vida tranquila, aunque tensa, y apenas tienen relación con sus vecinos, que a veces intuyen el peligro que puede haber en ellos.

Es difícil obtener datos precisos sobre la prevalencia de este tipo de trastorno; puede registrarse en un margen entre el 0,5 y el 2% de la población y parece ser más habitual en varones que en mujeres.

INICIO

La integración de los rasgos paranoides se produce en la adolescencia.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Para los que están afectados por este trastorno, las demás personas en su mayoría tienen malas intenciones o son hostiles; mantener una actitud de sospecha y vigilancia no sólo les parece natural, sino prudente. Estas personas observan con desconfianza a quienes les rodean, tienden a ver actitudes insultantes donde no las hay y son propensos a sentirse ofendidos sin razón para ello. Una felicitación que no sea lo bastante respetuosa se convierte en una agresión; un transeúnte que sale de la acera y pisa accidentalmente el césped frente a la casa del paciente está poniendo a prueba su tolerancia y su paciencia.

Las relaciones con los vecinos y los compañeros de trabajo suelen ser tensas y frías. A ojos de los demás, estas personas creen que todo lo que sucede va dirigido contra ellas. Siempre cuestionan las motivaciones y las intenciones y son propensas a sentirse traicionadas. Se suscitan motivos de rencor y los afectados pueden esperar hasta encontrar una forma de vengarse. Pueden mantener actitudes de pleito o enfrentamiento con la más rigurosa tenacidad.

Las relaciones de intimidad y cooperación son casi imposibles de establecer para estas personas, porque para ellas cualquier tipo de vínculo parece ser de dominación o sumisión. Se trata de individuos muy preocupados por el rango y la autoridad y, cuanto más cercana es su relación con alguna persona, más necesario es para ellos adoptar una posición de predominio. Estos pacientes sólo se sienten relajados ante quienes se muestran claramente sumisos, aunque incluso estas relaciones no llegan a ser duraderas, puesto que los pacientes pronto tienden a despreciar la debilidad y rechazan los vínculos con ese tipo de personas carentes de voluntad.

En ocasiones, los afectados por este trastorno establecen una especie de tregua con las personas que les rodean. Cuando así sucede,

de cara al mundo exterior pueden parecer fríos y sin humor. Cuando están solos suelen, por otra parte, mostrarse interesados por las máquinas, los ordenadores y las cuestiones complejas en general. Pueden asimismo sentir un gran orgullo por su independencia y su autosuficiencia y mirar con desdén a las personalidades débiles que aceptan depender de otros.

Estas situaciones de tregua, por lo demás ciertamente complejas, a veces no se mantienen. En situaciones de estrés los afectados pueden pasar de tener simples ideas de referencia a desarrollar ideas delirantes de persecución. Lo que perciben como insultos y agresiones llega entonces a ser insoportable y pueden producirse episodios de violencia.

CURSO CLÍNICO

Los trastornos paranoides de la personalidad constituyen una enfermedad crónica, que dura toda la vida del paciente.

COMPLICACIONES

Estas personas no suelen tener éxito en cualquier ocupación que requiera contacto personal. Asimismo raras veces tienen amigos o matrimonios satisfactorios.

No obstante, es interesante señalar que la naturaleza de inadaptación de los rasgos paranoides puede encajar en determinadas situaciones, por ejemplo, en la guerra de guerrillas.

ETIOLOGÍA

El trastorno de la personalidad paranoide tiene una incidencia superior a la habitual entre los parientes de primer grado de los enfermos de esquizofrenia y se sospecha que esta alteración de la personalidad constituye una «forma frustrada» de esquizofrenia paranoide.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El subtipo persecutorio del trastorno delirante puede asemejarse al trastorno paranoide de la personalidad. Sin embargo, en el primero las ideas delirantes son crónicas, mientras que en el segundo son transitorias o pueden no producirse en absoluto. Además, los pacientes con trastorno delirante no tienden a mostrar la constante vigilancia y la manifiesta desconfianza que exhiben los afectados por trastorno paranoide de la personalidad.

La esquizofrenia paranoide puede parecerse en aspectos superficiales a este trastorno, aunque en la esquizofrenia se observan no sólo ideas delirantes o alucinaciones crónicas sino también un mayor o menor grado de incoherencia o discurso ilógico, características que no se aprecian en el trastorno de la personalidad paranoide. Se ha de tener en cuenta, no obstante, que en ciertos casos los rasgos de

la personalidad paranoide pueden ser en buena medida prodrómicos de la esquizofrenia, por lo que es recomendable un seguimiento diagnóstico a largo plazo.

Además, tanto en la paranoia como en la esquizofrenia paranoide el inicio tiende a producirse en la edad adulta, mientras que el trastorno paranoide de la personalidad comienza a manifestarse en la adolescencia. La paranoia alcohólica se distingue por su inicio a una edad más avanzada, el alcoholismo asociado y el carácter crónico de los fenómenos delirantes.

En el trastorno límite de la personalidad se pueden observar desconfianza profunda y cólera; sin embargo, en una inspección más detallada, las personas que padecen esta alteración desean desesperadamente establecer relaciones, en contraste con lo que sucede en el trastorno paranoide de la personalidad.

TRATAMIENTO

Las personas que padecen este trastorno rara vez solicitan tratamiento por sí mismas. No aprecian nada anormal en su comportamiento e interpretarían cualquier sugerencia en tal sentido como un insulto o como parte de una conspiración para su descrédito. Un trato cortés, convenientemente estudiado, por parte del especialista puede facilitar en cierta medida el abordaje de este tipo de pacientes.

Los antipsicóticos en dosis bajas pueden resultar útiles, aunque es esencial evitar los posibles efectos secundarios, ya que los pacientes con trastorno paranoide de la personalidad raras veces los toleran. Si el enfermo responde al haloperidol o a la risperidona, se debe considerar la utilización de estos fármacos en preparaciones de administración intramuscular de larga duración.

BIBLIOGRAFÍA

- Dalkin T, Murphy P, Glazebrook C, et al. Premorbid personality in first-onset psychosis. *The British Journal of Psychiatry* 1994;164:202-207.
- Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, et al. The Roscommon Family Study. III. Schizophrenia-related personality disorders in relatives. *Archives of General Psychiatry* 1993;50:781-788.
- Kendler KS, Gruenberg AM, Kinney DK. Independent diagnoses of adoptees and relatives as defined by DSM-III in the provincial and national samples of the Danish Adoption Study of Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 1994;51:456-468.
- Rodriguez Solano JJ, Gonzales De Chavez M. Premorbid personality disorders in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2000;44:137-144.
- Shapiro D. *Neurotic styles*. New York, 1965, Basic Books.
- Varma SL, Sharma I. Psychiatric morbidity in the first-degree relatives of schizophrenic patients. *The British Journal of Psychiatry* 1993;162:672-678.

El trastorno paranoide de la personalidad se diferencia por la existencia manifiesta de sentimientos de sospecha y desconfianza.

El trastorno evitativo de la personalidad, al igual que el esquizoide, se caracteriza por el aislamiento social. En el primero, sin embargo, los individuos desean desesperadamente el establecimiento de relaciones, mientras que los pacientes esquizoides prefieren la soledad.

Con la excepción de su subtipo simple, la esquizofrenia se distingue por la presencia crónica de alucinaciones e ideas delirantes o por la pérdida de las asociaciones. El subtipo simple se caracteriza por su curso clínico con empeoramiento gradual, lo que contrasta con el curso estable del trastorno esquizoide de la personalidad.

TRATAMIENTO

Los individuos que presentan este trastorno no suelen adaptarse a las terapias de grupo o individuales, que implican interpretación o intercambio emocional. Sin embargo, dentro de un contexto de relación tranquila entre médico y paciente, pueden responder adecuada-

mente a las sugerencias formuladas con amabilidad sobre trabajo o interrelaciones sociales limitadas.

Los antipsicóticos de primera generación no resultan de utilidad y no se dispone de información fiable sobre las posibilidades de los de segunda generación.

BIBLIOGRAFÍA

- Cull A, Chick J, Wolff S. A consensual validation of schizoid personality in childhood and adult life. *The British Journal of Psychiatry* 1984;144:646-648.
- Fulton M, Winokur G. A comparative study of paranoid and schizoid personality disorders. *The American Journal of Psychiatry* 1993;150:1363-1367.
- Hoek HW, Susser E, Buck KA, et al. Schizoid personality disorder after prenatal exposure to famine. *The American Journal of Psychiatry* 1996;153:1637-1639.
- Wolff S, Chick J. Schizoid personality disorder in childhood: a controlled follow-up study. *Psychological Medicine* 1980;10:85-100.

subtipo los síntomas psicóticos son a veces transitorios y de alcance mínimo. El progresivo deterioro de las funciones que se registra en la esquizofrenia simple se distingue en último término del nivel de funcionamiento más estable que se observa en el trastorno esquizotípico.

Como se indica en el capítulo dedicado a esa afección, algunas mujeres con síndrome de X frágil pueden presentar rasgos esquizotípicos.

Por su parte, el trastorno esquizoide de la personalidad se diferencia por la ausencia de creencias singulares, razonamiento mágico, etc.

Los afectados de trastorno límite de la personalidad, como los que padecen trastorno esquizotípico, pueden presentar rasgos psicóticos en situaciones de gran tensión. No obstante, a diferencia de los pacientes esquizotípicos, los que padecen trastorno límite son más afectivos y presentan episodios de cólera, relaciones tormentosas e impulsividad.

TRATAMIENTO

En el contexto de una relación psicoterapéutica de apoyo que se mantenga a largo plazo, los pacientes deben ser orientados, siempre diplomáticamente, hacia actividades que requieran poco contacto personal y escasos razonamiento abstracto e iniciativa individual. Cuando el paciente intente una relación sentimental, es conveniente ponerse en contacto con su pareja para ayudar a corregir las inevitables percepciones distorsionadas que el afectado desarrollará en torno a esa relación.

En los casos más graves, la asistencia a un hospital de día permitirá que el paciente continúe llevando una vida independiente.

Algunos de los síntomas pueden mejorar con dosis bajas de antipsicóticos de primera o segunda generación.

BIBLIOGRAFÍA

- Dickey CC, McCarthy RW, Voglmaier MM, et al. Smaller left Heschl's gyrus volume in patients with schizotypal personality disorder. *The American Journal of Psychiatry* 2002;159:1521-1527.
- Goldberg SC, Schulz SC, Schulz PM, et al. Borderline and schizotypal personality disorders treated with low dose thiothixene vs placebo. *Archives of General Psychiatry* 1986;43:680-686.
- Jacobsberg LB, Hymowitz P, Barasch A, et al. Symptoms of schizotypal personality disorder. *The American Journal of Psychiatry* 1986;143:1222-1227.
- Kendler KS, Gardner CO. The risk for psychiatric disorders in relatives of schizophrenic and control probands: a comparison of three independent studies. *Psychological Medicine* 1997;27:411-419.
- Siever LJ, Keefe R, Bernstein DP, et al. Eye tracking impairment in clinically identified patients with schizotypal personality disorder. *The American Journal of Psychiatry* 1990;147:740-745.
- Siever LJ, Silverman JM, Horvath TB, et al. Increased morbid risk for schizophrenia-related disorders in relatives of schizotypal personality disordered patients. *Archives of General Psychiatry* 1990;47:634-640.
- Sobesky WE, Hull CE, Hagerman RJ. Symptoms of schizotypal personality disorder in fragile X women. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1994;33:247-255.

arrestados, los sociópatas no suelen admitir su culpa, que atribuyen casi siempre a los demás: a la policía, los jueces, los familiares o a la sociedad en general. En su mayor parte no reconocen que quienes alcanzan el éxito en la vida lo hacen sobre todo porque se atienen al cumplimiento de las normas sociales. Por el contrario, los sociópatas ven a quienes tienen éxito como delincuentes más avisados, lo suficientemente listos como para «salirse con la suya».

Aunque tienen deficiencias en lo que a moralidad se refiere, los sociópatas pueden presentar un elevado desarrollo de otras capacidades. A veces muestran de hecho un refinado gusto y una notable capacidad de valoración para la comida, la música, la literatura o las artes. Sus sentimientos, en lo que respecta a ellos mismos, pueden ser complejos y con un alto grado de elaboración; los afectados por este trastorno pueden ser, en fin, muy inteligentes. Estos sociópatas con talento son expertos en «engañar» a quienes les rodean; pueden mostrarse afectuosos, encantadores y con gran atractivo personal. En la medida en que consiguen lo que desean, parecen inmunes a la depresión o a la ansiedad. De hecho algunos políticos de éxito han sufrido este trastorno.

No obstante, en la práctica la mayoría de los sociópatas, al igual que el resto de la población, sólo presentan una parte de este tipo de dones o talentos. Así, al verse limitados en su capacidad para engañar a los demás, se muestran más «embaucadores» que astutos y más manipuladores que hábiles diplomáticos. Incapaces de desarrollar planes maquiavélicos, entran continuamente en conflicto con la sociedad, violan las leyes y no cumplen con sus responsabilidades cotidianas.

Para ellos mentir o decir la verdad es una cuestión de conveniencia. Si decir una falsedad puede resultar útil, lo harán. Este aspecto puede evolucionar hasta el extremo de utilizar alias o mentir en casi cualquier situación. Asimismo la fidelidad, sea en una relación de pareja o en cualquier otra, es también cuestión de oportunidad. Si su pareja ya no le satisface o comete el error de plantear excesivas demandas, el sociópata puede simplemente acabar la relación y buscar otra. Los matrimonios no suelen durar más de un año. Si los niños suponen una carga, no hay problema en desatenderlos o abandonarlos. El dinero que debería destinarse a alimentos, prendas de vestir o a la vivienda se destina a fuentes de placer más inmediatas como el juego, el alcohol o las drogas.

Las obligaciones económicas son desatendidas tan pronto como interfieren en el estilo de vida del afectado por este trastorno. Las facturas y las deudas quedan sin abonar y el pago de la pensión de manutención en caso de separación se retrasa o no se realiza.

La práctica habitual de mantener un trabajo y un domicilio fijos es demasiado limitante para los sociópatas. Por ello es normal que los afectados sencillamente no acudan al trabajo y pasan de un empleo a otro o son despedidos por insubordinación. Pueden pasar meses sin trabajo sin mostrar preocupación. Los traslados y las mudanzas son frecuentes para ellos. Algunos sociópatas cambian continuamente de lugar de residencia, sin echar raíces en ninguna parte y el «nomadismo» puede llegar a convertirse para ellos en una forma de vida.

Es común que tengan un comportamiento temerario, violento y con frecuencia cruel. Quienes se inmiscuyen son atacados y las peleas resultan habituales. Si algo que el sociópata desea está en posesión de otro, en ocasiones recurre al robo, el fraude o la malversación. La mayor parte de los afectados por este trastorno han sido arrestados muchas veces. Es frecuente que golpeen a sus hijos y sus parejas y pueden llegar al asesinato. También son habituales consumidores de alcohol, cocaína, estimulantes, opiáceos y otras sustancias estupefacientes y, cuando esto sucede, cualquier limitación o signo de control puede desaparecer. Asimismo es común la promiscuidad sexual. De hecho, algunos sociópatas alardean del gran número de relaciones sexuales que han mantenido. Cuando el trastorno afecta a mujeres, éstas prescinden en ocasiones del uso de anticonceptivos, por lo que es habitual entre ellas un elevado número de embarazos. También son usuales las amenazas de suicidio. Aunque éste puede llegar a producirse, en general los sociópatas no suelen cumplir las amenazas, que se desvanecen tan pronto como se satisfacen sus demandas.

La expresión de la sociopatía se ve influida por la edad, y los antecedentes de la infancia de los sociópatas adultos presentan algunos rasgos característicos. En ella se encuentra que los afectados solían participar de niños en peleas, a veces con armas. En general, adquirirían cierta «reputación» en su barrio y los demás niños se cuidaban de tener tratos con ellos. En el comportamiento infantil de quienes padecen este trastorno es común la intimidación y la crueldad hacia los niños de menor edad y el trato cruel, a veces salvaje, a los animales. También es usual el inicio precoz de la actividad sexual, voluntaria o no.

En general, los niños y niñas antisociales se muestran brutales e indisciplinados; los castigos tienen escaso efecto sobre ellos y el comportamiento benevolente tampoco les afecta. Suelen rechazar todo intento de imposición de las normas establecidas. En su mayor parte no asisten a clase con regularidad, por lo que un rendimiento académico satisfactorio es un factor muy a tener en cuenta para descartar este diagnóstico. Estos niños recurren con frecuencia al robo y la extorsión y a veces destruyen los objetos por el mero placer de hacerlo. Son habituales también las prácticas relacionadas con la piromanía. Las mentiras recurrentes para eludir un castigo o para obtener un determinado objetivo son asimismo muy frecuentes.

CURSO CLÍNICO

Aunque las tendencias y actitudes sociopáticas son crónicas y se prolongan durante toda la vida de la persona, la frecuencia de las acciones realmente relacionadas con la sociopatía varía a lo largo del tiempo. Máxima durante la adolescencia, dicha frecuencia va disminuyendo, de modo que la mayor parte de los afectados parece haberse «agotado» en torno a los 45 años. Pasada esta edad, los comportamientos antisociales resultan poco frecuentes. En algunos casos los afectados se convierten en entretenidos narradores de sus antiguas «hazañas», aunque muchos desarrollan preocupaciones de carácter hipocondríaco por molestias y dolores que en realidad son de alcance menor.

COMPLICACIONES

El ingreso en prisión de los afectados por este tipo de trastornos es frecuente y los casos de muertes violentas son también más habituales que entre la población en general. La promiscuidad y el consumo de drogas por vía intravenosa pueden ser causa de SIDA y de otras enfermedades infecciosas.

ETIOLOGÍA

El trastorno antisocial de la personalidad es más común entre los familiares de primer grado de las personas afectadas que en los controles, y los estudios de adopción han puesto de manifiesto un significativo componente genético en su desarrollo. Aunque está claro que la herencia es relevante, no está tan claro cuáles son los rasgos que se heredan. No obstante, en este sentido resulta interesante que los niveles en LCR de 5-HIAA en recién nacidos de familias con antecedentes de trastorno antisocial de la personalidad son más bajos que los registrados en recién nacidos control. También hay datos que apoyan la idea de que el trastorno por déficit de atención con hiperactividad predispone al desarrollo de sociopatía.

Es posible que, según se diagnostica en la actualidad, la sociopatía represente de hecho diversos trastornos de etiología diferente. Por ejemplo, ciertas personas pueden haber heredado una incapacidad para establecer empatía con los demás. Hay otros casos en que las personas son incapaces de aprender de la propia experiencia o de manejar los mecanismos de castigo y recompensa, tal vez debido a una hiperactividad extrema. Por último, puede darse también el caso de niños normales a nivel genético que no son debidamente disciplinados en la infancia temprana o que incluso son incitados, de forma sutil o no, a adoptar comportamientos prohibidos para el resto de la sociedad.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La existencia de un historial delictivo, más o menos amplio, no implica por sí misma un diagnóstico de trastorno antisocial de la personalidad. En los comportamientos criminales simples a veces se observa que su inicio es muy posterior a la pubertad o bien que la conducta antisocial no se hace extensiva a todas las facetas de la vida de la persona, a diferencia de lo que sucede en la sociopatía. En ésta, el egoísmo y el recurso a mecanismos de explotación se hacen patentes en las relaciones con la familia, los amigos y la sociedad en general. Por el contrario, las personas con un comportamiento criminal simple pueden mantener relaciones normales o de hecho muy afectuosas con sus hijos o sus familiares.

Un adolescente que exhiba una actitud rebelde simple, propia de su edad, se diferencia de un adolescente sociópata por el hecho de que aquél experimenta sentimientos de remordimiento y culpa. Aunque su moralidad puede entrar en conflicto con la de sus padres, puede ser acorde con la de otros adultos socialmente responsables.

Por convención, el diagnóstico de trastorno antisocial de la personalidad no se aplica a personas de menos de 18 años, aunque presenten signos y síntomas como los descritos con anterioridad. En estos casos se ha de optar por un diagnóstico de trastorno disocial, ya que en algunos adolescentes los signos y síntomas remiten antes de alcanzar la edad adulta.

Los afectados por un trastorno narcisista de la personalidad se sirven de mecanismos de explotación y manipulación aunque, en contraste con lo que sucede en el trastorno antisocial, su propósito es satisfacer su vanidad y su sobrevaloración del ego, y no simplemente obtener un beneficio, por ejemplo de carácter económico. De hecho, el narcisista puede sentir un profundo respeto por la ley y las costumbres y sentirse incluso orgulloso de seguirlas.

Los pacientes con trastorno limítrofe de la personalidad se muestran a menudo impulsivos e, impelidos por esos impulsos, pueden llegar a cometer acciones antisociales. Sin embargo, a diferencia de los sociópatas, se sienten afectados y padecen conscientemente por las consecuencias de sus actos.

Algunos pacientes con retraso mental tienen antecedentes de comportamiento antisocial desde la infancia; sin embargo, en este caso los afectados carecen simplemente de la capacidad cognitiva necesaria para valorar las reglas y las consecuencias de su violación. En cambio, el sociópata reconoce dichas reglas y opta por no seguirlas.

Los enfermos que sufren esquizofrenia de inicio precoz pueden cometer numerosas acciones antisociales, si bien en este caso existen evidencias de que estos actos obedecen a alucinaciones o ideas delirantes. También los pacientes que padecen episodios maníacos, en especial los de tipo irritable, destacan por su comportamiento antisocial, aunque en este caso se trata de actos de tipo episódico, circunscritos al desarrollo de dichos episodios.

Los afectados por cambios de personalidad, como se indica en el capítulo correspondiente, o por demencia pueden también mantener un comportamiento antisocial manifiesto y continuado. No obstante, en casi todos estos casos la historia de la etapa premórbida muestra una estructura de la personalidad no sociopática. Otras indicaciones útiles para la diferenciación del diagnóstico son los ataques explosivos episódicos que se observan en los trastornos secundarios de personalidad y el déficit intelectual generalizado que acompaña a la desinhibición propia de la demencia.

Por otra parte, la diferenciación del alcoholismo y las adicciones a la cocaína, los estimulantes y los opiáceos de los trastornos sociopáticos puede resultar muy difícil. Las mentiras, la manipulación y la comisión de delitos para asegurar el suministro continuado de alcohol o de drogas es muy habitual. Cuando el consumo de estas sustancias se inicia en fases relativamente avanzadas de la vida, el correspondiente inicio de la conducta antisocial en estas edades contrasta

con el comienzo en la infancia propio de la sociopatía. Si la drogadicción empezó en fases más tempranas o si no se dispone de una historia clínica fiable de las primeras etapas de la vida del paciente, el diagnóstico no puede precisarse hasta que pasa un período prolongado de abstinencia. Si el comportamiento antisocial desaparece con la abstinencia, la sociopatía puede descartarse casi con toda certeza. Cuando, por contra, el comportamiento y las actitudes antisociales persisten durante el período de sobriedad del paciente, puede establecerse cualquiera de ambos diagnósticos.

TRATAMIENTO

En general, los sociópatas se someten a tratamiento sólo para eludir las consecuencias de su comportamiento o por orden de un tribunal. Cuando una de ambas situaciones cesa, la gran mayoría de los afectados abandona el tratamiento.

No existen datos que permitan certificar la eficacia a largo plazo de la psicoterapia individual o familiar o de la terapia conductual en el trastorno antisocial de la personalidad. Ciertos indicios ponen de manifiesto que las estancias prolongadas en centros residenciales de tratamiento bien organizados, estrictos y con una estructuración rígida pueden resultar de ayuda. En los casos de sociópatas alcohólicos, recurrir a Alcohólicos Anónimos no sólo puede ayudar en el tratamiento del alcoholismo, sino que también es posible que cause una remisión parcial del comportamiento sociopático.

En los casos en que la impulsividad es destacada, puede recurrirse a la administración de litio o carbamazepina. Aunque el litio no altera la estructura básica de la personalidad, su uso, que reduce la intensidad de los impulsos, puede dar paso a una disminución en la frecuencia de los actos antisociales. Sin embargo, en los sociópatas de «sangre fría» o de tipo depredador estas medicaciones no resultan eficaces.

Se ha generado cierto debate en torno a cómo deben ser tratados los sociópatas que también presentan síntomas residuales de hiperactividad infantil. Algunos especialistas recomiendan la administración de metilfenidato; no obstante, el riesgo de adicción a este fármaco entre los afectados por trastorno antisocial es tan elevado que recurrir al bupropión o al litio parece una alternativa más prudente.

A pesar de estas posibilidades, por desgracia la sociopatía es un trastorno que se muestra resistente a la mayor parte de los tratamientos disponibles en la actualidad. En los casos que impliquen peligro, la privación de libertad hasta que el trastorno «se agote» parece la única alternativa segura.

BIBLIOGRAFÍA

- Black DW, Baumgard CH, Bell SE. A 16- to 45-year follow-up of 71 men with antisocial personality disorder. *Comprehensive Psychiatry* 1995;36:130-140.
- Cadoret RJ, O'Gorman TW, Troughton E, et al. Alcoholism and antisocial personality. Interrelationships, genetic and environmental factors. *Archives of General Psychiatry* 1985;42:161-167.
- Cadoret RJ, Troughton E, Bagford J, et al. Genetic and environmental factors in adoptee antisocial personality. *European Archives of Psychiatry and Neurologic Sciences* 1990;239:231-240.
- Cleckley HM. *The mask of sanity*, St Louis, 1941, Mosby.
- Constantino JN, Morris JA, Murphy DL. CSF 5-HIAA and family history of antisocial personality disorder in newborns. *The American Journal of Psychiatry* 1997;154:1771-1773.
- Gerstley LJ, Alterman AI, McLellan AT, et al. Antisocial personality disorder in patients with substance abuse disorders: a problematic diagnosis? *The American Journal of Psychiatry* 1990;147:173-178.
- Robins LN. Sturdy childhood predictors of adult antisocial behavior: replications from longitudinal studies. *Psychological Medicine* 1978; 8:611-622.
- Shapiro D. *Neurotic styles*, New York, 1965, Basic Books.

138 Trastorno límite de la personalidad (DSM-IV-TR #301.83)

Se ha dicho con acierto que los pacientes afectados por un trastorno límite de la personalidad se encuentran «establemente inestables». Sus actitudes y sentimientos, tanto en relación con ellos mismos como con los demás, están sujetos a cambios drásticos y a veces violentos. Sus relaciones con los demás suelen ser intensas y en general tormentosas. La más completa dependencia puede alternarse con ataques de rechazo. La historia clínica de estos pacientes con frecuencia pone de manifiesto una vida llena de tumultos y caos.

La prevalencia a lo largo de la vida del trastorno límite de la personalidad se sitúa en torno al 2% y la alteración es bastante más habitual en mujeres que en varones.

INICIO

Con frecuencia los síntomas se hacen patentes a partir de los primeros años de la adolescencia. Al final de ella el patrón de inestabilidad suele hallarse ya establecido.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Estos pacientes experimentan una insidiosa sensación de soledad y vacío. No confían en sentirse bien. Su estado de ánimo puede venirse abajo de manera impredecible para caer en la desesperación, o bien pueden aparecer repentinos ataques de irritabilidad. Los pacientes se sienten desesperados por que los demás les presten cierta sensación de orden y bienestar y tienen miedo al abandono, probablemente más que a cualquier otra cosa. No soportan estar solos. La perspectiva de un fin de semana sin compañía puede ser terrible para ellos. Sin embargo, al mismo tiempo sienten miedo de ser absorbidos por los demás. Al carecer de un sentido estable de sí mismos temen, de manera literal, abandonarse a los otros, como si al unirse a alguien fueran a perder sus propios límites y a disolverse en esa persona con la que desean estar.

Estos pacientes tienden a experimentar unos sentimientos muy fuertes hacia los demás. A su vez y como es de esperar, tienden a esperar reacciones comparables de los otros. Suelen considerar a los demás como totalmente buenos o malos. Algunas personas pueden ser idealizadas o incluso convertirse en objeto de adoración, ya que los pacientes las consideran como fuente de consuelo, bienestar y salvación. El paciente ve la relación como algo esencial para su existencia. Con frecuencia el afectado depende de la otra persona y se muestra celoso ante cualquier amenaza que perciba para esa relación. Los pacientes pueden soñar con una relación primitiva, ideal y exclusiva. No obstante, si se sienten rechazados o abandonados, esta adoración puede convertirse en un sentimiento de rabia vehemente. De repente, la otra persona es denigrada y devaluada, y se considera como un impostor, alguien falso e insustancial. A veces los acontecimientos se precipitan y el afectado puede vengarse por haber sido burlado de forma tan inmisericorde.

Cabe prever que estos pacientes no disfruten de relaciones estables. Los demás soportan difícilmente los intensos e impredecibles cambios respecto a ellos. La idealización y la adoración pueden convertirse en sensaciones tentadoras y atractivas para algunos, pero el exceso de demanda emocional hace que en ocasiones la otra persona quiera atenuar la relación. Esa atenuación puede ser interpretada por el paciente como un abandono, real o potencial, y en ese caso la otra persona puede ser objeto de continuos abusos. En último término, la relación no resiste estos extremos, con lo que el afectado queda de nuevo solo.

Cuando esto sucede, los pacientes no son capaces de «llenar el vacío» y adoptan con frecuencia una actitud amargada, cínica y sarcástica. En algunos casos se puede abandonar todo intento de establecer relaciones, creándose una estructura de completa autosuficiencia. Es inevitable no obstante que tal planteamiento resulte en definitiva muy frágil y sólo pueda mantenerse a costa de un gran esfuerzo. Es interesante destacar que muchos de estos pacientes establecen fuertes vínculos con «objetos de transición», por ejemplo ositos de peluche, que pueden acompañar al paciente incluso cuando éste es hospitalizado.

Cuando se sienten desesperadas, estas personas pueden llegar a actitudes extremas para llenar el vacío. Se recurre a menudo al consumo de sustancias estimulantes que pueden producir intoxicación, entre las que el alcohol es la preferida. La promiscuidad sexual es también usual y los afectados pueden recurrir a la excitación que supone el comportamiento temerario. Por eso algunos pacientes participan en carreras de coches ilegales, en peleas con armas blancas o en actividades peores, para buscar el olvido.

A veces la idea del suicidio se convierte en recurrente. En estados de desesperación el deseo de morir puede ser un elemento de alivio. Y, en situaciones de relativa calma, puede contemplarse como una alternativa muy racional. En cualquier caso, los comportamientos suicidas son frecuentes y a veces pueden aparecer como intentos de manipulación por parte de los pacientes. Así, los cortes en muñecas y antebrazos pueden ser muy numerosos y formar un conjunto de cicatrices. Son frecuentes los episodios de sobredosis, por lo general no graves. En ocasiones, sin embargo, los intentos de suicidio son reales: los casos de suicidio con arma de fuego, por ahorcamiento o por sobredosis no son inusuales.

En ocasiones los pacientes se automutilan, sin intención de suicidarse. Cuando se les preguntan las razones por las que se han producido cortes o heridas, pueden tener dificultad para explicarlas. Algunos lo hacen para atenuar las tensiones, mientras que otros se dañan para experimentar una sensación que les haga sentir que aún están vivos.

Algunos pacientes presentan síntomas psicóticos. Pueden escuchar voces, que en general les critican, y también pueden tener ideas de referencia acompañadas en ocasiones de actitudes preventivas. Es posible que exista un interés por las ciencias ocultas o las supersticiones, y algunos enfermos se implican intensamente en estas creencias. A veces los síntomas psicóticos son breves y transitorios; sin embargo, en ocasiones persisten con altibajos, pudiendo durar semanas o incluso períodos más largos. Con frecuencia estos síntomas se desencadenan por situaciones de tensión extrema y son típicos ante el miedo al abandono o ante el propio abandono en sí.

Los pacientes con trastorno límite de la personalidad presentan a menudo otras alteraciones. El consumo excesivo de alcohol y el alcoholismo no son infrecuentes y lo mismo sucede con la distimia, la depresión mayor y el trastorno bipolar. También pueden producirse ataques de pánico. Cabe la posibilidad de que se desarrolle bulimia nerviosa y, cuando ello sucede, a menudo se registran también signos de cleptomanía.

CURSO CLÍNICO

Aunque se trata de un trastorno de carácter crónico, la mayoría de los pacientes experimentan una disminución de la intensidad de los síntomas, en especial de la impulsividad, al llegar a la madurez.

COMPLICACIONES

Lo más probable es que estos pacientes no puedan mantener una relación de pareja estable ni desarrollar una actividad profesional. El 10% de los afectados puede terminar suicidándose.

ETIOLOGÍA

La función serotoninérgica parece estar alterada en este tipo de trastorno. Por ejemplo, los pacientes presentan una respuesta anómala ante la infusión intravenosa del agonista de la serotonina mCPP, y la PET pone de manifiesto una utilización deficiente de los precursores de la serotonina en la corteza y el cuerpo estriado.

Los estudios de RM también dan lugar a resultados intrigantes. La RM estructural muestra un ligero grado de atrofia del hipocampo y la amígdala, mientras que la RM funcional revela un incremento de la actividad en la amígdala durante la exposición a imágenes aversivas.

Según parece, los pacientes con trastorno límite de la personalidad no son capaces de modular los afectos, lo que concuerda con los resultados anteriores: se sabe que la serotonina está relacionada con la regulación del estado de ánimo y la impulsividad y que la amígdala desarrolla una función esencial en la experimentación de los afectos y, en especial, de los afectos negativos.

Sin embargo, el mecanismo en función del cual se producen estos cambios bioquímicos y estructurales no se conoce bien. Aunque el trastorno límite de la personalidad es una afección de origen claramente familiar, no se sabe si ello obedece a un factor genético o a los efectos de compartir un mismo entorno. No se cuestiona en cambio que la infancia de estos pacientes se caracteriza por la desatención y los malos tratos, con frecuencia de índole sexual, y que este tipo de experiencias a edades tempranas pueden muy probablemente dar lugar a este cuadro clínico. Hasta que se realicen estudios de adopción, la cuestión queda pendiente de resolución.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las personas que presentan trastorno histriónico de la personalidad experimentan con frecuencia cambios drásticos, si bien suele percibirse cierta diferencia cualitativa entre su necesidad de llamar la atención y las desesperadas estratagemas de los afectados por trastorno límite de la personalidad. El paciente histriónico puede mostrar disgusto si sus recursos no tienen éxito, pero puede perseverar en su actitud. Por el contrario, en el trastorno límite con frecuencia el enfermo se siente desolado, amargamente solo y vacío, e incapaz de seguir adelante.

En el trastorno narcisista de la personalidad es posible que los afectados se sientan enfurecidos, aunque en ocasiones lo muestren de forma tranquila y fría, cuando alguien les da la espalda. No obstante, en el paciente narcisista el hecho suele deberse a la pérdida de admiración, y no a la amenaza de desesperante soledad con la que se enfrenta el afectado por trastorno límite.

La distimia, cuando es de inicio precoz, crónica y caracterizada por la irritabilidad, puede asemejarse al trastorno límite de la personalidad. Sin embargo, lo que el paciente experimenta en este caso es depresión, no sensación de vacío, y pocas veces se observan los cambios activos de actitud tan característicos en el trastorno límite.

De manera similar, la ciclotimia, cuando se presenta con los rasgos antes citados para la distimia, puede impedir que se establezcan relaciones estables y duraderas. Sin embargo, tanto estos pacientes como los distímicos sufren depresión en vez de sensación de vacío. Los enfermos ciclotímicos, a diferencia de los distímicos, experimentan cambios en el estado de ánimo relativamente bruscos, aunque la irritabilidad se desarrolla de forma espontánea y no como consecuencia del abandono.

También los casos leves de esquizofrenia pueden parecerse al trastorno límite de la personalidad. Sin embargo, un estudio más detenido suele revelar rasgos del comportamiento extravagante y ex-

traño propio de los esquizofrénicos y que no está presente en el trastorno límite, aun cuando existan síntomas psicóticos.

En adolescentes, la frontera entre la tumultuosidad y la rebeldía «normales» en ese período y un incipiente trastorno límite queda a veces poco clara. No obstante, los adolescentes en su mayoría, con independencia de qué nivel de agitación desplieguen, no experimentan la pertinaz sensación de soledad y vacío propia de este trastorno y continúan estableciendo relaciones de amistad.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los afectados constituye uno de los más complejos desafíos para un psiquiatra. Incluso en manos del especialista más experimentado, el proceso evoluciona con lentitud y vacilaciones. La demora en el avance del tratamiento suele ser la norma y los pacientes muestran con frecuencia comportamientos muy exigentes, de cólera o con tendencias suicidas. Cuando también se presenta un cuadro de consumo de drogas o de alcoholismo, es esencial centrarse en su tratamiento, ya que de otro modo no es de esperar ningún progreso.

La mayor parte de los pacientes son tratados mediante psicoterapia individual y en general con terapia de grupo en paralelo. Estudios recientes indican que una particular forma de psicoterapia, la llamada terapia conductual dialéctica, da lugar a una reducción de la frecuencia de los comportamientos suicidas y de automutilación.

Es necesario definir la estructura y fijar los límites del marco de actuación, ya que de otro modo resultará inevitable el deterioro del estado del paciente. La hora y la duración de las sesiones deben ser estrictamente respetadas y durante las mismas es necesario aportar niveles de orientación y apoyo superiores a la media. Con frecuencia hay que limitar de forma radical las llamadas telefónicas y además los honorarios han de ser cobrados de manera escrupulosa.

Los períodos de hospitalización, que a menudo se establecen después de que se produzcan ideas o comportamientos suicidas, deben ser lo más breves que sea posible y se han de desarrollar sobre una base de estricta estructuración. El enfoque se ha de centrar en cuestiones sobre todo prácticas y no en los aspectos más profundos de la vida emocional del paciente. Por su parte, la hospitalización parcial con el empleo de técnicas de psicoterapia de orientación psicoanalítica parece dar lugar a mejoras duraderas en el estado del paciente.

La tendencia de los enfermos con trastorno límite de la personalidad a considerar a los demás como totalmente buenos o malos, en virtud de su efecto sobre cualquier relación que se entable, a veces hace que las personas implicadas en el cuidado del paciente se vean separadas en dos campos. No es infrecuente que el paciente divida al personal clínico entre quienes le son favorables y son capaces de dar «un paso más» para tratarlo con afecto y los que lo consideran una persona manipuladora y exigente y recomiendan su alta terapéutica inmediata. A veces estos dos campos entran en situación de conflicto. De hecho, cuando se produce alguna situación de enfrentamiento entre el personal del hospital, no es infrecuente que se desencadene a raíz del ingreso de un determinado paciente con trastorno límite de la personalidad.

La medicación desempeña un papel secundario en el planteamiento global del tratamiento. Sin duda, cuando existe también una alteración del estado de ánimo, el uso de medicamentos resulta de gran importancia; sin embargo, si no hay alteraciones concomitantes, no debe prestarse demasiada fiabilidad a las intervenciones psicofarmacológicas. Tradicionalmente se han empleado antipsicóticos, antidepresivos y estabilizadores del estado de ánimo y los resultados de los ensayos doble ciego ofrecen cierto apoyo a estas medidas. En el ámbito específico de los antipsicóticos, la trifluoperazina, de primera generación, y la olanzapina, de segunda, han proporcionado una mejoría general. En cambio, los resultados de los estudios doble ciego realizados con haloperidol han sido irregulares. Con independencia de qué antipsicótico se utilice, las dosis bajas son apropiadas. Entre los antidepresivos, la fluoxetina es útil para reducir la irritabilidad y la fluvoxamina ofrece

buenos resultados en la atenuación de los cambios bruscos del estado de ánimo. Los IMAO tranilcipromina y fenelzina aportan un alivio de carácter general de los síntomas, aunque los pacientes raras veces consiguen seguir la dieta necesaria. Dado el desajuste afectivo inherente a este trastorno, los estabilizadores del estado de ánimo parecen una alternativa lógica; de hecho, el valproato se asociaba a resultados positivos globales en un pequeño estudio en el que, no obstante, se registró una alta tasa de abandonos. En otro estudio se observó que la carbamazepina también aportaba una mejoría general, si bien su replicación no supuso nuevas ventajas en el tratamiento. Por último, un estudio realizado hace poco ha puesto de manifiesto una mejora del estado general mediante la administración de ácidos grasos omega-3: se trata de un resultado sorprendente, que no obstante requiere replicación.

Dado el carácter crónico de este trastorno, al planificar su tratamiento psicofarmacológico es fundamental adoptar una perspectiva a largo plazo: lo ideal es realizar pruebas secuenciales de un fármaco cada vez, si es posible, hasta hallar el mejor régimen de administración para cada paciente. El cuadro clínico debe condicionar en la medida de lo razonable la elección del fármaco más adecuado a cada caso. En los pacientes que suelen experimentar ira, es conveniente la fluoxetina, en aquellos que presentan frecuentes experiencias psicóticas puede optarse por un antipsicótico, mientras que para los que tengan destacados cambios del estado de ánimo e impulsividad, puede ser más apropiado iniciar el tratamiento con un estabilizador del estado de ánimo. Como dato a señalar, las benzodiazepinas no deben prescribirse, puesto que pueden causar una mayor desinhibición del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Bateman A, Fonagy P. Treatment of borderline personality disorder with psychoanalytically oriented partial hospitalization: an 18-month follow-up. *The American Journal of Psychiatry* 2001;158:36-42.
- Cardasis W, Hochman JA, Silk KR. Transitional objects and borderline personality disorder. *The American Journal of Psychiatry* 1997;154:250-255.
- Cowdry RW, Gardner DL. Pharmacotherapy of borderline personality disorder. Alprazolam, carbamazepine, trifluoperazine, and tranlycypromine. *Archives of General Psychiatry* 1988;45:111-119.
- de la Fuente JM, Lotstra F. A trial of carbamazepine in borderline personality disorder. *European Neuropsychopharmacology* 1994;4:479-486.
- Driessen M, Herrmann J, Stahl K, et al. Magnetic resonance imaging volumes of the hippocampus and the amygdala in women with borderline personality disorder and early traumatization. *Archives of General Psychiatry* 2000;57:1115-1122.
- Gunderson JG, Singer MT. Defining borderline patients: an overview. *The American Journal of Psychiatry* 1975;132:1-10.
- Herpetz SC, Dietrich TM, Wenning B, et al. Evidence of abnormal amygdala functioning in borderline personality disorder: a functional MRI study. *Biological Psychiatry* 2001;50:292-298.
- Hollander E, Allen A, Lopez RP, et al. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial of divalproex sodium in borderline personality disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2001;62:199-203.
- Leyton M, Okazawa H, Diksic M, et al. Brain regional alpha-[11C]methyl-L-tryptophan trapping in impulsive subjects with borderline personality disorder. *The American Journal of Psychiatry* 2001;158:775-782.
- Paris J, Zweig-Frank H. A 27-year follow-up of patients with borderline personality disorder. *Comprehensive Psychiatry* 2001;42:482-487.
- Rinne T, van den Brink W, Wouters L, et al. SSRI treatment of borderline personality disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial for female patients with borderline personality disorder. *The American Journal of Psychiatry* 2002;159:2048-2054.
- Riso LP, Klein DN, Anderson RL, et al. A family study of outpatients with borderline personality disorder and no history of mood disorder. *Journal of Personality Disorders* 2000;14:208-217.
- Salzman C, Wolfson AN, Schatzberg A, et al. Effect of fluoxetine on anger in symptomatic volunteers with borderline personality disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1995;15:23-29.
- Skodol AE, Gunderson JG, Pfohl B, et al. The borderline diagnosis I: psychopathology, comorbidity, and personality structure. *Biological Psychiatry* 2002;51:936-950.
- Soloff PH, Cornelius J, George A, et al. Effect of phenleline and haloperidol in borderline personality disorder. *Archives of General Psychiatry* 1993;50:377-385.
- Stein DJ, Hollander E, DeCaria CM, et al. m-Chlorophenylpiperazine challenge in borderline personality disorder: relationship of neuroendocrine response, behavioral response, and clinical measures. *Biological Psychiatry* 1996;40:508-513.
- Stevenson J, Meares R, Comerford A. Diminished impulsivity in older patients with borderline personality disorder. *The American Journal of Psychiatry* 2003;160:165-166.
- Verheul R, Van Den Bosch LM, Koeter MW, et al. Dialectical behavior therapy for women with borderline personality disorder: 12-month, randomized clinical trial in The Netherlands. *The British Journal of Psychiatry* 2003;182:135-140.
- Zanarini MC, Frankenburg FR. Olanzapine treatment of female borderline personality disorder patients: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2001;62:849-854.
- Zanarini MC, Frankenburg FR. Omega-3 fatty acid treatment of women with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *The American Journal of Psychiatry* 2003;160:167-169.

mujeres tienden a vestir de forma seductora y provocativa, incluso exhibicionista. Los varones suelen acentuar la imagen de «macho», con cortes de pelo sorprendentes, vestuario «agresivo» y a menudo un uso excesivo de joyas. La forma de comunicarse de estas personas es emocional y expresiva y con frecuencia se acompaña de gestos amplios o exagerados. Sus narraciones, emocionantes y melodramáticas, pueden resultar en un principio atractivas. Sin embargo, hacer que estas personas entren en detalles puede resultar imposible. Al contar algún hecho importante del pasado, como la muerte de un ser querido, pueden no ser capaces de ir más allá de afirmaciones como «fue lo más horrible» o «quedé destrozado». Se trata de personas a las que atraen en muy escasa medida los aspectos más comunes y cotidianos de la vida. Se sienten atraídos en cambio por las situaciones de crisis, dramáticas o trágicas, y si éstas no se producen, su propio comportamiento puede generar una.

Los afectados por este trastorno son personas muy emotivas. Pueden saludar a simples conocidos como si se tratara de grandes amigos a los que no se ve desde hace tiempo; pueden llorar y realizar exclamaciones; al dar la mano, lo hacen con demasiada energía y de forma excesivamente «sincera» y apasionada. Sus abrazos son muy intensos y prolongados. El control del genio es siempre un problema para ellos. Si se sienten frustrados y no pueden hacer lo que quieren, adoptan en ocasiones actitudes de ira y amenaza o, a la inversa, pueden caer en un profundo abatimiento para inspirar compasión y comprensión.

Los amigos y conocidos con frecuencia se ven implicados en los dramas que los afectados urden. En general, éstos se sienten atraídos por causas sociales o modas y en ocasiones hacen que los demás les apoyen en sus demandas en este sentido. Los enredos amorosos son frecuentes. Las mujeres suelen flirtear sin parar y los varones pueden parecer siempre «dispuestos». Aunque no es infrecuente, la promiscuidad no está generalizada entre quienes padecen este trastorno. En ocasiones se registra disfunción sexual (p. ej., disminución de la libido, anorgasmia, disfunción eréctil); sin embargo, el comportamiento sexual de estas personas puede no ser anormal. Sus relaciones tienden a ser de corta duración y a menudo tormentosas. Tienden a aburrirse con los demás y, en correspondencia, los demás suelen hartarse de ellos y dejar de tratarlos.

Es difícil que quienes padecen trastorno histriónico de la personalidad mantengan relaciones estables, duraderas y significativas. En último término, los demás acaban por considerarlos superficiales, insustanciales y carentes de emociones sinceras. Así, cuando ya no se sienten atraídos por las personas afectadas, son los otros los que tienden a poner fin a las relaciones.

Los síntomas de conversión no son infrecuentes en este tipo de pacientes. Las mujeres presentan un elevado riesgo de padecer síndrome de Briquet (trastorno de somatización) y los varones de sufrir trastorno antisocial de la personalidad. Tanto unas como otros también mantienen un riesgo elevado de alcoholismo.

CURSO CLÍNICO

El trastorno histriónico de la personalidad es crónico y dura toda la vida del paciente. Aunque los síntomas son modulados por el proceso de envejecimiento, no está claro si este trastorno «se agota», como el antisocial de la personalidad.

COMPLICACIONES

Las relaciones de pareja o de amistad estables y gratificantes son una excepción. La mayor parte de los afectados por este trastorno pasan de una relación fracasada a otra. El ámbito laboral del paciente puede no verse demasiado afectado. De hecho, estas personas destacan en determinados ámbitos como el arte dramático o el mundo del espectáculo.

ETIOLOGÍA

Aunque el trastorno tiende a tener un desarrollo familiar, la base de su conformación no se conoce.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los rasgos histriónicos pueden presentarse en otros muchos trastornos de la personalidad. Sin embargo, en cada caso existen aspectos diferenciales que permiten aclarar el diagnóstico. Los pacientes narcisistas son con frecuencia engreídos y desean estar en el centro de la atención. No obstante, carecen de la emotividad propia de los afectados por trastorno histriónico. Los enfermos con trastorno límite pueden a veces mostrarse extravagantes y exagerados, pero a diferencia de lo que les sucede a los histriónicos, poseen una arraigada noción de incertidumbre y vacuidad. Los afectados por trastorno antisocial de la personalidad también pueden tener vidas muy llamativas, pero no suelen establecer vínculos de dependencia o atracción con otras personas, cosa que sí hacen los pacientes histriónicos.

El síndrome de Briquet o trastorno de la somatización está tipificado por personas histriónicas, aunque en este caso el drama se centra en un tema concreto: la preocupación del afectado por padecer otros muchos síntomas y enfermedades. En el caso de los histriónicos, el drama se extiende a una amplia gama de situaciones.

En la depresión atípica, el comportamiento del paciente puede resultar casi indistinguible del que despliega un afectado por trastorno histriónico de la personalidad. Está claro que si la depresión atípica cursa de forma episódica, la observación de un período de comportamiento normal permite descartar el diagnóstico de trastorno histriónico. Por el contrario, cuando la depresión atípica es crónica y de inicio precoz, el diagnóstico ha de fundamentarse en la posible presencia de signos depresivos «atípicos», como hipersomnia, hiperfagia y una sensación continua de gran astenia.

En la ciclotimia, los afectados pueden pasar de una crisis de comportamiento extravagante a otra. En este caso, no obstante, se aprecia un discurso atropellado, pensamientos rápidos y un estado de ánimo sobreexcitado, rasgos que no aparecen en el trastorno histriónico de la personalidad.

TRATAMIENTO

No se dispone de estudios controlados sobre el tratamiento de este trastorno. En algunos casos los pacientes pueden mejorar con psicoterapia de orientación psicoanalítica, individual o de grupo.

BIBLIOGRAFÍA

- Apt C, Hurlbert DF. The sexual attitudes, behavior and relationships of women with histrionic personality disorder. *Journal of Sex & Marital Therapy* 1994;20:125-133.
- Lillienfeld SO, Van Valkenburgh C, Larntz K, et al. The relationship of histrionic personality disorder to antisocial personality disorder and somatization disorders. *The American Journal of Psychiatry* 1986;143:718-722.
- Luisada PV, Pele R, Pittard EA. The hysterical personality in men. *The American Journal of Psychiatry* 1974;131:518-522.
- Morison J. Histrionic personality disorder in women with somatization disorder. *Psychosomatics* 1989;30:433-437.
- Nestadt G, Romanoski AJ, Chahal R, et al. An epidemiological study of histrionic personality disorder. *Psychological Medicine* 1990;20:413-422.
- Shapiro D. *Neurotic styles*, New York, 1965, Basic Books.
- Slavney PR, McHugh PR. The hysterical personality. *Archives of General Psychiatry* 1974;30:325-329.

140 Trastorno narcisista de la personalidad (DSM-IV-TR #301.81)

Las personas con trastorno narcisista de la personalidad se consideran superiores a los demás, con independencia de sus logros reales en la vida. Se creen dignos de admiración y esperan que los demás se plieguen a su voluntad. Las relaciones sólo son valoradas por las personas afectadas en la medida en que refuerzan su autoestima, y estos enfermos se caracterizan por su escasa capacidad para sentir empatía por los demás o interés real en el bienestar de otros.

Los pacientes tienden a ser muy sensibles a las críticas o incluso a las insinuaciones en ese sentido. Cuando son humillados, reaccionan a veces de forma colérica. Es más habitual, no obstante, que enmascaren su reacción bajo una actitud de indiferencia y altanería, como si la opinión de los demás no les importara en absoluto.

Se trata de un trastorno de la personalidad poco frecuente, que se da en menos del 1% de la población general; es algo más frecuente en varones que en mujeres.

INICIO

Los rasgos narcisistas pueden hacer su aparición durante la infancia; a lo largo de la adolescencia van conformando un complejo sintomático estable.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Se trata de personas que tienen una elevada noción de sí mismas. Consideran que sus logros son dignos de admiración y con frecuencia se complacen con fantasías de gloria, poder o amor idealizado. No toleran los defectos personales, así que dedican gran cantidad de tiempo a arreglarse, vestirse y maquillarse y son muy exigentes en estos aspectos. Suelen preferir los gestos ampulosos y las entradas y salidas de escena espectaculares. Estas personas se consideran dotadas de omnisciencia y omnipotencia. Raras veces se permiten rebajarse a pedir ayuda a los demás.

Estos pacientes tienden a gravitar hacia aquellos que, de un modo u otro, reflejen la imagen grandiosa que tienen de sí mismos. La compañía de otros «seres ideales» a menudo resulta satisfactoria, si bien cualquier fallo que se pueda observar hace que estos conocidos sean rechazados por indignos. Los admiradores son tolerados y en ocasiones aceptados con agrado, pero también resultan rechazados al menor signo de crítica. Los demás son explotados en todo aquello que pueda beneficiar al narcisista y por sí mismos son considerados de escaso valor.

Los que padecen este tipo de trastorno no mantienen auténticas relaciones recíprocas con los demás. Pueden ser socialmente correctos e incluso amables, aunque en general se les suele percibir como fríos y distantes. Parecen carecer de capacidad para la empatía o la intimidad. Cuando un conocido tiene problemas, su única motivación para ofrecer ayuda es demostrar su poder. Se trata de personas que nunca «regalan» tiempo o dinero de forma anónima y raras veces quieren sacrificar nada de sí mismos.

Cuando se padece este trastorno no se tolera la comparación desfavorable con los demás. Si los logros alcanzados por otros parecen brillar más, estos pacientes pueden experimentar sentimientos de intensa envidia e intentan despreciar o devaluar lo alcanzado por los demás. Si esto no compensa su autoestima agredida, en ocasiones buscan venganza. Lo que ellos consideran una agresión a su autoestima les llega a lo más profundo de su ser. En ocasiones puede pro-

ducirse un contraataque malintencionado y, si éste no tiene visos de alcanzar el éxito, pueden «abandonar la escena» con sentimientos de frialdad, desdén y desprecio hacia sus oponentes.

Los demás con frecuencia se sienten explotados y manipulados por las personas narcisistas. Suelen notar que son considerados simples peones en su vida y por lo general en poco tiempo ven al narcisista como dominante y arrogante.

CURSO CLÍNICO

Se trata de un trastorno de carácter crónico que perdura a lo largo de toda la vida. Sin embargo, el cuadro clínico puede variar con la edad. Los afectados soportan mal el inevitable deterioro a causa de la edad y con frecuencia desarrollan poco a poco síntomas depresivos leves.

COMPLICACIONES

Las complicaciones sociales y laborales son consecuencia inevitable de los síntomas de este trastorno. La incapacidad de sentir amor por otros o de entablar relaciones de amistad genera en estas personas un sentimiento de soledad y aislamiento. El trabajo puede verse afectado o no. Si la persona narcisista tiene talento, cabe la posibilidad de que el ansia de admiración y elogios conduzca a un éxito espectacular. No obstante, si las capacidades del afectado por este trastorno son normales, su falta de aptitud para solicitar o aceptar ayuda hace que tenga dificultad o fracase en la consecución de objetivos que para otras personas, que pueden actuar en colaboración, no plantean problemas.

ETIOLOGÍA

Aunque existen diversas teorías al respecto, la etiología del trastorno narcisista de la personalidad no se conoce con certeza.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Cuatro trastornos de la personalidad pueden verse implicados en el diagnóstico diferencial de esta alteración: se trata de los trastornos antisocial, histriónico, obsesivo-compulsivo y limítrofe.

En el trastorno antisocial de la personalidad se observa con frecuencia un sentimiento de vanidad y siempre una explotación persistente de los demás. En este caso, no obstante, el objetivo de la explotación es el beneficio económico o material. Ello contrasta con el trastorno de la personalidad narcisista, donde la ganancia material puede no ser siquiera tenida en cuenta, en la medida en que la estimación de la gloria personal por parte del narcisista está sobredimensionada.

Los afectados por trastorno histriónico de la personalidad presentan un patente sentimiento de vanidad y de ansiedad por ser el centro de la atención. Se observa, pues, una relación de dependencia con los demás y de implicación emocional con ellos, lo que contrasta con el trastorno narcisista de la personalidad, donde se mantiene un frío distanciamiento entre el afectado y los demás; el narcisista no siente más atracción por otra persona que por una baratija, que es rechazada sin emoción alguna una vez que ha perdido su atractivo.

Quienes padecen trastorno obsesivo-compulsivo de la personalidad manifiestan con frecuencia cierto aire de superioridad y se comportan con condescendencia respecto a los demás. En este trastorno

el sentido autosuficiente de superioridad es consecuencia del seguimiento de un determinado y rígido código de conducta, que otros lamentablemente no mantienen. Por el contrario, en la personalidad narcisista la grandiosa superioridad no parece tener fundamento alguno. En los narcisistas no existe autosuficiencia: a veces contraatacan con encono, en cuanto la más mínima crítica se dirige contra la frágil estructura de su autoestima.

Los afectados por trastorno límite de la personalidad pueden adoptar cierto aire de suficiencia e indiferencia y con frecuencia tienden a infravalorar o a idealizar a los demás. Una observación más detenida pone de manifiesto cambios drásticos e intensos en su concepción de sí mismos y en su estado de ánimo. Además, se aprecia también una intensa ansia por establecer relaciones con los demás, como si el paciente límite deseara fundirse con la otra persona. Ello contrasta con el trastorno de la personalidad narcisista, donde el comportamiento se mantiene notablemente estable a lo largo del tiempo y raras veces indica algún interés por el amor o la amistad.

TRATAMIENTO

Los pacientes con trastorno narcisista de la personalidad han sido sometidos a psicoterapia individual, de grupo y familiar, y cada uno

de estos procedimientos ha arrojado resultados satisfactorios en algunos casos. Sin embargo, no se dispone de resultados de ensayos controlados.

Aparte de los tratamientos de las alteraciones concomitantes, en especial de la depresión, no existen medicamentos útiles para este trastorno.

BIBLIOGRAFÍA

- Akhtar S. Narcissistic personality disorder: descriptive features and differential diagnosis. *The Psychiatric Clinics of North America* 1989; 12: 505-529.
- Gunderson JG, Ronningstam E. Differentiating narcissistic and antisocial personality disorders. *Journal of Personality Disorders* 2001;15: 103-109.
- Gunderson JG, Ronningstam E, Bodkin A. The diagnostic interview for narcissistic patients. *Archives of General Psychiatry* 1990;47: 676-680.
- Ronningstam E. Comparing three systems for diagnosing narcissistic personality disorders. *Psychiatry* 1988;51:300-311.
- Ronningstam E, Gunderson J. Identifying criteria for narcissistic personality disorder. *The American Journal of Psychiatry* 1990;147:918-922.

sente, mientras que los que padecen trastorno evitativo son tímidos y recelosos en cualquier circunstancia.

La distimia se diferencia por una pertinaz astenia, anhedonia y otros signos y síntomas vegetativos.

TRATAMIENTO

La formación en el ámbito de las capacidades sociales, combinada con terapia conductual cognitiva, parece ofrecer buenos resultados. En vista de la probable identidad entre el trastorno evitativo de la personalidad y la fobia social generalizada, parece razonable administrar a estos pacientes el tratamiento farmacológico asignado a esta última alteración, según un patrón semejante al descrito en el capítulo 86.

BIBLIOGRAFÍA

- Alden LE, Laposa JM, Taylor CT, et al. Avoidant personality disorder: current status and future directions. *Journal of Personality Disorders* 2002;16:1-29.
- Baillie AJ, Lampe LA. Avoidant personality disorder: empirical support for DSM-IV revisions. *Journal of Personality Disorders* 1998;12:23-30.
- Schneier FR, Spitzer RL, Gibbon M, et al. The relationship of social phobia subtypes and avoidant personality disorder. *Comprehensive Psychiatry* 1991;32:496-502.
- van Velzen CJ, Emmelkamp PM, Scholing A. Generalized social phobia versus avoidant personality disorder: differences in psychopathology, personality traits, and social and occupational functioning. *Journal of Anxiety Disorders* 2000;14:395-411.

ETIOLOGÍA

El trastorno obsesivo-compulsivo de la personalidad tiende a registrarse en determinadas familias y los afectados suelen ser los hermanos mayores. No obstante, no se conoce con precisión si esta alteración de la personalidad se debe a una educación severa o a un temperamento determinado congénitamente.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como se ha indicado antes, el trastorno obsesivo-compulsivo de la personalidad ha de distinguirse claramente del trastorno obsesivo-compulsivo. Aunque ambos cuadros pueden presentarse de forma conjunta en algunos casos, los afectados por el segundo pueden también sufrir otro tipo de trastorno de la personalidad o no tener trastorno complementario alguno. Los pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo muestran obsesiones y compulsiones verdaderas, síntomas que no se hallan en el trastorno obsesivo-compulsivo de la personalidad no complicado.

Por su parte, las personas con trastorno narcisista de la personalidad se muestran preocupadas por la perfección y la corrección, pero en este caso dicha preocupación se debe a su deseo de adulación, en tanto que para el afectado por trastorno obsesivo-compulsivo de la personalidad el deseo de perfeccionismo está enraizado en sentimientos de temor y culpa.

TRATAMIENTO

A diferencia de lo que sucede en otros trastornos de la personalidad, los afectados por éste pueden ser conscientes del sufrimiento que origina su comportamiento y solicitar tratamiento. No parece que la medicación resulte de utilidad en este contexto. Aunque no se dispone de estudios controlados que demuestren la influencia favorable de la psicoterapia, los pacientes que presentan este trastorno suelen participar en sesiones individuales o de grupo.

BIBLIOGRAFÍA

- Baer L, Jenike MA, Ricciardi JN, et al. Standardized assessment of personality disorders in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry* 1990;47:826-830.
- Bejerot S, Ekselius L, von Knorring L. Comorbidity between obsessive-compulsive disorder (OCD) and personality disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1998;97:398-402.
- Black DW, Noyes R, Pfohl B, et al. Personality disorder in obsessive-compulsive volunteers, well comparison subjects and their first-degree relatives. *The American Journal of Psychiatry* 1993;150:1226-1232.
- Shapiro D. *Neurotic styles*. New York, 1965, Basic Books.
- Skodol AE, Gunderson JG, McGlashan TH, et al. Functional impairment in patients with schizotypal, borderline, avoidant, or obsessive-compulsive personality disorder. *The American Journal of Psychiatry* 2002;159:276-283.

las sábanas y permanecer así durante días. En tales situaciones los afectados permiten que los demás les laven o les vistan, pero se niegan a hacerlo ellos mismos.

El consumo excesivo de alcohol y el alcoholismo son relativamente usuales. También se dan casos de distimia o depresión mayor. Las quejas de carácter hipocondríaco son también habituales. En muy pocas ocasiones los pacientes llegan al suicidio.

CURSO CLÍNICO

El trastorno pasivo-agresivo de la personalidad es de carácter crónico y sus síntomas no se «atenúan» como sucede con otros trastornos de la personalidad.

COMPLICACIONES

Estas personas pueden ser despedidas o tener escasas posibilidades de promoción en el ámbito laboral. En el desarrollo de la profesión militar pueden ser continuos los arrestos y es posible una salida del ejército no muy honorable. La atención al mantenimiento del hogar puede desatenderse y los pacientes pueden llegar a vivir en la inmundicia. En muchas ocasiones los afectados son abandonados por sus parejas.

ETIOLOGÍA

Aunque existen numerosas teorías, no se sabe nada con certeza en relación con la etiología del trastorno pasivo-agresivo de la personalidad.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Este trastorno puede presentarse en cualquier persona y, en ocasiones, si es transitorio, puede resultar incluso adecuado. Por ejemplo, en el ámbito militar se instruye a los soldados para que, si son capturados como prisioneros de guerra y sometidos a trabajos forzados, practiquen el obstruccionismo y la ineficacia en sus tareas. La diferencia radica en este caso en que el prisionero tiene un propósito que va más allá de frustrar las exigencias que se le imponen. Llegada la oportunidad, puede rebelarse de forma más abierta y, en cambio, una vez liberado, desempeñar su trabajo con eficacia en tiempo de

paz. Por el contrario, la persona que presenta un trastorno pasivo-agresivo de la personalidad no se rebela abiertamente y no trabaja nunca de manera eficiente, con independencia de la recompensa que se le ofrezca.

Quienes padecen trastorno paranoide de la personalidad pueden resentirse ante las demandas que se les plantean y rechazarlas. Sin embargo, su hostilidad es mucho más manifiesta que la del afectado por trastorno pasivo-agresivo. El paciente paranoide plantea las acusaciones de manera franca y puede realizar amenazas sin disimulo.

La actitud negativa propia por ejemplo de la esquizofrenia catatónica puede dar lugar a una enconada resistencia ante cualquier tipo de petición. Sin embargo, otros signos como la flexibilidad fluctuante, el estupor y rasgos similares sirven de orientación para el diagnóstico correcto.

TRATAMIENTO

La mayor parte de los afectados por trastorno pasivo-agresivo de la personalidad no solicitan tratamiento y los que lo hacen pueden actuar simplemente para que se atienda a sus quejas. En general, se suele plantear el tratamiento mediante psicoterapia, individual o de grupo. No obstante, el comportamiento pasivo-agresivo suele frustrar todo abordaje terapéutico. La mayor parte de los afectados abandonan el tratamiento al cabo de poco tiempo.

No se han desarrollado estudios farmacológicos sistemáticos para este trastorno.

BIBLIOGRAFÍA

- Schneider K. *Psychopathic personalities*, Springfield, 1958, Charles C. Thomas.
- Small IF, Small JG, Alig VB, et al. Passive-aggressive personality disorder: a search for a syndrome. *The American Journal of Psychiatry* 1970;126:973-983.
- Sprock J, Hunsucker L. Symptoms of prototypic patients with passive-aggressive personality disorder: DSM-III-R versus DSM-IV negativistic. *Comprehensive Psychiatry* 1998;39:287-295.
- Vereycken J, Vertommen H, Corveleyn J. Authority conflicts and personality disorders. *Journal of Personality Disorders* 2002;16:41-51.
- Weltzer S, Morey LC. Passive-aggressive personality disorder: the demise of a syndrome. *Psychiatry* 1999;62:49-59.

TRASTORNOS INDUCIDOS POR MEDICAMENTOS

144 Delirium por anticolinérgicos

Cuando se administra en una dosis suficiente cualquier fármaco con propiedades anticolinérgicas, éste puede atravesar la barrera hematoencefálica y provocar delirium (v. cuadro); algunas plantas que antiguamente se consumían por su efecto tóxico también pueden provocar un delirium anticolinérgico, como es el caso del estramonio (*Datura stramonium*) y de la trompeta de ángel (*Datura suaveolens*).

Los sujetos muy jóvenes o muy ancianos parecen ser especialmente vulnerables; de hecho, el uso de preparados oftálmicos ha provocado delirium en algunos pacientes, al atravesar el conducto lagrimal y absorberse a través de la mucosa nasal. Los fármacos anticolinérgicos también han desempeñado un papel importante en el desarrollo del llamado *delirium del postoperatorio*.

INICIO

El inicio es variable, pudiendo ser gradual o agudo, y depende de la velocidad de aumento de las concentraciones sanguíneas.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Habitualmente nos encontramos ante un paciente inquieto, que está excitado o nervioso; después pueden apreciarse confusión, mala memoria a corto plazo y desorientación, y son frecuentes las alucinaciones visuales.

Muestra sequedad de boca, visión borrosa y piel caliente y seca que, en los casos más graves, puede aparecer enrojecida. El pulso es rápido, las pupilas están dilatadas y, si la temperatura ambiente es alta, puede aumentar la temperatura corporal. En ocasiones hay retención urinaria y, en los casos graves, disartria y convulsiones.

Con dosis aún mayores se puede llegar al coma, seguido de depresión cardiorrespiratoria y muerte.

CURSO CLÍNICO

Si el paciente sobrevive, la evolución natural de los acontecimientos lleva a una recuperación completa en el plazo correspondiente a la semivida del agente agresor. Una vez recuperado el caso, se aprecia un grado variable de amnesia relacionada con el delirium.

COMPLICACIONES

Las complicaciones del delirium se describen en el capítulo correspondiente.

ETIOLOGÍA

Los efectos centrales de los fármacos anticolinérgicos, junto a la parálisis del sistema parasimpático periférico, justifican la mayoría de los síntomas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El golpe de calor es clínicamente similar a un delirium anticolinérgico aunque, en este caso, la temperatura suele ser mayor de 41 °C (106 °F) y no hay antecedentes de una exposición significativa a fármacos anticolinérgicos. Sin embargo, en ocasiones, la diferencia puede ser confusa, ya que los fármacos anticolinérgicos predisponen al golpe de calor, al reducir la sudoración. Está claro que el golpe de calor se puede descartar cuando la temperatura ambiente es baja, pero nos podemos encontrar una mezcla de delirium anticolinérgico y golpe de calor cuando ésta se asocia con una dosis importante del anticolinérgico.

TRATAMIENTO

Además de reducir la absorción de la sustancia implicada mediante un lavado gástrico y carbón activado, se aplicará un tratamiento general de soporte con líquidos por vía intravenosa y, si la temperatura está elevada, sábanas de enfriamiento y aire frío. Las convulsiones pueden tratarse con lorazepam por vía intravenosa.

En los momentos iniciales se administrará fisostigmina en una dosis de 0,5 a 2 mg por vía intravenosa, a una velocidad no mayor de 1 mg/minuto, cada 5-10 minutos, hasta que el paciente esté fuera de peligro. Como la semivida de cada uno de los fármacos anticolinérgicos implicados es considerablemente mayor que la semivida de la fisostigmina, es necesario repetir esta dosis inicial cada 30-60 minutos. La falta de respuesta a la fisostigmina descarta con cierta seguridad el diagnóstico de delirium anticolinérgico.

Como la fisostigmina puede provocar bradicardia, asistolia y convulsiones, su uso en el delirium anticolinérgico todavía es motivo de debate. Es probable que sea un fármaco apropiado en los casos leves, para simplificar el tratamiento de soporte mientras se «lava» el fármaco agresor; además, hay que tener en cuenta que, en el caso de

Fármacos que pueden causar un delirium anticolinérgico

Antidepresivos tricíclicos*	Anticolinérgicos antiparkinsonianos*
Antipsicóticos* (en especial los antipsicóticos de «baja potencia»)	Benztrapina
Antihistamínicos	Trihexifenidilo
Difenhidramina*	Biperidina
Hidroxizina*	Alcaloides de la belladona
	Atropina
	Escopolamina
	Hiosciamina
	Homatropina

*Se trata en el capítulo correspondiente.

la sobredosis de fármacos antidepresivos tricíclicos, donde las arritmias son el principal motivo de preocupación, la fisiostigmina no protege en modo alguno frente a los efectos cardíacos. Sin embargo, el uso de fisiostigmina también está justificado en casos más graves, en los que la inquietud o la taquicardia pueden poner en peligro la vida del sujeto o cuando debe reducirse rápidamente la temperatura. En tales casos, procede utilizar un monitor cardíaco mientras se administra la fisiostigmina.

BIBLIOGRAFÍA

- Baldessarini RJ, Gelenberg AJ. Using physostigmine safely. *The American Journal of Psychiatry* 1979;136:1608-1609.
- Beaver KM, Gavin TJ. Treatment of acute anticholinergic poisoning with physostigmine. *The American Journal of Emergency Medicine* 1998;16:505-507.
- Brizer DA, Manning DW. Delirium induced by poisoning with anticholinergic agents. *The American Journal of Psychiatry* 1982;139:1343-1344.
- Burns MJ, Linden CH, Graudins A, et al. A comparison of physostigmine and benzodiazepines for the treatment of anticholinergic poisoning. *Annals of Emergency Medicine* 2000;35:374-381.
- Duvoisin RC, Katz R. Reversal of central anticholinergic syndrome in man by physostigmine. *Journal of American Medical Association* 1968;206:1963-1965.
- Dyer CB, Ashton CM, Teasdale TA. Postoperative delirium. A review of 80 primary data-collection studies. *Archives of Internal Medicine* 1995;155:461-465.
- EI-Yousef MK, Janowsky D, Davis JM, et al. Reversal of antiparkinsonian drug toxicity by physostigmine: a controlled study. *The American Journal of Psychiatry* 1973;130:141-145.
- Hall RC, Popkin MK, McHenry LE. Angel's Trumpet psychosis: a central nervous system anticholinergic syndrome. *The American Journal of Psychiatry* 1977;134:312-314.
- Han L, McCusker J, Cole M, et al. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Archives of Internal Medicine* 2001;161:1099-1105.
- Tune LE. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2001;62(Suppl 21):11-14.
- Tune LE, Bylsma FW, Hilt DC. Anticholinergic delirium caused by topical homatropine ophthalmic solution: confirmation by anticholinergic radioreceptor assay in two cases. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 1992;4:197.

potencial anticolinérgico (p. ej., olanzapina o risperidona). Por el contrario, no es necesario disminuir gradualmente la dosis de desipramina si se va a cambiar de desipramina a nortriptilina, que tienen efectos anticolinérgicos similares, sino que, simplemente, se detiene su administración y se comienza inmediatamente la administración de nortriptilina.

Cuando aparece el rebote colinérgico, algunos pacientes deciden esperar, mientras que otros consideran que los síntomas son lo suficientemente angustiosos como para justificar el tratamiento. Si no es posible reiniciar la administración del fármaco interrumpido, se puede usar una dosis pequeña de benztropina, por ejemplo 1 o 2 mg, reduciéndose después gradualmente la dosis cuando los síntomas estén bajo control.

BIBLIOGRAFÍA

- Delassus-Guenault N, Jegouzo A, Odou P, et al. Clozapine-olanzapine: a potentially dangerous switch. A report of two cases. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 1999;24:191-195.
- Dilsaver SC. Antidepressant withdrawal syndromes: phenomenology and pathophysiology. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1989;79:113-117.
- Dilsaver SC, Feinberg M, Greden JF. Antidepressant withdrawal symptoms treated with anticholinergic agents. *The American Journal of Psychiatry* 1983;140:249-251.
- Hirose S. Insomnia related to biperidin withdrawal in two schizophrenic patients. *International Clinical Psychopharmacology* 2000;15:357-359.
- Wolfe RM. Antidepressant withdrawal reactions. *American Family Physician* 1997;56:455-462.

■TABLA 146-1. Combinaciones de fármacos que se asocian al síndrome serotoninérgico

	IMAO	ISRS	cmi	vlfx	atc	tript	busp	mirt	suma	cbz	li	traz	bup
IMAO		X	X	X	X	X							
ISRS	X				X	X	X	X	X	X			
cmi	X					X							
vlfx	X										X		
atc	X	X											
tript	X	X	X										
busp		X										X	
mirt		X											
suma		X									X		
cbz		X											
li				X					X				
traz							X						X
bup												X	

Clave: IMAO, Inhibidor de la monoaminoxidasa; ISRS, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; cmi, clomipramina; vlfx, venlafaxina; atc, anti-depresivos tricíclicos; tript, triptófano; busp, bupiriona; mirt, mirtazapina; suma, sumatriptán; cbz, carbamazepina; li, litio; traz, trazodona; bup, bupropión.

BIBLIOGRAFÍA

Avarello TP, Cottone S. Serotonin syndrome: a reported case. *Neurological Sciences* 2002;23(Suppl 2):55-56.

Bernard L, Stern R, Lew D, et al. Serotonin syndrome after concomitant treatment with linezolid and citalopram. *Clinical Infectious Diseases* 2003;26:1197.

Gardner DM, Lynd LD. Sumatriptan contraindications and the serotonin syndrome. *The Annals of Pharmacotherapy* 1998;32:33-38.

Graudins A, Stearman A, Chan B. Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine. *The Journal of Emergency Medicine* 1998;16:615-619.

Haslett CD, Kumar S. Can olanzapine be implicated in causing the serotonin syndrome? *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2002;56:533-535.

Hernandez JL, Ramos FJ, Infante J, et al. Severe serotonin syndrome induced by mirtazapine monotherapy. *The Annals of Pharmacotherapy* 2002;36:641-643.

Karki SD, Masood GR. Combination risperidone and SSRI-induced serotonin syndrome. *The Annals of Pharmacotherapy* 2003;33:388-391.

Mason PJ, Morris VA, Balcezak TJ. Serotonin syndrome. Presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine* 2000;79:201-209.

Pan JJ, Shen WW. Serotonin syndrome induced by low-dose venlafaxine. *The Annals of Pharmacotherapy* 2003;37:209-211.

Sternbach H. The serotonin syndrome. *The American Journal of Psychiatry* 1991;148:705-713.

En los casos graves existe la posibilidad de que se produzca una insuficiencia respiratoria, que puede tener una etiología multifactorial. En algunos casos, la rigidez muscular de la pared torácica puede ser tan intensa que respirar se hace, simplemente, imposible; en otros casos se pueden ver signos de embolias pulmonares como consecuencia de una trombosis venosa profunda o de una neumonía por aspiración. La coagulación intravascular diseminada es la complicación más temida.

Aunque la aparición de la tétada de delirium, fiebre, rigidez e inestabilidad vegetativa en el marco de la disminución brusca del tono dopaminérgico no deja lugar a dudas sobre el diagnóstico, no hay acuerdo sobre la definición de las formas más leves del síndrome. Por ejemplo, la rigidez es relativamente débil cuando están implicados antipsicóticos de segunda generación y, de hecho, puede no mostrarse. Provisionalmente, y desde un punto de vista práctico, la aparición de dos signos cualesquiera de los cuatro mencionados en un marco farmacológico apropiado debe plantear, al menos, la sospecha diagnóstica.

CURSO CLÍNICO

La mortalidad varía entre el 10 y el 20%, produciéndose la mayoría de las veces como consecuencia de la insuficiencia respiratoria. En los casos que sobreviven, los síntomas van desvaneciéndose gradualmente, siempre que se normalice el estado dopaminérgico, a lo largo de una o dos semanas. Como sería de esperar, la evolución será mucho más prolongada si el síndrome maligno por neurolepticos fuera secundario a un antipsicótico con acción retardada, como el decanoato de haloperidol o el decanoato de flufenazina, pudiendo llegar a semanas o a un mes, e incluso a más. Excepcionalmente, la rigidez o los signos catatónicos persisten durante muchos meses, aunque no se haya usado un fármaco antipsicótico con acción retardada.

COMPLICACIONES

La mayoría de los casos que sobreviven se recupera completamente, aunque existen excepciones. La hipoxia grave que aparece durante la insuficiencia respiratoria puede provocar una encefalopatía anóxica, y las elevadas temperaturas pueden dejar en los pacientes una demencia o un daño cerebeloso.

ETIOLOGÍA

Como se ha comentado anteriormente, el síndrome maligno por neurolepticos es secundario a una disminución brusca del tono dopaminérgico. En la mayoría de los casos se debe al tratamiento con un fármaco antipsicótico, en general un fármaco de primera generación de alta potencia, como el haloperidol. Sin embargo, el síndrome se ha observado también con fármacos de primera generación de baja potencia, como la clorpromazina, y con fármacos de segunda generación, como la olanzapina, la risperidona, la quetiapina o la clozapina. Otros bloqueantes dopaminérgicos capaces de provocar el síndrome son la metoclopramida y la prometazina; también se ha implicado la participación de la amoxapina, un antidepresivo tricíclico que se metaboliza a loxapina, un fármaco antipsicótico. Además, parece que el tratamiento simultáneo con litio aumenta el riesgo de desarrollar el síndrome.

El tono dopaminérgico también puede disminuir de forma importante si se interrumpe repentinamente el tratamiento crónico con fármacos dopaminérgicos, o si se reduce significativamente su dosis, lo que se ha observado, por ejemplo, en pacientes tratados con levodopa, amantadina o bromocriptina; en un caso, el cambio brusco de bromocriptina a pergolida precipitó el síndrome. El reconocimiento del síndrome en este caso es más difícil, por su propio nombre, al no haber claramente un fármaco «neuroleptico» implicado.

En este caso, una denominación mejor, que no estorbaría el diagnóstico, sería «síndrome hipodopaminérgico maligno».

Si bien en estos momentos no se sabe por qué sólo una minoría de pacientes sometidos a las mismas manipulaciones farmacológicas sufre el síndrome, algunos datos indican que la presencia de ciertos alelos del gen DRD2 puede ser la causa de la predisposición a padecerlo.

Tampoco se conoce con claridad el mecanismo por el cual esta disminución brusca del tono dopaminérgico produce el síndrome; se sospecha que existe paralelamente un trastorno profundo de la funcionalidad hipotalámica y, de hecho, en un caso en el que se pudo realizar la autopsia se observaron cambios necróticos en los núcleos hipotalámicos anteriores y laterales.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La hipertermia maligna se distingue por su asociación con el uso de succinilcolina o de anestésicos inhalados. Otra causa infrecuente de hipertermia y delirium, el golpe de calor, se sospecha porque aparece en el marco de una ola de calor o con el ejercicio extenuante en un clima cálido, también por la presencia de una piel caliente y seca, y por la ausencia de rigidez, lo que contrasta fuertemente con la diaforesis y con la rigidez del síndrome maligno por neurolepticos.

Hace poco que se ha descrito un síndrome muy similar al síndrome maligno por neurolepticos, secundario a la retirada brusca del tratamiento a largo plazo con baclofeno por vía intratecal u oral. Queda por determinar si se trata del mismo síndrome o de un síndrome diferente, aunque está claro que el síndrome se resuelve reinstaurando el tratamiento con baclofeno o iniciando el tratamiento con otro fármaco GABAérgico, como una benzodiazepina.

En los pacientes con parkinsonismo que tienen fiebre, por ejemplo por una neumonía, su cuadro puede confundirse con el del síndrome maligno por neurolepticos, aunque algunas características permiten establecer el diagnóstico diferencial. En primer lugar, el diagnóstico de síndrome maligno por neurolepticos es muy improbable si no se ha disminuido la dosis del fármaco dopaminérgico. En segundo lugar, aunque la rigidez parkinsoniana pueda aumentar en presencia de enfermedades intercurrentes, aún conserva su característico movimiento de contar monedas, un signo ausente en el síndrome maligno por neurolepticos.

La intoxicación con fenciclidina se distingue por la ausencia de rigidez y por la presencia de mioclonías y de nistagmo.

La catatonía mortal (también conocida como catatonía letal de Stauder) puede presentarse con un cuadro clínico muy similar al del síndrome maligno por neurolepticos. Algunos puntos útiles para el diagnóstico son la presencia de antecedentes de síntomas catatónicos y, especialmente, la resolución del síndrome con la administración parenteral de lorazepam.

La encefalitis de San Louis se puede distinguir por la presencia de rigidez cervical, de temblor prominente y de ausencia relativa de rigidez, además de ausencia de cualquiera de las manipulaciones farmacológicas descritas anteriormente.

TRATAMIENTO

La hospitalización es necesaria, dada su alta tasa de mortalidad, e incluso en algunos casos puede requerirse el ingreso en una unidad de cuidados intensivos. Está indicado un tratamiento intensivo de soporte que preste atención especial al equilibrio hidroelectrolítico: se debe garantizar la hidratación adecuada, para reducir el riesgo de insuficiencia renal aguda en presencia de rhabdomiólisis. La elevación de la temperatura debe tratarse con mantas frías y siempre se debe tener a mano un soporte respiratorio apropiado.

Se hará todo lo posible para restaurar el tono dopaminérgico. Se interrumpirá la administración de fármacos antipsicóticos y de otros antagonistas de la dopamina y, si el síndrome se debe a la interrup-

ción de un fármaco dopaminérgico, deberá reiniciarse, si es posible. Aunque no se conocen estudios controlados sobre el tratamiento farmacológico del síndrome maligno por neurolepticos, existen algunas publicaciones que apoyan el uso de dos fármacos: la bromocriptina se puede administrar por vía oral o por sonda nasogástrica, si es necesario, en dosis de entre 2,5 y 20 mg tres veces al día; el dantroleno es una alternativa de efecto más rápido en dosis de 1-2 mg/kg/día por vía intravenosa, repitiéndose las dosis según se necesite para aliviar la rigidez. En algunos casos se pueden usar simultáneamente la bromocriptina y el dantroleno. Recientemente, también se ha descrito el éxito de administrar apomorfina subcutánea. Por último, se han publicado los logros espectaculares de la TEC (tratamiento electroconvulsivante), después de administrar otros tratamientos, en pacientes resistentes al tratamiento farmacológico.

Si el síndrome se produce como consecuencia del uso de fármacos antipsicóticos en la esquizofrenia, una exacerbación de síntomas psicóticos requerirá a menudo repetir el tratamiento después de que desaparezca el síndrome maligno por neurolepticos. Aunque hay informes de caso sobre el retratamiento con el mismo fármaco que causó el síndrome, probablemente sería prudente elegir un antipsicótico diferente (p. ej., en los casos secundarios a un fármaco de primera generación y potencia alta, se podría pensar en usar un fármaco de primera generación pero de potencia baja, como la clorpromazina) y ajustar la dosis muy lentamente, absteniéndose de tratar al sujeto hasta que el síndrome maligno por neurolepticos esté en remisión completa durante, al menos, dos semanas.

BIBLIOGRAFÍA

- Addonizio G, Susman VL, Roth SD. Neuroleptic malignant syndrome: review and analysis of 115 cases. *Biological Psychiatry* 1987;22:1004-1015.
- Buckley PF, Hutchinson M. Neuroleptic malignant syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1995;58:271-273.
- Caroff SN, Mann SC, Keck PE, et al. Residual catatonic state following neuroleptic malignant syndrome. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2000;20:257-259.
- Castillo E, Rubin RT, Holsboer-Trachsler E. Clinical differentiation between lethal catatonia and neuroleptic malignant syndrome. *The American Journal of Psychiatry* 1989;146:324-328.
- Coffey RJ, Edgar TS, Francisco GE, et al. Abrupt withdrawal from intra-theal baclofen: recognition and treatment of a potentially life-threatening syndrome. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2002;83:735-741.
- Figa-Talamanca L, Gualandi C, Di Meo L, et al. Hyperthermia after discontinuance of levodopa and bromocriptine therapy: impaired dopamine receptors a possible cause. *Neurology* 1985;35:258-261.
- Hermesh H, Aizenberg D, Weizman A, et al. Risk for definite neuroleptic malignant syndrome: a prospective study in 223 consecutive in-patients. *The British Journal of Psychiatry* 1992;161:254-257.
- Horn E, Lach B, Lapierre Y, et al. Hypothalamic pathology in the neuroleptic malignant syndrome. *The American Journal of Psychiatry* 1988;145:617-620.
- Koch M, Chandragiri S, Rizvi S, et al. Catatonic signs in neuroleptic malignant syndrome. *Comprehensive Psychiatry* 2000;41:73-75.
- Lal V, Sardana V, Thussu A, et al. Cerebellar degeneration following neuroleptic malignant syndrome. *Postgraduate Medical Journal* 1997;73:735-736.
- Mihara K, Kondo T, Suzuki A, et al. Relationship between functional dopamine D2 and D3 receptor gene polymorphisms and neuroleptic malignant syndrome. *American Journal of Medical Genetics* 117:57-60.
- Pope HG, Aizley HG, Keck PE, et al. Neuroleptic malignant syndrome: long-term follow-up of 20 cases. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1991;52:208-212.
- Pope HG, Keck PE, McElroy SL. Frequency and presentation of neuroleptic malignant syndrome in a large psychiatric hospital. *The American Journal of Psychiatry* 1986;143:1227-1233.
- Reimer J, Kuhlmann A, Muller T. Neuroleptic malignant-like syndrome after rapid switch from bromocriptine to pergolide. *Parkinsonism & Related Disorders* 2002;9:115-116.
- Rosebush P, Stewart T. A prospective analysis of twenty-four episodes of neuroleptic malignant syndrome. *The American Journal of Psychiatry* 1989;146:717-725.
- Sechi GP, Tanda F, Mutani R. Fatal hyperpyrexia after withdrawal of levodopa. *Neurology* 1984;34:249-251.
- Trollor JN, Sachdev PS. Electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome: a review and report of cases. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 1999;33:650-659.
- Tsutsumi Y, Yamamoto K, Matsuura S, et al. The treatment of neuroleptic malignant syndrome using dantrolene sodium. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 1998;52:433-438.
- Turner MR, Gainsborough N. Neuroleptic malignant-like syndrome after abrupt withdrawal of baclofen. *Journal of Psychopharmacology* 2001;15:61-63.
- Wang HC, Hsieh V. Treatment of neuroleptic malignant syndrome with subcutaneous apomorphine. *Movement Disorders* 2001;16:765-767.

La prevalencia global de discinesia tardía en pacientes que reciben tratamiento crónico con antipsicóticos de primera generación se sitúa entre el 20 y el 30%, aunque la prevalencia específica aumenta con la edad, de forma que el 50% o más de los ancianos estarán afectados. La prevalencia de la discinesia tardía es mucho menor con fármacos de segunda generación.

INICIO

Aunque se ha descrito que la discinesia tardía aparece ya tras un mes de tratamiento con un fármaco antipsicótico, esta situación es muy poco frecuente y, en general, se necesitan al menos 6 meses de tratamiento. En la mayoría de los casos debe transcurrir 1 año o más antes de que aparezca el primer movimiento anormal. Cuando la dosis del fármaco antipsicótico se mantiene constante, el inicio es gradual e insidioso, pero si se interrumpe la administración del fármaco, o si se aumenta o disminuye bruscamente la dosis en una cuantía importante, la discinesia tardía puede quedar «desenmascarada», y los movimientos anormales «aflorarán» de forma brusca.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

En el tipo coreiforme más frecuente de discinesia tardía, los movimientos anormales afectan principalmente a la parte inferior de la cara, algo menos a las extremidades y, mucho menos, al tronco. La lengua puede clavarse repetida y rítmicamente contra la cara interna de la mejilla, haciendo protrusión, o asomando entre los labios, creando lo que eufemísticamente se denominó lengua en «cazador de moscas», como se ve en la figura 148-1. Sin embargo, el médico astuto no tiene que esperar hasta ver estos movimientos de la lengua tan evidentes para sospechar el trastorno, ya que los movimientos vermiculares de la lengua, visibles en una inspección cercana, preceden a menudo a la protrusión. También es frecuente golpear, arrugar y hacer mohines con los labios, al igual que lo son los movimientos involuntarios de mascado. Algo menos frecuentes son el parpadeo o el blefaroespasma. También pueden verse muecas faciales reiteradas.

El paciente se encoge de hombros repetidamente, o muestra un movimiento inquieto, como «tocando el piano» con los dedos. A veces golpea el suelo con el pie y otras ejecuta giros axiales «de ida y vuelta». Más raramente puede verse un bamboleo pélvico. A veces hay afectación diafragmática con gruñidos respiratorios irregulares.

En algunos casos puede tratarse de una coreoatetosis, más que de una corea pura.



FIG. 148-1. Lengua de «cazador de moscas» en la discinesia tardía. (De Parsons M. *Color atlas of clinical neurology*, 2.ª ed., Londres, 1993, Wolfe.)

La intensidad de estos movimientos coreiformes aumenta y disminuye a lo largo del día y, habitualmente, empeora con el estrés, mientras que desaparece con el sueño. Algunos sujetos pueden suprimirlos voluntariamente, pero sólo durante un tiempo corto, para reaparecer después. Lo normal es que empeoren si se usan fármacos anticolinérgicos, como la bengtropina. Sería interesante comentar que el empeoramiento es importante si se desarrolla un episodio depresivo y, lo que es más curioso aún, tiende a mejorar e incluso a remitir, aunque sea temporalmente, durante un episodio de manía.

Los síntomas de tipo acatisia de la discinesia tardía son muy similares a los de la acatisia más típica que aparece al principio del tratamiento con antipsicóticos. El paciente refiere sentirse inquieto, especialmente en relación con las piernas, y es capaz de «desfilarse sin desplazarse». También puede tener inquietud de pensamientos y, en los casos extremos, referir que se siente como si pudiera saltar y salirse de su propia piel.

La forma distónica de la discinesia tardía es menos frecuente y aparece, principalmente, en los pacientes más jóvenes, especialmente en los varones. La más habitual es la localización cervical (torticolis, retrocolis, anterocolis y laterocolis) o la afectación craneal con blefaroespasma, muecas faciales o crisis oculóginas; con menor frecuencia se afectan las extremidades superiores o, incluso, el tronco.

Otras manifestaciones poco frecuentes de la discinesia tardía son los tics y el dolor. Los tics tardíos también se conocen como «touretismo tardío», por la confusión diagnóstica que crean con el síndrome de Gilles de la Tourette. El dolor tardío es muy poco frecuente y se caracteriza por sensaciones dolorosas en las áreas oral o genital.

Aunque la distonía tardía, la acatisia, los tics y el dolor pueden aparecer aisladamente, lo habitual es que lo hagan en el marco de movimientos coreiformes más típicos.

Como se ha comentado anteriormente, la discinesia tardía puede «desenmascarse» y aparecer por primera vez cuando se reduce o se interrumpe la dosis del fármaco antipsicótico causal. Por el contrario, los movimientos anormales pueden remitir si aumenta la dosis del antipsicótico y volver a «enmascarse». Sin embargo, este alivio es sólo temporal en la mayoría de los casos y la discinesia tardía puede ser incluso más intensa si continúa el tratamiento con el antipsicótico, llegando finalmente a aflorar los movimientos anormales por encima de la dosis más alta posible en estos pacientes.

La psicosis tardía o, como se conoce normalmente, la «psicosis por hipersensibilidad», también puede incluirse en este grupo. Como se describe en el capítulo 149, se trata de un trastorno poco frecuente que se caracteriza por la aparición de ideas delirantes y alucinaciones que aparecen no por la exacerbación del trastorno subyacente, sino secundariamente al bloqueo crónico de dopamina dentro del sistema límbico.

CURSO CLÍNICO

La evolución de la discinesia tardía se ha estudiado principalmente en la variedad coreiforme típica. Cuando continúa la administración del fármaco antipsicótico después de la aparición de los movimientos anormales, puede verse, por lo general, el empeoramiento gradual hasta un cierto nivel después del cual la intensidad de los síntomas tiende a aumentar y a disminuir, aunque, en su mayor parte, los síntomas se mantienen con una intensidad «en meseta»; no obstante, en una minoría de casos, la intensidad progresa implacablemente.

Cuando se interrumpe la administración del fármaco antipsicótico, asistimos inicialmente a la exacerbación sintomática que se corresponde con el «desenmascaramiento» mencionado anteriormente. Sin embargo, en las semanas o meses siguientes puede verse una disminución de los síntomas, aunque sea mínima, después de lo cual puede aparecer una de las dos posibilidades sintomatológicas. En un tercer grupo, los movimientos anormales quizá continúen mejorando y, después de muchos meses o de un año o más, remitan comple-

tamente. Sin embargo, en otros casos, la intensidad se mantiene indefinidamente en un nivel estable. La tercera edad y los pacientes con movimientos anormales más intensos tienen más probabilidades de sufrir una evolución crónica.

COMPLICACIONES

El bochorno y la vergüenza son las complicaciones más frecuentes. En casos extremos, los pacientes pueden llegar a aislarse completamente de los demás, dejando atrás el trabajo y los amigos, y llegando a una reclusión total. Las discinesias orales también pueden provocar problemas dentales y disartria, y predisponen a la aspiración.

ETIOLOGÍA

Hasta ahora sólo hemos hablado de los fármacos antipsicóticos, pero cualquier antagonista del receptor de dopamina puede causar discinesia tardía. Por tanto, además de con antipsicóticos, se han descrito casos secundarios al tratamiento con metoclopramida, con proclorperazina y con el antidepresivo amoxapina, un fármaco que normalmente se metaboliza a loxapina, un antipsicótico.

Aunque la etiología de la discinesia tardía no se conoce exactamente, se han identificado varios factores de riesgo, como el tratamiento con antipsicóticos de primera generación (especialmente, con fármacos de potencia alta), una duración más prolongada del tratamiento, una carga antipsicótica total mayor a lo largo de la vida, en miligramos y edad, o por pertenecer al sexo femenino, siendo este último factor especialmente importante en las mujeres posmenopáusicas. Aunque los antipsicóticos de segunda generación encierran bastantes menos probabilidades de causar discinesia tardía que los de primera generación, hay que tener en cuenta que este síndrome se ha descrito secundariamente a la clozapina, la olanzapina, la risperidona, la quetiapina y la ziprasidona.

La teoría más convocada sobre la etiología de la discinesia tardía plantea una regulación positiva de los receptores postsinápticos de dopamina dentro de los ganglios de la base secundaria al bloqueo crónico y, de hecho, el PET ha demostrado un aumento de la actividad metabólica en el globo pálido y en la corteza motora. Aun siendo atractiva, esta teoría no explica algunas observaciones. En primer lugar, según esta teoría se podría esperar que los síntomas se mantuvieran estables, a menos que aumentara el bloqueo de dopamina, pero, en realidad, como se ha comentado anteriormente, los síntomas empeoran aunque la dosis se mantenga constante. En segundo lugar, como parece existir un estado hiperdopaminérgico inducido en todos los ganglios de la base, no deberían aparecer signos clínicos de disminución del tono dopaminérgico, pero, en realidad, no es infrecuente encontrar pacientes que padecen una combinación de discinesia tardía y parkinsonismo inducido por un antipsicótico. En tercer lugar, si la regulación positiva fuera el único mecanismo responsable, sería razonable esperar que todos los casos remitieran, finalmente, tras interrumpir la administración del fármaco antipsicótico, al contrario de lo que sucede realmente, donde la mayoría de los pacientes mantienen crónicamente los movimientos anormales, aunque experimenten una cierta mejoría. A partir de estas observaciones se han propuesto otros mecanismos que podrían actuar junto a la regulación positiva de los receptores de dopamina, por ejemplo, los trastornos de la funcionalidad glutaminérgica y la neurotoxicidad progresiva inducida por glutamato.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A la hora de evaluar a un paciente con corea crónica, distonía, acatisia o tics, no se piensa en el diagnóstico de discinesia tardía si el paciente no ha recibido tratamiento crónico con un antagonista de la dopamina. Como veremos a continuación, cuando aparece alguno

de estos movimientos involuntarios anormales en el marco del tratamiento antipsicótico crónico, existen otros medicamentos que deben ser tenidos en cuenta, aunque la discinesia tardía sea uno de los diagnósticos diferenciales más probables.

Otros trastornos coreiformes que hay que tener en cuenta son la enfermedad de Huntington, la corea senil, la enfermedad de Wilson, la degeneración hepatocerebral adquirida, el hipertiroidismo, el lupus eritematoso sistémico, la corea de Sydenham, la corea del embarazo y las lesiones del estriado; también puede aparecer corea como un efecto secundario agudo de algunos medicamentos. La enfermedad de Huntington se sospecha por los antecedentes familiares positivos, y su diagnóstico definitivo requiere un estudio genético, aunque algunos signos clínicos puedan ya sugerir este diagnóstico. Por ejemplo, la corea de la enfermedad de Huntington consiste en «idas» y saltos, como un rayo, desde un punto del cuerpo a otro, en lugar de los movimientos rítmicos y repetitivos de la discinesia tardía. Además, en la enfermedad de Huntington se encuentra una corea de la frente, un movimiento de «ordeño» y una marcha «bailando y saltando» que no aparecen en la discinesia tardía. La corea senil se distingue por su inicio tardío, en la séptima década de la vida, y por ausencia de afectación de la lengua. La enfermedad de Wilson se sospecha por el inicio durante la infancia o en los primeros años de la edad adulta, por la presencia del anillo de Kayser-Fleischer y por la aparición de otros trastornos del movimiento, como temblor. Como la enfermedad de Wilson tiene tratamiento, pasar por alto este diagnóstico implica consecuencias trágicas y, por tanto, es probable que se pida un estudio del cobre a cualquier paciente que tenga una presentación clínica compatible con esta enfermedad. La degeneración hepatocerebral adquirida se sospecha por la historia de episodios repetidos de encefalopatía hepática y por la presencia de la causa más frecuente de estos episodios, es decir, del alcoholismo. La corea de Sydenham se sospecha por los antecedentes de otras manifestaciones de fiebre reumática y también tiene una información autolimitada, mientras que la corea del embarazo entra en el diagnóstico diferencial sólo cuando la paciente está embarazada. Las lesiones del estriado, causadas, por ejemplo, por infartos o tumores, pueden provocar corea, pero, en este caso, la corea es unilateral y se mantiene así, excepto en algunos casos aislados en los que el infarto del estriado es bilateral. Por último, los medicamentos que causan corea son los anticonvulsivos (principalmente, la fenitoína; sin embargo, en algunos casos se ha implicado el ácido valproico y la gabapentina), la levodopa, los anticonceptivos orales (especialmente en mujeres con antecedentes de corea de Sydenham), los estimulantes (metilfenidato, pemoline, anfetaminas y cocaína) y, más raramente, el litio.

Los trastornos distónicos en los que es necesario pensar son la distonía primaria con torsión (*dystonia musculorum deformans*), la distonía que responde a dopa, la distonía cervical idiopática, el síndrome de Meige, las lesiones focales de los ganglios de la base o el tálamo y la enfermedad de Wilson; varios medicamentos también pueden provocar distonía como efecto secundario agudo. Excepto en la enfermedad de Wilson, en todos los demás trastornos no se ve corea, aunque aparece algún grado de la misma en la distonía tardía. La distonía primaria por torsión y la distonía que responde a DOPA se sospechan por la corta edad en la que se presenta, durante la infancia o la adolescencia, y por el inicio de la distonía en las extremidades inferiores; por el contrario, en la distonía tardía se afectan las extremidades superiores. Se sospecha una distonía cervical idiopática cuando hay historia familiar, cosa frecuente, pero, por lo demás, el cuadro clínico es bastante similar al de los casos de distonía tardía. El síndrome de Meige se distingue por la ausencia de otros signos aparte del blefaroespanto, un patrón que no se ve en la distonía tardía, que afecta a otra musculatura, principalmente en el cuello. Las consideraciones diferenciales sobre las lesiones focales y la enfermedad de Wilson son las mismas mencionadas en el párrafo anterior. Los fármacos que causan distonía, aunque raramente, son la levodopa, el

propranolol, la gabapentina, el MDMA (éxtasis), la cocaína, la flunarazina y la cimetidina. Los fármacos antipsicóticos son otro grupo capaz de causar distonía y, esta vez, con bastante frecuencia. Sin embargo, en este caso se debe distinguir claramente entre la distonía aguda, que aparece poco tiempo después de iniciar el tratamiento o de aumentar significativamente la dosis, y la distonía tardía, que sólo aparece después de un tratamiento crónico y que se «enmascara» si se aumenta la dosis; otra característica diferencial es la respuesta a la reducción de la dosis, una maniobra que viene seguida por la disminución de la distonía, cuando es aguda o, al contrario, por su incremento, cuando se trata de la forma tardía.

La acatisia puede producirse como un efecto secundario de varios medicamentos y en la enfermedad de Parkinson. Los medicamentos que provocan acatisia raramente incluyen los ISRS y el diltiazem; aquellos que la causan habitualmente son los antipsicóticos. Sin embargo, en este caso, como en la distonía inducida por antipsicóticos, hay que distinguir entre la acatisia aguda y la tardía. La acatisia aguda aparece en días o semanas tras comenzar el tratamiento con un antipsicótico o tras aumentar significativamente la dosis, y disminuye cuando se reduce ésta; por el contrario, la acatisia tardía aparece sólo tras el tratamiento crónico con neurolepticos y empeora cuando se reduce la dosis. Los pacientes que padecen la enfermedad de Parkinson reciben a veces antipsicóticos y, en este caso, es fundamental analizar la evolución de los síntomas: cuando la acatisia es secundaria a la enfermedad de Parkinson, suele hacerse evidente al principio de la evolución y mucho antes de que la enfermedad haya progresado hasta el punto en el que se necesitan neurolepticos para la psicosis inducida por levodopa o para el tratamiento de la demencia de la enfermedad de Parkinson.

Los tics pueden aparecer con varios fármacos, como los estimulantes, la carbamazepina o el ácido valproico, y en este caso la contigüidad temporal entre el inicio de los tics y el comienzo de la administración del fármaco sugiere el diagnóstico correcto. Llama la atención que los tics también pueden aparecer en el síndrome de Gilles de la Tourette, y la distinción entre el síndrome de Gilles de la Tourette y el «tourettismo tardío» puede ser difícil cuando se administran antipsicóticos en el primer caso, causando el incremento gradual de los tics. Cuando este incremento en la intensidad de los tics se acompaña por corea, se llega con certeza al diagnóstico de discinesia tardía. En los casos dudosos procede tratar el trastorno de Tourette para cambiar de un fármaco antipsicótico a clonidina o, en adultos, a desipramina, con o sin clonazepam adyuvante.

TRATAMIENTO

El mejor «tratamiento» en este caso es la prevención, por lo que los fármacos antipsicóticos no deben usarse crónicamente, excepto en aquellos casos en los que consiguen sólo un tratamiento eficaz. Además, se debe usar la dosis mínima eficaz en aquellas situaciones en las que está indicado su uso crónico, y se revisará periódicamente al paciente en busca de signos de discinesia tardía. Si aparece alguno, se debe decidir si los riesgos de recidiva compensan los riesgos de empeoramiento de la discinesia tardía.

Si, en conjunto, la interrupción del fármaco antipsicótico parece segura, la evolución consiguiente será la que se describe en esa sección. En consecuencia, cuanto antes se interrumpa la administración del antipsicótico tras reconocer la discinesia tardía, más posibilidades habrá de que la evolución sea autolimitada.

Si la administración del antipsicótico debe continuar o si la discinesia tardía persiste mucho después de la interrupción del antipsicótico, se tendrá en cuenta también el tratamiento de la propia discinesia tardía. En los estudios doble ciego se ha demostrado la eficacia de varios fármacos, como la tetrabenazina (no disponible en Estados Unidos), la vitamina E (1.200-1.600 UI al día), la clonidina (0,2 a 0,8 mg al día), la vitamina B6 (400 mg/día), la melatonina (en dosis

de 10 mg al día) y los aminoácidos de cadena ramificada. La vitamina E constituye la opción más justificable: de 10 estudios doble ciego, se encontraron 8 resultados positivos, uno dudoso y uno negativo. La clonidina fue eficaz en uno de dos estudios, mientras que la melatonina, la vitamina B6 y los aminoácidos de cadena ramificada cuentan, cada uno, con un solo estudio que los respalde. Ante estos resultados, parece apropiado comenzar el tratamiento con vitamina E, dejando transcurrir, al menos, varias semanas para evaluar la respuesta. Muchos autores también defienden el cambio a un antipsicótico de segunda generación, pero aún no hay datos que demuestren que lo único que se consigue no sea «enmascarar» los síntomas con un nuevo bloqueo de dopamina, con el riesgo de que la discinesia tardía empeore con este enmascaramiento. Cuando los síntomas son intensos y resistentes al tratamiento médico, se pensará en aplicar una TEC, que cuenta con resultados muy satisfactorios en un gran número de informes sobre casos y series publicados de sujetos que eran resistentes a otros tratamientos, independientemente de si el sujeto padecía o no un trastorno del estado de ánimo.

La distonía tardía variante puede responder a anticolinérgicos en dosis altas, como 20 mg de trihexifenidilo; pero existe la posibilidad de que estos fármacos empeoren la corea, si también hay movimientos coreiformes. Cuando la distonía es localizada, puede ser eficaz la toxina botulínica, como en otros trastornos distónicos.

La acatisia tardía variante responde favorablemente al propranolol, pero las dosis tienen que ser altas.

La depresión debe recibir tratamiento en todos aquellos casos en los que esté presente, ya que ello mejora el cuadro.

Durante una época se propuso establecer unas «vacaciones sin fármaco», para reducir el riesgo de discinesia tardía, al reducir la carga acumulada del bloqueo de dopamina. Se ha demostrado que no es útil, de hecho, estas «vacaciones» aumentan la probabilidad de que aparezca dicha enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Adler LA, Edson R, Lavori P, et al. Long-term treatment effects of vitamin E for tardive dyskinesia. *Biological Psychiatry* 1998;43:868-872.
- Beasley CM, Deliva MA, Tamura RN, et al. Randomized double-blind comparison of the incidence of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during long-term treatment with olanzapine or haloperidol. *The British Journal of Psychiatry* 1999;174:23-30.
- Bharucha KJ, Sethi KD. Tardive tourettism after exposure to neuroleptic therapy. *Movement Disorders* 1995;10:791-793.
- Burke RE, Fahn S, Jankovic J, et al. Tardive dystonia: late onset and persistent dystonia caused by antipsychotic drugs. *Neurology* 1982;32:1335-1346.
- Chouinard G, Jones BD. Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis: clinical and pharmacologic characteristics. *The American Journal of Psychiatry* 1980;137:16-21.
- Dufresne RL, Wagner RL. Antipsychotic-withdrawal akathisia versus antipsychotic-induced akathisia: further evidence for the existence of tardive akathisia. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1988;49:435-438.
- Ford B, Greene P, Fahn S. Oral and genital tardive pain syndromes. *Neurology* 1994;44:2115-2119.
- Granacher RP. Differential diagnosis of tardive dyskinesia: an overview. *The American Journal of Psychiatry* 1981;138:1288-1297.
- Jeste DV, Potkin SG, Sinha S, et al. Tardive dyskinesia—reversible and persistent. *Archives of General Psychiatry* 1979;36:585-590.
- Kent TA, Wilbur RD. Reserpine withdrawal psychosis: the possible role of denervation supersensitivity of receptors. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1982;170:502-504.
- Kiriakakis V, Bhatia KP, Quinn NP, et al. The natural history of tardive dystonia. A long-term follow-up study of 107 cases. *Brain* 1998;121:2053-2066.
- Lerner V, Miodownik C, Kapstan A, et al. Vitamin B(6) in the treatment of tardive dyskinesia: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *The American Journal of Psychiatry* 2001;158:1511-1514.

- Lu ML, Pan JJ, Teng HW, et al. Metoclopramide-induced supersensitivity psychosis. *The Annals of Pharmacotherapy* 2002;36:1387-1390.
- Ondo WG, Hanna PA, Jankovic J. Tetrabenazine treatment for tardive dyskinesia: assessment by randomized videotape protocol. *The American Journal of Psychiatry* 1999;156:1279-1281.
- Pahl JJ, Mazziotta JC, Bartzokis G, et al. Positron-emission tomography in tardive dyskinesia. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 1995;7:457-465.
- Richardson MA, Bevans ML, Weber JG, et al. Branched chain amino acids decrease tardive dyskinesia symptoms. *Psychopharmacology* 1999;143:358-364.
- Sachdev P. Clinical characteristics of 15 patients with tardive dystonia. *The American Journal of Psychiatry* 1993;150:498-500.
- Sachdev P, Loneragan C. Intravenous benztropine and propranolol challenges in tardive akathisia. *Psychopharmacology* 1993;113:119-122.
- Sewell DD, Kodosi AB, Caligiuri MP, et al. Metoclopramide and tardive dyskinesia. *Biological Psychiatry* 1994;36:630-632.
- Shamir E, Barak Y, Shalman I, et al. Melatonin treatment for tardive dyskinesia: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Archives of General Psychiatry* 2001;58:1049-1052.
- Steiner W, Laporta M, Chouinard G. Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis in patients with bipolar affective disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1990;81:437-440.
- Tripodianakis J, Markianos M. Clonidine trial in tardive dyskinesia. Therapeutic response, MHPG, and plasma DBH. *Pharmacopsychiatry* 1986;19:365-367.
- van Harten PN, Hoek HW, Matroos GE, et al. Intermittent neuroleptic treatment and risk for tardive dyskinesia: Curacao Extrapyramidal Syndromes Study III. *The American Journal of Psychiatry* 1998;155:565-567.
- Weinberger DR, Bigelow LB, Klein ST, et al. Drug withdrawal in chronic schizophrenic patients: in search of neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1981;1:120-123.
- Woerner MG, Alvir JM, Saltz BL, et al. Prospective study of tardive dyskinesia in the elderly: rates and risk factors. *The American Journal of Psychiatry* 1998;155:1521-1528.
- Yassa R, Nair NP. A 10-year follow-up study of tardive dyskinesia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1992;86:262-266.

booksmedicos.org

del estado de ánimo: si los síntomas psicóticos aparecen en el marco de una recidiva de la manía o de la depresión, no es necesario pensar en otro diagnóstico que los explique; sin embargo, si los síntomas psicóticos aparecieron en el marco de una eutimia, el trastorno subyacente del estado de ánimo podría no explicar los síntomas y el diagnóstico de psicosis por hipersensibilidad es el más probable.

TRATAMIENTO

El mejor tratamiento, igual que en el caso de la discinesia tardía, es la prevención y es probable que no se deban utilizar antipsicóticos crónicamente en afecciones que respondan a otros fármacos.

Cuando se desarrolla la psicosis por hipersensibilidad, se puede tratar sintomáticamente aumentando la dosis del antipsicótico; se desconoce si la psicosis reaparecerá finalmente en estos casos, como sucede con la discinesia tardía. Tampoco está claro si algunos abor-

dajes que son útiles en la discinesia tardía, como la vitamina E, serán eficaces en esta situación.

BIBLIOGRAFÍA

- Chouinard G. Severe cases of neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. Diagnostic criteria for the disorder and its treatment. *Schizophrenia Research* 1991;21-33.
- Kirkpatrick B, Alphs L, Buchanan RW. The concept of supersensitivity psychosis. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1992;180: 265-270.
- Lu ML, Pan JJ, Teng HW, et al. Metoclopramide-induced supersensitivity psychosis. *The Annals of Pharmacotherapy* 2002;36:1387-1390.
- Steiner W, Laporta M, Chouinard G. Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis in patients with bipolar affective disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1990;81:437-440.

ENFERMEDADES FACTICIAS Y SIMULADAS**151 Simulación
(DSM-IV-TR #V65.2)**

Las personas que se fingen enfermas simulan intencionada y resueltamente una enfermedad para conseguir algún objetivo reconocible; pueden buscar drogas, pretender ganar un juicio o evitar trabajar o hacer el servicio militar. A veces, el engaño del simulador resulta fácilmente evidente para el médico, pero se sabe de simuladores muy sofisticados, que engañan incluso al mejor de los clínicos.

Algunos simuladores limitan su fingimiento a las meras quejas verbales, mientras que otros sacan partido de su enfermedad real, y adornan y exageran los síntomas de forma desproporcionada a la intensidad de la enfermedad subyacente. Algunos llegan incluso a organizar un accidente y, después, seguirán exagerando los síntomas que se desarrollarán posteriormente. También los hay que falsifican sus historiales médicos.

Es frecuente utilizar enfermedades neurológicas, psiquiátricas y reumáticas como modelo. Los simuladores pueden aquejar cefalea, parestesias, debilidad, un latigazo cervical o dolor de cualquier tipo. Los acusados de crímenes fingen en ocasiones amnesia o se quejan de que oyen voces que les dicen lo que deben hacer. La depresión puede fingirse con la esperanza de obtener una pensión por discapacidad. La lumbalgia es la queja favorita de los simuladores.

Hay varias características que pueden alertar al médico sobre la posibilidad de encontrarse ante simuladores. En primer lugar, se debe buscar la existencia de alguna ventaja evidente para los pacientes, que se obtendrá cuando se certifique la enfermedad, por ejemplo, cuando el paciente reclama narcóticos ante el dolor o cuando busca ganar algún juicio por lesiones. En segundo lugar, el médico debe estar alerta cuando existan discrepancias entre las quejas del paciente y los conocimientos actuales de anatomía y fisiopatología; como se describe en el capítulo dedicado al trastorno de conversión, en este caso también es frecuente descubrir que las quejas del paciente «violán» las leyes naturales. En tercer lugar, se analizarán con cuidado los casos en los que el paciente no esté dispuesto a aceptar un pronóstico que se puede justificar como bueno, o no colabore con el tratamiento. Por último, hay que tener en cuenta que los pacientes con un trastorno antisocial de la personalidad tienen las mismas probabilidades de mentir que de decir la verdad.

En los casos sospechosos siempre se debe obtener una historia paralela de otras personas que conozcan bien al paciente, y lo más adecuado es hacerlo antes de que el paciente tenga la ocasión de hablar con ellos. Cuando alguien se queja de una lumbalgia incapacitante constante, al tiempo que su esposa revela lo bien que el paciente juega al voleibol, la evaluación diagnóstica habrá terminado. Siempre se deberá realizar un estudio analítico, si es relevante, pero lo normal es que los pacientes finjan enfermedades en las que este estudio resulte anodino.

Un ejemplo peculiar de estos enfermos fingidos es el que se conoce como síndrome de Ganser, que se observa, principalmente, en

encarcelados que esperan un juicio o una sentencia. También se conoce como el «síndrome de pasarrespuestas» y se caracteriza porque el implicado da respuestas sin sentido a las preguntas. Lo normal es que el paciente aparezca aturdido y confuso, y que responda mal a las preguntas, con respuestas que siempre son algo desviadas y fuera de contexto. Por ejemplo, si se pide al paciente que sume 5 más 3, puede responder «7»; con entrenamiento puede ofrecer otras respuestas, como 6 o 9, o cualquier otro número, menos el correcto. Si se le pregunta quién es, el reo puede decir que está en la sala cerrada de un hospital. En ocasiones se describen alucinaciones visuales y auditivas. Pese a lo confusos y desorientados que pueden aparecer estos pacientes, son capaces de encontrar el camino de vuelta a su celda y de hacer las cosas necesarias para mantener un nivel mínimo de comodidad en la celda o en la prisión. Con todo, estos pacientes representan la idea «popular» de la locura para escapar del juicio o del castigo. Y la «locura» desaparece rápidamente una vez celebrado el juicio o impuesta la sentencia.

Es importante estar seguro de no diagnosticar erróneamente un caso de esquizofrenia como un síndrome de Ganser. A veces, los pacientes con esquizofrenia pueden no tomar su medicación antipsicótica de forma continuada después de ingresar en prisión y mostrar una psicosis florida unos días más tarde. A los alcohólicos que desarrollan un delirium tremens les espera un destino similar cuando el encarcelamiento les separa del alcohol.

Es necesario distinguir entre simuladores y síntomas de conversión. En ambos casos hay variaciones entre las quejas del paciente y la anatomía y fisiopatología conocidas, pero en los enfermos simuladores existe un objetivo evidente, mientras que en el paciente con un síntoma de conversión falta el «objetivo» reconocible. Además, el paciente con un síntoma de conversión queda a merced de ese síntoma y puede quedar incapacitado por él, mientras que el simulador activa y desactiva el síntoma a voluntad.

Las enfermedades facticias (o artefactas) pueden representar un subgrupo dentro de la simulación y son algo más difíciles de reconocer, porque el objetivo del disimulo es algo que no entretendría a la mayoría de las personas normales, es decir, el propio papel de enfermo.

La conducta del médico, cuando sabe con certeza que se trata de un simulador, es todavía motivo de debate. Algunos casos son «alcanzables» y puede ser útil mantener una conversación sin emitir juicios, mientras que a otros, muy imbuidos por sus propias mentiras, se les debe decir simplemente la verdad, que no están enfermos, y hacerles volver educadamente por donde han venido. Se haga lo que se haga, el médico no debe intentar apaciguar al paciente. A un simulador no se le debe decir que sí, que podría estar enfermo, ni hay que prescribirle un medicamento, lo cual simplemente refuerza y recompensa el engaño y representa un flaco favor para todos.

BIBLIOGRAFÍA

- Bash IY, Alpert M. The determination of malingering. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1980;347:86-99.
- LoPiccolo CJ, Goodkin K, Baldewicz TT. Current issues in the diagnosis and management of malingering. *Annals of Medicine* 1999;31:166-174.
- Resnick PJ. Defrocking the fraud: the detection of malingering. *The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences* 1993;30:93-101.
- Sigal M, Altmark D, Alfici S, et al. Ganser syndrome: a review of 15 cases. *Comprehensive Psychiatry* 1992;33:134-138.
- Swanson DA. Malingering and associated syndromes. *Psychiatric Medicine* 1984;2:287-293.
- Tsoi WF. The Ganser syndrome in Singapore. A report on ten cases. *The British Journal of Psychiatry* 1973;123:567-572.
- Whitlock FA. The Ganser syndrome. *The British Journal of Psychiatry* 1967;113:19-29.

simulación lo antes posible y evitar aumentar el daño con pruebas invasivas. En general, el paciente facticio rechaza la psicoterapia y el ingreso en una sala de psiquiatría está contraindicado, porque podría aumentar el repertorio de síntomas del paciente. Después del alta es habitual que el paciente facticio reinicie su existencia peripatética de hospital en hospital, incluso, cambiando de ciudad, de región o de país, para evitar ser reconocido.

BIBLIOGRAFÍA

- Aduan RP, Fauci AS, Dale DC, et al. Factitious fever and self-induced infection: a report of 32 cases and review of the literature. *Annals of Internal Medicine* 1979;90:230-242.
- Asher R. Munchausen's syndrome. *Lancet* 1951;1:339-341.
- Bhugra D. Psychiatric Munchausen's syndrome. Literature review with case reports. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1988;77:497-503.
- Feldman MD, Rosenquist PB, Bond JP. Concurrent factitious disorder and factitious disorder by proxy. Double Jeopardy. *General Hospital Psychiatry* 1997;19:24-28.
- Folks DG. Munchausen's syndrome and other factitious disorders. *Neurologic Clinics* 1995;13:267-281.
- Hay GG. Feigned psychosis: a review of the simulation of mental illness. *The British Journal of Psychiatry* 1983;143:8-10.
- Pope HG, Jonas JM, Jones B. Factitious psychosis: phenomenology, family history, and long-term outcome of nine patients. *The American Journal of Psychiatry* 1982;139:1480-1483.
- Popli AP, Masand PS, Dewan MJ. Factitious disorders with psychological symptoms. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1992;53:315-318.
- Reich P, Gottfried LA. Factitious disorders in a teaching hospital. *Annals of Internal Medicine* 1983;99:240-247.
- Skau K, Mouridsen SE. Munchausen syndrome by proxy: a review. *Acta Paediatrica* 1995;84:977-982.
- Wallach J. Laboratory diagnosis of factitious disorders. *Archives of Internal Medicine* 1994;154:1690-1696.

COMPORTAMIENTO SUICIDA Y VIOLENTO

153 Comportamiento suicida

La ideación suicida es frecuente, con una prevalencia vital en torno al 10%; sin embargo, los intentos de suicidio son menos frecuentes, con una prevalencia, a lo largo de la vida, de sólo el 0,3%, y el suicidio completado es más raro aún, y se consigue aproximadamente en el 0,012% de los casos.

Para el médico, una de las actuaciones más difíciles consiste en calibrar el riesgo de un intento de suicidio o de suicidio consumado entre los pacientes que tienen ideas suicidas. Si la reacción es excesiva, se aumentará exageradamente el número de hospitalizaciones, con todos los aspectos negativos que ello conlleva; sin embargo, no reaccionar puede ser un error fatal. Aunque se conocen algunos factores de riesgo de intentos de suicidio y de suicidio completado, como se describe a continuación, se debe tener en cuenta que sólo proporcionan la más burda de las directrices.

FACTORES DE RIESGO

Al calibrar el riesgo de intento de suicidio o de suicidio consumado entre los adultos con ideación suicida, los factores que hay que tener en cuenta son la edad, la raza, las ideas religiosas, el sexo, la presencia o ausencia de enlaces personales fuertes, la presencia o ausencia de pérdidas recientes significativas, de una enfermedad psiquiátrica o médica concomitante, los antecedentes de intentos previos, el estado mental actual del paciente y otros aspectos de su conducta reciente y, por último, los medios utilizados en el intento.

Los pacientes más jóvenes, es decir, los menores de 45 años, tienen más probabilidades de poner en práctica un intento que los mayores, especialmente por encima de los 60 años, que tienen más probabilidades de consumir el suicidio.

Por otra parte, los sujetos de raza negra, al menos en Estados Unidos, tienen más probabilidades de intentarlo, al contrario que los de raza blanca, que cuentan con más probabilidades de tener éxito; sin embargo, los indios americanos poseen una tasa aún mayor.

Algunas confesiones religiosas, como el catolicismo o el judaísmo, prohíben expresamente el suicidio, por lo que el suicidio consumado es más improbable; por el contrario, en la mayoría de las confesiones protestantes no existe este tipo de fuerte prohibición y no constituyen un freno tan influyente. Evidentemente, el efecto mitigador del catolicismo y del judaísmo dependerá de la profundidad de las creencias del paciente, y la influencia sobre el riesgo de suicidio consumado no existe en los que no poseen una fe fuerte o son creyentes no practicantes.

Las mujeres tienen más probabilidades de hacer un intento de suicidio y los varones, de consumarlo, y este hecho está presente en todas las edades.

La presencia de enlaces personales fuertes de amistad o de cariño impide el intento, mientras que aquellos que viven aislados o están alejados de las personas a las que una vez estuvieron unidos tienen el riesgo más alto de suicidio completado.

Las pérdidas recientes, como el divorcio, un traslado que haga dejar atrás todo lo que era familiar y apreciado o la muerte de un ser querido aumentan el riesgo de suicidio consumado.

Algunos trastornos psiquiátricos o médicos también aumentan el riesgo de suicidio consumado. Entre las enfermedades psiquiátricas destacan la depresión (la depresión mayor o el trastorno bipolar), un episodio mixto de manía, el alcoholismo, la esquizofrenia y el trastorno límite de la personalidad.

Cuando el sufrimiento de la depresión se suma al pesimismo y a la desesperanza, reduce al paciente a una posición en la que el suicidio parece no sólo deseable, sino una consecuencia lógica. El nerviosismo aumenta el riesgo, que se complica aún más cuando la culpa demanda el castigo final, y es incluso mayor cuando aparecen ideas delirantes de culpa. Paradójicamente, la apatía y la anergia de una depresión grave pueden proteger al paciente: sencillamente, el suicidio requiere demasiada energía, por lo que el riesgo es mayor cuando el paciente con depresión se encuentra en su primera fase de mejoría y ha recuperado la energía, pero no la esperanza o el optimismo.

Los episodios mixtos de manía constituyen un terreno fértil para el suicidio completado, ya que se caracterizan por una disforia y desesperación intensas combinadas con una cantidad de energía, más que suficiente para actuar con violencia como consecuencia de los impulsos suicidas.

Los sujetos alcohólicos bebedores activos o que han dejado de beber hace muy poco forman un grupo en el que se dan muchos suicidios, especialmente cuando hay una depresión concomitante. La desesperación, la autocompasión y el rencor feroz que sufre la mayoría de estos bebedores son un terreno fértil para la autodestrucción.

La presencia de esquizofrenia aumenta el riesgo y, al contrario de lo que sucede con la mayoría de las enfermedades, es mayor entre los pacientes relativamente jóvenes, cuya enfermedad se encuentra al comienzo de su evolución, que entre los sujetos más mayores y que ya están «quemados». Una buena educación y una elevada ambición también aumentan el riesgo en la esquizofrenia, ya que la incapacidad absoluta de no poder vivir a la altura de sus objetivos crea una sensación estéril de desesperanza en el paciente con esquizofrenia. También participan las alucinaciones auditivas, que ordenan a estos sujetos que se suiciden; sin embargo, quizá no sean tan importantes como se pensaba.

El trastorno límite de la personalidad constituye un factor muy importante para el comportamiento suicida (contándose en las historias de algunos pacientes, literalmente, docenas de ingresos por intentos de suicidio), y una minoría no insignificante, quizá del 5%, fallece por sus propias manos.

Además de estas enfermedades psiquiátricas, existen algunas enfermedades médicas que se asocian habitualmente a un padecimiento de larga evolución y a un pronóstico funesto que también aumentan el riesgo de suicidio completado. Entre ellos, hay que mencionar especialmente el cáncer, la insuficiencia renal crónica

con hemodiálisis, el SIDA, la esclerosis múltiple y la enfermedad de Huntington. Además, y por razones que no están claras, la epilepsia caracterizada por crisis parciales complejas, también aumenta el riesgo de muerte por suicidio.

Los antecedentes de intento de suicidio también aumentan el riesgo de suicidio completado; sin embargo, esta afirmación es cierta sólo si el intento previo se produjo dentro de un período de tiempo específico: inicialmente, el riesgo es bajo durante el período inmediatamente posterior al intento; en los 1-2 años siguientes se mantiene más alto y, después, tiende a caer. El riesgo de los pacientes cuyos intentos tuvieron lugar hace 2 o más años no es mucho mayor que entre los sujetos que nunca lo han intentado.

El estado mental actual y algunos otros aspectos del comportamiento reciente del paciente también pueden ayudar a calibrar los riesgos. Un sentido incorregible de desesperanza causa el mayor riesgo para el paciente, y, al contrario, un guiño de esperanza, no importa su tamaño, puede hacer que el paciente soporte el sufrimiento. Los sujetos que regalan sus pertenencias, que acaban su testamento o que establecen otras disposiciones similares pueden estar indicando que la idea se está completando. Cuando el paciente muestra un estado de ánimo brillante de forma brusca e inesperada podemos estar ante otra señal de que el paciente deprimido está decidido a suicidarse como una forma de escape. A veces, tras tomar la decisión que les dará el alivio final, muchos sujetos aparecen joviales cuando preparan su muerte.

Los medios utilizados para el suicidio también influyen en el riesgo de éxito. Un paciente que planea usar un método normalmente letal en una situación difícil de descubrir y de rescatar tiene un riesgo de muerte mayor que quien utiliza un método relativamente inocuo y que planea su muerte en circunstancias que, a veces, prácticamente garantizan que le descubrirán y rescatarán a tiempo. Por ejemplo, los pacientes que piensan en colgarse en bosques poco frecuentados tienen un riesgo mayor que los que piensan en una sobredosis de pastillas para dormir de venta sin receta, tumbados en su cama y con su pareja. Sin embargo, habría que preguntar al paciente qué esperaba del método elegido, ya que algunos pueden infraestimar o sobreestimar la letalidad. Por ejemplo, muchas personas creen que la fluoxetina es tan letal como un antidepresivo tricíclico y, al contrario, otras pueden no ser conscientes de la alta mortalidad que conlleva la ingestión de paracetamol.

No es sencillo utilizar estos factores de riesgo para calibrar el riesgo de un intento de suicidio o de un suicidio consumado. Aunque se pueden establecer algunos criterios razonablemente ciertos cuando los pacientes están en los «extremos» del riesgo, existe una enorme área gris en la que, por desgracia, quedan incluidos la mayoría de los pacientes con ideación suicida. Sin embargo, para no desesperarse a la hora de estimar los riesgos, hay que valorar dos ejemplos «extremos». En primer lugar, pensemos en un varón de 68 años de edad, de raza blanca y religión protestante, que es referido por el médico internista después de que le dijera que estaba pensando en suicidarse. El estudio de los antecedentes reveló que el paciente no tenía hijos ni amigos cercanos y que su mujer había fallecido hacía ocho meses y, como consecuencia, había tenido una depresión, había perdido peso, sueño, vitalidad y cualquier capacidad de disfrutar de las cosas; cuatro meses antes de visitar a su médico se había tomado una sobredosis de codeína. Entre sus antecedentes destacaba un cáncer de pulmón, actualmente en remisión con quimioterapia continuada. Durante la entrevista, el paciente refirió que había perdido toda esperanza de que las cosas mejorasen y que en realidad se sentía algo mejor desde que había decidido suicidarse y había formalizado su testamento; había comprado una pistola y pensaba conducir hasta un lugar desierto, para después dispararse en la cabeza. Claramente, este tipo de paciente es de muy alto riesgo y debe ser hospitalizado inmediatamente.

En el otro extremo de riesgo nos encontramos a una mujer de 25 años de edad, de raza negra, casada y católica practicante, que vivía

con su marido e hijos, y que había acudido a la consulta ante la insistencia de sus amigos. La historia reveló que en los últimos tres meses se había deprimido con una cierta pérdida de sueño, dificultad de concentración, cansancio y un sentimiento global de que la vida ya no era tan agradable como antes, a pesar de que no había sufrido ninguna pérdida recientemente y de que su estado de salud era, por lo demás, bueno. Aunque nunca había pensado en el suicidio, y nunca lo había intentado, se encontró a veces pensando sobre el suicidio desde que empezó la depresión, y se lo había comentado a sus mejores amigos, quienes la animaron rápidamente a buscar ayuda. Durante la entrevista, la paciente, aunque deprimida, todavía tenía la esperanza de que las cosas podrían mejorar; cuando se le preguntó si realmente había pensado en cómo matarse, confesó que se había imaginado tomando algunas pastillas para dormir de venta sin receta, tumbándose a continuación al lado de su marido dormido y esperando a que las pastillas hicieran efecto. En este caso, el riesgo de suicidio completado es bajo y resulta razonable tratar a esta paciente de forma ambulatoria.

Ciertamente, la mayoría de los casos no coinciden con estos extremos y, con respecto a la inmensa mayoría, que se encuentra en la zona gris de evaluación de riesgo, estimar el riesgo es difícil y provoca ansiedad. Frente a este problema clínico de difícil solución, muchos médicos quisieran aplicar un algoritmo o un programa informático que les ayudara a estimar el riesgo. Por desgracia, y a pesar de que a veces se dice lo contrario, ninguno de estos métodos es fiable y, por tanto, hay que confiar en el criterio clínico, por muy inadecuado que pueda ser.

Es comprensible que los médicos también confíen en que los análisis de laboratorio les ayuden y, aunque ciertamente ahora no existe ninguna prueba preparada para uso clínico, se espera que haya un estudio fiable en el futuro. Existen datos que apoyan la existencia de un trastorno importante de la función serotoninérgica entre quienes cometen suicidio. En estos sujetos, las concentraciones de 5-HIAA, un metabolito de la serotonina, están disminuidas en el LCR, mientras que el número de receptores 5-HT_{2A} en las plaquetas, que sirve como modelo para el estudio neuronal, está aumentado. Aunque no es práctico obtener una muestra de LCR con el fin de estimar el riesgo de suicidio, la obtención de plaquetas es algo rutinario y sí puede pensarse que medir su densidad de receptores 5-HT_{2A} sea otro método útil para estimar el riesgo de suicidio.

TRATAMIENTO

Si se estima que el riesgo de suicidio es relativamente bajo, puede procederse al tratamiento ambulatorio. La prescripción de cualquier fármaco potencialmente letal debe restringirse a las cantidades no letales y el médico debe vigilar cualquier signo de que el paciente esté almacenando las pastillas. En este sentido, si está indicada la administración de un antidepresivo, se debe pensar en uno de baja letalidad en caso de sobredosis, por ejemplo en un ISRS. Las armas de fuego deben eliminarse o entregarse a otras personas para mantener la seguridad, se programarán sesiones ambulatorias frecuentes con el paciente y se le darán instrucciones para que llame si piensa que no puede controlarse. Si el riesgo es alto, el paciente deberá ser ingresado, preferiblemente en una unidad cerrada; puede requerirse, incluso, el internamiento involuntario. Se buscará minuciosamente en el entorno de los pacientes cualquier signo de destrucción, como piladoras, cuchillos, cuerdas, etc. Se necesita una observación directa frecuente y, en algunos casos, incluso, continuada. También se tomarán medidas para evitar el almacenamiento de pastillas: hasta la enfermera más experimentada puede no detectar el almacenamiento en las mejillas, si el paciente es listo y posee la determinación suficiente. En esta situación, es preferible administrar concentrados o suspensiones líquidas y no comprimidos.

Por último, los problemas psiquiátricos y médicos concomitantes deben recibir un tratamiento intensivo y, a este respecto, vale la pena

mencionar que el litio, en los pacientes que padecen trastorno bipolar, reduce en gran medida el riesgo de intento de suicidio a largo plazo y que la clozapina reduce dicho riesgo entre los casos de esquizofrenia.

BIBLIOGRAFÍA

- Appleby L. Suicide in psychiatric patients: risk and prevention. *The British Journal of Psychiatry* 1992;161:749-758.
- BarracloUGH B, Bunch J, Nelson B, et al. A hundred cases of suicide: clinical aspects. *The British Journal of Psychiatry* 1974;125:355-373.
- Borg SE, Stahl M. Predication of suicide; a prospective study of suicides and controls among psychiatric patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1982;65:221-232.
- Cheng AT. Mental illness and suicide. A case-control study in east Taiwan. *Archives of General Psychiatry* 1995;52:594-603.
- Henriksson MM, Aro HM, Marttunen MJ, et al. Mental disorders and comorbidity in suicide. *The American Journal of Psychiatry* 1993;150:935-940.
- Meltzer HY, Alphas L, Green AI, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 2003;60:82-91.
- Michel K. Suicide risk factors: a comparison of suicide attempters with suicide completers. *The British Journal of Psychiatry* 1987;150:78-82.
- Murphy GE. Clinical identification of suicidal risk. *Archives of General Psychiatry* 1972;27:356-359.
- Nierenberg AA, Gray SM, Grandin LD. Mood disorders and suicide. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2001;62(Suppl 25):27-30.
- Nordstrom P, Samuelsson M, Asberg M. Survival analysis of suicide risk after attempted suicide. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1995;91:336-340.
- Pandey GN. Altered serotonin function in suicide. Evidence from platelet and neuroendocrine studies. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1997;836:182-200.
- Roy A. Risk factors for suicide in psychiatric patients. *Archives of General Psychiatry* 1982;39:1089-1095.
- Tondo L, Baldassarini RJ. Reduced suicide risk during lithium maintenance treatment. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2000;61(Suppl 9):97-104.

Es posible que los pacientes con un déficit cognitivo significativo, como sucede durante el delirium, en la demencia o en el retraso mental, no entiendan su situación actual y no puedan autocontrolarse, siendo propensos al nerviosismo o a la agresión. Los pacientes con delirium, en especial los que tienen un delirium agitado, pueden, en su confusión, malinterpretar los esfuerzos del personal de enfermería como algo peligroso y utilizar la agresión como un mecanismo de defensa. Asimismo, los pacientes demenciados pueden malinterpretar desastrosamente los esfuerzos de los demás y volverse irritables e irascibles cuando, a causa de su demencia, no pueden adaptarse a situaciones tales como encontrarse cosas en casa o en una tienda, que solían constituir una rutina. Los pacientes con retraso mental pueden luchar con sus cuidadores cuando les nieguen el alimento o las distracciones que desean, con una fuerza acorde a su edad física.

El cambio de personalidad, especialmente del tipo que afecta al lóbulo frontal, se caracteriza por la «desinhibición», en la cual, al desaparecer el autocontrol, los pacientes hacen lo que les place y cogen lo que desean, y se vuelven agresivos con aquellos que se ponen en su camino.

Algunas intoxicaciones se asocian a violencia. El «bebedor medio» es un hallazgo frecuente en la sala de urgencias y los pacientes intoxicados con fenciclidina pueden irrumpir impredeciblemente con una violencia desmedida. La intoxicación por estimulantes, por ejemplo con cocaína, puede causar ideas delirantes de persecución que, a su vez, induce ataques contra los supuestos perseguidores.

La abstinencia de algunas sustancias, principalmente heroína y cocaína, se asocia a una ansiedad tan importante, que los pacientes pueden matar para conseguir su siguiente dosis.

El trastorno explosivo intermitente se manifiesta por paroxismos de un enfado explosivo y destructor que pueden aparecer espontáneamente o en respuesta a provocaciones triviales.

Por último, la violencia se puede asociar a crisis parciales complejas. La mayoría del tiempo, esta violencia sólo se ve después de la crisis y sólo cuando el personal intenta dominar al paciente confuso. Muy raramente, la violencia directa espontánea aparece durante la propia crisis: durante muchos años se dudó de la existencia de tales episodios, pero hay informes de casos bien documentados de violencia ictal con vídeo-EEG.

Los antecedentes de comportamiento violento pueden ser útiles, especialmente si la situación actual refleja alguna del pasado en la que el paciente se comportó de modo violento. Otra variable histórica que se debe tener en cuenta es si el paciente ha sido alguna vez cruel con los animales: por motivos que aún se desconocen, los pacientes que han torturado gatos o perros cuando eran niños son especialmente propensos a comportarse con violencia cuando llegan a adultos.

Por último, y más importante, hay que ocuparse del estado mental del paciente en el momento presente. La hostilidad, irritabilidad y el nerviosismo progresivo son advertencias importantes de la tormenta, y la probabilidad de violencia es muy alta cuando estos pacientes encuentran un objetivo y tienen un arma a mano, tanto si es un cuchillo como una pistola, un fragmento de un mueble o, simplemente, los puños cerrados. De hecho, la intervención debe ser rápida cuando una enfermera con experiencia informa de que un paciente está a punto de descontrolarse.

Para aplicar estos factores de riesgo puede no hacer falta contar con el criterio clínico. Algunos casos están claros: por ejemplo, un varón joven con esquizofrenia paranoide que se hubiera atrinchado en una esquina y que amenazara, cada vez más enfadado, con matar a cualquiera que se acerque, es alguien que requiere una intervención inmediata. Sin embargo, en la mayoría de los casos, el cuadro no es tan evidente; por ejemplo, muchos «borrachos medios» se calmarán sencillamente si se les deja solos, quizá en una habitación para él mismo.

TRATAMIENTO

Cuando la violencia parece inminente, se pueden plantear varias intervenciones, como hablar con el paciente, los medicamentos o la contención mecánica (con o sin correas).

Lo primero es intentar un abordaje verbal, a menos que el paciente ya haya «explotado» o que se encuentre «al límite», y siempre que, desde luego, el paciente todavía sea capaz de participar en una conversación: la psicosis, los defectos cognitivos y algunas intoxicaciones pueden hacer que cualquier intento de intervención verbal sea fútil. En caso de los sujetos que todavía conservan más o menos el control, la entrevista con un médico que se muestre tranquilo en su voz, en su actitud y en su postura, y que pueda hablar con el paciente sin ansiedad, autoritarismo o altivez, puede conseguir unos beneficios espectaculares. La ubicación de este tipo de entrevista varía con la situación del paciente. Aquellos que aparentan conservar un control relativamente bueno pueden acudir a la consulta, con la puerta cerrada, mientras que la puerta debe quedarse abierta con los pacientes que están más cerca de «perderse», y se pensará en disponer de personal de seguridad en la entrada, pero sin que sea visto. Independientemente de si la puerta está cerrada o abierta, la zona de entrevista debe estar libre de armas potenciales, como tijeras, y el médico debe quitarse la corbata, el collar o los pendientes; además, es preferible que tanto el médico como el paciente estén sentados y que ambos tengan acceso libre a la puerta. Si no hay una consulta disponible y se hace necesario hablar con el paciente en un lugar público, se intentará siempre que la entrevista se celebre en el lugar más apartado posible, lejos de la vista de los demás, para evitar poner al paciente en una situación en la que sea necesaria la violencia para «salvar la cara».

Los medicamentos útiles para enfrentarse a la violencia son los antipsicóticos y las benzodiazepinas, como se describe en el capítulo que aborda el tratamiento farmacológico rápido del nerviosismo.

El aislamiento, con o sin contención mecánica, puede ser necesario cuando los pacientes han perdido el control. En algunos casos el aislamiento es eficaz por sí solo, con la disminución consiguiente de los estímulos; en otros casos, se necesitan además las correas. No hay que avergonzarse de su uso; a pesar de la moda actual de no utilizarlas, pueden salvar vidas, especialmente en caso de manía, psicosis o delirium.

Si el paciente no está hospitalizado aún, se hará en este momento, a menos que se espere que la causa subyacente de la violencia, por ejemplo una intoxicación etílica, se vaya a resolver en menos de un día; en tales casos se puede administrar el tratamiento en la sala de urgencias.

Una vez que haya pasado la amenaza de la violencia inminente, es fundamental garantizar que el trastorno subyacente se trate con rapidez, según se describe en los capítulos respectivos. Además de cualquier tratamiento disponible específico para su trastorno, también se prestará atención a cada uno de los distintos medicamentos capaces de reducir la violencia impulsiva, a menudo en varias categorías diagnósticas. Valproato, litio y carbamazepina son eficaces y se pueden usar igual que en el tratamiento de la manía. Propranolol, a menudo en dosis altas (si se tolera, hasta 240 a 640 mg al día), o nadolol (120 mg/día) reducen eficazmente la violencia de la esquizofrenia y de la demencia, y risperidona en dosis bajas (p. ej., 0,5 a 2 mg al día) también puede reducir la agresión asociada a la demencia.

Por último, si se sabe quién es la presunta víctima, existe en Estados Unidos la obligación legal para el médico de informar a la persona, a la policía en cuya jurisdicción resida el paciente y a la policía en cuya jurisdicción viva la presunta víctima.

BIBLIOGRAFÍA

Elliott FA. Violence. The neurologic contribution: an overview. *Archives of Neurology* 1992;49:595-603.

- Fava M. Psychopharmacologic treatment of pathologic aggression. *The Psychiatric Clinics of North America* 1997;20:427-451.
- Felthous AR, Kellert SR. Childhood cruelty to animals and later aggression against people: a review. *The American Journal of Psychiatry* 1987;144:710-717.
- Lee R, Coccaro E. The neuropsychopharmacology of criminality and aggression. *Canadian Journal of Psychiatry* 2001;46:35-44.
- Lindenmayer JP, Kotsaftis A. Use of sodium valproate in violent and aggressive behaviors: a critical review. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2000;61:123-128.
- Meltzer JE. Underlying mechanisms of psychosis and aggression in patients with Alzheimer's disease. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2001;62(Suppl 21):23-25.
- Ratey JJ, Sorgi P, O'Driscoll GA, et al. Nadolol to treat aggression and psychiatric symptomatology in chronic psychiatric inpatients: a double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1992;53:41-46.
- Sheard MH. Lithium in the treatment of aggression. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1975;160:108-118.

DELIRIUM, DEMENCIA Y OTROS SÍNDROMES SECUNDARIOS**155 Delirium
(DSM-IV-TR #293.0)**

El delirium es un síndrome que tiene muchas causas y que se caracteriza por confusión y pérdida de memoria a corto plazo. Este síndrome se denomina con varios sinónimos que tienden a resaltar los diferentes aspectos del cuadro clínico: encefalopatía, síndrome cerebral orgánico agudo, estado confusional agudo y, menos usado, psicosis tóxica aguda.

En la mayoría de los casos, el delirium se presenta como un continuo entre el estado de alerta y el estupor. Las enfermedades que causan delirium lo hacen comprometiendo, globalmente, la funcionalidad cerebral, y cuando la enfermedad es suficientemente intensa y el compromiso es suficientemente grande, aparecen estupor y, finalmente, coma.

Como sería de esperar, la prevalencia del delirium es la más alta entre aquellos que tienen más probabilidades de padecer una o más enfermedades capaces de causar un compromiso global de la función cerebral de este tipo. Por tanto, la prevalencia entre los pacientes que acuden a una sala de medicina y cirugía varía entre el 10 y el 30%, pero en los pacientes ancianos ingresados aumenta hasta el 40%.

INICIO

El delirium puede presentarse a cualquier edad, pero tiende a ser más frecuente entre la tercera edad y en los sujetos más jóvenes. El inicio suele ser relativamente agudo, pero en algunos casos puede verse un inicio subagudo que dura días o semanas.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El sello distintivo del delirium es la confusión o, como también se la conoce, el enturbiamiento sensorial. Los pacientes aparecen aturridos y confusos con su entorno, tienen dificultades para percibir correctamente aquello que les rodea y puede ser difícil llamar y mantener su atención, ya que tienden a desviarse. La memoria a corto plazo es mala y se suele retener brevemente lo que sucedió sólo minutos antes; la desorientación sobre el momento y el lugar es una característica que acompaña frecuentemente.

Puede haber ideas delirantes e ilusiones o alucinaciones: las grietas del techo parecen estar vivas y se mueven, el timbre del teléfono es una alarma de incendios. Las alucinaciones tienden a ser visuales: la familia se reúne en torno a la cama, los animales escarban bajo las sábanas, un ángel ronda fuera de la ventana. También pueden oír sonidos o susurros amortiguados: una voz puede anunciar la muerte del paciente o su ejecución inminente. Las ideas delirantes pueden ser de tipo persecutorio y raramente son sistematizadas: la jeringuilla está llena de veneno, el hospital es una prisión elaborada, el médico sólo desea experimentar con el paciente, etc.

El habla puede ser circunstancial, tangencial o incoherente. Aunque no siempre, la carfología es un signo clásico, el paciente intenta reiteradamente y sin ton ni son coger las sábanas o las ropas de la cama. Puede haber inversión del sueño.

Cuando se realiza un estudio formal del estado mental, además de la confusión se encuentra un cierto grado de desorientación en tiempo o espacio, así como la incapacidad de recordar las tres palabras después de 5 minutos y un descenso de la capacidad de concentración, medida por el estudio de la retención numérica.

El comportamiento global del paciente con delirium puede tender tanto al nerviosismo como a la quietud. Los pacientes con un delirium sobreactivo o «ruidoso» no son capaces de quedarse en la cama; pueden subirse por los barrotes de la cama, sacarse las vías intravenosas e intentar escapar por la ventana. Quienes tienen ideas delirantes de persecución pueden rechazar cualquier cuidado e, incluso, llegar a atacar a los que intentan atenderles. Las alucinaciones aterradoras dejan en ocasiones al paciente aterrado y gritando de miedo.

Por otro lado, los pacientes con un delirium «tranquilo» o poco activo no llaman la atención clínica. Pueden tumbarse apáticos y resignados, y hacen cualquier cosa que se les diga. Sin embargo, no perciben qué es lo que pasa alrededor o por qué están ahí.

Habitualmente, aunque no siempre, los síntomas de delirium tienden a fluctuar en el tiempo. Es frecuente ver un «ocaso» cuando empeora la confusión del paciente al llegar la noche. En algunos casos, especialmente por la mañana, se observa un «intervalo lúcido» durante el cual aparentan estar despejados y alerta. Estos intervalos de lucidez matutina pueden inducir un diagnóstico erróneo cuando los médicos hacen su ronda de la mañana.

Cuando se recuperan del delirium, los pacientes tienen, como mucho, un recuerdo parcial de la experiencia.

CURSO CLÍNICO

La evolución del delirium está determinada por la evolución de la enfermedad subyacente y por la eficacia de cualquier tratamiento que se haya administrado para esa enfermedad. En algunos casos, la recuperación es rápida y completa, como sucede, por ejemplo, en el delirium de la hipoglucemia, que se corrige rápidamente con una infusión de glucosa. En otros casos, el delirium remite para dejar al paciente con una demencia. Por ejemplo, un gran infarto cerebral isquémico con un edema circundante prominente puede provocar un delirium que remite después, a medida que se resuelve el edema, sólo para dejar al paciente con una demencia relacionada con la pérdida del tejido cerebral.

En algunas enfermedades se encuentran pacientes que padecen una demencia crónica con episodios de delirium «superpuestos». La esclerosis múltiple es un ejemplo. En este caso, una gran cantidad de

plaquetas antiguas maduras es capaz de dejar al paciente demenciado; sin embargo, a medida que aparecen nuevas áreas de inflamación puede mostrarse el delirium, que se resuelve a medida que remite la inflamación.

COMPLICACIONES

Con un delirium «tranquilo», los pacientes pueden que no lleguen a tener ninguna complicación. Por el contrario, aquellos que padecen un delirium nervioso, «ruidoso», por lo general no desean colaborar en su tratamiento; se pueden negar a tomar los medicamentos, extubarse prematuramente o caerse y lesionarse a sí mismos intentando huir.

ETIOLOGÍA

Como se ha comentado anteriormente, el delirium procede de un trastorno global de la funcionalidad cerebral que puede derivar de una causa «global» verdadera, por ejemplo, cuando la hipoglucemia priva a cada neurona de su aporte de glucosa necesario. Por otro lado, a veces, una lesión localizada puede ejercer efectos «a distancia», con lo que se provoca el compromiso global. Un ejemplo sería una lesión de masa que provoca una hernia, o quizá una lesión estratégicamente situada en una estructura que, a su vez, tiene conexiones «globales», por ejemplo, un infarto del tálamo. En la tabla 155-1 se mencionan las principales causas de delirium; casi todas ellas se comentan con más detalle en sus capítulos respectivos.

Cuando, después de obtener una historia y una exploración física minuciosas, el origen del delirium no sea evidente, se deben «eliminar» algunas otras causas más frecuentes con las pruebas siguientes: RSC, sodio, potasio, calcio, glucosa, NUS, creatinina, bilirrubina, amoníaco y enzimas hepáticas. También se solicitará un despistaje de drogas ilícitas en orina en casos seleccionados. Si tampoco aclaran nada, o si se sospecha una lesión de masa, se debe solicitar una TC o, preferiblemente, una RM de la cabeza. En general, no se necesita un EEG, a menos que se sospeche un estado epiléptico parcial complejo. La gasometría arterial se solicitará siempre que se sospeche una insuficiencia respiratoria.

Cualquier delirium puede tener varias causas. Los ejemplos más frecuentes son el delirium alcohólico, con una combinación de delirium tremens y encefalopatía de Wernicke, y el delirium «postoperatorio». Esta última entidad se observa en una minoría importante de pacientes en el postoperatorio y, en general, está relacionada con varios factores, como los medicamentos (en particular, los que tienen un efecto anticolinérgico), los trastornos metabólicos, la hipoxia, el descenso de la perfusión cerebral por isquemia miocárdica y varios procesos infecciosos. Además, algunos fenómenos, aunque inocuos en los sujetos sanos y jóvenes, pueden producir delirium en la tercera edad o en personas que tienen otras enfermedades; por ejemplo, el dextrometorfano, ingerido con impunidad por los adultos, puede provocar una confusión considerable en los ancianos. Se debe sospechar cuando existe una correlación temporal entre el inicio de la administración o el incremento de la dosis de un fármaco y la aparición del delirium.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La demencia se distingue del delirium por la ausencia de confusión.

En el clímax de un episodio de manía (p. ej., en una manía de tipo III), los pacientes pueden estar confusos y desorientados, aunque estos síntomas constituyen un componente natural de la manía y no indican un síndrome independiente. Igual puede decirse de los pacientes que tienen una esquizofrenia catatónica con estupor, o cuando existe una esquizofrenia indiferenciada en medio de una exacerbación intensa.

■ **TABLA 155-1.** Causas de delirium

Intoxicación por sustancias

Cannabis
Fenciclidina
Inhalantes
Estimulantes (incluida la cocaína)
Metanol

Abstinencia de sustancias

Alcohol (delirium tremens)
Sedantes-hipnóticos

Inducida por medicamentos

Anticolinérgicos
Síndrome serotoninérgico
Síndrome maligno por neurolepticos
Litio
Levodopa
Bromocriptina
Amantadina
Baclofeno
Prednisona
Digoxina
Cimetidina
Teofilina
Betabloqueantes
Isoniazida

Crisis

Crisis parciales complejas
Crisis de pequeño mal
Estado postictal (después de crisis parciales complejas o de gran mal)

Enfermedades heredo degenerativas

Demencia difusa con cuerpos de Lewy
Enfermedad de Alzheimer (terminal)

Problemas vasculares

Demencia multiinfarto
Infartos extensos o de localización estratégica (p. ej., talámica)
Demencia lacunar
Enfermedad de Binswanger
Poliarteritis nodosa
Arteritis craneal
Angitis granulomatosa
Encefalopatía hipertensiva
Síndrome de Behçet

Trastornos de mecanismo inmune

Encefalitis límbica
Lupus eritematoso sistémico
Encefalopatía de Hashimoto

Lesiones cerebrales

Envenenamiento por monóxido de carbono
Hematoma subdural
Encefalopatía diferida por radiación
Encefalopatía diferida postanóxica

Lesiones de masa e hidrocefalia

Tumor cerebral
Absceso cerebral
Hidrocefalia aguda

Problemas endocrinológicos

Síndrome de Cushing
Insuficiencia adrenocortical
Hipertiroidismo («tormenta tiroidea»)

Envenenamiento por metales pesados

Plomo
Talio
Arsénico

Defecto de vitaminas

Encefalopatía de Wernicke (tiamina)
Pelagra (niacina)

Enfermedades infecciosas que afectan directamente al sistema nervioso central

Neurosífilis
Tuberculosis
Encefalitis subaguda por sarampión
Mononucleosis infecciosa
Parotiditis
Meningoencefalitis vírica aguda
Zóster
Encefalitis por herpes simple
VIH
Encefalopatía por citomegalovirus
Micosis
Toxoplasmosis

Problemas metabólicos

Deshidratación
Hiperglucemia
Hipoglucemia
Hipernatremia
Hiponatremia
Hipopotasemia
Hiper magnesemia
Hipomagnesemia
Hiper calcemia
Hipocalcemia
Uremia
Síndrome de diálisis desequilibrada
Encefalopatía hepática
Porfiria hepática
Insuficiencia respiratoria

Otras

Fiebre alta
Hipotensión importante (p. ej., como en el shock o cuando hay un descenso importante del gasto cardíaco debido a una insuficiencia cardíaca congestiva, a un infarto o a una arritmia)
Anemia importante
Procesos infecciosos que no afectan directamente al sistema nervioso central (p. ej., sepsis, neumonía o, en la tercera edad, incluso infecciones triviales, como la infección de vías urinarias)
Coagulación intravascular diseminada
Púrpura trombótica trombocitopénica
Corea de Sydenham
Corea del embarazo

TRATAMIENTO

Junto al tratamiento sintomático que se debe buscar siempre, como se expone a continuación, es esencial descubrir la causa del delirium y tratarla.

Se hará todo lo posible para que los pacientes se mantengan en contacto con el entorno. Se dejarán a la vista relojes y calendarios, al igual que fotos familiares. No hay que exagerar la importancia que tiene la existencia de una ventana en la habitación. Por la noche, la habitación estará tranquila y con los barrotes de la cama subidos; se dejará a mano el timbre y habrá una luz encendida. En algunos casos puede ser útil que los cuidadores o los familiares efectúen rondas programadas (suponiendo que no haya un conflicto importante dentro de la familia). Se esperará a que se haga de día para realizar los procedimientos de enfermería que se puedan retrasar.

En el caso de pacientes con un delirium «tranquilo», puede ser suficiente con aplicar las medidas sintomáticas siguientes, aunque, a menudo, es necesario aplicar otras medidas en el paciente nervioso y «ruidoso». Los antipsicóticos constituyen el pilar del tratamiento farmacológico del delirium, aunque cabe mencionar que sólo existe un estudio doble ciego sobre su uso en este caso; en ese estudio, efectuado con pacientes hospitalizados con SIDA, tanto el haloperidol como la clorpromazina fueron más eficaces que el placebo. Entre ambos fármacos, la clorpromazina no es de uso frecuente, mientras que el haloperidol se ha convertido en un estándar, que se administra en una dosis que oscila entre los 0,5 y los 5 mg intramuscular, o entre 1 y 10 mg vía oral, repitiéndose la administración cada hora si es por vía intramuscular o cada dos horas si es por vía oral, y cuyas dosis sucesivas se ajustarán según la respuesta. El tratamiento continúa hasta que el paciente sea manejable y esté fuera de peligro, hasta que aparezcan efectos secundarios limitantes o hasta que se alcance la dosis máxima de 50 mg. Una vez que el tratamiento agudo ha sido eficaz, la medicación puede continuar con dosis diarias regulares equivalentes a las tres cuartas partes de la dosis total necesaria durante el tratamiento agudo, ajustándose según necesidades si aparecen síntomas sobreañadidos significativos. Cuando se haya resuelto la causa subyacente del delirium, la dosis del fármaco antipsicótico puede ir disminuyen-

do paulatinamente en dos o tres días y, después, interrumpirse. En el tratamiento del delirium también se usan antipsicóticos de segunda generación, como risperidona, olanzapina, quetiapina y ziprasidona, y han tenido éxito en algunos casos. Si se usa risperidona, la relación entre su dosis oral y la dosis oral de haloperidol es, más o menos, de 1:4.

Lorazepam y otras benzodiazepinas no tienen cabida en el tratamiento del delirium, con la importante excepción de la abstinencia al alcohol o a sedantes-hipnóticos. No obstante, pueden usarse dosis bajas de lorazepam (p. ej., 0,5-1,0 mg) por la noche para favorecer el sueño.

A veces son necesarias las visitas de enfermería programadas; además, algunos casos requieren el uso de correas, blandas o de cuero, y no se dudará en solicitarlas cuando el comportamiento delirante del paciente sea peligroso.

BIBLIOGRAFÍA

- Breitbart W, Marotta R, Platt MM, et al. A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *The American Journal of Psychiatry* 1996;153:231-237.
- Lipowski ZJ. Transient cognitive disorders (delirium, acute confusional states) in the elderly. *The American Journal of Psychiatry* 1983;140: 1426-1436.
- Lipowski ZJ. Delirium (acute confusional state). *The Journal of American Medical Association* 1987;258:1789-1792.
- Lipowski ZJ. Delirium in the elderly patient. *The New England Journal of Medicine* 1989;320:578-582.
- Meagher DJ, O'Hanlon D, O'Mahony E, et al. Relationship between symptoms and motoric subtype of delirium. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2000;12:51-56.
- Roche V. Southwestern Internal Medicine Conference. Etiology and management of delirium. *The American Journal of the Medical Sciences* 2003;325:20-30.
- Trzepacz PT. The neuropathogenesis of delirium: a need to focus our research. *Psychosomatics* 1994;35:374-391.
- Winawer N. Postoperative delirium. *The Medical Clinics of North America* 2001;85:1229-1239.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La pérdida de la memoria a corto plazo se puede manifestar de varias formas. Los pacientes olvidan dónde dejaron las llaves y descuidan el apagar el gas o el cerrar las puertas por la noche. Las deficiencias de la memoria a largo plazo, que siempre son menos importantes que las pérdidas de memoria a corto plazo, pueden ser evidentes cuando los pacientes no pueden encontrar el camino de vuelta a casa u olvidan dónde viven sus hijos mayores. La memoria a corto plazo se estudia formalmente pidiendo a los pacientes que recuerden tres objetos no relacionados después de 5 minutos; la memoria a largo plazo se evalúa solicitándoles que nombren a los cuatro últimos presidentes o que recuerden hechos significativos de su propia historia personal lejana, como cuando fueron a la escuela o cuando fallecieron sus padres.

La deficiencia del pensamiento abstracto se hace evidente cuando el paciente se enfrenta a una tarea o a una situación nueva y compleja. Por ejemplo, un contable jubilado puede no calcular y completar debidamente un nuevo formulario de impuestos, o un antiguo campeón de ajedrez es ganado una y otra vez por jugadores de menor experiencia. El pensamiento abstracto puede estudiarse formalmente si se pide al paciente que encuentre similitudes entre manzanas y naranjas o entre lápices y máquinas de escribir. También se les puede pedir que expliquen el significado que para ellos tienen algunos refranes antiguos. Un paciente con demencia no es capaz de encontrar la similitud entre el lápiz y la máquina de escribir y da una respuesta «concreta» al refrán. Por ejemplo, si se le pregunta qué significa «no llores sobre la leche vertida», el paciente con demencia puede contestar «bueno, ya está vertida».

La pérdida de la capacidad de cálculo se hace evidente cuando el paciente recoge el cambio o cuando no puede cuadrar un talonario de cheques. El estudio formal se consigue pidiéndole que realice una suma y una resta sencillas y, si tiene éxito, que intente restar de 7 en 7 desde 100 hacia atrás.

La pérdida del buen juicio es lo que primero obliga al sujeto a buscar atención médica. El paciente pierde la sutileza y las situaciones sociales complejas se abordan con una crudeza des acostumbrada. Un hombre de Estado puede decirle palabrotas a un colega en lugar de utilizar un lenguaje más «diplomático»; un jubilado puede hacerle proposiciones a una adolescente. Se pierden la educación y la compostura social, o se come desafortunadamente, por ejemplo, o se permiten chistes verdes y se sueltan carcajadas demasiado escandalosas en las fiestas. Es frecuente el descuido en el aseo, en la vestimenta y en la higiene. Se descuida el afeitado, el maquillaje es caprichoso y se dejan migas de comida en la pechera.

Además del declive del raciocinio, a menudo se ve un «cambio de personalidad». En algunos casos, los rasgos de personalidad inadaptable se hacen más evidentes, el paciente concienzudo puede llegar a ser muy rígido y cruelmente crítico; un paciente circunspecto puede volverse desconfiado y en guardia. En otros casos, la personalidad puede cambiar por completo, el paciente mojigato es ahora insinuante y seductor; un paciente despreocupado puede volverse irritable y exigente.

En cuanto a las deficiencias en la capacidad de abstracción o de cálculo, pueden aparecer primero en lo que se conoce como «reacción catastrófica», que se ve cuando los pacientes, al enfrentarse a una tarea que siempre habían podido realizar, se dan cuenta de que esa labor queda ahora fuera de su alcance. Un ejemplo típico sería el de una cajera de unos grandes almacenes cuando, completamente incapaz de gestionar las transacciones financieras, se pone muy nerviosa. Estas reacciones catastróficas reflejan la conciencia impuesta que tiene el paciente de sus propias deficiencias.

Es frecuente la aparición de alucinaciones y de ideas delirantes. Las alucinaciones pueden ser visuales o, con menor frecuencia, auditivas. Pueden ver a sus familiares fallecidos, o quizá animales o escenas más complejas. Pueden oír música y voces, o, a veces, sólo crujidos,

pisadas o sirenas. Una idea delirante frecuente consiste en creer que alguien le ha robado; lo normal es que el paciente haya dejado algo por ahí y luego no sea capaz de encontrarlo, acusando a los demás de haberlo robado. Otra idea delirante frecuente consiste en los celos, por los cuales se acusa al cónyuge de tener una aventura. Por último, existe el «síndrome del huésped fantasma», en el cual el paciente cree que hay alguien escondido en algún sitio, quizá en el ático o en el sótano.

También pueden aparecer o no otros signos y síntomas, como la apraxia, la agnosia y la afasia, dependiendo de la causa subyacente de la demencia.

CURSO CLÍNICO

La evolución depende de la causa subyacente y puede ser estática o progresiva. Por ejemplo, la demencia traumática que aparece después de un traumatismo craneal tiende a ser «estática», manteniéndose los síntomas a lo largo de años. Por el contrario, en la enfermedad de Alzheimer se presenta una demencia despiadadamente progresiva.

Aunque, por la evolución natural de los acontecimientos casi todas las demencias sean crónicas, el tratamiento puede conseguir una remisión en algunos casos, como sucede con el tratamiento del hipotiroidismo o de la hipovitaminosis B₁₂. Por el contrario, la remisión completa es imposible en los casos en los que existe un daño estructural, como por ejemplo, en un infarto.

Independientemente de si la evolución es estática o progresiva, los pacientes con demencia son propensos a desarrollar delirium cuando hay enfermedades asociadas. Las infecciones de vías urinarias, las crisis de bronquitis y la deshidratación leve aumentan ahora el delirium, cuando antes habrían sido superadas sin complicaciones. Por tanto, la evolución de la demencia puede verse salpicada por un delirium recurrente.

COMPLICACIONES

Los pacientes deambulan en ocasiones lejos de casa, quizá sólo porque se han perdido, pero también puede deberse a que la calle esté llena de gente. Algunos insisten en conducir o en utilizar maquinaria peligrosa mucho tiempo después de no ser capaces de hacerlo, y aquellos que insisten en manejar sus finanzas y sus empresas acaban en bancarrota.

En los casos más avanzados, los pacientes son propensos a sufrir úlceras de decúbito, caídas y fracturas, deshidratación, etc.

ETIOLOGÍA

En el cuadro de la página 285 se mencionan algunas de las causas más importantes de demencia; entre ellas, la más frecuente es la enfermedad de Alzheimer. Otras causas son algunas clases de demencias vasculares (p. ej., la demencia multiinfarto, la demencia lacunar o la enfermedad de Binswanger), la demencia alcohólica, la enfermedad difusa con cuerpos de Lewy, la enfermedad de Parkinson avanzada, varios tumores, la hidrocefalia normotensa, el hematoma subdural y, especialmente entre los adultos más jóvenes, el SIDA. Aunque sólo el 10% o menos de todos los casos de demencia se deben a causas totalmente reversibles, se deberá buscar diligentemente su existencia, con especial atención a la enfermedad de Wilson, a la encefalopatía de Hashimoto, al lupus eritematoso sistémico, al hematoma subdural, a algunos tumores (p. ej., meningiomas o gliomas de bajo grado), a la hidrocefalia normotensa, al hiper o al hipotiroidismo y a la deficiencia de vitamina B₁₂ o de folato.

Cuando, después de obtener una historia detallada y una exploración física minuciosa, la causa no esté clara, es prudente solicitar pruebas diagnósticas de «despistaje». Entre los adultos, la inmensa mayoría de los casos se identifican con una de las siguientes: RM realizada, ANA, VSG, perfil tiroideo con determinación de TSH, B₁₂ y fo-

Causas de demencia

RELACIONADA CON SUSTANCIAS

Inhalantes
Demencia alcohólica
Intoxicación por metanol
Enfermedad de Marchiafava-Bignami

ENFERMEDADES**HEREDODEGENERATIVAS**

Enfermedad de Alzheimer
Enfermedad de Pick
Enfermedad de Parkinson
Enfermedad difusa con cuerpos de Lewy
Enfermedad de Huntington
Enfermedad de Wilson
Parálisis supranuclear progresiva
Atrofia multisistémica
Distrofia miotónica
Esclerosis lateral amiotrófica
Xantomatosis cerebrotendinosa
Adrenoleucodistrofia
Leucodistrofia metacromática
Enfermedad de Hallervorden-Spatz

PROBLEMAS VASCULARES

Demencia multiinfarto
Demencia lacunar
Enfermedad de Binswanger
Poliarteritis nodosa
Arteritis craneal
Angitis granulomatosa
Encefalopatía hipertensiva
CADASIL
Angiopatía amiloide cerebral
Granulomatosis de Wegener

ENFERMEDADES DE MECANISMO INMUNE

Encefalitis límbica
Esclerosis múltiple
Encefalopatía de Hashimoto
Lupus eritematoso sistémico
Sarcoidosis

LESIONES CEREBRALES

Demencia postanóxica
Encefalopatía postanóxica diferida
Demencia traumática
Hematoma subdural
Demencia pugilística
Encefalopatía diferida por radiación

LESIONES DE MASA E HIDROCEFALIA

Tumor cerebral
Absceso cerebral
Hidrocefalia
Hidrocefalia normotensa

PROBLEMAS**ENDOCRINOLÓGICOS**

Hipertiroidismo (con apatía)
Hipotiroidismo

ENVENENAMIENTO POR METALES

Encefalopatía por plomo
Demencia por manganeso
Envenenamiento por talio
Envenenamiento por arsénico
Envenenamiento por mercurio
Demencia dialítica

DEFECTOS DE VITAMINAS

Pelagra
Defecto de vitamina B₁₂
Deficiencia de ácido fólico

INFECCIONES Y TRASTORNOS RELACIONADOS

Neurosifilis
Tuberculosis
Demencia de Lyme
Enfermedad de Whipple
Panencefalitis progresiva por rubéola
Panencefalitis esclerosante subaguda
Encefalitis letárgica
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
Demencia por SIDA
Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Encefalopatía por citomegalovirus
Micosis

Toxoplasmosis

PROBLEMAS METABÓLICOS

Hipoglucemia
Encefalopatía hipocalcémica
Degeneración hepatocerebral adquirida

teínas totales, glucosa, recuento y fórmula, VDRL, anticuerpos frente al VIH, proteína básica de mielina, bandas oligoclonales, concentración de IgG, tinción con tinta china, tinción de gram y de cultivo y antibiograma habitual; también se debe solicitar, simultáneamente, glucemia y proteinograma sérico. Si procede, se pedirán otros estudios en LCR (p. ej., PCR de tuberculosis o cultivos de hongos).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En los niños es necesario distinguir el retraso mental de la demencia por su evolución. En el retraso mental, el desarrollo cognitivo aumenta sólo hasta un punto (como máximo, hasta el sexto grado escolar) y después se «aplana», sin ningún descenso. Por el contrario, en la demencia, la capacidad cognitiva sufre un descenso definitivo. A veces, como en el síndrome de Down, la misma enfermedad puede causar tanto retraso mental como demencia.

La «mala memoria benigna de la senectud» es el término que se aplica a un grado leve de pérdida de memoria que forma parte normal del envejecimiento. Por desgracia, ante una persona que sufre una pequeña pérdida reciente de memoria no se puede decir, prospectivamente, si esta pérdida de memoria se mantendrá en un nivel leve o si evolucionará y se unirá a otras pérdidas cognitivas. Por tanto, sólo el seguimiento a largo plazo puede distinguir de forma fiable entre la mala memoria de la senectud y una demencia gradualmente progresiva.

El delirium se distingue de la demencia, principalmente, por la presencia de confusión. No obstante, a veces, algunas enfermedades pueden causar delirium y demencia. Un ejemplo frecuente es el de la demencia multiinfarto, en la cual cada nuevo infarto crea un delirium que, a su vez, desaparece gradualmente al mismo tiempo que el edema perilesional, pero dejando al paciente un «paso» más adentro de la demencia. Otro ejemplo importante lo constituye la enfermedad difusa con cuerpos de Lewy, en la cual el delirium se presenta habitualmente al comienzo de la evolución de la demencia.

La depresión, especialmente en la tercera edad, puede causar a veces una deficiencia cognitiva profunda. Este «síndrome de demencia de la depresión» (o, como también se ha denominado, «seudodemencia») se sospecha por la historia de episodios depresivos, por la presencia de signos «vegetativos» típicos (p. ej., insomnio o pérdida de peso) y por la tendencia del paciente a rendirse cuando intenta contestar a preguntas difíciles para su estado mental. En los casos dudosos puede estar justificado el «diagnóstico por la respuesta al tratamiento» ante un antidepresivo, pero también hay que tener en cuenta que las deficiencias cognitivas de cualquier anciano se pueden deber no sólo a la depresión, sino también a otro proceso, como la enfermedad de Alzheimer.

La amnesia, como sucede en el síndrome de Korsakoff, puede parecerse superficialmente a la demencia. Sin embargo, en estos casos sólo se pierde la memoria, conservándose las aptitudes de abstracción y cálculo.

TRATAMIENTO

La primera tarea consiste en llegar al diagnóstico exacto de la enfermedad causal, para después aplicar algún tratamiento específico, si existe. Junto a este tratamiento pueden implantarse medidas sintomáticas si fuera necesario.

Las demandas que se ejercen sobre los pacientes deben reducirse en la misma proporción que disminuyen sus capacidades cognitivas. Es necesario retirarles las armas y, finalmente, los pacientes tendrán que entregar las llaves del coche, las tarjetas de crédito y el talonario de cheques. Puede ser necesario un vigilante.

La rutina familiar y su entorno deben mantenerse hasta que sea posible. El traslado de la vida cotidiana en el hogar hasta un apartamento para jubilados puede resultar catastrófico para los casos que

lato (o, para aumentar la sensibilidad, concentraciones de homocisteína y de ácido metilmalónico), calcio, VIH y FTA-ABS (para el estudio de la neurosifilis no son adecuados ni el RPR ni el VDRL, ya que ambos pueden ser normales en tales casos). Si se sospecha una enfermedad de Wilson se determinarán las concentraciones de cobre y de ceruloplasmina, y si parece probable una encefalopatía de Hashimoto, se determinarán anticuerpos antitiroideos. Si este primer «despistaje» es negativo, se procederá al segundo nivel de despistaje con un EEG y con una punción lumbar, solicitándose sistemáticamente: pro-

ya no son capaces de recordar ni de familiarizarse con su nuevo entorno. Mantener las luces encendidas por la noche es una necesidad y, cuando los pacientes deambulan, hay que cerrar las puertas e incluso las ventanas.

Si es necesaria una hospitalización o el ingreso en un centro, existen algunas medidas que reducirán el riesgo de una reacción catastrófica. La habitación del paciente debe tener una ventana, un gran calendario (que marque cada día) y un gran reloj, preferiblemente digital. Se llevarán allí las fotos familiares y los elementos personales (incluso los muebles, si es posible) y se harán las disposiciones necesarias para que le hagan llegar el periódico local. Se favorecerán las visitas de los familiares y amigos.

A veces se puede evitar el ingreso en un centro utilizando cuidadores en el hogar, enfermeras visitadoras, comida para llevar y centros de día para adultos.

En caso de que exista nerviosismo o agresividad, ideas delirantes o alucinaciones, depresión e insomnio puede necesitarse el tratamiento farmacológico sintomático de la demencia.

El nerviosismo o la agresividad pueden tratarse con antipsicóticos, antiepilépticos o con trazodona. Tanto la risperidona como el haloperidol en dosis bajas (es decir, 0,5-1,5 mg) son eficaces, pero la risperidona se tolera mejor. La carbamazepina en dosis bajas (con concentraciones sanguíneas en el extremo inferior del «margen terapéutico») es útil, y existen algunos datos que indican que el valproato también puede ser eficaz. La trazodona, en dosis de 50 a 250 mg, resultó ser equivalente al haloperidol en un estudio. Es difícil elegir entre estos fármacos, ya que hay pocos estudios comparativos. Ciertamente, si coincidieran las ideas delirantes o alucinaciones, un fármaco antipsicótico sería una primera elección razonable, pero estos fármacos deben usarse con mucho cuidado en caso de enfermedad difusa con cuerpos de Lewy, por el riesgo de parkinsonismo grave inducido por fármacos antipsicóticos. Las dosis iniciales deben ser bajas y el ajuste de la dosis ha de ser gradual, especialmente en el caso de la carbamazepina y de la trazodona, dado el riesgo de hipotensión y de caídas.

Las ideas delirantes y las alucinaciones responden a la risperidona, pero en el caso de la enfermedad difusa con cuerpos de Lewy existen datos actuales que indican que también puede ser eficaz la rivastigmina, un inhibidor de la colinesterasa.

La depresión puede tratarse con un ISRS, como el citalopram; si se considera preferible un tricíclico se pensará primero en la nortriptilina.

El insomnio se puede tratar con lorazepam o con zolpidem en dosis bajas.

Algunos trastornos demenciales tienen tratamiento específico (p. ej., inhibidores de la colinesterasa en la enfermedad de Alzheimer) y se comentan en el capítulo correspondiente.

Todas las pautas farmacológicas se simplificarán tanto como sea posible, con el menor número de píldoras y de administraciones diarias.

Es esencial que los pacientes utilicen gafas, audífonos y dentaduras apropiados cuando los necesiten. Se favorecerá el uso de bastones y de andadores con cuatro patas, y se evitarán las sillas de ruedas siempre que sea posible. Una vigilancia rigurosa en medicina interna es necesaria en todos los casos, y se debe tener en cuenta qué trastornos aparentemente triviales, como las infecciones de las vías urinarias, pueden provocar un nerviosismo significativo en los ancianos con demencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Arnold SE, Kumar A. Reversible dementias. *The Medical Clinics of North America* 1993;77:215-230.
- Brodaty A, Ames D, Snowdon J, et al. A randomized, placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2003;64:134-143.
- Corey-Bloom J, Thal LJ, Galasko D, et al. Diagnosis and evaluation of dementia. *Neurology* 1995;45:211-218.
- De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, et al. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology* 1999;53:946-955.
- Gustafson L. Clinical classification of dementia conditions. *Acta Neurologica Scandinavica* 1992;85(suppl 139):16-20.
- Nythy AL, Gottfries CG, Lyby K, et al. A controlled multicenter clinical study of citalopram and placebo in elderly depressed patients with and without concomitant dementia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1992;86:138-145.
- Porsteinsson AP, Tariot PN, Erb R, et al. Placebo-controlled study of divalproex for agitation in dementia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 2001;9:58-66.
- Sultzer DL, Gray KE, Gunay I, et al. A double-blind comparison of trazodone and haloperidol for treatment of agitation in patients with dementia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 1997;5:60-69.
- Tariot PN, Erb R, Podgorski CA, et al. Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *The American Journal of Psychiatry* 1998;155:54-61.
- Vicosio BA. Dementia: when is it not Alzheimer's disease? *The American Journal of the Medical Sciences* 2002;324:84-95.

un mes antes, no podrán recordar esos hechos una vez que se establezca la amnesia retrógrada.

INICIO

El inicio puede ser agudo o gradual, dependiendo de la causa subyacente.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La mayoría de los casos de amnesia, aunque no todos, se caracterizan por una combinación de elementos anterógrados y retrógrados, siendo el elemento anterógrado el más profundo. A la hora de evaluar estos pacientes, se observa que no pueden recordar los hechos que ocurrieron después del inicio de la amnesia, ni tampoco aquellos que suceden durante la entrevista misma. Por tanto, si la amnesia comenzó hace una semana, no se recordarán los hechos transcurridos desde entonces, tampoco el nombre del médico (suponiendo que no se conocieran antes del inicio de la amnesia), ni las tres palabras que se le dieron durante el estudio de su estado mental hace cinco minutos. Sin embargo, la memoria de cada momento se mantiene y los pacientes son capaces de seguir una conversación. El aspecto retrógrado de la amnesia será evidente cuando el médico haga preguntas sobre lo que sucedió antes del inicio de la amnesia. En este caso, la dificultad que tiene el paciente para recordar hechos sucedidos antes del inicio de la amnesia sigue un «gradiente temporal», en el cual el recuerdo es peor para los hechos relativamente cercanos al inicio de la amnesia, y mejor, aunque irregular, para los hechos sucedidos más atrás en el tiempo, y en general, es buena para los hechos acaecidos en un pasado lejano.

La amnesia puede ser crónica (como sucede en el síndrome de Korsakoff) o transitoria, como, por ejemplo, en la amnesia global transitoria. En los casos transitorios el cuadro clínico cambia radicalmente cuando el paciente se recupera. Después del proceso de recuperación, la amnesia retrógrada se recupera totalmente o bien disminuye de forma importante, y los pacientes son capaces de recordar de nuevo episodios que ocurrieron al inicio de la amnesia. También pueden formar nuevas memorias y, por tanto, recordar episodios que han sucedido desde que remitió la amnesia y, desde luego, recuerdan las tres palabras que se les da durante el estudio del estado mental. No obstante, no pueden recordar episodios transcurridos durante la amnesia y es como si, al mirar atrás en el tiempo, los pacientes tuvieran un hueco en sus recuerdos secuenciales, hueco que corresponde al momento en que se mantuvo la amnesia.

Como hemos mencionado, aunque la mayoría de los casos de amnesia posee componentes tanto retrógrados como anterógrados, hay excepciones que se caracterizan por una amnesia retrógrada pura: en este caso, aunque no tienen problemas para recordar los hechos acaecidos después del inicio de la amnesia retrógrada, los pacientes no pueden recordar otros hechos del pasado.

CURSO CLÍNICO

Como se ha comentado anteriormente, la amnesia puede ser crónica o transitoria, dependiendo de la causa subyacente.

COMPLICACIONES

Cuando hay amnesia anterógrada, como suele ser el caso, se necesita una pequeña supervisión. Cuando es transitoria, puede no consistir más que en un pequeño inconveniente, y se dejará sencillamente a los pacientes en observación en un entorno seguro hasta que remita la amnesia; pero cuando es crónica, se convierte en una afección incapacitante y, en los casos más graves, puede ser necesario el ingreso en un centro.

ETIOLOGÍA

Las distintas causas de amnesia se exponen en la tabla 157-1. Se dividen esencialmente en dos grupos, uno que se caracteriza por una combinación de los componentes anterógrado y retrógrado que es, con mucho, la forma más frecuente, y otro que se caracteriza por amnesia retrógrada pura, muy poco frecuente. Las amnesias que tienen tanto un componente retrógrado como uno anterógrado se subdividen, a su vez, en formas crónicas, como el síndrome de Korsakoff (que se ve con cierta frecuencia en el alcoholismo) y en formas transitorias, que remiten espontáneamente, como sucede, por ejemplo, en la amnesia global transitoria.

Haciendo la salvedad de la amnesia disociativa, cuya etiología se desconoce, todas las demás causas implican un daño o disfunción de alguna región específica del sistema nervioso central.

La amnesia que se caracteriza por la combinación de los componentes anterógrado y retrógrado casi siempre implica lesiones bilaterales en el circuito de Papez. Este circuito comienza en el cuerpo mamilar del hipotálamo y recorre, sucesivamente, el tracto mamilotalámico, el núcleo anterior del tálamo, la corteza del cíngulo, el cíngulo, la corteza del subículo del lóbulo temporal, el hipocampo y, finalmente, el fórnix, que después de dejar el hipocampo se conecta con el cuerpo mamilar completando el circuito.

Se ha observado amnesia retrógrada pura en casos aislados por un traumatismo o por encefalitis que daña el polo temporal bilateralmente.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El delirium y la demencia, aunque presentan habitualmente un cierto defecto de memoria, se distinguen del trastorno de amnesia por la presencia de otras deficiencias cognitivas, como confusión y defectos de la abstracción o de la capacidad de cálculo.

La depresión, como puede verse en la depresión mayor o en el trastorno bipolar, se asocia a una mayor dificultad de la memoria, pero el diagnóstico se sospecha por la presencia del estado de ánimo deprimido y por síntomas vegetativos, además de por la respuesta de los sujetos a las preguntas efectuadas durante el estudio de su estado mental: al pedirles que recuerden las tres palabras dadas hace cinco minutos, los pacientes con amnesia lo intentarán de verdad, mientras que los pacientes con depresión, cansados por el esfuerzo de hacer cualquier cosa, se rendirán y pronunciarán un cansado «no puedo».

■ TABLA 157-1. Causas de amnesia

Anterógrada con un componente retrógrado de extensión variable	
Crónica	- Síndrome de Korsakoff - Infarto o tumor que afecta a cualquier estructura del circuito de Papez - Encefalitis límbica - Pródromo de la enfermedad de Alzheimer o de Pick - Lesiones cerebrales traumáticas - Anoxia cerebral - Encefalitis por herpes simple - Status epilepticus
Transitoria	- Amnesia global transitoria - Laguna alcohólica - Amnesia epiléptica pura - Concusión - Crisis isquémicas transitorias - Amnesia disociativa
Retrógrada pura	
	- Lesiones cerebrales traumáticas - Encefalitis por herpes simple - Amnesia disociativa

La mala memoria benigna de la senectud es una afección que se caracteriza por una amnesia anterógrada y retrógrada muy débil durante la tercera edad y que se considera componente habitual del envejecimiento. No obstante, este diagnóstico siempre es orientativo, ya que, con el tiempo y un seguimiento prolongado, la amnesia puede empeorar y adquirir una trascendencia clínica que finalmente llegue a demostrar que se trataba de un pródromo de la enfermedad de Alzheimer.

TRATAMIENTO

El tratamiento se dirige a la causa subyacente. Se necesita supervisión cuando la amnesia anterógrada es continuada y algunos pacientes pueden necesitar el ingreso en un centro. En los casos crónicos se puede pensar en utilizar dispositivos mnemónicos, como listas y «tableros de memoria» para que el paciente siga los acontecimientos con más facilidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Benson DF, Geschwind N. Shrinking retrograde amnesia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1967;30:539-544.
- Colchester A, Kingsley D, Lasserson D, et al. Structural MRI volumetric analysis in patients with organic amnesia, 1: methods and comparative findings across diagnostic groups. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2001;71:13-22.
- Kopelman MD, Lasserson D, Kingsley D, et al. Structural MRI volumetric analysis in patients with organic amnesia, 2: correlations with anterograde memory and executive tests in 40 patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2001;71:23-28.
- Seltzer B, Benson DF. The temporal pattern of retrograde amnesia in Korsakoff's disease. *Neurology* 1974;24:527-530.
- Spiers HJ, Maguire EA, Burgess N. Hippocampal amnesia. *Neurocase* 2001;7:357-382.

■ **TABLA 158-1.** Afecciones asociadas a cambios de personalidad**Trastornos epilépticos**

Síndrome de personalidad interictal

Enfermedades heredo degenerativas

Enfermedad de Alzheimer
 Enfermedad de Pick
 Esclerosis lateral amiotrófica
 Enfermedad de Huntington
 Enfermedad de Wilson
 Distrofia miotónica

Problemas vasculares

Infarto (esp. del lóbulo frontal, del lóbulo temporal, de los ganglios de la base o del tálamo)
 Demencia multiinfarto
 Demencia lacunar

Trastornos de mecanismo inmune

Encefalitis límbica
 Esclerosis múltiple

Lesiones cerebrales

Traumatismo craneal cerrado
 Hematoma subdural

Lesiones de masa e hidrocefalia

Tumores (esp. del lóbulo frontal o temporal)
 Hidrocefalia normotensa

Envenenamiento por metales

Plomo
 Mercurio
 Manganeso

Defecto de vitaminasDefecto de vitamina B₁₂**Infecciosas y alteraciones relacionadas**

Neurosífilis
 Encefalitis posvímica
 Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
 SIDA

La demencia se distingue del cambio de personalidad por las deficiencias en memoria, capacidad de abstracción, etc.

La esquizofrenia puede presentarse con un largo pródromo de cambio de personalidad. Los manierismos y el comportamiento reveladores a menudo ocultan el diagnóstico correcto.

TRATAMIENTO

Junto al tratamiento sintomático se debe diagnosticar la causa subyacente y, si es posible, tratarla.

Habitualmente se necesita alguna forma de supervisión; puede estar indicada la custodia. La labilidad, la impulsividad o la agresividad pueden tratarse con un timorregulador, como el litio, el valproato o la carbamazepina; para la agresividad también es útil el propranolol en dosis altas (hasta 640 mg).

El tratamiento del síndrome del lóbulo frontal y el síndrome de personalidad interictal se describe en sus capítulos correspondientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Aitken L, Simpson S, Burns A. Personality change in dementia. *International Psychogeriatrics* 1999;11:263-271.
- Brooks DN, McKinlay W. Personality and behavioral change after severe blunt head injury—a relative's view. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1983;46:336-344.
- Max JE, Robertson BA, Lansing AE. The phenomenology of personality change due to traumatic brain injury in children and adolescents. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2001;13:161-170.
- Pelegriñ Valero C, Gomez Hernandez R, Munoz Cespedes JM, et al. Nosologic aspects of personality change due to head trauma. *Revista de Neurología* 2001;32:681-687.
- Tsai SJ, Hsiao YH. Secondary personality change in psychiatric in-patients. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 1999;53:433-435.

alucinaciones pueden ser de cualquier tipo, auditivas, visuales, táctiles, olfatorias y gustativas, pero las más frecuentes son las auditivas y las visuales. Es importante comentar que los pacientes que sufren una psicosis secundaria no están confusos, y su orientación y su memoria se conservan intactas; además, cuando hay alucinaciones, los pacientes no pueden determinar su naturaleza patológica y creen que su experiencia alucinatoria es tan «real» como cualquier otra experiencia.

CURSO CLÍNICO

La evolución está determinada por la causa subyacente. Las psicosis sintomáticas pueden ser autolimitadas, por ejemplo, en la psicosis secundaria a la intoxicación por cocaína, que se resuelve gradualmente a medida que desaparece la droga, o crónicas, como en el caso de las psicosis interictales.

COMPLICACIONES

Como mínimo la psicosis es una experiencia que distrae y, en el peor de los casos, los pacientes que actúan siguiendo sus ideas delirantes o que reaccionan ante sus alucinaciones muestran los comportamientos más lamentables.

ETIOLOGÍA

En la tabla 159-1 se mencionan las principales causas de psicosis secundaria, con las sustancias, medicamentos y otros problemas médicos generales más frecuentes.

Teniendo esta tabla en mente, es posible determinar la causa de la psicosis. Con respecto a las sustancias de abuso, la psicosis por anfetaminas, cocaína, alucinógenos, fenciclidina y cannabis siempre comienza durante la intoxicación, que sugiere inmediatamente el diagnóstico, que se confirma, a su vez, por el despistaje positivo de la droga y, más importante aún, porque la psicosis desaparece con la abstinencia. Los sujetos alcohólicos pueden desarrollar tanto paranoia alcohólica, que se caracteriza por ideas delirantes de persecución, como alucinosis alcohólica, que se caracteriza por alucinaciones auditivas, y aunque ambos trastornos pueden persistir durante períodos muy largos de sobriedad, siempre comienzan en el contexto de un alcoholismo activo crónico intenso. Los esteroides anabolizantes pueden causar una psicosis; esta etiología se sospecha por el aspecto «de masa» del paciente, que se acompaña en los varones por acné, atrofia testicular y una concentración sérica de testosterona baja.

Con respecto a la psicosis inducida por medicamentos, normalmente se busca una conexión entre el comienzo de la psicosis y el inicio de la administración de un fármaco o el aumento significativo de la dosis. Entre los medicamentos que se mencionan en la tabla, los fármacos dopaminérgicos, como la levodopa y la bromocriptina, y los simpaticomiméticos, como la fenilpropanolamina y la fenilefrina, son los agentes causales más frecuentes, mientras que otros como el bupropión, la fluoxetina o el disulfiram la motivan sólo en casos aislados. La psicosis debida a baclofeno también es infrecuente, y sólo aparece después del uso crónico de baclofeno y, únicamente, como un fenómeno de abstinencia, cuando se interrumpe bruscamente la administración del fármaco. Asimismo, la psicosis por antipsicóticos es infrecuente, porque también se presenta sólo tras el uso crónico: esta «psicosis por hipersensibilidad» es poco frecuente y se asocia a discinesia tardía, por lo que se ha propuesto el nombre alternativo de «psicosis tardía».

Con respecto a las psicosis secundarias a problemas médicos generales, desde el punto de vista clínico es útil dividir estos problemas en aquellos que tienen características asociadas más o menos específicas y los que no las tienen.

■ **TABLA 159-1.** Causas de psicosis secundaria

Sustancias de abuso:
Anfetaminas
Cocaína
Alucinógenos
Fenciclidina
Cannabis
Alcohol (alucinosis alcohólica y paranoia alcohólica)
Esteroides anabolizantes
Medicamentos:
Fármacos dopaminérgicos
Simpaticomiméticos
Bupropión
Fluoxetina
Disulfiram
Baclofeno (al interrumpir la administración)
Antipsicóticos (psicosis por hipersensibilidad o «tardía»)
Secundaria a problemas médicos generales con características específicas:
Asociada a epilepsia
Psicosis ictal
Psicosis postictal
Psicosis por la normalización forzada
Psicosis interictal crónica
Asociada a características «encefálicas» (fiebre, cefalea)
Encefalitis por herpes simple
Mononucleosis infecciosa
Encefalitis letárgica
Psicosis postencefálica
Postraumatismo craneal
Enfermedad de Huntington (corea)
Corea de Sydenham (corea)
Corea del embarazo (corea)
Manganismo (parkinsonismo)
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (esp. la «nueva variante») (ataxia, mioclonías)
Encefalopatía de Hashimoto (mioclonías)
Enfermedad de Wilson (varios movimientos involuntarios anormales)
SIDA (aftas, neumonía por <i>Pneumocystis</i>)
Lupus eritematoso sistémico (artralgia, exantema, pleuritis, pericarditis)
Hipertiroidismo (temblor, taquicardia)
Hipotiroidismo (intolerancia al frío, cambio de voz, estreñimiento, mixedema)
Síndrome de Cushing (hábito «cushingoide», p. ej., cara «de luna»)
Insuficiencia adrenocortical (molestias abdominales y mareos)
Porfiria hepática (dolor abdominal)
Secundario a problemas médicos generales sin características específicas:
Tumores cerebrales
Infarto cerebral
Esclerosis múltiple
Neurosífilis
Deficiencia de vitamina B ₁₂

En el caso de problemas médicos generales con características específicas, en la tabla se mencionan, entre paréntesis, las características específicas que suelen estar presentes, aunque no invariablemente. En la mayoría son evidentes y no requieren una elaboración mayor, pero las que se asocian a antecedentes de epilepsia o a características encefálicas requieren un comentario más detallado. La «psicosis epiléptica» se presenta en cuatro variedades. De hecho, la psicosis ictal consiste en una forma de crisis parciales simples que se manifiestan como ideas delirantes o alucinaciones y, al igual que cualquier crisis, tienen un inicio paroxístico. La psicosis postictal, que aparece después de un intervalo «lúcido» más o menos duradero tras una ráfaga de crisis parciales complejas, se sospecha inmediatamente por la existencia de una crisis parcial compleja precedente y se distingue del delirium postictal común por dos cuestiones: en primer lugar, porque el delirium se presenta inmediatamente, sin el intervalo «lúcido», y, en segundo lugar, porque el delirium se caracteriza por confusión, un signo que no se ve en la psicosis postictal. Las dos siguientes psicosis epilépticas se distin-

guen, como grupo, por su aparición «interictal», es decir, en un tiempo distante de la crisis. La psicosis por normalización forzada es un trastorno poco frecuente que aparece, paradójicamente, cuando los fármacos anticonvulsiantes han sido plenamente eficaces, no sólo aboliendo las convulsiones, sino también «normalizando» completamente el EEG. El diagnóstico en este caso se puede confirmar sencillamente revirtiendo los anticonvulsiantes para permitir la aparición de descargas epileptiformes interictales en el EEG y observando al paciente, para comprobar si la psicosis se resuelve espontáneamente. Por último, la psicosis interictal crónica, poco frecuente, se observa sólo en pacientes con epilepsia crónica mal controlada (con crisis parciales complejas o de tipo gran mal); esta psicosis, de inicio gradual, es casi idéntica a la que aparece en la esquizofrenia paranoide en los demás aspectos, desde el punto de vista clínico.

Cuando las características encefalíticas, como fiebre, cefalea y, quizá, letargo, acompañan a una psicosis de inicio agudo, siempre deberán motivar la sospecha inmediata de una encefalitis por herpes simple; al tratarse de una entidad tratable es un diagnóstico que nadie querría pasar por alto.

En el caso de problemas médicos generales sin características específicas, los más importantes son los tumores cerebrales, en particular de los lóbulos frontales o temporales. Aunque pueden presentarse inicialmente sólo con una psicosis, en todos los casos existe la posibilidad de que sobrevengan finalmente otros signos y síntomas, como cefalea, afasia, hemiparesia o convulsiones, que señalarán el diagnóstico correcto. Los infartos cerebrales, en particular en los lóbulos frontal, parietal o temporal, también pueden manifestarse con una psicosis, aunque en este caso, además de los signos y síntomas de «vecindad», como hemiparesia, afasia o abandono, será el inicio agudo, en horas, el que sugiera inmediatamente el diagnóstico. La esclerosis múltiple se caracteriza por signos de lesiones cerebrales «diseminadas en el tiempo y en el espacio», y serán la historia minuciosa y la exploración neurológica las que, al ponerlos de manifiesto, indicarán el diagnóstico. La neurosífilis sigue siendo el «gran imitador»; aunque la mayoría de los pacientes ya tendrá otros signos de la enfermedad, como pupilas de Argyll Robertson, temblor o convulsiones, hay casos en los que la psicosis constituye la única expresión clínica de la enfermedad. La deficiencia de vitamina B₁₂ también aparece entre los «imitadores»; aunque la mayoría de los casos no tendrá ni anemia macrocítica ni polineuropatía sensorial, se han descrito casos de psicosis que representan la única expresión clínica de la enfermedad.

En la mayoría de los casos, la historia y la exploración neurológica afinarán mucho el número de causas posibles, por lo que el estudio de laboratorio sirve, principalmente, como confirmación, pero hay otros casos en los que la historia y la exploración neurológica no aclaran la causa y, aunque existan fuertes sospechas de que la psicosis sea secundaria, procede un «despistaje analítico», como se expone en la tabla 159-2. Con un despistaje de este tipo se diagnostica con precisión más del 90% de los casos. Es importante saber que no se debe confiar en un «despistaje» para obviar la historia y exploración minuciosas; además, aunque estas últimas no ayuden a localizar el diagnóstico, sí despejarán algunas sospechas y orientarán la selección de pruebas de entre las que aparecen en la tabla.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Tanto el delirium como la demencia pueden acompañarse por alucinaciones e ideas delirantes, pero estos síndromes se distinguen inmediatamente de la psicosis por la presencia de confusión o de deficiencias cognitivas, como la desorientación o los defectos de memoria.

Una vez descartados el delirium y la demencia, el principal trabajo diferencial reside en distinguir entre una psicosis secundaria y

■ TABLA 159-2. Despistaje de laboratorio de las causas de psicosis secundaria

Despistaje de drogas en orina y suero (sustancias de abuso)
VIH (SIDA)
FTA-ABS (neurosífilis)
ANA (lupus eritematoso sistémico)
Anticuerpos antitiroideos (encefalopatía de Hashimoto)
Concentración de B ₁₂ (o, para una mayor sensibilidad, concentraciones de metilmalónico y de homocisteína) (deficiencia de B ₁₂)
Perfil tiroideo con TSH (hipertiroidismo, hipotiroidismo)
Concentración de cortisol (síndrome de Cushing)
Concentraciones de cobre y ceruloplasmina (enfermedad de Wilson)
RM de cabeza con realce (encefalitis, tumores, infartos, esclerosis múltiple)
EEG (psicosis epiléptica, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob)

una psicosis primaria, es decir, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y trastorno de ideas delirantes. Aunque para esto no existan reglas rápidas y evidentes, sí hay normas que pueden ser útiles. En primer lugar se deben valorar el modo y la edad de inicio. Las psicosis primarias se inician gradualmente en la adolescencia o en los primeros años de la edad adulta, mientras que la mayoría de las psicosis secundarias tienen un inicio agudo (es decir, en horas o en días) o comienzan en edades más avanzadas, aunque algunas tienen un modo y edad de inicio similares a los de las psicosis primarias. En consecuencia, un inicio agudo o una edad de inicio avanzada indican una causa secundaria. A continuación hay que buscar minuciosamente signos o síntomas típicos de las psicosis primarias, pero que también pueden verse en las secundarias, como convulsiones, movimientos involuntarios anormales (p. ej., corea, mioclonías, parkinsonismo) o signos focales (p. ej., hemiparesia, afasia o abandono).

TRATAMIENTO

El tratamiento se dirige a la causa subyacente y, en muchos casos, el éxito del tratamiento de la enfermedad subyacente vendrá seguido de la remisión de la psicosis. Cuando la causa subyacente es intratable, o cuando la psicosis persiste después del tratamiento satisfactorio de la causa subyacente, habrá que pensar en el tratamiento sintomático con un fármaco antipsicótico. En conjunto, como se ha señalado en el capítulo sobre esquizofrenia, los fármacos de segunda generación, como la risperidona, se toleran mejor, pero si se considera apropiado un fármaco de primera generación, se puede usar haloperidol. En cualquier caso, hay que «empezar bajo e ir despacio» ajustando la dosis y teniendo en cuenta que muchas psicosis secundarias, aunque ciertamente no todas, responderán a dosis relativamente bajas, por ejemplo, de 1-3 mg de risperidona.

BIBLIOGRAFÍA

- Boutros NN, Bowers MB. Chronic substance-induced psychotic disorders: state of the literature. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 1996;8:262-269.
- Dilsaver SC. Differentiating organic from functional psychosis. *American Family Physician* 1992;45:1173-1180.
- Evans DL, Edelson GA, Golden RN. Organic psychosis without anemia or spinal cord symptoms in patients with vitamin B12 deficiency. *The American Journal of Psychiatry* 1983;140:218-221.
- Little JT, Sunderland T. Psychosis secondary to encephalitis and encephalopathies. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry* 1998;3:4-11.
- Rosenthal RN, Miner CR. Differential diagnosis of substance-induced psychosis and schizophrenia in patients with substance use disorders. *Schizophrenia Bulletin* 1997;23:187-193.

La catatonía se presenta en dos formas: *catatonía estuporosa* y *catatonía excitada*. La catatonía estuporosa es, con mucho, la forma más frecuente y se caracteriza por inmovilidad, mutismo y muchos otros síntomas, como se describe a continuación. Por el contrario, la catatonía excitada se caracteriza por una hiperactividad estrambótica, sin sentido y desenfrenada.

INICIO

El inicio depende de la causa subyacente y puede ser agudo o subagudo.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La *catatonía estuporosa*, además de la inmovilidad y el mutismo, también se caracteriza por una rigidez muscular peculiar, que se conoce como flexibilidad cérica, por negativismo (o, con menor frecuencia, lo contrario, obediencia automática), por ecopraxia o ecolalia, y por poses.

La inmovilidad de la catatonía estuporosa puede persistir durante horas o días, con pocos cambios en la posición del paciente, si es que hay alguno. Algunos se tumban en la cama, quizás con las piernas extendidas rígidamente y en aducción, mientras que otros se enrollan en un ovillo. Los ojos pueden estar abiertos o no, pero si están abiertos suelen mirar fijamente a lo lejos. Los pacientes no se mueven ni para orinar y la cama estará ensuciada con orina y heces. En algunos casos, los alimentos que se les introduce en la boca no son deglutidos y pueden aspirarlos. Resulta significativo saber que, a pesar de presentar un grado de inmovilidad, incluso importante, los pacientes se mantienen alerta, como se demuestra, porque cuando se recuperan a menudo tienen un recuerdo increíblemente exacto de lo que se habló a su alrededor.

El mutismo puede ser completo; a veces se pronuncian frases incomprendibles.

La flexibilidad cérica, también conocida como cerea flexibilitas y catalepsia, representa la combinación de una rigidez generalizada en tubería de plomo con una tendencia de las extremidades a mantener la postura, cuando no se les ha dicho que lo hagan, en cualquier posición en la que se coloquen. El estudio de este síntoma en la cama del paciente se realiza fácilmente con alguna de estas dos técnicas. En primer lugar, se mide el pulso del paciente mientras se sujeta el brazo hacia arriba, y cuando se termina simplemente se retira la mano sin decir nada: si hay flexibilidad cérica, el brazo del paciente seguirá elevado. Un segundo método puede utilizarse si el paciente apoya la cabeza en la almohada; sin decir nada, deslice suavemente la almohada y sáquela de debajo de la cabeza: si hay flexibilidad cérica, la cabeza se mantendrá en alto, en la misma posición, como si estuviera sobre una «almohada psicológica».

El negativismo representa una tendencia testaruda a resistirse a cualquier cosa que se pida, y puede ser pasivo o activo. En el negativismo pasivo los pacientes no obedecen a las peticiones u órdenes, aunque el obedecer redunde claramente en su propio beneficio. Por tanto, los pacientes pueden no bañarse si se les lleva al baño y pueden no comer si se coloca la comida delante de ellos. El negativismo activo va más allá, porque en este caso el paciente hace lo contrario de lo que se le pide, aunque al hacerlo se pongan ellos mismos en peligro: si se les pide que pasen por una puerta hacia una sala, se dan la vuelta, o si se les pide que no toquen una estufa caliente, ponen la mano sobre ella. Este negativismo no representa una mera tozudez o

desobediencia, al contrario, el comportamiento negativista parece instintivo y queda fuera de cualquier control consciente.

La obediencia automática representa lo contrario del negativismo, en este caso, los pacientes hacen todo lo que se les pide, sea cual sea la respuesta que requiera la situación. No se trata simplemente del deseo de agradar, porque el paciente actúa de un modo robótico o automatizado. Si se pone delante de una mesa con comida, comerá, aunque no se le pida que lo haga, o si se le pide que se someta a una maniobra dolorosa, lo hará de una forma mecánica, a menos que se le pida que se detenga.

La ecopraxia y la ecolalia son un tipo de obediencia automática en la que los pacientes, sin que se les pida, imitan automáticamente todo lo que el médico hace o dice. Por tanto, si hay ecopraxia, el paciente mira el reloj como hace el médico o, si hay ecolalia, repetirá estricta e inmediatamente lo que el médico ha dicho.

Las poses se caracterizan por una tendencia de los pacientes a asumir de forma automática y espontánea posturas o posiciones más o menos extrañas: un paciente levantó una pierna y se quedó así, como una cigüeña, durante horas; otro, se puso de cuclillas con los brazos abiertos en cruz y la cabeza apretada contra el pecho, manteniendo esta posición también durante horas.

Como se ha comentado anteriormente, la *catatonía excitada* se caracteriza por una hiperactividad estrambótica, sin sentido y desenfrenada. Aislado y sin relación con los demás, los pacientes gesticulan, marchan sin moverse del sitio o declaman frases incomprensibles; en algunos casos puede haber verbigeración, es decir, el habla es baja, rápida, estrambótica y sin sentido. En los casos más graves, la catatonía excitada puede fundirse en una catatonía mortal de Stauder, que también se conoce como catatonía maligna. En este caso, a medida que aumenta la excitación se añaden fiebre, taquicardia e hipotensión y, en algunos casos, la muerte.

En algunos casos, las formas estuporosa y excitada de catatonía alternan en el mismo paciente, en particular cuando la catatonía se debe a una esquizofrenia. Entonces, el paciente puede ponerse bruscamente nervioso, se levanta en medio de un frenesí con un comportamiento sin sentido y, quizá, llegue a asaltar a alguien, después de estar tumbado inmóvil en un estupor catatónico durante semanas o incluso meses, para después volver a hundirse de nuevo en el estupor.

CURSO CLÍNICO

Está determinado por la causa subyacente y varía de breve y transitorio, como sucede en la catatonía ictal, a crónico e, incluso, de por vida, como ocurre en la esquizofrenia.

COMPLICACIONES

Los sujetos con catatonía estuporosa son propensos a aspirar alimentos, a la deshidratación, a la malnutrición y a las úlceras de decúbito, mientras que los sujetos con catatonía excitada pueden lesionarse a sí mismos involuntariamente y también tienen, como se ha citado anteriormente, un riesgo de muerte, si sobreviene una catatonía mortal.

ETIOLOGÍA

Además de la esquizofrenia y de los trastornos del estado de ánimo, también puede estar motivada por un gran número de problemas médicos generales o de medicamentos, como se cita en la tabla 160-1.

■ **TABLA 160-1.** Causas de catatonía*Catatonía estuporosa*

Episodios depresivos de depresión mayor o trastorno bipolar

Episodios de manía del trastorno bipolar

Epilepsia

Catatonía ictal

Psicosis postictal

Psicosis por la normalización forzada

Psicosis crónica interictal

Encefalitis

Encefalitis por herpes simple

Encefalitis letárgica

Lesiones focales, especialmente de las caras medial o inferior de los lóbulos frontales

Medicamentos

Antipsicóticos

Disulfiram

Por retirada de benzodiazepina

Otras causas

Encefalopatía hepática

Encefalitis límbica

Lupus eritematoso sistémico

Enfermedad de Lyme en estadio III

Panencefalitis esclerosante subaguda

Enfermedad de Wilson

Catatonía excitada

Encefalitis vírica

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es necesario diferenciar la catatonía estuporosa del mutismo acinético y del estupor por otras causas. El mutismo acinético, aunque inmóvil y mudo, carece de flexibilidad cérica, de negativismo y de los demás síntomas descritos anteriormente. El estupor por otras causas se distingue fácilmente porque los pacientes con catatonía estuporosa se mantienen alerta, en un crudo contraste con la somnolencia que se ve en el estupor.

La catatonía excitada puede distinguirse de la manía por la búsqueda minuciosa de ausencia o presencia de un propósito y por la participación con los demás durante la actividad. Los catatónicos excitados, como se ha comentado anteriormente, se aíslan y no participan con otros, de hecho pueden encerrarse en un armario o debajo de la cama, donde continúan gesticulando y declamando. Por el contrario, los maníacos conservan el interés por los demás y desean participar, independientemente del grado de fragmentación.

El síndrome maligno por neurolépticos debe distinguirse de la catatonía mortal en varios aspectos. En primer lugar, la catatonía mortal siempre evoluciona desde un estado catatónico excitado típico y representa, en esencia, una intensificación de la excitación precedente. Sin embargo, el síndrome maligno por neurolépticos puede surgir de otras situaciones clínicas distintas de la catatonía excitada, siempre que, desde luego, haya habido una disminución brusca del tono dopaminérgico. Sin embargo, esta regla no es infalible, porque es frecuente prescribir fármacos antipsicóticos a los pacientes con catatonía excitada. En tales casos se debe estudiar el cuadro clínico: en la catatonía mortal no hay rigidez, mientras que es una característica cardinal del síndrome maligno por neurolépticos; además, mientras que en la catatonía mortal la fiebre surge en el marco de una excitación ya creada, en el síndrome maligno por neurolépticos se produce dentro de una rigidez e inmovilidad en aumento.

TRATAMIENTO

El tratamiento se dirige a la causa subyacente. Si fuera necesario un tratamiento de urgencia, la administración de lorazepam por vía parenteral en dosis de 2 mg suele ser eficaz. Si no lo es y la situación del paciente se agrava, se puede utilizar la TEC.

BIBLIOGRAFÍA

- Bush G, Fink M, Petrides G, et al. Catatonia. II. Treatment with lorazepam and electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1996;93:137-143.
- Castillo E, Rubin RT, Holsboer-Trachsler E. Clinical differentiation between lethal catatonia and neuroleptic malignant syndrome. *The American Journal of Psychiatry* 1989;146:324-328.
- Lim J, Yagnik P, Schraeder P, et al. Ictal catatonia as a manifestation of nonconvulsive status epilepticus. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1986;49:833-836.
- Rosebush PI, Mazurek MF. Catatonia after benzodiazepine withdrawal. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1996;16:315-319.
- Singerman B, Raheja R. Malignant catatonia—a continuing reality. *Annals of Clinical Psychiatry* 1994;6:259-266.
- Taylor MA, Abrams R. Catatonia: prevalence and importance in the manic phase of manic-depressive illness. *Archives of General Psychiatry* 1977;34:1223-1225.
- Taylor MA, Fink M. Catatonia in psychiatric classification: a home of its own. *The American Journal of Psychiatry* 2003;160:1233-1241.

sión secundaria» que aparece en otras publicaciones, en las cuales una enfermedad depresiva se considera «secundaria» si viene precedida por otra enfermedad psiquiátrica, independientemente de si existe o no un vínculo etiológico entre ambas. Por el contrario, el término «secundario» en la presente obra implica un vínculo etiológico directo entre los síntomas depresivos y la enfermedad, el medicamento o el fármaco que está detrás de ellos.

INICIO

La edad y el modo de inicio están determinados por la causa subyacente. En general, cuando aparece la depresión secundaria a medicamentos, el inicio es relativamente brusco.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

En todos los casos se observa un estado de ánimo deprimido, irritable o disfórico, y en la mayoría de casos aparece uno o más síntomas vegetativos, como pérdida de interés, cansancio y problemas de concentración de memoria y de apetito, y cambios de sueño.

CURSO CLÍNICO

La evolución depende del propio desarrollo de la enfermedad subyacente y varía de muy breve, como, por ejemplo, en las depresiones ic-tales, a muy prolongado, como se observa en el hipotiroidismo no tratado.

COMPLICACIONES

Las complicaciones son similares a las descritas en el capítulo de la depresión mayor.

ETIOLOGÍA

En la tabla 161-1 se enumeran varias causas de depresión secundaria: entre ellas, las más frecuentes se refieren a medicamentos y a sustancias de abuso. Entre los medicamentos, los corticoides (especialmente, la prednisona) y los interferones son los agentes causales más habituales; el resto de los que aparecen en la lista causan depresión secundaria con menos probabilidad, y antes de asignar una función etiológica a cualquiera de ellos, habría que encontrar una correlación especialmente fuerte entre el inicio o el aumento de dosis del medicamento y el comienzo de la depresión. El rebote colinérgico, tal como se explica en el capítulo correspondiente, se produce cuando los pacientes interrumpen bruscamente el tratamiento a largo plazo con fármacos anticolinérgicos, como la bengtropina. Entre las sustancias de abuso, el alcoholismo constituye una causa muy frecuente de depresión, pudiendo persistir ésta hasta un mes o más después de que el sujeto esté sobrio. La abstinencia de estimulantes, como las anfetaminas o la cocaína, puede asociarse a una depresión profunda que habitualmente remite en varias semanas. La abstinencia de esteroides anabólicos también provoca depresión en ocasiones, con una duración que varía entre semanas y meses antes de sufrir una remisión espontánea. Entre los problemas médicos generales capaces de causar depresión, algunos merecen un comentario más detallado. El síndrome de Cushing y el hipotiroidismo constituyen causas particularmente frecuentes; el hipertiroidismo, que habitualmente se asocia con la ansiedad, puede presentarse como un hipertiroidismo «apático», especialmente en la tercera edad, con características depresivas prominentes. Entre los problemas vasculares, los infartos cerebrales cercanos al polo frontal izquierdo son una causa frecuente, y estas depresiones llegan a persistir un año o más. Entre las enfermedades neurodegenerativas, la enfermedad de Alzheimer causa depresión en una minoría importante de casos, al igual que la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de

■ **TABLA 161-1.** Causas de depresión secundaria

Medicamentos

Corticoides (p. ej., prednisona) o ACTH
Interferón alfa o beta
Propranolol
Clonidina
Reserpina
Alfa-metildopa
Nifedipino
Anticonceptivos orales
Pimozide
Metoclopramida
Cimetidina
Ranitidina
Clomifeno
Tamoxifeno
Isotretinoína
«Rebote colinérgico»

Sustancias de abuso

Alcohol
Retirada de estimulantes
Retirada de esteroides anabolizantes

Problemas médicos generales

Problemas endocrinológicos
Síndrome de Cushing
Insuficiencia adrenocortical
Hipotiroidismo
Hipertiroidismo
Problemas vasculares
Infarto cerebral, especialmente cerca del polo frontal izquierdo
Demencia multiinfarto
Enfermedad de Binswanger
Enfermedades neurodegenerativas
Enfermedad de Alzheimer
Enfermedad de Parkinson
Enfermedad de Huntington
Enfermedad difusa con cuerpos de Lewy
Asociada a epilepsia
Depresión ictal
Depresión interictal
Otros trastornos
Esclerosis múltiple
Lesiones cerebrales traumáticas
Apnea obstructiva del sueño
Cáncer de páncreas
Encefalitis límbica
Lupus eritematoso sistémico
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, especialmente la de «nueva variante»
Neurosifilis
Enfermedad de Lyme
Hipercalcemia
Hipocalcemia
Deficiencia de vitamina B₁₂
Pelagra

Huntington, o la enfermedad difusa con cuerpos de Lewy. Los pacientes con epilepsia pueden sufrir crisis parciales simples manifestadas por síntomas afectivos solos y, por tanto, se sospecha inmediatamente tras el inicio paroxístico y la duración breve de la depresión. Sin embargo, estas depresiones ic-tales son poco frecuentes, mientras que, al contrario, hasta un tercio de los pacientes con crisis parciales complejas crónicas puede sufrir síntomas depresivos interictales duraderos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El episodio depresivo, que se presenta dentro de los trastornos primarios del estado de ánimo, como la depresión mayor o el trastorno bipolar, puede ser difícil de distinguir de la depresión secundaria, si

bien algunas características atípicas de los trastornos primarios del estado de ánimo orientan al diagnóstico correcto; por ejemplo, un inicio hiperagudo (en algunos días) es muy poco corriente en un trastorno primario del estado de ánimo, pero no tanto en las depresiones secundarias a medicamentos. Además, se pueden buscar síntomas atípicos en el trastorno primario del estado de ánimo; por ejemplo, si un paciente con depresión refiere pérdida del pelo y cambio de voz, el diagnóstico de un trastorno afectivo se mantendrá hasta que se complete el estudio de la función tiroidea y se compruebe que es normal. Por último, siempre que un paciente con sospecha diagnóstica de un trastorno primario del estado de ánimo no responda a un tratamiento que sería adecuado en cualquier otro caso, el médico deberá buscar minuciosamente signos de una causa secundaria.

En algunos casos, uno de los factores etiológicos que se describen anteriormente pueden haber precipitado, o «desencadenado», un episodio depresivo en un paciente predispuesto, sin haberlo causado directamente. Pensemos, por ejemplo, en un paciente con depresión mayor y con antecedentes de muchos episodios depresivos que comienzan con una depresión intensa de 2 días después de comenzar el tratamiento con metoclopramida, con síntomas casi idénticos a los que tenía en los episodios anteriores. En este caso, el diagnóstico correcto no sería de depresión secundaria, sino de depresión mayor, habiendo sido precipitado el episodio actual por el medicamento.

La depresión o el dolor normales ante una enfermedad debilitante o potencialmente mortal no se deben confundir con una depresión causada directamente por la enfermedad. Por ejemplo, pensemos en un paciente con esclerosis múltiple cuyas placas estén totalmente confinadas a la médula espinal; parapléjico e incontinente, el paciente está desconsolado y desmoralizado. Compárese ese caso con el de otro paciente, también con esclerosis múltiple, cuyas placas se limiten al sistema límbico; en este caso no hay defectos motores o sensoriales, pero el paciente puede desarrollar una depresión profunda causada directamente por las placas límbicas. Se planteará un diagnóstico provisional de depresión secundaria siempre que un paciente tenga una enfermedad capaz de afectar directamente al sistema nervioso central y que los síntomas depresivos parezcan desproporcionados con respecto a los demás síntomas.

La acinesia secundaria a fármacos antipsicóticos puede asemejarse a la depresión. Sin embargo, en la acinesia no suele encontrarse un estado de ánimo deprimido. Aunque los pacientes acinéticos parecen apagados y, de hecho, se quejan en ocasiones de pensamientos lentos, generalmente no refieren sentirse deprimidos.

TRATAMIENTO

Si fuera posible, se debe tratar la causa; si no lo es, o si el tratamiento es ineficaz, se puede tratar al paciente con un antidepresivo. Por lo

general se prefiere un ISRS, dado su perfil favorable de efectos secundarios, y, entre ellos, el escitalopram es probablemente la mejor elección, ya que tiene menos posibilidades de generar interacciones farmacológicas. La enfermedad de Parkinson o la enfermedad difusa con cuerpos de Lewy constituyen excepciones a esta regla, ya que los ISRS exacerban el parkinsonismo en algunos casos. Los antidepresivos tricíclicos también han sido usados, y, entre ellos, la nortriptilina es el más seguro y el que tiene el mejor registro de seguimiento de depresiones secundarias; de hecho, puede ser superior a los ISRS en el tratamiento de la depresión secundaria a infartos frontales. La administración de escitalopram puede comenzar con dosis de 5 a 10 mg y aumentar a 20 mg, si fuera necesario; la administración de nortriptilina comenzará con una dosis baja, por ejemplo, de 10 mg, y aumentará gradualmente, con el objetivo de obtener un nivel sanguíneo dentro de la «ventana» terapéutica; dada la posibilidad de inducir arritmias, procede obtener un ECG antes del tratamiento y después periódicamente.

El metilfenidato se ha usado en ancianos cuyas depresiones secundarias estaban marcadas por la apatía y el retraso psicomotor. Aunque no existen estudios comparativos entre el metilfenidato y los antidepresivos para el tratamiento de la depresión secundaria, puede ser preferible usar metilfenidato cuando la depresión ponga en peligro la vida de los pacientes, dada su rapidez de inicio. El metilfenidato puede comenzar a administrarse en dosis de 5 a 10 mg al día, con ajustes de dosis diarias similares, hasta que el paciente mejore, aparezcan efectos secundarios limitantes o se alcance una dosis máxima de, aproximadamente, 60 mg.

BIBLIOGRAFÍA

- Brookes G, Crawford P. The associations between epilepsy and depressive illness in secondary care. *Seizure* 2002;11:353-355.
- Levin HS, Goldstein FC, MacKenzie EJ. Depression as a secondary condition following mild and moderate traumatic brain injury. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry* 1997;2:207-215.
- Lipsey JR, Robinson RG, Pearlson GD, et al. Nortriptyline treatment for post-stroke depression: a double-blind trial. *Lancet* 1984;1:297-300.
- Masand P, Pickett P, Murray GB. Psychostimulants for secondary depression in medical illness. *Psychosomatics* 1991;32:203-208.
- Patton SB, Love EJ. Can drugs cause depression? A review of the evidence. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 1993;18:92-102.
- Roy A. Aetiology of secondary depression in male alcoholics. *The British Journal of Psychiatry* 1996;169:753-757.
- Starkstein SE, Robinson RG, Price TR. Comparison of patients with and without poststroke major depression matched for size and location of lesion. *Archives of General Psychiatry* 1988;45:247-252.

Manía secundaria (trastorno del estado de ánimo debido a una afección médica general con características de manía, DSM-IV-TR #293.83; trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias con características de manía, DSM-IV-TR #292.84)

Aunque la mayoría de los casos de manía se producen en el marco de los trastornos primarios del estado de ánimo, como el trastorno bipolar, la manía también puede aparecer de forma secundaria a causa de varias afecciones médicas generales (como la esclerosis múltiple), determinados medicamentos (como la prednisona) o por el consumo de ciertas sustancias, como la cocaína o los esteroides anabolizantes.

INICIO

La edad de inicio de la manía secundaria está determinada por la causa subyacente, y lo mismo ocurre con el modo de inicio, que puede ser gradual, como sucede con un tumor, o agudo, en varios días, como puede ser el caso con la administración de prednisona en dosis altas.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El estado de ánimo está potenciado y puede ser o irritable o, con menor frecuencia, eufórico o mixto. Entre otros síntomas posibles se incluyen la hiperactividad, el aumento de la energía y una forma de hablar apresurada.

CURSO CLÍNICO

La evolución está determinada por la causa subyacente.

COMPLICACIONES

Las complicaciones son similares a las descritas para la manía en el capítulo sobre el trastorno bipolar.

ETIOLOGÍA

Las diferentes causas de manía secundaria se enumeran en la tabla 162-1. El infarto cerebral, los traumatismos craneales cerrados y la hemodiálisis son causas bastante evidentes. Respecto a los infartos, la manía tiene poco valor diagnóstico, ya que puede verse en casos de infarto del mesencéfalo, del tálamo, de la rama anterior de la cápsula interna y del núcleo caudado, así como en los infartos de la sustancia gris o de la sustancia blanca subyacente de los lóbulos frontal, temporal o parietal; no obstante, la manía tiene valor para determinar la lateralidad, ya que la inmensa mayoría de los casos se han presentado tras lesiones producidas en el lado derecho. Los trastornos endocrinológicos capaces de causar manía tienen características diferenciadas, como se observa en la tabla, y también pueden encontrarse

rasgos distintivos en otras afecciones como la corea de la enfermedad de Huntington, la corea de Sydenham y la del embarazo, así como en la combinación de delirium, mioclonías y asterixis de la encefalopatía hepática o urémica. La esclerosis múltiple es una causa significativa de manía y en este caso habitualmente se encuentra una gran carga de placas dentro del cerebro, más que en la médula. Se sospecha la presencia de enfermedad de Alzheimer, de neurosífilis o de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob por la aparición de manía en el marco de una demencia. La existencia de manía ictal, que representa

■ **TABLA 162-1.** Causas de manía secundaria

Trastornos médicos generales
Infarto cerebral
Traumatismo craneal cerrado
Hemodiálisis
Síndrome de Cushing (hábito «cushingoide»)
Tirotoxicosis (proptosis, temblor, taquicardia)
Enfermedad de Huntington (corea)
Corea de Sydenham (corea)
Corea del embarazo (corea)
Encefalopatía hepática (delirium, asterixis, mioclonías)
Uremia (delirium, asterixis, mioclonías)
Esclerosis múltiple
Enfermedad de Alzheimer
Neurosífilis
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
Manía ictal
Manía postictal
Tumores cerebrales
Lupus eritematoso sistémico
Deficiencia de vitamina B ₁₂
Medicamentos
Corticoides (p. ej., prednisona) o ACTH
Levodopa
Zidovudina
Anticonceptivos orales
Prociclidina
Propafenona
Diltiazam
Buspirona
Fenitoína
Interrupción de la administración de baclofeno
Interrupción de la administración de metildopa
Interrupción de la administración de reserpina
Sustancias que causan adicción
Estimulantes (cocaína, anfetaminas)
Alucinógenos
Esteroides anabolizantes

una crisis parcial simple manifestada en exclusiva con un cambio del estado de ánimo, se sospecha de inmediato por su inicio paroxístico y la manía postictal por una ráfaga precedente de crisis parciales complejas, que dan paso a la manía después de un breve intervalo «lúcido». Los tumores, el lupus eritematoso y la deficiencia de vitamina B₁₂ son causas muy poco frecuentes de manía secundaria.

Entre los medicamentos capaces de causar manía, los más frecuentes con diferencia son la prednisona y la levodopa. En el caso de la primera, las tres cuartas partes de los pacientes que toman el fármaco en dosis altas (80 o más mg al día) desarrollan un cierto grado de manía. Aunque la manía inducida por levodopa no es frecuente, ya que aparece sólo en el 10% de los casos, la euforia resultante puede ser tan profunda que algunos enfermos aumentan su posología mucho más allá de lo que sería necesario para el control del parkinsonismo. Es mucho menos probable que los demás medicamentos que aparecen en la tabla causen manía y antes de atribuir algún caso del trastorno a uno de ellos se debería encontrar una conexión muy potente entre la manía, y el inicio de la administración del fármaco o el aumento de la dosis. Como dato de interés, en el caso del baclofeno, la metildopa y la reserpina, la manía no se presenta cuando comienza el tratamiento sino sólo cuando, tras un tratamiento a largo plazo, se interrumpe su administración de forma brusca.

Las drogas capaces de causar manía son los estimulantes, en los cuales la manía forma parte de la intoxicación, los alucinógenos, en los que este trastorno puede aparecer, en casos aislados, como una secuela de la intoxicación, y los esteroides anabolizantes. La manía que aparece con el uso crónico de estos últimos puede ser particularmente intensa y con frecuencia se caracteriza por irritabilidad en vez de por euforia.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como la mayoría de los casos de manía se presentan dentro de un trastorno primario del estado de ánimo, es decir, del trastorno bipolar, el primer paso del diagnóstico diferencial consiste en estar alerta ante algunas características que, como son atípicas en el trastorno bipolar, indican la presencia de una causa secundaria.

En primer lugar se analizará la edad de inicio de la manía, y si hubiera episodios anteriores, la edad en que empezó el primero. El trastorno bipolar suele comenzar en la adolescencia o en los primeros años de la segunda década de la vida, y en casi todos los casos el primer episodio se produce antes de los 50 años. Por tanto, si comienza después de esta edad se debería sospechar que existe una causa secundaria. Después, hay que buscar signos que sean atípicos en una manía bipolar, como un hábito cushingoide, proptosis, movimientos involuntarios anómalos (p. ej., corea, asterixis o mioclonías), demencia o convulsiones. Por último, hay que valorar si la manía estuvo precedida por cualquier factor capaz de provocar manía secundaria, como un traumatismo craneal significativo, hemodiálisis o varios medicamentos y drogas.

Otro aspecto a considerar en el diagnóstico diferencial de la manía bipolar en el contexto de la manía secundaria se refiere a los casos en los que un medicamento (como la levodopa o la prednisona) o una droga (como un estimulante) precipita un episodio reciente de manía en un paciente que tiene un trastorno bipolar. Aunque algunos autores aconsejan considerar estos episodios como secundarios, parece más apropiado no añadir otro diagnóstico sino sólo ob-

servar que el paciente tiene un trastorno bipolar y que el episodio actual de manía fue precipitado por un medicamento o droga.

TRATAMIENTO

El tratamiento se dirige a la causa subyacente. Si no es susceptible de corrección o si los síntomas de manía demandan un tratamiento inmediato, se puede proceder de forma similar a la descrita para el tratamiento agudo de la manía en el capítulo dedicado al trastorno bipolar. Se puede usar litio, valproato o carbamazepina y, si el paciente también tiene convulsiones o riesgo de padecerlas, la administración de uno de los dos últimos tiene sentido. En caso de que se necesite tratamiento adicional se puede seguir el protocolo expuesto en el capítulo sobre tratamiento farmacológico rápido del nerviosismo. Una vez que se ha controlado la manía, se mantendrá el tratamiento continuado hasta que se haya contenido la causa subyacente de la manía secundaria.

En algunos casos también se podría pensar en el tratamiento preventivo con un timorregulador, cuando un paciente con antecedentes conocidos de manía secundaria vaya a encontrarse ante el mismo factor precipitante que provocó el episodio anterior. Un buen ejemplo es el del enfermo que requiere ciclos intermitentes de prednisona en dosis altas, como sucede en la artritis reumatoide o en la esclerosis múltiple. En tales casos, se ha demostrado que es eficaz el tratamiento preventivo con litio o valproato.

BIBLIOGRAFÍA

- Cummings JL, Mendez MF. Secondary mania with focal cerebrovascular lesions. *The American Journal of Psychiatry* 1984;141:1084-1087.
- Falk WE, Mahnke MD, Poskanzer MD. Lithium prophylaxis of corticotropin-induced psychosis. *Journal of the American Medical Association* 1979;241:1011-1012.
- Jorge RE, Robinson RG, Starkstein SE, et al. Secondary mania following traumatic brain injury. *The American Journal of Psychiatry* 1993;150:916-921.
- Krauthammer C, Klerman GL. Secondary mania: manic syndromes associated with antecedent physical illness or drugs. *Archives of General Psychiatry* 1978;35:1333-1339.
- Kulisevsky J, Berthier ML, Pujol J. Hemiballismus and secondary mania following a right thalamic infarction. *Neurology* 1993;43:1422-1424.
- Lee S, Chun CC, Wing YK, et al. Mania secondary to thyrotoxicosis. *The British Journal of Psychiatry* 1991;159:712-713.
- Nizamie SH, Nizamie A, Borde M, et al. Mania following head injury: case reports and neuropsychological findings. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1988;77:637-639.
- Patten SB, Klein GM, Lussier C, et al. Organic mania induced by phenytoin: a case report. *Canadian Journal of Psychiatry* 1989;34:827-828.
- Peet M, Peters S. Drug-induced mania. *Drug Safety* 1995;12:146-153.
- Starkstein SE, Boston JD, Robinson RGG. Mechanisms of mania after brain injury: 12 case reports and review of the literature. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1988;176:87-100.
- Starkstein SE, Mayberg HS, Berthier ML, et al. Mania after brain injury: neuroradiological and metabolic findings. *Annals of Neurology* 1990;27:652-659.
- Starkstein SE, Pearlson GD, Boston J, et al. Mania after brain injury: a controlled study of causative factors. *Archives of Neurology* 1987;44:1069-1073.
- Stasiek C, Zetin M. Organic manic disorders. *Psychosomatics* 1985;26:394.

163 Ansiedad secundaria (trastorno de ansiedad debido a una afección médica general, DSM-IV-TR #293.89; trastorno de ansiedad inducido por sustancias, DSM-IV-TR #292.89)

La ansiedad puede encontrarse en el contexto de trastornos primarios de ansiedad, entre ellos el trastorno generalizado de ansiedad o el trastorno de pánico, o puede aparecer a causa de una afección médica general, por ejemplo, el hipertiroidismo en forma de efecto secundario de medicamentos como los antidepresivos o por abuso de sustancias como la cafeína.

INICIO

El inicio está determinado por la causa subyacente.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La ansiedad secundaria puede aparecer de forma persistente, más o menos crónica, o en episodios o crisis definidos.

Cuando existe ansiedad secundaria crónica los pacientes refieren ansiedad o tensión que no remite, asociada habitualmente a síntomas autónomos como inestabilidad, temblor y palpitaciones.

Cuando la ansiedad secundaria se presenta en episodios definidos la sintomatología es similar a la descrita en las crisis de pánico, como se expone en el capítulo correspondiente.

CURSO CLÍNICO

La evolución está determinada por la causa subyacente.

COMPLICACIONES

Las complicaciones son similares a las descritas en el trastorno de ansiedad generalizada o en el trastorno de pánico.

ETIOLOGÍA

Las causas posibles de ansiedad secundaria crónica se enumeran en la tabla 163-1. Se sospecha que existe hipertiroidismo por la presencia de intolerancia al calor, sudoración destacada y proptosis; la hipocalcemia puede estar acompañada de tetania o de los signos de Trousseau o de Chvostek. La presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) se sospecha inmediatamente por la disnea significativa; por su parte, la ansiedad como secuela de lesiones cerebrales traumáticas graves o de un accidente cerebrovascular está sugerida por la fuerte correlación temporal entre estos episodios y el inicio de la ansiedad persistente. Respecto a los accidentes cerebrovasculares, parece que los infartos del lóbulo frontal izquierdo son los que tienen más probabilidades de causar ansiedad crónica. La correlación temporal directa entre el inicio de la ansiedad y el comienzo o el aumento de la dosis en la administración de un medicamento de los que se mencionan en la tabla, también indica una relación causal. En los casos

de uso crónico de clonidina o de anticolinérgicos, la ansiedad parece ser más bien un efecto de «rebote» después de una interrupción brusca de la administración de estos fármacos. En cuanto a las sustancias que causan adicción, la abstinencia de alcohol o de fármacos hipnóticos-sedantes puede ser difícil de diagnosticar, ya que la mayoría de los alcohólicos o adictos a estos fármacos no admiten su problema y suelen quejarse de tener «nervios». No obstante, la abstinencia de nicotina es más fácil de diagnosticar, ya que los pacientes están mucho más abiertos a hablar de su tabaquismo.

Las causas posibles de los episodios discretos de ansiedad secundaria se exponen en la tabla 163-2. Las crisis que se presentan en la enfermedad de Parkinson pueden ser muy incapacitantes y aparecen a menudo en los períodos de mal control funcional («off») en pacientes tratados con levodopa. Las crisis parciales simples raras veces pueden manifestarse sólo como ansiedad y su presencia se sospecha por su inicio paroxístico, en segundos o en un minuto. Se debe sospechar que existe hipoglucemia cuando las crisis de ansiedad aparezcan en pacientes que reciben fármacos antidiabéticos orales o se limiten al período posprandial. La existencia de taquicardia auricular paroxística es sugerida por el inicio casi instantáneo de la taquicardia, que a menudo dura un segundo o menos, por la prominencia de la misma en relación con otros síntomas y porque la maniobra de Valsalva puede terminar con la crisis. Se sospecha que existe una angina o infarto de miocardio cuando aparece una crisis de ansiedad en un paciente que tiene varios factores de riesgo de arteriopatía coronaria, y por la aparición simultánea de disnea y dolor torácico; aunque este último también puede presentarse en pacien-

■ **TABLA 163-1.** Causas de ansiedad crónica secundaria

Debidas a una afección médica general
Hipertiroidismo
Hipocalcemia
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Insuficiencia cardíaca congestiva
Lesiones cerebrales postraumáticas
Postictal
Como efecto secundario de un medicamento
Simpaticomiméticos
Teofilina
Cafeína
Yohimbina
Antidepresivos (tríclicos, inhibidores de la monoaminooxidasa, ISRS, bupropión)
Abstinencia de la clonidina
Abstinencia de los anticolinérgicos
Asociadas a sustancias de abuso
Abstinencia alcohólica
Abstinencia de los sedantes-hipnóticos
Abstinencia de la nicotina

■ **TABLA 163-2.** Causas de episodios discretos de ansiedad secundaria

Debidas a una afección médica general
Enfermedad de Parkinson
Crisis parciales simples
Hipoglucemia
Taquicardia auricular paroxística
Angina o infarto de miocardio
Embolia pulmonar
Crisis de asma
Hiperventilación
Feocromocitoma
Mastocitosis
Como efecto secundario de un medicamento
Simpaticomiméticos
Intoxicación por sustancias
Cafeína
Estimulantes (anfetaminas, cocaína)
Cannabis
Alucinógenos

tes con trastorno de pánico, es bastante más probable en enfermos con angina o infarto de miocardio. Los casos de embolia pulmonar se sospechan por la disnea prominente en pacientes con tromboflebitis o que han sufrido una inmovilización prolongada. La presencia de asma e hiperventilación también puede inferirse ante una disnea destacada y, en caso de asma, por las sibilancias. El feocromocitoma se caracteriza por una cefalea prominente con hiperten-

sión, y la mastocitosis por un rubor cutáneo generalizado durante la crisis. La ansiedad que aparece a causa de cualquiera de los medicamentos, sustancias o drogas que se mencionan en la tabla suele ser de inicio gradual y, por tanto, no plantea la duda de si se trata de una crisis discreta, aunque si la dosis es suficientemente alta y la absorción lo bastante rápida, en algunos casos puede aparecer una crisis verdadera.

TRATAMIENTO

El tratamiento va dirigido a la causa subyacente. Cuando se trata de una ansiedad secundaria crónica, si el tratamiento es ineficaz o imposible se puede pensar en utilizar una benzodiazepina como diazepam o clordiazepóxido, comenzando con una dosis diaria de 5 a 10 o de 25 a 50 mg, respectivamente. En pacientes que tienen una insuficiencia hepática significativa, el lorazepam, con dosis iniciales de 1 a 3 mg, es una alternativa razonable.

BIBLIOGRAFÍA

- Cameron OG. The differential diagnosis of anxiety: psychiatric and medical disorders. *The Psychiatric Clinics of North America* 1985; 8:3-23.
- MacKenzie TB, Popkin MK. Organic anxiety syndrome. *The American Journal of Psychiatry* 1983;140:342-344.
- Schuckit MA. Anxiety related to medical disease. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1983;44:31-37.
- Stoudemire A. Epidemiology and psychopharmacology of anxiety in medical patients. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1996;57(Suppl 7):64-75.

frontales se relacionan en mayor medida con perseverancia y cambios cognitivos.

Muchos pacientes que tienen síndrome del lóbulo frontal también muestran ciertos reflejos «patológicos», por ejemplo, los reflejos de olisqueo, de búsqueda, palmomentoniano y de prensión o de toqueteo. Puede observarse *gegenhalten*, o un aumento de la rigidez en tubería de plomo con la extensión y flexión repetidas de la extremidad, así como apraxia de la marcha. Es posible la incontinencia urinaria y de heces.

CURSO CLÍNICO

La evolución del síndrome del lóbulo frontal está determinada por la causa subyacente.

COMPLICACIONES

Se ve afectada la actividad laboral, excepto las tareas rutinarias; los miembros de la familia se sienten alienados y los problemas legales pueden irse acumulando hasta que se establece un diagnóstico correcto.

ETIOLOGÍA

El lóbulo frontal participa en un circuito funcional, con proyecciones que le conectan sucesivamente con el núcleo caudado, el núcleo lenticular y el tálamo, que finalmente emite sus proyecciones de vuelta hacia el lóbulo frontal. Como podría esperarse, el síndrome del lóbulo frontal se ha observado con lesiones sobre cualquiera de las estructuras de este circuito, aunque sobre todo es secundario a daños que afectan directamente a los lóbulos frontales. Aunque en la inmensa mayoría de los casos existe una afectación bilateral, se han descrito pacientes en los que el síndrome se debe a lesiones unilaterales del lóbulo frontal, del caudado o del tálamo.

El síndrome del lóbulo frontal también puede ser secundario a varias causas (v. cuadro en esta página).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La abulia, en especial cuando está acompañada por algunos síntomas depresivos, puede indicar un diagnóstico de episodio depresivo, ya sea de depresión mayor o de trastorno bipolar. No obstante, la indiferencia y la falta de espontaneidad que se ven en el síndrome del lóbulo frontal contrastan con la experiencia dolorosa y oprimida del paciente deprimido.

Si aparece euforia se puede proponer un diagnóstico de manía. Sin embargo, la euforia que se observa en el síndrome del lóbulo frontal es superficial y carece de la calidad «contagiosa» que se ve en

Causas de síndrome del lóbulo frontal

Enfermedad de Alzheimer*	Rotura de un aneurisma de la
Enfermedad de Pick*	arteria comunicante anterior
Demencia frontotemporal*	Tumores cerebrales*
Parálisis supranuclear progresiva*	Absceso cerebral
Esclerosis lateral amiotrófica*	Contusión orbitofrontal
Demencia lacunar*	Efecto remoto de lesiones en
Varias lesiones frontales	el núcleo dorsomedial
Infartos en el territorio de la arteria	del tálamo y en el globus
cerebral anterior	pallidus

*Véase el capítulo correspondiente.

la manía; además, raras veces se encuentra un habla o actividad apresurados en el síndrome del lóbulo frontal.

TRATAMIENTO

Es necesario el tratamiento satisfactorio de la causa subyacente y una supervisión estrecha en el domicilio o, si esto no es posible, el ingreso en un centro médico de seguridad. Si el tratamiento de la causa subyacente no tiene éxito o no es posible, está justificado buscar un tratamiento farmacológico empírico. Los antidepresivos pueden usarse para la depresión y los antipsicóticos para la desinhibición. El propranolol puede ser útil si se producen crisis de cólera, como se describe en el capítulo sobre el trastorno explosivo intermitente.

BIBLIOGRAFÍA

- Adie WJ, Critchley M. Forced grasping and groping. *Brain* 1927;50:142.
- Avery TL. Seven cases of frontal tumor with psychiatric presentation. *British Journal of Psychiatry* 1971;119:19.
- Frazier CH. Tumor involving the frontal lobe alone: a symptomatic survey of 105 verified cases. *Archives of Neurology and Psychiatry* 1936;35:525.
- Greene KA, Marciano EF, Dickman CA, et al. Anterior communicating artery aneurysm paraparesis syndrome: clinical manifestations and pathologic correlates. *Neurology* 1995;45:45.
- Mesulam MM. Frontal cortex and behavior. *Annals of Neurology* 1986;19:320.
- Penfield W, Evans J. The frontal lobes in man: a clinical study of maximum removals. *Brain* 1935;58:115.
- Strub RL. Frontal lobe syndrome in a patient with bilateral globus pallidus lesions. *Archives of Neurology* 1989;46:1024.
- Williamson RT. On the symptomatology of gross lesions (tumors and abscesses) involving the prefrontal region of the brain. *Brain* 1896;19:346.

165 Comportamiento utilitario

El comportamiento utilitario, que también se conoce como «síndrome de dependencia del entorno», es un síndrome infrecuente que aparece como consecuencia de lesiones frontales o talámicas y en el que los pacientes utilizan involuntariamente cualquier cosa que tengan delante.

INICIO

El inicio puede ser agudo, por ejemplo, después de un infarto del lóbulo frontal, o gradual, como puede suceder con ciertos tumores frontales de crecimiento lento.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

En cierto modo los pacientes parecen perder su autonomía a medida que van «dependiendo» del entorno, ya que se sienten impulsados a «utilizar» cualquier objeto que tengan a mano. Por ejemplo, un enfermo que está en una sala de exploración, al ver un depresor lingual puede cogerlo e intentar explorar la cavidad oral del médico; al ver una cama, otro paciente puede sentirse impulsado a meterse dentro y taparse. Hay que destacar que estos pacientes utilizan los objetos sin que se les pida que lo hagan y habitualmente persisten en su comportamiento aunque se les diga que dejen de hacerlo. Si se les pregunta por qué actúan así, la mayoría de los enfermos responden que «tenían» que hacerlo.

CURSO CLÍNICO

Está determinado por la naturaleza de la lesión subyacente; en los casos de infarto lo normal es que se consiga una recuperación gradual.

COMPLICACIONES

La utilización compulsiva de objetos claramente desvía a los pacientes de otros propósitos y también puede crear problemas sociales.

ETIOLOGÍA

El comportamiento utilitario es más frecuente en casos de lesiones unilaterales o bilaterales de los lóbulos frontales, por lo general en sus porciones inferiores; también se han descrito casos en enfermos con lesiones talámicas unilaterales o bilaterales.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los trastornos de agarre o manoseo forzado se distinguen porque, en estos casos, una vez que el paciente ha agarrado un objeto no hace nada con él excepto sujetarlo. El síndrome de la mano ajena, aunque se caracteriza por un comportamiento complejo de la mano afectada, se diferencia por la presencia de un «conflicto intermanual», en el cual la mano izquierda actúa con otros fines que la derecha, mientras que en el comportamiento utilitario ambas manos funcionan juntas y con el mismo propósito.

La ecolalia y la ecopraxia se distinguen con facilidad porque representan una imitación de lo que el médico dice o hace, mientras que en el comportamiento utilitario el médico no hace nada más que observar.

Los pacientes con delirium cogen y usan los objetos que tienen a mano, pero en ellos existe confusión, lo que contrasta con el sensorio despejado que se observa en el comportamiento utilitario.

TRATAMIENTO

El tratamiento se dirige hacia la causa subyacente; puede necesitarse supervisión para proteger al paciente y que no utilice objetos potencialmente peligrosos, como máquinas.

BIBLIOGRAFÍA

- Eslinger PJ, Warner GC, Grattan LM, et al. "Frontal lobe" utilization behavior associated with paramedian thalamic infarction. *Neurology* 1991;41:450-452.
- Hashimoto R, Yoshida M, Tanaka Y. Utilization behavior after right thalamic infarction. *European Neurology* 1995;35:58-62.
- Ishihara K, Nishino H, Maki T, et al. Utilization behavior as a white matter disconnection syndrome. *Cortex* 2002;38:379-387.
- Lhermitte F. Human anatomy and the frontal lobes. Part II: Patient behavior in complex and social situations: the "environmental dependency syndrome." *Annals of Neurology* 1986;19:335-343.
- Lhermitte F, Pillon B, Serdaru M. Human anatomy and the frontal lobes. Part I: Imitation and utilization behavior: a neuropsychological study of 75 patients. *Annals of Neurology* 1986;19:326-334.

166 Parálisis pseudobulbar

La interrupción bilateral de las fibras corticobulbares en cualquier punto de su trayecto entre la corteza y los núcleos bulbares puede causar el síndrome de la parálisis pseudobulbar que, en su forma completa, se caracteriza por la presencia de risa y llanto patológicos, disartria, disfagia y un tipo de marcha peculiar, arrastrando los pies.

INICIO

La edad de inicio refleja la época de comienzo de los distintos trastornos que pueden provocar la parálisis pseudobulbar, como se comenta en el apartado sobre Etiología.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La risa y el llanto patológicos, también denominados «incontinencia emocional», se caracterizan por estallidos de risa o llanto que habitualmente se producen ante los factores precipitantes más triviales y que no están acompañados por un sentimiento concurrente de alegría o tristeza. Los pacientes pueden mostrarse exasperados por la experiencia, no sólo porque no sienten la emoción correspondiente sino también porque no pueden controlar los sentimientos que muestran. Un paciente se reía de forma incontrolable siempre que veía a alguien que se acercaba a la cama y otro lloraba mucho cuando cambiaban las sábanas de la cama. El sinónimo de este fenómeno, «incontinencia emocional», da a entender la falta de control de las emociones y el sufrimiento que esto provoca al paciente. En la figura 166-1 se ilustra un episodio de risa patológica.

El habla se vuelve disártrica, monótona y a veces explosiva. El paciente parece quedarse sin aliento y debe pararse varias veces para completar la frase.

La disfagia es consecuencia de los problemas que aparecen tanto al masticar como al tragar. El alimento se queda simplemente en la boca y los pacientes a veces tienen que empujarlo con los dedos. El deterioro de la deglución puede provocar la regurgitación del alimento hacia la nariz o aspiraciones.

La marcha suele ser rígida, se arrastran los pies y los pacientes son propensos a sufrir caídas.

En la exploración neurológica se encuentran más datos de los daños en las vías corticobulbares al observar espasmo hiperactivo de la mandíbula y reflejos de mordida, y por la incapacidad del paciente de sacar la lengua cuando se le pide. Los reflejos tendinosos profun-

dos están aumentados y el signo de Babinski es positivo cuando las vías corticoespiniales cercanas se encuentran afectadas.

CURSO CLÍNICO

La evolución de este síndrome refleja la de la enfermedad subyacente.

COMPLICACIONES

Es posible que la incontinencia emocional sea angustiosa en particular para la familia o los amigos, que pueden ofenderse ante ciertas expresiones emocionales, y la aspiración puede llegar a amenazar la vida del paciente.

ETIOLOGÍA

La interrupción de las fibras corticobulbares puede producirse en la corteza, el centro semioval, la cápsula interna o el tronco del encéfalo, y deberse a alguna de una larga lista de lesiones, que se enumeran en la tabla 166-1.

Los trastornos vasculares son la causa más frecuente de parálisis pseudobulbar y en los casos de infartos corticales es clásico encontrar antecedentes de infarto unilateral en el pasado, con un infarto posterior en el lado contrario y la aparición del síndrome. Entre las causas neurodegenerativas la más frecuente es la esclerosis lateral amiotrófica, pero el síndrome sólo se produce cuando hay afectación bulbar y no aparece si la enfermedad se limita a la médula. Entre las demás causas, los traumatismos craneales cerrados y la EM son desencadenantes frecuentes.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La risa o el llanto patológicos pueden confundirse con la labilidad emocional, pero la ausencia de alegría o tristeza sugiere el diagnóstico correcto. La risa sin afecto también puede verse en la esquizofrenia, pero en este caso el síntoma siempre está acompañado por otros «negativos», fenómenos que no se ven en la parálisis pseudobulbar.

TRATAMIENTO

En los estudios doble ciego se ha demostrado la eficacia de la amitriptilina (en dosis entre 50 y 75 mg), la nortriptilina (en dosis entre 50 y



FIG. 166-1. Risa patológica. En la foto 1 la paciente está en reposo; en las fotos de la 2 a la 6 se la observa reír, a pesar de que estaba intentando dejar de hacerlo y de que no se sentía nada feliz. (De Vinken PJ, Bruyn GW. *Handbook of clinical neurology*, vol. 45 (revisión 1), Nueva York, 1985, Elsevier.)

■ **TABLA 166-1.** Causas de parálisis pseudobulbar

Trastornos vasculares
Infarto cortical
Enfermedad de Binswanger
CADASIL
Infartos lacunares
Síndrome de Behçet
Enfermedades neurodegenerativas
Esclerosis lateral amiotrófica
Parálisis supranuclear progresiva
Enfermedad de Alzheimer
Otras causas
Traumatismo craneal cerrado
Esclerosis múltiple
Tumores del tronco del encéfalo
Mielinólisis pontina central

100 mg) y el citalopram (en dosis de 10 a 20 mg), mientras que en los estudios abiertos se ha sugerido la eficacia de la fluoxetina, la paroxetina y la fluvoxamina. Aunque la respuesta puede tardar semanas, algunos pacientes muestran una mejoría espectacular en cuestión de días. Si se usa amitriptilina o nortriptilina, la dosis debe ajustarse gradualmente, vigilando de forma estrecha la hipotensión y los efectos secundarios anticolinérgicos; en caso de emplear nortriptilina también es prudente vigilar las concentraciones sanguíneas cuando el paciente no responda, para comprobar si se encuentran dentro del

«margen terapéutico». Dado el perfil de efectos secundarios favorable del citalopram y su ausencia general de interacciones farmacológicas, puede ser el fármaco de elección, al menos para empezar.

Se vigilará que no se produzca aspiración y, si es posible, se tratará la enfermedad subyacente.

BIBLIOGRAFÍA

- Anderson G, Vestergaard K, Riis J. Citalopram for poststroke pathological crying. *Lancet* 1993;342:837-839.
- Dichgans M, Mayer M, Uttner I, et al. The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases. *Annals of Neurology* 1998;44:731-739.
- Gallagher JP. Pathologic laughter and crying in ALS: a search for their origin. *Acta Neurologica Scandinavica* 1989;80:114-117.
- Karp BI, Laureno R. Pontine and extrapontine myelinolysis: a neurologic disorder following rapid correction of hyponatremia. *Medicine* 1993;72:359-373.
- Lieberman A, Benson DE. Control of emotional expression in pseudobulbar palsy. A personal experience. *Archives of Neurology* 1977;34:717-719.
- Robinson RG, Parikh RM, Lipsey JR, et al. Pathological laughing and crying following stroke: validation of a measurement scale and a double-blind treatment study. *The American Journal of Psychiatry* 1993;150:286-293.
- Schiffer RB, Herndon RM, Rudick RA. Treatment of pathologic laughing and weeping with amitriptyline. *The New England Journal of Medicine* 1985;312:1480-1482.
- Zeilig G, Drubach DA, Katz-Zeilig M, et al. Pathological laughter and crying with closed traumatic brain injury. *Brain Injury* 1996;10:591-597.

■ **TABLA 167-1.** Causas del síndrome de Klüver-Bucy

Con factores precipitantes evidentes
Período posterior a un traumatismo craneal cerrado o contusiones temporales bilaterales
Encefalitis vírica posterior a infección por herpes simple
Período posterior a un status epilepticus
Lobectomía temporal bilateral
Encefalopatía tardía o diferida por radiación
De inicio gradual
Enfermedad de Pick
Demencia frontotemporal
Enfermedad de Alzheimer
Enfermedad de Huntington
Asociadas a epilepsia
Ictus
Período postictal

ETIOLOGÍA

Los distintos trastornos capaces de provocar una disfunción o un daño bilateral en los lóbulos temporales y que, por tanto, pueden causar el síndrome de Klüver-Bucy, se enumeran en la tabla 167-1.

Entre los factores precipitantes evidentes que pueden dar lugar a este síndrome, los traumatismos craneales son una de las causas más frecuentes y, en los casos de traumatismos craneales cerrados, los pacientes pueden «emerger» de un estado apático para pasar directamente a sufrir el síndrome de Klüver-Bucy. Entre las enfermedades neurodegenerativas capaces de provocar un síndrome de Klüver-Bucy de inicio gradual, tanto la enfermedad de Pick como la demencia frontotemporal, que afectan preferente y precozmente a los lóbulos temporales, pueden presentarse con el síndrome; por el contrario, cuando este trastorno aparece en la enfermedad de Alzheimer o de Huntington, lo hace sólo después de que la enfermedad esté muy avanzada y de que los pacientes ya presenten demencia. Se ha observado un síndrome ictal de Klüver-Bucy durante las crisis parciales complejas y el síndrome también puede verse como una variante de la psicosis postictal, que está precedida por una «ráfaga» de convulsiones y separada de la última de estas «ráfagas» por un intervalo «lúcido».

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En su forma desarrollada por completo este síndrome es casi infundible. También suele ser fácil el diagnóstico de las formas parciales que aparecen después de factores precipitantes fácilmente reconocibles, como un traumatismo craneal o una encefalitis vírica.

En caso de que la enfermedad de Pick o la demencia frontotemporal coexistan con un síndrome parcial de Klüver-Bucy, la hiperoralidad e hipersexualidad estrafalarias podrían indicar esquizofrenia, pero en el síndrome no se observan las alucinaciones e ideas delirantes típicas de esta afección.

TRATAMIENTO

No hay estudios ciegos efectuados sobre el tratamiento del síndrome de Klüver-Bucy. Se han publicado algunos casos aislados en los que el haloperidol o los ISRS han reducido la hipermetamorfosis y la hipersexualidad, y también se ha usado con éxito el leuprolide en la hipersexualidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Hart RP, Kwentus JA, Frazier RB, et al. Natural history of Klüver-Bucy syndrome after treated herpes encephalitis. *Southern Medical Journal* 1986;79:1376-1378.
- Janati A. Klüver-Bucy syndrome in Huntington's chorea. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1985;173:632-635.
- Klüver H, Bucy PC. Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. *Archives of Neurology and Psychiatry* 1939;42:979-1000.
- Lam LC, Chiu HF. Klüver-Bucy syndrome in a patient with nasopharyngeal carcinoma: a late complication of radiation brain injury. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 1997;10:111-113.
- Lilly R, Cummings JL, Benson F, et al. The human Klüver-Bucy syndrome. *Neurology* 1983;33:1141-1145.
- Nakada T, Lee H, Kwee IL, et al. Epileptic Klüver-Bucy syndrome: case report. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1984;45:87-88.
- Ott BR. Leuprolide treatment of sexual aggression in a patient with dementia and the Klüver-Bucy syndrome. *Clinical Neuropharmacology* 1995;18:443-447.
- Slaughter J, Bobo W, Childers MK. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment of post-traumatic Klüver-Bucy syndrome. *Brain Injury* 1999;13:59-62.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Como se ha comentado, la característica principal del síndrome de la mano ajena consiste en el comportamiento complejo de la mano izquierda, que entra en clara oposición con lo que el paciente desea e intenta hacer con su mano derecha. Además de los ejemplos que ya se han ofrecido, este conflicto «intermanual» puede presentarse de otras formas. Un paciente que deseaba tomar una taza de café acercaba la taza con la mano derecha pero la mano izquierda la retiraba, alejándola. Otro paciente que quería sacar ropa del armario abría la puerta con la mano derecha y entonces la mano izquierda empezaba a empujarla para cerrarla. Por último, se han publicado algunos casos aislados de manos ajenas asesinas. En un caso, después de sufrir un infarto del cuerpo calloso una paciente vio cómo su mano izquierda desabrochaba el pijama, rompía tazas en una bandeja, luchaba con su mano derecha cuando trataba de llamar por teléfono y, por último, intentaba estrangularla.

Hay que destacar que los pacientes experimentan el comportamiento de su mano izquierda como ajeno e independiente a ellos mismos. Pueden decir que su mano es desobediente o hablarle como si fuera otra persona.

CURSO CLÍNICO

La evolución está determinada por la causa subyacente.

COMPLICACIONES

El comportamiento de la mano ajena puede interferir de forma significativa en las actividades de la vida cotidiana y deteriorar la capacidad del paciente para participar en programas de rehabilitación.

ETIOLOGÍA

Como se ha mencionado antes, la inmensa mayoría de los casos son secundarios a lesiones del cuerpo calloso y el de la mano ajena se puede considerar uno de los síndromes de desconexión del calloso. Las lesiones causantes pueden ser una sección quirúrgica, un infarto, una hemorragia o ciertos tumores. Las excepciones a esta regla son poco frecuentes, pero se han observado infartos biparietales e infartos de la cara medial de las cortezas frontal y parietal. También hay un caso confirmado de síndrome de la mano ajena en el marco de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

La degeneración ganglionar corticobasal se menciona como una de las causas del síndrome de la mano ajena, pero una lectura más minuciosa de los datos publicados sólo revela comportamientos «similares a los de la mano ajena», como levitación y toqueteos.

La actividad del hemisferio derecho suele estar controlada por el hemisferio izquierdo «elocuente», pero con la sección del cuerpo calloso se destruye el puente anatómico que permite este control y el hemisferio derecho actúa entonces de forma autónoma. Esta actividad autónoma se manifiesta a su vez en el comportamiento de la mano izquierda. En cierto sentido, al actuar ambos hemisferios de forma independiente se ha creado una situación de «dos mentes» y el conflicto entre ambas se hace evidente en la oposición «intermanual» de las dos manos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El síndrome de la mano ajena debe distinguirse de la apraxia, del «fenómeno de levitación» y del toqueteo forzado.

La mano izquierda apráxica se muestra sencillamente cerrada e incapaz de ejecutar actividades complejas; en este caso, cualquier

«conflicto» que exista entre las manos izquierda y derecha sólo representa la incapacidad de la mano izquierda para «cooperar»: no hay signos de que dicha mano actúe de forma opuesta.

El fenómeno de levitación se observa con las lesiones del lóbulo parietal. En este caso, la mano izquierda levita de manera involuntaria, pero no hace nada más que quedar colgada en el espacio. La ausencia de comportamiento complejo de esta mano distingue el cuadro del de la mano ajena.

El manoseo forzado es el trastorno que se confunde con mayor frecuencia con el síndrome de la mano ajena, pero un estudio minucioso de los movimientos de la mano izquierda permite establecer el diagnóstico diferencial correcto. En el manoseo forzado la mano afectada se acerca y manosea de manera involuntaria los objetos que están a la vista, y si entra en contacto con un objeto lo agarra y no lo suelta. Un paciente relataba que cada vez que pasaba por una puerta su mano izquierda quería coger el manillar, lo agarraba y no lo soltaba, de forma que él tenía que pararse y soltar la mano izquierda del manillar con su mano derecha. Sin embargo, en este comportamiento la mano izquierda cuando encuentra su objeto se limita a agarrarlo y sujetarlo, lo que contrasta con el comportamiento de la mano ajena que, una vez en contacto con un objeto, realizará alguna acción compleja con él. Por tanto, la mano que manosea puede adelantarse para coger una espátula, pero no hace nada más con ella, mientras que la mano ajena la usaría, por ejemplo, para dar la vuelta a la comida que está en la sartén. Los errores a la hora de distinguir ambos tipos de trastornos han dado lugar a una confusión nosológica considerable; algunos autores han propuesto incluso que hay «dos» síndromes de la mano ajena: uno es de origen «calloso» y corresponde a la descripción que se da en esta obra, mientras que el otro es de origen «frontal». Este pretendido síndrome «frontal» de la mano ajena es en realidad un trastorno de manoseo forzado cuando se estudian con detenimiento los casos clínicos.

TRATAMIENTO

El tratamiento se dirige a la afección subyacente. En algunos casos se puede inmovilizar la mano izquierda con un cinturón al efecto, o bien disminuir los problemas utilizando un mitón.

BIBLIOGRAFÍA

- Akelaitis AJ. Psychobiological studies following section of the corpus callosum. *The American Journal of Psychiatry* 1941;97:1147-1157.
- Bogen JE. The callosal syndrome. In: Heilman KM, Valenstein E (eds). *Clinical neuropsychology*, 2nd ed. New York, 1985, Oxford University Press.
- Brion S, Jedynak CP. Troubles de transport interhémisphérique: a propos de trois observations de tumeurs du corps calleux. *Revue Neurologique* 1972;126:257-266.
- Feinberg TE, Schindler K, Flanagan NG, et al. Two alien hand syndromes. *Neurology* 1992;42:19-24.
- Geschwind DH, Iacoboni M, Mega MS, et al. Alien hand syndrome: interhemispheric motor disconnection due to a lesion in the midbody of the corpus callosum. *Neurology* 1995;45:802-808.
- Goldstein K. Sur Lehre der motorischen Apraxia. *Monatsschrift für Psychologie und Neurologie* 1908;11:169-187.
- Ong Hai BG, Odderson IR. Involuntary masturbation as a manifestation of stroke-related alien hand syndrome. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 2000;79:395-398.
- Suwanwela NC, Leelacheavsit N. Isolated corpus callosal infarction secondary to pericallosal artery disease presenting as alien hand syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2002;72:533-536.
- Tanaka Y, Yoshida A, Kawahata N, et al. Diagnostic dyspraxia: clinical characteristics, responsible lesions and possible underlying mechanism. *Brain* 1996;119:859-874.

La temperatura elevada, si es suficientemente alta, puede ser una causa directa de delirium. Aunque el «umbral» de temperatura en el que aparece el delirium varía en cada caso, casi siempre se producirá este trastorno cuando la temperatura sea mayor de 41,1 °C (106 °F).

En circunstancias normales la temperatura corporal se mantiene dentro de un margen estrecho gracias a varios mecanismos que actúan en conjunto bajo el control del hipotálamo. Dentro del hipotálamo anterior hay un centro termorregulador que constantemente toma muestras de la temperatura de la sangre circulante que atraviesa el hipotálamo. Este centro compara la temperatura con un «valor de referencia» y después, según sea mayor o menor de ese valor de referencia, disipa el calor o lo genera, de forma muy parecida a como actuaría un termostato, y aplica medidas conservadoras. La disipación del calor se consigue en gran medida por vasodilatación cutánea y sudoración, y la conservación del mismo se logra con la actividad muscular de los escalofríos y la vasoconstricción.

El aumento de la temperatura corporal se produce por un reajuste del valor de referencia hipotalámico o por alguno de varios mecanismos posibles, como un aumento en la generación de calor (p. ej., al correr un maratón), un incremento de la temperatura ambiente (como en una «ola de calor»), o bien por el fracaso de los mecanismos normales de disipación del calor, como sucede, por ejemplo, cuando los fármacos de actividad anticolinérgica inhiben la sudoración.

Cuando la temperatura aumenta debido al cambio del valor de referencia hipotalámico, se habla de fiebre o, como solía decirse, de piroxia. El mecanismo más frecuente por el que se eleva este valor de referencia prefijado y se produce fiebre implica la presencia de moléculas conocidas como «pirógenos». Estos pirógenos pueden ser exógenos o endógenos: entre los exógenos se incluyen algunos microorganismos infecciosos, como bacterias o virus, que a su vez estimulan a los monocitos y a los macrófagos para producir pirógenos endógenos, como interleucina-1, interleucina-6 y factor alfa de necrosis tumoral. Los pirógenos endógenos estimulan la producción de prostaglandinas dentro del hipotálamo anterior, con lo que el valor de referencia se reajusta a un punto más alto: el efecto se parece mucho a subir la temperatura de un termostato y los mecanismos corporales de generación y conservación del calor entran en juego.

La elevación de la temperatura debida a otros mecanismos distintos a este reajuste del punto de referencia hipotalámico se conoce como «hipertermia». En este caso, los ejemplos clínicos más frecuentes son la hipertermia maligna, el golpe de calor, el síndrome maligno por neurolepticos y la intoxicación grave con cocaína, anfetaminas, MDMA («éxtasis») o fenciclidina.

Para evaluar a un paciente que tiene temperatura alta es fundamental determinar si la elevación representa fiebre o hipertermia, ya que las evaluaciones diagnósticas y los abordajes terapéuticos, como se comentará a continuación, son diferentes. El entorno clínico proporciona la clave más significativa. Sin duda, si el paciente tiene un proceso infeccioso obvio que sea una causa conocida de fiebre, como neumonía, se establecería el diagnóstico de fiebre. Por el contrario, si ha estado tomando un fármaco anticolinérgico, si la piel se encuentra seca, aunque caliente, o si el paciente vive en un apartamento sin aire acondicionado durante una ola de calor, es más probable que se trate de hipertermia. Otra clave se refiere a la temperatura en sí misma. Parece que el punto máximo de ajuste del hipotálamo está en torno a los 41,1 °C (106 °F); en consecuencia, la

fiebre, es decir, la elevación de la temperatura secundaria a un reajuste del valor de referencia, no suele aumentar nunca por encima de los 41,1 °C y las temperaturas superiores a este valor representan una hipertermia e indican que existe un mecanismo no infeccioso, como un golpe de calor.

A la hora de determinar si un paciente que muestra una temperatura elevada tiene fiebre o hipertermia hay que tener en cuenta que, aunque lo normal sea encontrar casos «puros» de fiebre o hipertermia, también pueden verse casos «mixtos». Un ejemplo habitual de estos casos mixtos sería el del paciente anciano que tiene fiebre debido a una neumonía e hipertermia por la administración de un fármaco anticolinérgico como la benzotropina.

Por último, existe una causa excepcional de hipertermia que merece un comentario. El daño del hipotálamo anterior, que puede suceder en casos de tumores o después de la rotura de un aneurisma de la arteria comunicante anterior, puede provocar una elevación de la temperatura muy intensa e incluso mortal.

INICIO

El inicio del delirium puede ser agudo o subagudo, según la rapidez con la que aumente la temperatura.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Al principio los pacientes están inquietos, a veces ansiosos e irritables. Se producen alteraciones del sueño y puede haber pesadillas vívidas.

A medida que aumenta la temperatura aún más aparecen confusión y desorientación y comienzan a producirse alucinaciones en la mayoría de los casos. Aunque puede haber alucinaciones auditivas, las visuales son mucho más características. Los barrotes de la cama pueden verse como los de una cárcel; el estetoscopio que cuelga del cuello del médico puede parecer una soga. El enfermo se encuentra a veces en medio de escenas fantásticas y ve a todo un séquito de figuras y personas en su habitación.

Si aumenta aún más la temperatura, la inquietud y la confusión también pueden elevarse y aparece sopor al final. El paciente se queda sencillamente tumbado en la cama, mascullando de manera incoherente y agarrando las sábanas.

Por último, si la temperatura aumenta demasiado se produce coma (y casi siempre sucede así cuando la temperatura llega a 41,7 °C [107 °F] o más) y el paciente puede morir.

Como la temperatura rectal es mayor que la oral en 0,4 °C (0,7 °F), es fundamental para seguir la evolución del paciente usar siempre el mismo método, ya sea oral o rectal; además, no debe emplearse la temperatura axilar ni la timpánica, ya que son inexactas. También hay que evitar las sondas orales automáticas, ya que se sabe que infraestiman la temperatura real.

CURSO CLÍNICO

La evolución del delirium es paralela a la de la elevación de la temperatura y remite cuando ésta desciende. En general, el paciente se recupera por completo, pero cuando las subidas por encima de 41,7 °C (107 °F) o más se mantienen durante horas, los pacientes en caso de sobrevivir pueden quedar con signos de disfunción cerebelosa o, menos a menudo, con una demencia.

COMPLICACIONES

Las complicaciones del delirium son las descritas en el capítulo correspondiente. Puede haber convulsiones, en especial en sujetos epilépticos y niños pequeños.

ETIOLOGÍA

Se produce una disfunción neuronal reversible a medida que la temperatura aumenta y los pacientes que sufren una enfermedad cerebral previa, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, tienen más probabilidades de desarrollar delirium. La muerte neuronal comienza cuando la temperatura asciende por encima de 41,1 °C (106 °F) y en este sentido parece que el cerebelo es más susceptible.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Hay que excluir las enfermedades que no sólo causan fiebre, sino que también afectan directamente al cerebro. Por ejemplo, las encefalitis víricas y los abscesos cerebrales.

TRATAMIENTO

Con independencia de si el paciente tiene fiebre o hipertermia hay que tratar la causa subyacente, si es posible. En el caso de la fiebre, se pueden dar también antipiréticos como aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o paracetamol. Hay que destacar que estos fármacos trabajan siempre interfiriendo en la producción de prostaglandinas inducidas por pirógenos, por lo que no son efectivos en la hipertermia. Otras medidas sintomáticas que son útiles tanto en la fiebre como en la hipertermia son aquellas que reducen la generación de calor y mejoran su disipación, como el reposo en

cama, sin ropa y en una sala con aire acondicionado, la ventilación continua, los baños con una esponja con agua fría y las sábanas de enfriamiento: en los casos graves, se puede considerar el uso de baños de agua helada, de infusiones de solución salina a temperatura ambiente o de lavado gástrico o colónico con solución salina helada.

En caso de que exista un nerviosismo intenso se puede usar lorazepam por vía parenteral, como se describe en el capítulo sobre tratamiento rápido. En general, los antipsicóticos, especialmente las fenotiazinas, están contraindicados por dos motivos. En primer lugar pueden inactivar el mecanismo termorregulador hipotalámico, produciendo un estado de «poikilothermia» con fracaso de la sudoración y la vasodilatación normales. En segundo lugar, también reducen la sudoración por sus efectos anticolinérgicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Aldemir M, Ozen S, Kara IH, et al. Predisposing factors for delirium in the surgical intensive care unit. *Critical Care* 2001;5:265-270.
- Ebaugh FG, Barnacle CH, Ewalt JR. Delirious episodes associated with artificial fever: a study of 200 cases. *The American Journal of Psychiatry* 1936;16:191-217.
- Ebaugh FG, Barnacle CH, Ewalt JR. Psychiatric aspects of artificial fever therapy. *Archives of Neurology and Psychiatry* 1938;39:1203-1212.
- Francis J, Martin D, Kapoor WN. A prospective study of delirium in hospitalized elderly. *The Journal of the American Medical Association* 1990;263:1097-1101.
- Wexler RK. Evaluation and treatment of heat-related illnesses. *American Family Physician* 2002;65:2307-2314.
- Yaqub B, Al Deeb S. Heat strokes: aetiopathogenesis, neurological characteristics, treatment and outcome. *Journal of the Neurological Sciences* 1998;156:144-151.

CRISIS PARCIALES, EPILEPSIA Y TRASTORNOS RELACIONADOS

170 Crisis parciales simples y complejas

Las crisis parciales tienen un inicio paroxístico y en general duran unos minutos. Estas crisis se dividen a su vez en dos tipos, es decir, simples y complejas, y se distinguen entre ellas en función de si existe o no alteración de la conciencia durante la crisis y si se produce o no amnesia en el período postictal. Durante las crisis parciales simples los pacientes se mantienen alerta y orientados y después pueden recordar todo el episodio. Por el contrario, en las crisis parciales complejas hay algún trastorno o defecto de la conciencia, que varía desde una sensación de «falta de claridad» hasta una confusión profunda y, en el período postictal, siempre existe cierto grado de amnesia respecto a los episodios que ocurrieron durante el ictus. La sintomatología que se observa durante una crisis parcial es muy variable, lo que refleja, en gran parte, diferencias en la localización del foco de la crisis. Por ejemplo, las crisis parciales simples que surgen de focos situados en la corteza motora pueden presentarse como una sacudida motora clónica de una mano, mientras que las originadas en focos localizados en el lóbulo temporal pueden aparecer con alucinaciones o con pánico. Aunque las crisis parciales complejas siempre reflejan una actividad epiléptica en los lóbulos temporales, como se comentará en el apartado sobre la etiología de este trastorno, la sintomatología en este caso también puede ser muy variable y abarcar acciones como lanzar besos en el marco de una confusión profunda o cantar y bailar en un estado de conciencia relativamente conservada.

INICIO

La edad de inicio está determinada por la causa subyacente de la crisis y puede oscilar entre la infancia y la edad adulta. Los casos de inicio en la infancia y la adolescencia a menudo son secundarios a trastornos de la migración neuronal o a esclerosis temporal mesial, mientras que los casos que comienzan en adultos indican a menudo la presencia de lesiones en forma de masa, como tumores, o de un traumatismo craneal o un infarto cortical.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las crisis parciales simples pueden presentarse con signos motores, síntomas somatosensoriales o sensoriales especiales, síntomas o signos autónomos o síntomas psiquiátricos. Los síntomas motores consisten en una actividad clónica o tónica que comienza en los dedos, las manos, la cara o los pies y que puede mantenerse así localizada o diseminarse en una marcha «Jacksoniana» hacia las zonas corporales adyacentes, por ejemplo de los dedos a la mano, de ahí al brazo y por último a la cara. Muy raras veces es posible una actividad motora bilateral sin ningún defecto de conciencia, algo que puede presentarse con focos en el área motora suplementaria de la superficie mesial del lóbulo frontal. En ocasiones también se puede observar una crisis parcial simple «inhibidora» con síntomas motores, en cuyo caso en

lugar de actividad motora se ve una parálisis ictal. Una crisis inhibidora de este tipo, que es un episodio ictal, debe distinguirse de la «parálisis de Todd» postictal, que puede aparecer cuando termina una crisis motora típica.

Los síntomas somatosensoriales o sensoriales especiales consisten en alucinaciones, que pueden ser táctiles, visuales, auditivas o gustativas. Las táctiles consisten normalmente en parestesias, insensibilidad, sensación de frío o calor o, con menor frecuencia, dolor. Es interesante comentar que estas alucinaciones táctiles también pueden presentar un «recorrido», por ejemplo con parestesias que comienzan en los dedos y después ascienden por la mano, el antebrazo y el brazo. Las alucinaciones visuales tienden a ser simples, a menudo consistentes en formas geométricas. Las auditivas también suelen ser simples y los pacientes pueden oír ruidos de timbres y zumbidos. Las alucinaciones olfativas tienden a ser desagradables, por ejemplo de algo podrido o quemado, y también lo son las gustativas; en este sentido es clásico el sabor a cobre.

Los síntomas autónomos suelen consistir en una sensación de que algo «se eleva» desde el epigastrio; también puede haber calambres abdominales o diarrea.

Los síntomas psíquicos son del mayor interés en psiquiatría y muy variables. Pueden producirse fenómenos de déjà vu o jamais vu, pensamientos forzados, macropsia o micropsia, hiperacusia o hipoacusia, depersonalización, ansiedad (hasta llegar al pánico), depresión y euforia. Los pacientes pueden experimentar excitación sexual e incluso orgasmos y algunos se encuentran riendo o llorando involuntariamente, sin ningún sentimiento correspondiente de alegría o tristeza. También puede haber alucinaciones visuales o auditivas complejas: algunos pacientes pueden ver con nitidez una escena, como si estuvieran ante una película, y otros pueden oír voces o cantos. Muy raras veces las crisis parciales simples pueden presentarse como ideas delirantes breves y paroxísticas: un paciente experimentó un fenómeno ictal de Capgras y otro afectado estaba convencido durante la crisis de que su cuerpo se encontraba bajo el control directo de fuerzas exteriores.

Las crisis parciales complejas siempre están acompañadas de algún enturbiamiento o defecto de la conciencia. Algunos pacientes se muestran muy confundidos y perplejos, mientras que otros están más «en contacto» y responden a preguntas sencillas, caminan sin golpear con los objetos y, en algunos casos, pueden parecer despiertos y capaces de responder si la observación no es minuciosa. El comportamiento que se observa en una crisis parcial compleja oscila entre automatismos simples y conductas muy complejas. Si existe confusión profunda se suelen producir automatismos simples como morderse los labios, manosear las ropas o las sábanas, mirar alrededor o deambular sin rumbo fijo. El comportamiento complejo varía desde mover las caderas hasta conducir un coche, desvestirse o bailar. En contadas ocasiones los sujetos pueden mostrarse violentos. Aunque la violencia ictal es más frecuente cuando se intenta sujetar a

un paciente que deambula o que quiere levantarse de la cama, existen casos aislados, documentados con vídeo-EEG, de pacientes que han emprendido ataques no provocados hacia otras personas durante la crisis. Con independencia de la duración o la sintomatología de una crisis parcial compleja, la mayoría de los enfermos experimenta un cierto grado de disforia, confusión, cansancio o somnolencia cuando ésta termina. Además, en todos los casos aparece un grado variable de amnesia en cuanto a los episodios de la crisis parcial compleja en sí misma.

Aunque un EEG de superficie y una RM de la cabeza forman parte del estudio diagnóstico estándar de cualquier paciente con crisis parciales, hay que tener en cuenta que ambas pruebas pueden ser normales aunque haya una epilepsia indudable. En el caso de crisis parciales simples, el EEG interictal suele ser normal e incluso el EEG ictal puede serlo; en las crisis parciales complejas, los EEG interictales e ictales son anormales, pero incluso en este caso el EEG de superficie puede ser normal aunque los EEG de profundidad revelen una actividad paroxística continua, si el foco se encuentra a cierta distancia de la superficie, como sucede cuando se ve afectada la superficie mesial del lóbulo temporal.

CURSO CLÍNICO

La evolución de la crisis parcial per se, como se ha comentado antes, es más bien breve y dura del orden de dos o tres minutos. No obstante, puede desarrollarse un estado epiléptico parcial con resultados interesantes. En el caso de un estado epiléptico parcial simple la actividad clónica motora puede persistir durante meses o incluso años y, aunque poco frecuentes, se han descrito casos de ansiedad o depresión ictal que pueden durar semanas. El estado epiléptico parcial complejo es aún más misterioso: los pacientes pueden desplazarse grandes distancias y en ciertas ocasiones se ha presentado psicosis con ideas delirantes y comportamiento extraño, que ha persistido durante días.

La evolución, en cuanto a recurrencia y frecuencia de la crisis, está determinada en su mayor parte por la causa subyacente y varía mucho.

COMPLICACIONES

Las crisis parciales simples tienen pocas complicaciones, aunque las crisis motoras o inhibitoras pueden tener consecuencias según lo que el paciente esté haciendo en ese momento.

En el caso de las crisis parciales complejas pueden producirse accidentes si el enfermo está conduciendo, nadando, etc. Después de las crisis parciales complejas recurrentes también es posible que aparezca una psicosis crónica interictal o un síndrome de personalidad interictal.

ETIOLOGÍA

En casi todos los casos de crisis parciales hay una alteración anatómica o «foco epileptogénico». Cuando se trata de crisis parciales simples, la diseminación de la actividad eléctrica paroxística es más bien limitada a partir de este foco: puede existir en el caso de una «diseminación» clínica, pero en la mayor parte de los casos el alcance de la actividad epiléptica es limitado. Además, la sintomatología de las convulsiones refleja bastante bien la localización del foco, de forma que los síntomas motores indican un origen en la corteza motora, los síntomas visuales en la corteza occipital, etc. Por el contrario, la situación es más compleja en el caso de las crisis parciales complejas. Parece que debe existir la afectación de ambos lóbulos temporales para que se produzca la expresión clínica completa de una crisis parcial compleja, lo que no quiere decir que tenga que haber un foco en ambos lóbulos, ya que en la mayoría de los casos la actividad epiléptica simplemente se disemina de un lóbulo temporal

al otro, como sucede, por ejemplo, a través del cuerpo calloso. Además, aunque deben estar implicados ambos lóbulos temporales el foco real no se encuentra a veces en ninguno de ellos, sino a cierta distancia. Por ejemplo, puede existir un foco en el lóbulo frontal que se desencadene y la actividad puede propagarse después hacia el lóbulo temporal homolateral a través del fascículo uncinado, desde donde es posible que se disemine atravesando el cuerpo calloso hacia el lóbulo temporal contralateral.

La naturaleza del foco epileptógeno es muy variable. Como se ha comentado antes, la edad de inicio de la crisis puede dar pistas, de manera que los casos de inicio en la infancia y la adolescencia suelen ser secundarios a esclerosis temporal mesial o a un trastorno de la migración neuronal. Otras causas de crisis de inicio relativamente precoz son algunos trastornos congénitos, como el síndrome de Sturge-Weber, la esclerosis tuberosa, la enfermedad de von Recklinghausen y el autismo. Aunque la esclerosis temporal mesial o las alteraciones de la migración neuronal también pueden ser causas de inicio del trastorno en el adulto, hay que tener en mente otras posibles causas que afectan a los adultos, como los tumores, las malformaciones vasculares, el infarto cortical, los traumatismos craneales, los problemas metabólicos (p. ej., hipoglucemia, hipocalcemia o hipomagnesemia), la abstinencia de alcohol o de fármacos sedantes-hipnóticos y varios medicamentos, como los antidepresivos tricíclicos, el bupropión o los antipsicóticos (en especial la clozapina). Cuando las crisis parciales se precipitan claramente por un problema metabólico, por abstinencia o por medicamentos, todavía hay que asumir que existe una alteración anatómica localizada y buscarla: un ejemplo habitual es el del paciente con abstinencia alcohólica que sufrió un traumatismo craneal en el pasado lejano, y éste le dejó a su vez una cicatriz cortical izquierda.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Tanto las crisis parciales simples como las complejas deben diferenciarse de otros tipos de crisis. En el caso de las crisis parciales simples, es bastante sencillo si se tienen en mente las características distintivas de estas crisis, es decir, la plena conservación de la conciencia y el recuerdo. Las crisis parciales complejas, las de pequeño mal («ausencias») y las de gran mal (crisis tónico-clónicas generalizadas) están acompañadas siempre de un grado mayor o menor de alteración de la conciencia y amnesia postictal; de hecho, sólo existe otro tipo de crisis, denominadas atónicas (o «astáticas»), que pueden aparecer en el marco de una conciencia intacta. Estas crisis atónicas consisten habitualmente en una pérdida generalizada y brusca del tono motor con una caída asimismo brusca, una característica que ha dado lugar a otro sinónimo, picnolepsia («drop attacks» en inglés). No obstante, las crisis atónicas son infrecuentes y aparecen sólo en el contexto de una epilepsia no controlada, que se caracteriza a su vez por la recurrencia crónica y frecuente de las crisis parciales complejas.

Las crisis parciales complejas deben diferenciarse de las de pequeño mal y de las crisis amnésicas. Las de pequeño mal aparecen sin aura y suelen ser muy breves, durando del orden de diez segundos. La sintomatología de la crisis en la mayoría de los casos es bastante poco elaborada y a menudo consiste en quedarse mirando en blanco con una breve interrupción de todas las actividades que se estén realizando; aunque puede haber algunos movimientos acompañantes motores muy sencillos, por ejemplo un parpadeo rápido bilateral o algunos automatismos, como morderse los labios, en conjunto los pacientes parecen «ausentes» por un momento. El inicio de la crisis es muy brusco y no hay confusión postictal o cansancio; de hecho, los pacientes parecen sencillamente «idos». Aunque la frecuencia de estas crisis es muy variable, suelen aparecer varias veces al día. Por el contrario, las crisis parciales complejas están precedidas por un aura, acompañada habitual-

mente por un número mayor de automatismos más elaborados, que duran más, del orden de minutos, y que suelen dar paso a cierta confusión postictal. Las crisis amnéscas se caracterizan sólo por un breve período de amnesia anterógrada, que en general dura unos minutos. Durante la propia crisis amnésica los pacientes se comportan con absoluta normalidad y son perfectamente conscientes y lúcidos, pero después de la misma no recuerdan lo que ha sucedido o lo que hicieron en ese período. Las crisis parciales complejas son similares porque tampoco se puede recordar lo sucedido, pero en el curso de las mismas también hay un cierto trastorno de la conciencia y es esta característica la que distingue el cuadro de las crisis amnéscas.

Las crisis parciales simples también deben distinguirse de las auras de las crisis parciales complejas o de gran mal, pero en realidad es más una cuestión de terminología que de otra cosa. Como se ha comentado antes, en todos los casos de epilepsia parcial hay un foco epileptógeno anatómico y, en un sentido muy literal, es la diseminación o propagación de la actividad eléctrica a partir de este foco la que determina la clase de crisis que se manifiesta: si la diseminación es mínima, se produce una crisis parcial simple; si termina por afectar a ambos lóbulos temporales, se presenta una crisis parcial compleja; por último, si la diseminación es generalizada, habrá una crisis de gran mal. Tómese el caso de un paciente que tenga un foco en la corteza motora de la circunvolución precentral. Si la diseminación se limita a la corteza motora, se puede ver sólo alguna actividad clónica de la mano y se habla de una crisis parcial simple. No obstante, si después de unos segundos la actividad eléctrica se propaga hacia el lado homolateral e inmediatamente hacia el lóbulo temporal contralateral, el cuadro clínico es diferente: en primer lugar, se observa la actividad clónica de la mano pero tras unos segundos aparece una crisis parcial compleja con confusión y automatismos. En este segundo caso, en lugar de llamar a la actividad motora clónica de la mano crisis parcial simple, se denomina aura de una crisis parcial compleja. Aunque también sería correcto decir que tras una crisis parcial simple apareció una parcial compleja, el tiempo y la tradición han consagrado el uso del término «aura» y es improbable que desaparezca.

Las crisis parciales simples y complejas también deben diferenciarse de varios trastornos no epilépticos, aunque episódicos, que tienen un inicio más o menos paroxístico. Respecto a las crisis parciales simples, algunas afecciones parecidas son las crisis isquémicas transitorias y la migraña. La presencia de crisis isquémicas transitorias se sospecha por su aparición en el contexto de factores de riesgo vascular y también por su inicio, que generalmente dura segundos o minutos, sin llegar a ser paroxístico. Los casos de aura de la migraña se sospechan por la cefalea consecuente y, aunque algunos pacientes con migraña en ocasiones pueden sufrir sólo el aura, sin la posterior cefalea, siempre se puede encontrar en la historia la misma aura seguida por la cefalea típica. Las crisis de pánico, como las que se ven en el trastorno de pánico, pueden ser difíciles de distinguir de las crisis parciales simples que se manifiestan sólo con ansiedad: las claves diferenciales consisten en el hallazgo en la historia de otros tipos de crisis más evidentes (p. ej., parciales complejas o de gran mal) y en el inicio paroxístico verdadero de la crisis, lo que contrasta con las crisis de pánico, que pueden tardar minutos en ir aumentando. Respecto a las crisis parciales complejas, hay que tener en cuenta varias parasomnias, el trastorno explosivo intermitente y la fuga disociativa. Estas crisis pueden surgir durante el sueño, en cuyo caso habrá que descartar las parasomnias como el sonambulismo, el trastorno del comportamiento durante el sueño REM o los terrores nocturnos. Como es muy poco frecuente que las crisis parciales complejas ocurran sólo por la noche, habrá que buscar antecedentes de crisis durante las horas de vigilia; en los casos dudosos, puede ser necesaria una polisomnografía. Se puede pensar que existe un trastorno explosivo intermitente y en ocasiones el diagnóstico diferen-

cial puede ser tan difícil que está justificado intentar un «diagnóstico por la respuesta terapéutica» a un fármaco antiepiléptico. La fuga disociativa se distingue no sólo por la conservación de la conciencia, sino también porque muchos de estos pacientes asumen una nueva identidad, un fenómeno que no se ve nunca en las crisis parciales complejas.

Por último, las crisis parciales pueden ser imitadas por «seudocrisis». Estas crisis «psicógenas» se producen a veces en el trastorno de conversión, en el síndrome de Briquet, en enfermos que fingen y en enfermedades facticias y, según la sofisticación del sujeto, pueden ser muy difíciles de distinguir de una crisis parcial. La aparición de crisis fidedignas en la historia puede no ser un signo diagnóstico fiable, ya que muchos pacientes con epilepsia también muestran a veces pseudocrisis. El EEG ictal es útil pero debe tenerse en cuenta que aunque sugiera que se trata de una pseudocrisis, no es un dato concluyente porque el EEG también puede ser normal durante una crisis parcial simple. Se puede pensar en la inducción con placebo, aunque algunos autores defienden que no es ética, y aunque hay informes esporádicos de crisis verificadas en el electrocardiograma durante el uso de placebo, la mayoría de los episodios inducidos por éste son, en realidad, pseudocrisis. Cuando la cuestión es si el paciente está teniendo una pseudocrisis o una crisis parcial compleja, se debe determinar la concentración de prolactina unos 15 minutos después del episodio y el nivel de enolasa específica neuronal entre 24 y 48 horas después del mismo. Si se trata de pseudocrisis, en general ambas concentraciones son normales, pero una o ambas pueden estar elevadas en caso de crisis parciales complejas.

TRATAMIENTO

Cuando se espera que las crisis se repitan, es razonable administrar un fármaco antiepiléptico. Entre los muchos medicamentos de este grupo, los siguientes han demostrado su eficacia como monoterapia en las crisis parciales: fenitoína, carbamazepina, lamotrigina, valproato, oxcarbazepina y gabapentina; es posible que el topiramato también resulte eficaz, pero los datos son contradictorios. La elección entre ellos debe depender no sólo de los resultados de estudios comparativos doble ciego, sino también de la experiencia anterior del paciente con el tratamiento, si se ha intentado, y de la carga esperada de efectos secundarios. Los estudios comparativos son escasos y muy variados: parece que la fenitoína y la carbamazepina por lo general son igual de eficaces, lo mismo que la carbamazepina y la lamotrigina, mientras que la carbamazepina puede tener ventajas terapéuticas sobre el valproato. Dadas las similitudes entre la carbamazepina y la oxcarbazepina, sería de esperar que la última también tuviera ventajas en este caso, pero no se ha demostrado. Respecto a los efectos secundarios, la mayoría de estos fármacos son bien tolerados, aunque la oxcarbazepina y la gabapentina pasan por tener una carga baja de dichos efectos; el topiramato, aunque ha demostrado ser una monoterapia eficaz, es especialmente atractivo por su tendencia a inducir pérdida de peso. Otros fármacos antiepilépticos, como el levetiracetam, la tiagabina y la zonisamida, aún no han demostrado su eficacia como monoterapia.

Si fracasa el primer intento terapéutico habría que pensar en probar otro fármaco en una segunda o incluso una tercera pauta de monoterapia. Cuando la monoterapia no es satisfactoria se debe considerar el tratamiento combinado con dos fármacos antiepilépticos. En este sentido, se pueden utilizar dos fármacos cualquiera o se puede añadir levetiracetam, tiagabina o zonisamida. La mayoría de estas combinaciones presenta muchas interacciones farmacológicas posibles, como se comenta en los capítulos respectivos, y debe vigilarse de cerca su aparición: el levetiracetam es una excepción y parece que no induce interacciones con otros fármacos antiepilépticos. La gabapentina también tiene un perfil favorable en este sentido y sólo se ha

descrito su interacción con un fármaco antiepiléptico poco utilizado, el felbamato. Las combinaciones triples deben evitarse, aunque a veces son eficaces, porque es posible la aparición de muchas interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas, que pueden ser graves.

Cuando el tratamiento farmacológico antiepiléptico no controla las crisis, hay que decidir si el paciente puede vivir con un resultado poco satisfactorio o si se practica una intervención quirúrgica. Aunque tradicionalmente se ha considerado que la cirugía es el último recurso, muchos autores están reconsiderando su aplicación más temprana, para no dejar que los pacientes vivan con una epilepsia grave y mal controlada durante años, con el riesgo de desarrollar focos en espejo y de un empeoramiento del cuadro, o de que aparezca una psicosis interictal o un síndrome de personalidad interictal.

Es necesario localizar y corregir los factores precipitantes, como los trastornos metabólicos (en particular, la hipoglucemia), el alcohol, la drogadicción, la apnea del sueño y el insomnio. Debe prohibirse conducir, nadar o manejar maquinaria potencialmente peligrosa en caso de crisis parciales complejas o cuando las crisis parciales simples experimentan una generalización secundaria a crisis de gran mal, hasta que el paciente esté libre del trastorno al menos durante seis meses.

BIBLIOGRAFÍA

- Chadwick DW, Anhut H, Greiner MJ, et al. A double-blind trial of gabapentin monotherapy for newly diagnosed partial seizures. International gabapentin monotherapy study group 945-77. *Neurology* 1998;51:1282-1288.
- Currie S, Heathfield KWG, Henson RA, et al. Clinical course and prognosis of temporal lobe epilepsy: a survey. *Brain* 1971;97:173-190.
- Devinsky O, Kelley K, Porter RJ, et al. Clinical and electroencephalographic features of simple partial seizures. *Neurology* 1988;38:1347-1352.
- Gilliam FG, Veloso F, Bomhof MA, et al. A dose-comparison trial of topiramate as monotherapy in recently diagnosed partial epilepsy. *Neurology* 2003;60:196-202.
- Henriksen GE. Status epilepticus partialis with fear as clinical expression: report of a case and EEG findings. *Epilepsia* 1973;14:39-46.
- King DW, Marsan CA. Clinical features and ictal patterns in epileptic patients with EEG temporal lobe foci. *Annals of Neurology* 1971;2:138-141.
- Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *The New England Journal of Medicine* 1985;313:145-151.
- Mattson RH, Cramer JA, Collins JF. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. The Department of Veteran's Affairs Epilepsy Cooperative Study No. 264 Group. *The New England Journal of Medicine* 1992;327:765-771.
- Mayeux R, Alexander MP, Benson DF, et al. Poriomania. *Neurology* 1979;29:1616-1619.
- Mosewich RK, So EL. A clinical approach to the classification of seizures and epileptic syndromes. *Mayo Clinic Proceedings* 1996;71:405-414.
- Schacter SC, Vazquez B, Fisher RS, et al. Oxcarbazepine: double-blind, randomized, placebo-controlled, monotherapy trial for partial seizures. *Neurology* 1999;52:732-777.
- Theodore WH, Porter RJ, Penry JK. Complex partial seizures: clinical characteristics and differential diagnosis. *Neurology* 1983;33:1115-1121.
- Williams D. The structure of emotions reflected in epileptic experiences. *Brain* 1956;79:29-67.

consecuencia de la actividad ictal. Los estudios con SPECT han revelado un aumento de la actividad metabólica bilateralmente en las cortezas temporal y frontal, aunque no se ha demostrado el mecanismo subyacente.

Mediante RM se ha observado una asociación entre esclerosis temporal mesial y psicosis postictal; además, entre los pacientes que tienen atrofia del hipocampo, las probabilidades de desarrollar psicosis son mayores cuando la porción anterior de dicho hipocampo está relativamente conservada.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El delirium postictal se distingue por dos aspectos: en primer lugar, en este trastorno no hay un intervalo lúcido después de la crisis y, en segundo lugar, el delirium postictal está marcado por la confusión y la desorientación, ambas características ausentes en la psicosis postictal.

TRATAMIENTO

Se debe hacer todo lo necesario para controlar las convulsiones y, si no se puede, se considerará una posible intervención neuroquirúrgica.

Cuando la psicosis pone en peligro al paciente o a otras personas, o cuando interfiere en la atención médica, el tratamiento debe consis-

tir en un fármaco neuroléptico. Aunque se ha usado tradicionalmente haloperidol en dosis que varían entre 5 y 10 mg al día, es probable que la risperidona, en dosis de 2 a 4 mg, sea una elección más acertada porque en general se tolera mejor. Hay que destacar que, dada la evolución del trastorno, casi nunca es necesario el tratamiento crónico y, por tanto, se intentará ir disminuyendo la dosis del neuroléptico una vez que el paciente no presente psicosis durante unos días.

BIBLIOGRAFÍA

- Brielmann RS, Kalnins RM, Hopwood MJ, et al. TLE patients with postictal psychosis: mesial dysplasia and anterior hippocampal preservation. *Neurology* 2000;55:1027-1030.
- Devinsky O, Abramson H, Alper K, et al. Postictal psychosis: a case control series of 20 patients and 150 controls. *Epilepsy Research* 1995;20:247-253.
- Leutmezer F, Podreka I, Asenbaum S, et al. Postictal psychosis in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2003;44:582-590.
- Liu HC, Chen CH, Yeh JJ, et al. Characteristics of postictal psychosis in a psychiatric center. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2001;55: 635-639.
- So NK, Savard G, Andermann F, et al. Acute postictal psychosis: a stereo EEG study. *Epilepsia* 1990;31:188-193.

BIBLIOGRAFÍA

- Kanemoto J, Takeuchi J, Kawasaki J, et al. Characteristics of temporal lobe epilepsy, with special reference to psychotic episodes. *Neurology* 1996;47:1199-1203.
- Landolt H. Some clinical electroencephalographic correlations in epileptic psychoses (twilight states). *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1953;5:121.
- Landolt H. Serial electroencephalographic investigations during psychotic episodes in epileptic patients and during schizophrenic attacks. In: de Haas, HML (ed), *Lectures on epilepsy*. London, 1958, Elsevier.
- Pakainis A, Drake ME, John K, et al. Forced normalization. Acute psychosis after seizure control in seven patients. *Archives of Neurology* 1987;44:289-292.
- Stevens JR. Psychiatric implications of psychomotor epilepsy. *Archives of General Psychiatry* 1966;14:461-471.
- Yamamoto T, Pipo JR, Akaboshi S, et al. Forced normalization induced by ethosuximide therapy in a patient with intractable myoclonic epilepsy. *Brain & Development* 2001;23:62-64.

BIBLIOGRAFÍA

- Maier M, Mellers J, Toone B, et al. Schizophrenia, temporal lobe epilepsy and psychosis: an in vivo magnetic resonance spectroscopy and imaging study of the hippocampus/amygdala complex. *Psychological Medicine* 2000;30:571-581.
- Mendez MF, Grau R, Doss RC, et al. Schizophrenia in epilepsy: seizure and psychosis variables. *Neurology* 1993;43:1073-1077.
- Reutens DC, Savard G, Andermann F, et al. Results of surgical treatment in temporal lobe epilepsy with chronic psychosis. *Brain* 1997;120:1929-1936.
- Roberts GW, Done DJ, Bruton C, et al. A “mock up” of schizophrenia: temporal lobe epilepsy and schizophrenia-like psychosis. *Biological Psychiatry* 1990;28:127-143.
- Sherwin I, Peron-Magnan P, Bancaud J, et al. Prevalence of psychosis in epilepsy as a function of the laterality of the epileptogenic lesion. *Archives of Neurology* 1982;39:621-625.

175 Enfermedad de Alzheimer (demencia de tipo Alzheimer, DSM-IV-TR #294.10, 294.11)

La enfermedad de Alzheimer, también conocida como «demencia de tipo Alzheimer», es la causa más frecuente de demencia, responsable de algo menos de la mitad de todos los casos. La prevalencia de la enfermedad aumenta con la edad, desde un 5% en la población de más de 65 años hasta un 20% en la población de más de 80 años. Esta enfermedad es ligeramente más frecuente en mujeres que en varones.

Alois Alzheimer, colega de Kraepelin, fue el primero en describir la neuropatología típica de esta enfermedad. En el pasado esta afección se conocía como «demencia presenil» o «demencia senil», según comenzara antes o después de los 65 años. Estudios recientes sugieren, sin embargo, que tal distinción está injustificada, y aunque estos términos todavía están presentes en la literatura, quizá se les debería abandonar en favor del epónimo «enfermedad de Alzheimer», más global. Como curiosidad histórica cabe destacar que este epónimo se debe a Kraepelin, quien animó al renuente Alzheimer a prestar su nombre al descubrimiento.

INICIO

Aunque la enfermedad de Alzheimer puede aparecer casi a cualquier edad, el inicio típico tiene lugar a partir de los 50 años, con un incremento constante del número de casos en los años sucesivos. Si bien de forma infrecuente, la afección puede comenzar en los primeros años de la edad adulta y también se han observado casos que empezaron en la infancia, aunque muy pocos.

El inicio es en general bastante gradual e insidioso. Puede haber una reducción gradual de la memoria a corto plazo o un cambio progresivo de la personalidad del paciente. No obstante, el verdadero episodio que hace que el paciente requiera atención médica puede ser agudo y a veces terrible. Por ejemplo, si el paciente abandona el que ha sido su hogar durante su vida adulta y se muda a otro vecindario, la falta de memoria puede impedir su orientación en el nuevo entorno, y se le puede ver vagando por las calles, intentando encontrar su «hogar». O bien un paciente hasta la fecha decente y moralista puede, después de un deterioro de la personalidad a lo largo de muchos años, llegar a ser arrestado por masturbarse delante de niños del vecindario.

Con menor frecuencia, la enfermedad de Alzheimer puede manifestarse como un empeoramiento progresivo de una disfasia aislada o de una dispraxia, lo que es aún más raro.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

En la mayoría de los casos los signos iniciales consisten, como se ha comentado, en una pérdida de memoria o un cambio de personalidad.

Al principio, la pérdida de memoria es a corto plazo. Los pacientes se vuelven «olvidadizos» e incapaces de encontrar las llaves o la cartera. Con el tiempo, la capacidad de recordar hechos hasta entonces bien conocidos va deteriorándose progresivamente. Es típico que al principio esta «cortina» de amnesia retrógrada oculte los hechos más recientes, por ejemplo los de los meses o años del pasado inmediato. Con el tiempo, sin embargo, la amnesia se extiende de manera progresiva más hacia atrás, incluso hasta la niñez. Pueden llegar a olvidar los nombres de los nietos y después incluso los de los propios hijos.

Con la pérdida de memoria se produce desorientación, al principio temporal y después espacial. Con frecuencia, se trata de pacientes que se encuentran justo enfrente de la cortina de amnesia que avanza. Cuando se les hospitaliza, es posible que insistan en que se encuentran en casa, quizá hace años. Con el tiempo y el avance de la enfermedad, algunos enfermos, cuando se les pregunta por su dirección y edad actuales, dan la dirección de cuando eran niños y dicen tener una edad en consonancia. A la larga pueden desorientarse por completo, incluso respecto al siglo o al propio país en el que viven.

El cambio de personalidad, aunque inespecífico, tiende a caracterizarse por un comportamiento que se vuelve grosero; los enfermos muestran menos interés por los demás y se centran cada vez más en aquellos asuntos que les conciernen de manera interesada: el coche, la casa, la ropa y la comida. Otros pacientes pueden experimentar una exageración de rasgos preexistentes, por ejemplo una persona moderada puede volverse mezquina y moralista, acusadora y difamadora. De manera ocasional, más que la exacerbación de un antiguo rasgo de personalidad puede surgir uno nuevo, por ejemplo un elevado interés sexual, a veces de forma muy imprudente, que da lugar a bodas precipitadas o involucra a niños.

La sintomatología psiquiátrica es muy frecuente, y puede consistir en depresión, euforia, psicosis o agitación.

Los síntomas depresivos son menos comunes y aparecen quizá en la cuarta parte de los pacientes, que pueden perder apetito, peso y vitalidad. También puede observarse más tensión y agitación, así como insomnio grave. No son infrecuentes las ideas delirantes congruentes con el estado de ánimo. Puede que el paciente esté convencido de que se ha empobrecido o que sus órganos se han «marchitado». Algunos enfermos deambulan por las noches, incapaces de dormir y lamentándose de su mala suerte.

La euforia es menos frecuente y se produce en menos del 10% de los casos; en general, más que un síndrome maniaco completo, se observan sólo una euforia leve y una tendencia a la locuacidad.

En cerca de la cuarta parte de los pacientes se produce psicosis, con alucinaciones, ideas delirantes, o ambas a la vez, y es una de las causas más frecuentes de internamiento. Las alucinaciones visuales son más frecuentes que las auditivas. Los enfermos pueden tener alucinaciones sobre escenas y actividades complejas, ya sean divertidas o terroríficas, u oír voces o susurros. Las ideas delirantes en general tienen un contenido persecutorio: puede que los pacientes crean que les roban cosas o que la comida o la medicación están envenenadas; algunos pueden creer que un intruso (el «residente imaginario») se esconde en algún lugar de la casa o que unos impostores se han apropiado de los cuerpos de sus familiares.

La agitación se hace frecuente a medida que progresa la enfermedad y puede ser concomitante o no con síntomas psicóticos.

Con el tiempo la mayoría de los pacientes muestra determinados signos «corticales» elementales, como afasia y apraxia. La espasticidad, rara durante la mayor parte del curso clínico, puede aparecer al final y es posible que los pacientes desarrollen incontinencia, no se levanten de la cama y permanezcan encogidos. En ocasiones, en estadios tardíos de la enfermedad pueden manifestar crisis y mioclonía.

Las técnicas de RM o TC muestran diferentes grados de atrofia cortical generalizada (fig. 175-1). El EEG presenta un típico enlentecimiento generalizado. Aunque los estudios de rutina del LCR son normales, los últimos trabajos indican que la enfermedad de Alzheimer puede identificarse gracias a un aumento de la proteína tau total o fosforilada. Hoy por hoy, sin embargo, el único método diagnóstico definitivo es la biopsia cerebral, aunque raramente se lleva a cabo.

A menudo, la enfermedad de Alzheimer aparece en pacientes con síndrome de Down. No es infrecuente la concurrencia de la enfermedad de Alzheimer y la de Parkinson o la de Binswanger.

CURSO CLÍNICO

Aunque algunos pacientes pueden experimentar un estancamiento temporal en su sintomatología, para la mayoría la enfermedad es inexorablemente progresiva y puede llevar a la muerte, a menudo por infecciones concomitantes como una neumonía, en un plazo de 5 a 7 años. El intervalo, sin embargo, es amplio, de modo que algunos enfermos fallecen en menos de un año y otros sobreviven

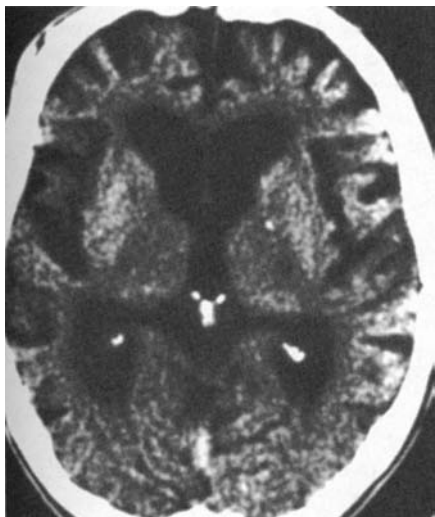


FIG. 175-1. Atrofia cortical generalizada en la enfermedad de Alzheimer. (De Osborn AG, Winthrop S. *Diagnostic neuroradiology*, St. Louis, 1994, Mosby.)

hasta 20 años. Los pacientes que presentaron un inicio precoz, antes de los 65 años, tienden a sufrir un progreso más rápido de la enfermedad.

COMPLICACIONES

Las complicaciones son las descritas en el capítulo sobre la demencia. La devastación que causa esta enfermedad en las vidas del paciente y de las personas cercanas a él quizá no pueda compararse con la provocada por ninguna otra afección.

ETIOLOGÍA

En la mayoría de los casos el cerebro muestra una atrofia simétrica generalizada y los lóbulos frontal y temporal son los más gravemente afectados. Las circunvoluciones pre y poscentrales a menudo se encuentran indemnes. Sin embargo hay excepciones y algunos cerebros, aunque presentan numerosos husos neurofibrilares y placas seniles, pueden mostrar poca o ninguna atrofia.

Los signos microscópicos distintivos son dichas placas seniles (también conocidas como placas neuríticas) y husos neurofibrilares.

Las placas seniles, que pueden ser muy numerosas, están compuestas por procesos neuríticos entremezclados y células gliales, con un núcleo central de amiloide. La proteína beta-amiloide del núcleo deriva de la proteína precursora del amiloide, codificada por un gen del cromosoma 21.

Los husos neurofibrilares son filamentos helicoidales pareados situados en el cuerpo celular, compuestos en su mayor parte por proteína tau hiperfosforilada.

Se produce pérdida neuronal en una cuantía que se correlaciona con el patrón de atrofia.

En general, tanto las placas seniles como los husos neurofibrilares aparecen al principio en el hipocampo, la amígdala, la circunvolución parahipocámpica y las circunvoluciones temporales. Sin embargo, hay excepciones. Por ejemplo, en casos raros el sitio inicial puede encontrarse en el lóbulo parietal. A la larga, la mayor parte de la sustancia gris puede verse afectada, con la relativa excepción del tálamo y los ganglios basales. El núcleo basal de Meynert y determinados núcleos del tronco cerebral, como el central superior serotoninérgico y el locus caeruleus noradrenérgico, también resultan típicamente afectados.

La pérdida de células en el núcleo basal de Meynert es de especial relevancia. La inmensa mayoría de las neuronas colinérgicas se originan en este núcleo y a medida que tiene lugar la pérdida celular se produce una reducción pareja de la actividad de la colina-acetiltransferasa presináptica en el hipocampo y en la corteza cerebral. A su vez, existe una buena correlación entre el nivel de deterioro cognitivo, en especial la pérdida de memoria, y la reducción de la actividad de la colina-acetiltransferasa. También se observa una correlación parecida entre la gravedad de la demencia y la cantidad de husos neurofibrilares, en particular en el neocórtex temporal. De forma similar, existe una correlación entre la presencia de cambios degenerativos (p. ej., husos neurofibrilares) en el núcleo central superior y el locus caeruleus, y la aparición de síntomas depresivos.

Quizá en un 5% de los casos la enfermedad de Alzheimer se hereda con carácter autosómico dominante, con mutaciones en los genes de la proteína precursora del amiloide en el cromosoma 21, de la presenilina 1 en el cromosoma 14 y de la presenilina 2 en el cromosoma 1.

Las posibilidades de transmisión hereditaria del resto de los casos todavía se desconocen. Algunos investigadores consideran que se trata de casos «esporádicos», presumiblemente causados por factores ambientales, mientras que otros creen que casi todos estos casos

son familiares y que su naturaleza «esporádica» se explica por la muerte de los padres del paciente antes de alcanzar la edad de mayor riesgo de inicio de la enfermedad.

Hace poco se ha demostrado una asociación entre la presencia del alelo épsilon 4 de la apolipoproteína E y los casos de enfermedad de Alzheimer, tanto familiares como «esporádicos». Este alelo está presente en el 7-30% de las personas normales, pero puede hallarse hasta en el 50% de los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Aunque se trata claramente de un «factor de riesgo», el genotipaje de la apolipoproteína E en la actualidad no es útil para el diagnóstico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La leve pérdida de memoria que acompaña por lo general al envejecimiento, a menudo conocida como «amnesia senil benigna», puede ser especialmente difícil de distinguir de una enfermedad de Alzheimer precoz. La identificación de atrofia cortical mediante TC o RM puede no ser de ayuda, puesto que se trata de un signo frecuente en personas por encima de los 60 años, por lo demás sanas. En tales casos el diagnóstico requerirá una vigilancia clínica prolongada.

Otras enfermedades capaces de causar una demencia crónica progresiva de inicio gradual o insidioso son la enfermedad de Binswanger, el estado lacunar, la hidrocefalia normotensa, la angiopatía amiloide cerebral (en el período prehemorrágico), la demencia difusa con cuerpos de Lewy, la enfermedad de Pick y la demencia frontotemporal. Con la excepción de la demencia difusa con cuerpos de Lewy, la enfermedad de Pick y la demencia frontotemporal, la mayoría de estas afecciones se identifican con facilidad mediante RM. Se sospecha que existe demencia difusa con cuerpos de Lewy ante la aparición relativamente precoz de confusión y parquinsonismo espontáneo o inducido por antipsicóticos. La enfermedad de Pick y la demencia frontotemporal son sugeridas por un cambio acusado de la personalidad con, al menos al principio, escasa o ninguna pérdida de memoria: es clásico observar elementos de síndrome del lóbulo frontal y/o de síndrome de Klüver-Bucy.

La demencia alcohólica también puede tener un curso clínico gradual, pero es casi imposible pasar por alto la presencia de alcoholismo crónico y activo.

Otras posibilidades son el hipotiroidismo, la deficiencia de vitamina B12, la neurosífilis y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Las tres primeras se determinan con facilidad mediante pruebas de laboratorio y la existencia de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob se sospecha por su curso clínico relativamente rápido y por la precoz aparición de mioclonía.

Un episodio depresivo, como parte de una depresión mayor o de un trastorno bipolar, si es de inicio insidioso puede recordar los estadios iniciales de la enfermedad de Alzheimer. Los antecedentes de episodios previos de depresión, la presencia de síntomas vegetativos típicos y una respuesta apática a preguntas sobre el estado mental sugieren una depresión. En algunos casos, sin embargo, puede que no se llegue a un diagnóstico definitivo, por lo que puede ser útil un «diagnóstico por respuesta al tratamiento» con antidepressivos.

TRATAMIENTO

Aunque no se ha encontrado ningún «remedio milagroso» para la enfermedad de Alzheimer, algunos fármacos proporcionan un beneficio modesto. Pueden dividirse en tres clases, en función de si pueden impedir el desarrollo de la enfermedad, retrasar su progreso una vez que ésta se ha establecido u ofrecer algún alivio sintomático.

El tratamiento crónico con ibuprofeno puede reducir el riesgo de aparición de enfermedad de Alzheimer. Dado el riesgo del uso crónico de AINE, es probable que este tratamiento deba reservarse a pacientes con relevantes antecedentes familiares, o quizá a individuos homocigóticos para el alelo épsilon 4 de la apolipoproteína E.

Tanto la vitamina E como la selegilina, en dosis diarias totales de 2.000 UI y 10 mg, respectivamente, pueden retrasar el progreso de la enfermedad y dado su benigno perfil de efectos colaterales, puede ser razonable ofrecer vitamina E a todos los pacientes.

Los tratamientos sintomáticos pueden dividirse en función de si se dirigen a mejorar la memoria, la depresión, la psicosis o la agitación.

Entre los fármacos capaces de mejorar la memoria se encuentran los inhibidores de la colinesterasa donepezilo, galantamina, rivastigmina y metrifonato; la tacrina, a causa de su hepatotoxicidad, raras veces se usa. Otro fármaco que mejora la memoria es el antagonista del NMDA memantina. Puesto que no existen estudios comparativos frente a frente entre los diferentes inhibidores de la colinesterasa, o entre uno de estos inhibidores y la memantina, la mayoría de los clínicos siguen fieles al fármaco con el que tienen más experiencia, es decir, el donepezilo. Aunque la mayoría de los pacientes sometidos a estudio con inhibidores de la colinesterasa y memantina presentaban un grado de enfermedad leve o moderado, estudios recientes sugieren que incluso los casos de enfermedad grave podrían beneficiarse del tratamiento. Los detalles relativos a cada uno de dichos fármacos se encuentran en sus capítulos correspondientes.

La depresión puede mejorar con un ISRS (p. ej., sertralina) y la psicosis con dosis bajas de olanzapina (5-10 mg) o de haloperidol (2-3 mg). La agitación puede también responder tanto a la olanzapina como al haloperidol y en pacientes resistentes a dichos fármacos debería considerarse el uso de carbamazepina, en dosis de unos 400 mg diarios.

El tratamiento general de la demencia es el descrito en el capítulo correspondiente; al final, la mayoría de los pacientes precisan atención institucional.

BIBLIOGRAFÍA

- Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele, AD pathology, and the clinical expression of Alzheimer's disease. *Neurology* 2003;60:246-252.
- Bierer LM, Hoff PR, Purohit DP, et al. Neocortical neurofibrillary tangles correlate with dementia severity in Alzheimer's disease. *Archives of Neurology* 1995;52:81-88.
- Buerger K, Zinkowski R, Teipel SJ, et al. Differential diagnosis of Alzheimer disease with cerebrospinal fluid levels of tau protein phosphorylated at threonine 231. *Archives of Neurology* 2002;59:1267-1272.
- Devanand DP, Marder K, Michaels KS, et al. A randomized, placebo-controlled dose-comparison trial of haloperidol for psychosis and disruptive behaviors in Alzheimer's disease. *The American Journal of Psychiatry* 1998;155:1512-1520.
- Feldman H, Gauthier S, Hecker J, et al. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57:613-620.
- Filip V, Kolibas E. Selegiline in the treatment of Alzheimer's disease: a long-term randomized placebo-controlled trial. Czech and Slovak Senile Dementia of Alzheimer Type Study Group. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 1999;24:234-243.
- in t'Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine* 2001;345:1515-1521.
- Janssen JC, Beck JA, Campbell TA, et al. Early onset familial Alzheimer's disease: mutation frequency in 31 families. *Neurology* 2003;60: 235-239.
- Lyketsos CG, Sheppard JM, Steele CD, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of sertraline in the treatment of depression complicating Alzheimer's disease: initial results from the Depression in Alzheimer's Disease study. *The American Journal of Psychiatry* 2000;157:1686-1689.
- Mohs, RC, Breitner JCS, Silverman JM, et al. Alzheimer's disease: morbid risk among first-degree relatives approximates 50% by 90 years of age. *Archives of General Psychiatry* 1987;44:405-408.

- Olin JT, Fox LS, Pawluczyk S, et al. A pilot randomized trial of carbamazepine for behavioral symptoms in treatment-resistant outpatients with Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 2001;9:400-405.
- Raskind MA, Cyrus PA, Ruzicka BB, et al. The effects of metrifonate on the cognitive, behavioral, and functional performance of Alzheimer's disease patients. Metrifonate Study Group. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1999;60:318-325.
- Resberg B, Doody R, Stofler A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine* 2003;348:1333-1341.
- Rockwood K, Mintzer J, Truyen L, et al. Effects of a flexible galantamine dose in Alzheimer's disease: a randomized, controlled trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2001;71:589-595.
- Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A, et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomized controlled trial. *British Medical Journal* 1999;318:633-638.
- Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *The New England Journal of Medicine* 1997;336:1216-1222.
- Street JS, Clark WS, Gannon KS, et al. Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The HGEU Study Group. *Archives of General Psychiatry* 2000;57:968-976.
- Watkins PB, Zimmerman HJ, Knapp MJ, et al. Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease. *The Journal of the American Medical Association* 1994;271:992-998.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La enfermedad de Pick se distingue de la de Alzheimer por la aparición precoz de un cambio de personalidad y su persistencia prolongada en ausencia de amnesia u otros déficit cognitivos. La demencia frontotemporal puede ser difícil de diferenciar en base a la clínica; sin embargo puede ser útil la RM, ya que la atrofia de la demencia frontotemporal, a pesar de que afecta sobre todo a los lóbulos frontal y temporal, raras veces asume el aspecto «en filo de cuchillo» observado en la enfermedad de Pick clásica.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico para la enfermedad de Pick; el tratamiento del síndrome del lóbulo frontal, del síndrome de Klüver-Bucy y de la demencia en general se analiza en los capítulos correspondientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Binetti G, Locascio JJ, Corkin S, et al. Differences between Pick disease and Alzheimer disease in clinical appearance and rate of cognitive decline. *Archives of Neurology* 2000;57:225-232.
- Cummings JL, Duchon LW. Klüver-Bucy syndrome in Pick disease: clinical and pathologic correlations. *Neurology* 1981;31:415-421.
- Mendez MF, Selwood A, Mastri AR, et al. Pick's disease versus Alzheimer's disease: a comparison of clinical characteristics. *Neurology* 1993;43:289-292.
- Pickering-Brown S, Baker M, Yen SH, et al. Pick's disease is associated with mutations in the tau gene. *Annals of Neurology* 2000;48:859-867.
- Zhukareva V, Mann D, Pickering-Brown S, et al. Sporadic Pick's disease: a tauopathy characterized by a spectrum of pathological tau isoforms in gray and white matter. *Annals of Neurology* 2002;51:730-739.

ETIOLOGÍA

Al menos la mitad de todos los casos son familiares y manifiestan un patrón de herencia autosómico dominante. Algunos de esos casos familiares (como los de demencia frontotemporal y parkinsonismo asociados al cromosoma 17) se caracterizan por mutaciones en el gen tau del cromosoma 17 y muestran inclusiones neuronales tau positivas; otros casos, también ligados al cromosoma 17 (como los de demencia hereditaria con disfasia y desinhibición), se distinguen por la ausencia de proteína tau.

También se producen casos esporádicos, en especial de un trastorno conocido como demencia carente de características histológicas distintivas: en este caso se observan cambios espongiiformes en la corteza frontal, asociados a una ausencia de proteína tau.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La enfermedad de Pick puede no distinguirse en términos clínicos de la demencia frontotemporal: un signo distintivo, sin embargo, es la presencia de atrofia «en filo de cuchillo» de los lóbulos frontal y temporal anterior, característica de la enfermedad de Pick pero rara en la demencia frontotemporal.

La esclerosis lateral amiotrófica puede comenzar con una demencia con características destacadas de un origen en el lóbulo frontal; sin embargo, la concurrencia o aparición eventual de fasciculaciones sirve para llegar al diagnóstico correcto.

La presencia de enfermedad de Alzheimer se sospecha por una precoz y acusada pérdida de memoria.

TRATAMIENTO

El tratamiento general de la demencia es el descrito en el capítulo correspondiente; las estrategias terapéuticas específicas para los sín-

dromes del lóbulo frontal y de Klüver-Bucy se analizan asimismo en los capítulos respectivos.

Ciertos estudios abiertos han sugerido que los ISRS, como la paroxetina, pueden mejorar algunos aspectos del cambio de personalidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Goedert M, Ghetti B, Spillantini MG. Tau gene mutations in frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17). Their relevance for understanding the neurodegenerative process. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2000;920:74-83.
- Janssen JC, Warrington EK, Morris HR, et al. Clinical features of frontotemporal dementia due to intronic tau 10 (+16) mutation. *Neurology* 2002;58:1161-1168.
- Knopman DS, Mastri AR, Frey WH, et al. Dementia lacking distinctive histologic features: a common non-Alzheimer degenerative dementia. *Neurology* 1990;40:251-256.
- Lantos PL, Cairns NJ, Khan MN, et al. Neuropathologic variation in frontotemporal dementia due to the intronic tau 1 (+16) mutation. *Neurology* 2002;58:1169-1175.
- Lendon CL, Lynch T, Norton J, et al. Hereditary dysphasic disinhibition dementia: a frontotemporal dementia linked to 17q21-22. *Neurology* 1998;50:1546-1555.
- Pasquier F, Petit H. Frontotemporal dementia: its rediscovery. *European Neurology* 1997;38:1-6.
- Snowden JS, Neary D, Mann DM. Frontotemporal dementia. *The British Journal of Psychiatry* 2002;180:140-143.
- Swartz JR, Miller BL, Lesser IM, et al. Frontotemporal dementia: treatment response to serotonin selective reuptake inhibitors. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1997;58:212-216.
- Zhukareva V, Vogelsberg-Ragaglia V, Van Deerlin VM, et al. Loss of brain tau defines sporadic and familial tauopathies with frontotemporal dementia. *Annals of Neurology* 2001;49:165-175.



FIG. 178-1. Postura de flexión en el parkinsonismo. (De Haymaker W. *Bing's local diagnosis in neurological diseases*, St. Louis, 1969, Mosby.)

de «propulsión» que se produce cuando se empuja a los enfermos por la espalda.

Con el tiempo se observa rigidez en los cuatro miembros, que aunque suele mostrarse «en rueda dentada», en algunos pacientes se puede presentar «en tubo de plomo».

Al caminar, los pacientes muestran la clásica marcha «à petit pas», arrastrando los pies con pasos cortos. En algunos casos puede existir festinación, en la que el paciente, aunque parece caminar más deprisa, da cada vez pasos más cortos y parece que va a caer de bruces, como si sus pasos no pudiesen seguir el movimiento del torso, inclinado hacia delante.

Es típica una facies «en máscara», además de una reducción en la frecuencia del parpadeo espontáneo, lo que confiere al paciente una mirada vacía. Es frecuente que se produzca babeo.

El habla es hipofónica y a menudo monótona y carente de inflexión. A veces el paciente repite la misma palabra o sonido una y otra vez. Se pierde la gesticulación y el lenguaje corporal.

La bradicinesia se hace evidente cuando el paciente intenta realizar una tarea; a veces éste parece moverse como si estuviese dentro de un bote de miel. Abotonarse la camisa puede llevarle 15 minutos y vestirse, horas. Una variación muy relevante de la bradicinesia es la bradifrenia. En este caso el pensamiento del paciente se ralentiza; problemas que una vez se resolvían en un instante pueden requerir ahora minutos o más tiempo. Esto no se debe a la confusión o a una escasa concentración, sino más bien a un enlentecimiento de los procesos mentales.

Algunos pacientes pueden mostrar lo que se conoce como «congelación», en la que, a pesar de que suelen encontrarse en estado de alerta y son capaces de caminar, de repente se sienten «congelados» e incapaces de realizar movimientos voluntarios, como dar un paso. Con frecuencia esta «congelación» aparece ante algún tipo de umbral, como una puerta y, curiosamente, puede aliviarse mediante señales visuales adecuadas. Por ejemplo, si se colocan tiras de cinta opaca, orientadas de forma transversal, a un paso de distancia unas de otras sobre el suelo del pasillo delante del paciente, la «congelación» puede desaparecer de inmediato. Hay que destacar que a veces puede producirse el mismo efecto si el paciente simplemente imagina esas marcas delante de él.

La escritura se deteriora, transformándose en una micrografía irregular.

La demencia observada en la enfermedad de Parkinson tiende a ser relativamente leve y en general no se caracteriza por disfasia o dispraxia.

La depresión que se manifiesta en la enfermedad de Parkinson es a nivel sintomático bastante parecida a la de la distimia o la depresión mayor. Es de reseñar que no se ha observado ninguna correlación entre la gravedad de los síntomas depresivos y la de los síntomas motores.

Además de depresión, cerca de una cuarta parte de los pacientes llegan a experimentar crisis de ansiedad que, en la inmensa mayoría de los casos, ocurren sólo durante un período de desgaste («wearing off»), y desaparecen a medida que los efectos de una dosis previa de levodopa van disminuyendo.

CURSO CLÍNICO

Aunque la velocidad de progresión es bastante variable, más de tres cuartas partes de los enfermos sufrirán una incapacidad grave en un plazo de 15 años desde el inicio de los síntomas. Aunque no sea letal per se, la enfermedad de Parkinson favorece la aparición de afecciones que sí pueden serlo, como la neumonía o las úlceras por decúbito.

COMPLICACIONES

Los síntomas motores pueden imponer graves restricciones sobre actividades sencillas de la vida cotidiana. Las complicaciones de la demencia, la depresión o las crisis de pánico se describen en sus capítulos correspondientes.

ETIOLOGÍA

La sustancia negra muestra una considerable pérdida de neuronas; de hecho, deben desaparecer más del 60% de ellas para que los síntomas motores típicos aparezcan. En general las células que quedan contienen cuerpos de Lewy, que son inclusiones citoplasmáticas eosinofílicas.

También se observa pérdida neuronal y formación de cuerpos de Lewy en el locus caeruleus y en el núcleo central superior serotoninérgico.

nérgico. Se observa una correlación entre el descenso de ácido 5-hidroxiindolacético en el LCR y la presencia de síntomas depresivos.

La demencia observada en la enfermedad de Parkinson parece relacionarse con la presencia de cuerpos de Lewy tanto en la corteza cerebral como en el núcleo basal de Meynert.

Esta enfermedad probablemente se debe a factores genéticos y ambientales. Está claro que existen casos familiares y la PET muestra evidencias concluyentes de trastornos nigroestriados en gemelos monocigóticos y dicigóticos, clínicamente sanos, de pacientes con enfermedad de Parkinson. Por otro lado, existe una asociación entre la enfermedad de Parkinson y los antecedentes de haber bebido agua de pozo en la infancia.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El fenómeno del parkinsonismo no se limita a la enfermedad de Parkinson y puede tener un papel destacado en muchas otras afecciones. Se sospecha que existe demencia difusa con cuerpos de Lewy ante la aparición precoz de demencia y la presencia de episodios de confusión.

La parálisis supranuclear progresiva se distingue por rigidez axial más que por flexión, por la ausencia de temblor, las caídas frecuentes e inexplicadas al inicio del curso clínico de la enfermedad y la aparición de una oftalmoplejía supranuclear con la mirada hacia abajo.

La atrofia multisistémica se sospecha por la presencia de ataxia y signos autónomos destacados, como impotencia, incontinencia o retención urinarias, y síncope ortostático.

La existencia de parkinsonismo arteriosclerótico (también conocido como «parkinsonismo vascular») puede sospecharse ante la ausencia de temblor y las evidencias de lesiones en las vías corticoespinal y corticobulbar, por ejemplo hiperreflexia, signos de Babinski y parálisis pseudobulbar; dichos pacientes también muestran una marcha «magnética», en la que sus pies parecen estar «adheridos» al suelo.

En los casos de demencia pugilística existen antecedentes de traumatismos craneoencefálicos repetidos y la presencia de ataxia y disartria, signos a los que este trastorno debe su nombre vulgar, el de «síndrome del borracho golpeado».

El síndrome de Fahr, aunque a veces está acompañado por ataxia y temblor de intención, puede manifestarse con parkinsonismo en solitario y, en estos casos, el diagnóstico puede recaer en la detección de calcificación en los ganglios basales.

La presencia de degeneración ganglionar corticobasal se sospecha ante la naturaleza muy asimétrica de la rigidez parkinsoniana y por la apraxia y la pérdida sensorial «cortical» en el lado afectado, así como por la existencia de mioclonía.

Por último, nunca hay que olvidar la causa más frecuente de parkinsonismo, cuando el trastorno aparece como efecto colateral de los fármacos antipsicóticos.

TRATAMIENTO

Se dispone de diferentes fármacos para el tratamiento de los aspectos motores de la enfermedad de Parkinson, como la selegilina, los dopaminérgicos de acción directa, la levodopa (con o sin carbidopa y/o entacapona), la amantadina y los fármacos anticolinérgicos. Con la excepción de la selegilina y la entacapona, de las que la mayoría de los pacientes reciben la misma dosis, es típico que el tratamiento farmacológico requiera múltiples ajustes en la posología. En general, esto debe realizarse con cuidado, con un fármaco cada vez, utilizando pequeños incrementos en la dosis y dejando tiempo suficiente para valorar las consecuencias de cualquier cambio.

La selegilina, en dosis de 10 mg o menos al día, es un inhibidor selectivo de la monoaminoxidasa que proporciona un alivio sintomático muy modesto de las manifestaciones motoras y que también podría, aunque esto es muy controvertido, retrasar el avance global de la enfermedad.

Entre los fármacos dopaminérgicos de acción directa se incluyen la cabergolina, el pramipexol, el ropinirol, la pergolida y la bromocriptina. Esta última, que fue el primero de estos fármacos en ser usado clínicamente, parece algo menos eficaz que los otros. De ellos puede que sea preferible la cabergolina, dado que su prolongada semivida permite administrarla en una sola dosis diaria.

La levodopa, casi siempre administrada en combinación con carbidopa (inhibidor de la descarboxilasa de aminoácidos L-aromáticos) es considerablemente más eficaz que los fármacos dopaminérgicos de acción directa y por ello muchos clínicos aconsejan su uso desde el principio en todos los pacientes. Por desgracia, con el tiempo la mayoría de los pacientes tratados con levodopa llegan a desarrollar fluctuaciones motoras preocupantes. Estas fluctuaciones motoras se presentan de varias formas, y de ellas las dos más comunes son el efecto «wearing off» (de desgaste) y las discinesias de pico de dosis. También se ha sugerido, aunque esto es muy controvertido, que el uso de levodopa puede en realidad acelerar el avance de la enfermedad. Una forma de luchar contra las fluctuaciones motoras es la adición de entacapona, un inhibidor periférico de la catecol-O-metiltransferasa: en la mayoría de los casos, esto prolonga el efecto de la dosis de levodopa y también permite la reducción de la dosis, lo que a su vez da paso a una disminución de las discinesias de pico de dosis. Otro método para controlar las fluctuaciones motoras es la adición de un dopaminérgico de acción directa, si es que no se estaba usando ya. Esto proporcionará no sólo cierta protección durante el nadir de los niveles de dopa entre dosis, reduciendo por tanto la gravedad de cualquier efecto «wearing off», sino que también, al permitir la reducción de la dosis de levodopa, disminuirá la gravedad de las discinesias de pico de dosis.

La amantadina tiene varios efectos interesantes en relación con la enfermedad de Parkinson. Primero, como dopaminérgico indirecto y directo, sirve para mitigar algunos de los síntomas motores; sin embargo, en este sentido es menos eficaz que los dopaminérgicos de acción directa, como la cabergolina o la propia levodopa. También es un antagonista NMDA y a través de este mecanismo parece reducir las discinesias de pico de dosis observadas con la levodopa.

Los anticolinérgicos, como el trihexifenidilo y la benztropina, aunque resultan eficaces contra los síntomas motores, en particular contra el temblor, tienen tantos efectos colaterales que apenas se emplean.

Teniendo en cuenta estos hechos acerca de tales fármacos, se puede desarrollar una estrategia terapéutica que diferirá según lo avanzados que estén los síntomas motores del paciente en el momento de su aparición.

En la enfermedad leve es razonable comenzar con selegilina en solitario o con una combinación de selegilina y un dopaminérgico de acción directa. En la mayoría de los casos esto permitirá un control aceptable durante años; sin embargo, con el tiempo será necesario añadir levodopa/carbidopa y, cuando esto ocurra, será lógico añadir entacapona poco tiempo después.

Si durante el primer reconocimiento el paciente presenta una enfermedad moderada o grave es conveniente comenzar con levodopa/carbidopa, añadiendo entacapona y un dopaminérgico de acción directa poco después.

En pacientes tratados con levodopa que tienen fluctuaciones motoras significativas, a pesar de un tratamiento óptimo concurrente con entacapona y un dopaminérgico de acción directa, se puede «dividir más» la dosis total diaria de levodopa/carbidopa y administrarla hasta en 6 dosis diarias, en vez de tres veces al día como se suele hacer. Esta táctica no sólo sirve para suavizar el nadir de los niveles de dopa entre dosis y por tanto reducir el efecto «wearing off», sino también, mediante una reducción de cada dosis de levodopa, para disminuir la gravedad de las discinesias de pico de dosis. Cuando dichas discinesias se vuelven incapacitantes a pesar de esta estrategia, se puede añadir amantadina.

Con el tiempo, a pesar de un óptimo tratamiento médico muchos pacientes quedan incapacitados. En estos enfermos puede conside-

rarse la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico o de la parte interna del globus pallidus. En caso de emergencia, podría considerarse también el uso de la TEC. La TEC ha demostrado, en estudios doble ciego, mitigar los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson con independencia de si el paciente se encuentra o no deprimido, y a veces con una eficacia impresionante. La TEC en ocasiones puede salvar la vida y aunque pueden ser necesarios tratamientos repetidos para mantener sus beneficios, se trata de un pequeño precio a pagar por mantener vivos y móviles a los pacientes pendientes de cirugía. Si ése no es el caso, puede utilizarse como medida de mantenimiento.

Cuando existe demencia, puede añadirse donepezilo en dosis de 5 a 10 mg diarios. Aunque en teoría esta medicación al aumentar el tono parasimpático podría empeorar la sintomatología motora, en la práctica esto parece no ocurrir.

Las alucinaciones o ideas delirantes pueden ser efectos colaterales de los dopaminérgicos de acción directa o de la levodopa, o formar parte de una demencia. Cuando se trata de efectos colaterales, puede ser útil reducir la dosis; si esto no es factible o si dichos síntomas forman parte de la demencia, puede añadirse un antipsicótico. Los antipsicóticos de primera generación tienden a agravar los síntomas motores y por eso suelen evitarse. De los fármacos de segunda generación, dos han demostrado en estudios doble ciego aliviar los síntomas psicóticos sin empeorar los motores; se trata de la risperidona y la clozapina. Es notable que, en el caso de la clozapina, los síntomas motores, más que empeorar, en realidad mejoran algo. Ambos fármacos se administran en bajas dosis (p. ej., 1-2 mg de risperidona y 6,25-50 mg de clozapina); si hay que elegir uno de ellos, puede ser preferible la risperidona, dado el riesgo de agranulocitosis con la clozapina y la necesidad de realizar hemogramas completos de manera continua.

La depresión se trata de manera típica con un antidepresivo, tricíclico o ISRS. Sin embargo, sólo se ha realizado un estudio doble ciego positivo en referencia al tratamiento antidepresivo en la enfermedad de Parkinson, que demostró que la nortriptilina era superior al placebo. Cuando la nortriptilina resulta ineficaz o se tolera mal puede considerarse la administración de un ISRS: aunque los ISRS a veces empeoran los síntomas motores en algunos pacientes, en general son bien tolerados.

Las crisis de pánico, como se mencionó antes, se producen en su mayor parte en los períodos «wearing off» y en estos casos la primera estrategia debe consistir en evitarlos mediante la adición de entacapona y un dopaminérgico de acción directa, si es que no se estaban administrando ya, y aumentando la frecuencia de la posología para la levodopa/carbidopa durante las horas de vigilia. En caso de que estas medidas se muestren ineficaces, algunos clínicos añaden clonazepam o un antidepresivo; sin embargo, no existen estudios ciegos que sirvan como guía en estas circunstancias.

BIBLIOGRAFÍA

- Aarsland D, Laake K, Larsen JP, et al. Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomized controlled study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2002;72:708-712.
- Andersen J, Aabro E, Gulmann N, et al. Anti-depressive treatment in Parkinson's disease. A controlled trial of the effect of nortriptyline in patients with Parkinson's disease treated with L-DOPA. *Acta Neurologica Scandinavica* 1980;62:210-219.
- Andersen K, Balldin J, Gottfries CG, et al. A double-blind evaluation of electroconvulsive therapy in Parkinson's disease with "on-off" phenomenon. *Acta Neurologica Scandinavica* 1987;76:191-199.
- Apaydin H, Ahlskog JE, Parisi JE, et al. Parkinson disease neuropathology: later-developing dementia and loss of the levodopa response. *Archives of Neurology* 2002;59:102-112.
- Burn DJ, Mark MH, Playford ED, et al. Parkinson's disease in twins studied with 18F-dopa and positron emission tomography. *Neurology* 1992;42:1894-1900.
- Colosimo C, Albanese A, Hughes AJ, et al. Some specific clinical features differentiate multiple system atrophy (striatonigral variety) from Parkinson's disease. *Archives of Neurology* 1995;52:294-298.
- Ellis T, Cudkowicz ME, Sexton PM, et al. Clozapine and risperidone treatment of psychosis in Parkinson's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2000;12:364-369.
- Holthoff VA, Vieregge P, Kessler J, et al. Discordant twins with Parkinson's disease: positron emission tomography and early signs of impaired cognitive circuits. *Annals of Neurology* 1994;36:176-182.
- Lazzarini AM, Myers RH, Zimmerman TR, et al. A clinical genetic study of Parkinson's disease: evidence for dominant transmission. *Neurology* 1994;44:499-506.
- Poewe WH, Deuschl G, Gordin A. Efficacy and safety of entacapone in Parkinson's disease patients with suboptimal levodopa response: a 6-month randomized placebo-controlled double-blind study in Germany and Austria (Celomen study). *Acta Neurologica Scandinavica* 2002;105:245-255.
- Rinne UK, Bracco F, Chouza C, et al. Carbergoline in the treatment of early Parkinson's disease: results of the first year of treatment in a double-blind comparison of cabergoline and levodopa. The PKDS009 Collaborative Study Group. *Neurology* 1997;48:363-368.
- Shoulson I, Oakes D, Fahn S, et al. Impact of sustained deprenyl (selegiline) in levodopa-treated Parkinson's disease: a randomized placebo-controlled extension of the deprenyl and tocopherol antioxidative therapy of parkinsonism trial. *Annals of Neurology* 2002;51:604-612.
- Vazquez A, Jimenez-Jimenez FJ, Garcia-Ruiz P, et al. "Panic attacks" in Parkinson's disease. A long-term complication of levodopa therapy. *Acta Neurologica Scandinavica* 1993;87:14-18.
- Verhagen Metman L, Del Dotto P, van den Munckhof P, et al. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 1998;50:1323-1326.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Cuando la enfermedad se manifiesta con demencia puede observarse, además de los déficit cognitivos típicos en relación con la memoria, el cálculo y las habilidades abstractas, una fluctuación distintiva de un día para otro en la gravedad de dichos déficit cognitivos, con exacerbaciones acompañadas de confusión. Además es típico que se produzcan alucinaciones, con más frecuencia visuales que auditivas, o ideas delirantes, a menudo persecutorias, junto con la demencia, ya sea desde el principio o tras un lapso de incluso varios años. Por último, estos pacientes también muestran una sensibilidad acusada frente a los antipsicóticos, con tendencia a desarrollar un parkinsonismo grave.

Cuando la enfermedad se manifiesta con demencia y parkinsonismo, una característica notable es la relativa levedad de los signos y síntomas parkinsonianos en relación con la gravedad de la demencia; además, también se observa la misma sensibilidad antipsicótica, con un empeoramiento intenso y a veces dramático del parkinsonismo al administrar un antipsicótico.

Cuando la enfermedad se presenta sólo con parkinsonismo, puede haber pocas características distintivas. Sin embargo aparece demencia, por lo general en el curso de un año, y ésta puede llegar a dominar pronto el cuadro clínico global.

Entre otras características que pueden aparecer con el tiempo se incluyen las mioclonías y varios grados de afasia, apraxia y agnosia. Asimismo existe una asociación interesante con el trastorno del comportamiento en sueño REM, ya que una considerable minoría de los pacientes que sufren este último desarrollan también demencia difusa con cuerpos de Lewy.

CURSO CLÍNICO

El curso clínico es crónico y de progresión gradual, y la muerte se produce en un plazo de 1 a 20 años, falleciendo la mayoría de los pacientes en 12 o 13 años.

COMPLICACIONES

Las complicaciones son las descritas en el capítulo sobre la demencia.

ETIOLOGÍA

Se observa un grado leve de atrofia cortical; a nivel microscópico existe pérdida neuronal y en las neuronas supervivientes se encuentran cuerpos de Lewy por toda la corteza cerebral, así como en el núcleo basal de Meynert, en la sustancia negra, en el locus caeruleus y en el núcleo pedunculopontino.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Cuando la enfermedad se manifiesta con demencia, hay que considerar la posible presencia de enfermedad de Alzheimer; sin embargo, las fluctuaciones de un día para otro y la acusada sensibilidad antipsicótica sugieren el diagnóstico correcto.

Es bastante característico un inicio con demencia y parkinsonismo concurrentes, aunque también puede considerarse la posibilidad de que exista parkinsonismo arteriosclerótico o síndrome de Fahr.

Cuando la demencia difusa con cuerpos de Lewy se manifiesta sólo con parkinsonismo, puede ser difícil de distinguir de la enfer-

medad de Parkinson y es posible que haya que esperar a la aparición de una demencia para hacer el diagnóstico diferencial: en la demencia difusa con cuerpos de Lewy, es típico que la demencia aparezca relativamente pronto tras el comienzo del parkinsonismo, por lo general en el curso de un año más o menos, en contraste con el caso de la enfermedad de Parkinson, donde la demencia, si es que aparece, lo hace sólo cuando el parkinsonismo tiene ya varios años de duración.

TRATAMIENTO

Aunque no existe curación para la demencia difusa con cuerpos de Lewy, sí se dispone de tratamientos sintomáticos para la demencia y el parkinsonismo.

La demencia, como cualquier síntoma psicótico concurrente, puede aliviarse en parte con la administración de rivastigmina en dosis de 6 a 12 mg al día. Si las alucinaciones o las ideas delirantes persisten a un nivel inaceptable o si la agitación es extrema, puede considerarse la administración de un antipsicótico. Sin embargo, hay que tener extremo cuidado, dada la acusada sensibilidad antipsicótica observada en esta enfermedad. Aunque no existen estudios ciegos sobre el tratamiento antipsicótico en la demencia difusa con cuerpos de Lewy, se podría considerar el uso de risperidona, por analogía con la enfermedad de Parkinson.

El parkinsonismo, si es tan grave que precisa tratamiento, responde bien a la levodopa/carbidopa; no está claro si los fármacos dopaminérgicos de acción directa son tan eficaces en la demencia difusa con cuerpos de Lewy como en la enfermedad de Parkinson.

BIBLIOGRAFÍA

- Bryne EJ, Lennox G, Lowe J, et al. Diffuse Lewy body disease: clinical features in 15 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1989;52:709-717.
- Gibb WRG, Luthert PJ, Janota I, et al. Cortical Lewy body dementia: clinical features and classification. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1989;52:185-192.
- Hely MA, Reid WG, Halliday GM, et al. Diffuse Lewy body disease: clinical features in nine cases without coexistent Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1996;60:531-538.
- Louis ED, Goldman JE, Powers JM, et al. Parkinsonian features of eight pathologically diagnosed cases of diffuse Lewy body disease. *Movement Disorders* 1995;10:188-194.
- Louis ED, Klatka LA, Liu Y, et al. Comparison of extrapyramidal features in 31 pathologically confirmed cases of diffuse Lewy body disease and 34 pathologically confirmed cases of Parkinson's disease. *Neurology* 1997;48:376-380.
- McKeith IG, Fairbairn A, Perry R, et al. Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of the Lewy body type. *British Medical Journal* 1992;305:673-678.
- McKeith I, Del Ser T, Spano P, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2000;356:2031-2036.
- Turner RS, D'Amato CJ, Chervin RD, et al. The pathology of REM sleep behavior disorder with comorbid Lewy body dementia. *Neurology* 2000;55:1730-1732.
- Wesnes KA, McKeith IG, Ferrara R, et al. Effects of rivastigmine on cognitive function in dementia with Lewy bodies: a randomized placebo-controlled international study using the cognitive drug research computerized assessment system. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2002;13:183-192.

La degeneración de los ganglios corticobasales, también conocida como degeneración ganglionar corticobasal o degeneración corticobasal, es un trastorno raro caracterizado clásicamente por un llamativo parkinsonismo asimétrico, acompañado de forma típica por demencia.

INICIO

El inicio es gradual y suele tener lugar en la séptima década de la vida.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Como se ha comentado, el inicio clásico consiste en parkinsonismo, típicamente de carácter acinético-rígido, que comienza en una extremidad superior y sigue siendo asimétrico durante años. El parkinsonismo está acompañado a menudo de distonía y, en el miembro afectado, son comunes la pérdida de sensibilidad cortical y la apraxia; al final del curso clínico puede aparecer mioclonía. La demencia se presenta en la mayoría de los casos y aunque desde una perspectiva clásica se dice que sólo se manifiesta cuando ya hay parkinsonismo, estudios recientes sugieren que en numerosos casos puede preceder al trastorno del movimiento. También puede aparecer depresión.

Se dice que el síndrome de la mano ajena es típico de la degeneración de los ganglios corticobasales. Sin embargo, una lectura minuciosa de los casos clínicos indica que, más que síndrome de la mano ajena, estos pacientes presentan un fenómeno de levitación, o bien de presión o seguimiento visual forzados.

El estudio mediante RM revela una atrofia cortical asimétrica, que compromete por lo general a los lóbulos parietal y frontal contralaterales al miembro afectado.

CURSO CLÍNICO

Con el tiempo el parkinsonismo llega a ser bilateral y en algunos casos pueden aparecer signos cerebelosos leves u oftalmoplejía supranuclear; la muerte en general se produce tras un plazo de 6 a 10 años.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la degeneración de los ganglios corticobasales son similares a las descritas en los capítulos sobre la demencia y la enfermedad de Parkinson.

ETIOLOGÍA

Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, puede existir un patrón autosómico dominante y estos casos se han asociado al cromosoma 17q.

A nivel macroscópico al principio se observa una atrofia unilateral del lóbulo parietal y de la porción posterior del lóbulo frontal ipsilateral; con el tiempo, se ven afectados el lóbulo temporal y las porciones anteriores del lóbulo frontal, produciéndose también una atrofia contralateral. En el aspecto microscópico, existe pérdida neuronal y gliosis, no sólo en estas circunvoluciones sino también en los ganglios basales y en la sustancia negra. Las neuronas supervivientes se encuentran con frecuencia hinchadas y acromáticas, y contienen neurofilamentos tau.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La enfermedad de Parkinson se distingue por una afección bilateral más rápida y por la ausencia de apraxia y mioclonía.

Por su parte, la atrofia multisistémica se diferencia por la presencia de insuficiencia autónoma (con incontinencia o retención urinarias) o de disfunción eréctil.

La parálisis supranuclear progresiva se caracteriza por iniciarse con parkinsonismo asimétrico.

TRATAMIENTO

El tratamiento general de la demencia se describe en el capítulo correspondiente; si se necesitan antipsicóticos, deben usarse con cuidado para no agravar el parkinsonismo. En general, el propio parkinsonismo no responde bien a la levodopa; puede usarse clonazepam si la mioclonía es preocupante.

BIBLIOGRAFÍA

- Bergeron C, Pollanen MS, Weyer L, et al. Unusual clinical presentations of cortico-basal ganglionic degeneration. *Annals of Neurology* 1996;40:893-900.
- Grimes DA, Lange AE, Bergeron CB. Dementia as the most common presentation of cortico-basal ganglionic degeneration. *Neurology* 1999;53:1969-1974.
- Massman PJ, Kreiter KT, Jankovic J, et al. Neuropsychological functioning in cortico-basal ganglionic degeneration: differentiation from Alzheimer's disease. *Neurology* 1996;46:720-726.
- Riley DE, Lang AE, Lewis A, et al. Cortico-basal ganglionic degeneration. *Neurology* 1990;40:1203-1212.
- Wenning GK, Litvan I, Jankovic J, et al. Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1998;64:184-189.

181 Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington, también conocida como corea de Huntington o corea mayor, es una enfermedad heredada con un patrón autosómico dominante que se caracteriza por el inicio insidioso y el avance inexorable de una combinación de corea y demencia. Aunque la prevalencia a lo largo de la vida no es alta (del 0,008 al 0,004% en personas de raza blanca y sólo un tercio de dicho porcentaje en personas de raza negra y un décimo del mismo en japoneses) es frecuente ver a estos pacientes en clínicas y hospitales.

INICIO

El inicio es muy insidioso y suele producirse a finales de la treintena, aunque el margen de aparición es amplio y se extiende desde la infancia hasta la octava década de la vida. Aunque la sintomatología inicial puede consistir bien en corea, bien en demencia, a la larga todos los pacientes desarrollan ambas, si viven lo suficiente.

La corea puede manifestarse al principio como torpeza, inquietud o tendencia a dejar caer las cosas de las manos. La demencia de la enfermedad de Huntington se manifiesta de forma característica con un cambio de personalidad, a menudo con pérdida de la capacidad de juicio e impulsividad.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Con frecuencia la corea aparece en la cara o en los miembros superiores, pero con el tiempo progresa hacia el tronco y las extremidades inferiores. El paciente puede hacer muecas, arrugar la frente y sacudir la cabeza; se encoge de hombros y mueve las manos sin ningún propósito. Al darle la mano al enfermo, puede apreciarse el clásico «movimiento de ordeño», en el que el paciente agarra la mano del examinador como si estuviese ordeñando a una vaca. Con frecuencia, al inicio del curso clínico de la enfermedad, el paciente intenta disfrazar la corea asociando los movimientos anormales a otros voluntarios; de este modo, el movimiento de un brazo hacia arriba en una sacudida coreica puede continuarse hasta la cabeza de forma intencionada, como para peinarse el pelo hacia atrás.

Es típico que los movimientos coreiformes salten de una zona a otra, a veces con una fluidez relampagueante. Empeoran con cualquier tipo de estrés y desaparecen con el sueño.

La palabra «corea» significa «baile» en latín y es un nombre adecuado, a la luz de la característica marcha de estos pacientes. Algunos autores la han definido como «vacilante» o «indecisa», pero quizá el nombre más característico sea el de «baile de San Vito».

Con el tiempo la corea alcanza tal gravedad que es imposible cualquier actividad voluntaria y sencilla como comer o vestirse. Puede aparecer disartria, aunque no se observa afasia. Es posible que se produzca disfasia y la asfisia puede ser letal. Al final pueden presentarse convulsiones. En algunos casos, después de muchos años de enfermedad la corea puede disminuir de manera paulatina y ser reemplazada por un estado acinético rígido igualmente incapacitante. Con el tiempo, los pacientes son incapaces de levantarse de la cama; la mayoría de ellos muere debido a una infección concomitante, a menudo neumonía.

Aparte de la presencia de corea, el examen físico resulta en general poco llamativo. La sensibilidad permanece normal, aunque en ocasiones puede observarse hipotonicidad, un incremento de los reflejos tendinosos profundos y en raras ocasiones respuesta extensora plantar. Un signo clásico que es en sí mismo un tipo de corea es la incapacidad de sacar la lengua por delante de los labios.

La demencia de la enfermedad de Huntington, como se mencionó antes, a menudo se manifiesta con un cambio de personalidad, que puede suponer el aspecto de la demencia más angustioso para la familia. Los pacientes pierden interés por las cosas que hacían y se vuelven desaliñados respecto a su aspecto y vestimenta; son frecuentes la irritabilidad, las exigencias y la impulsividad, además de un escaso juicio personal. Hay que destacar que, aunque algunos pacientes reconocen que están enfermos e intentan cooperar con quienes les ayudan, muchos niegan con convicción que algo vaya mal. La intensidad de esta negación es a veces sorprendente: es posible que pacientes cuya corea sea tan grave que no puedan andar insistan en que no sucede nada malo.

Las ideas delirantes acompañan con relativa frecuencia a la demencia y suelen ser de tipo persecutorio. Pueden aparecer alucinaciones visuales bien estructuradas, mientras que las auditivas parecen menos frecuentes. En ocasiones se produce depresión del estado de ánimo, astenia, anorexia e insomnio; rara vez puede observarse euforia con habla y actividad apresuradas.

Una forma infrecuente de enfermedad de Huntington, la variante «Westphal», puede iniciarse en la niñez en algunos pacientes. En este caso, más que corea, los enfermos muestran un estado acinético rígido. Se observa demencia y con cierta frecuencia convulsiones.

Los análisis de rutina de orina, sangre y líquido cefalorraquídeo son normales. El electroencefalograma puede mostrar anomalías difusas, a menudo un enlentecimiento generalizado, aunque no son diagnósticas. La TC o la RM revelan al final un cierto grado de atrofia cortical y, debido a la atrofia del caudado, una dilatación característica de las astas anteriores del ventrículo lateral, que les da la clásica configuración «en mariposa», como se ilustra en la imagen de TC de la figura 181-1. Sin embargo, al comienzo del curso clínico de la, por otro lado bien definida, enfermedad de Huntington, tanto la TC como la RM pueden ser normales.

En la actualidad se dispone de pruebas genéticas que deberían ser las primeras en solicitarse ante cualquier sospecha clínica razonable de la enfermedad, puesto que un resultado positivo obvia la necesidad de otras pruebas, como la RM.

CURSO CLÍNICO

La enfermedad de Huntington presenta un avance inexorable; la mayoría de los pacientes mueren en un plazo de 10 a 30 años tras el ini-

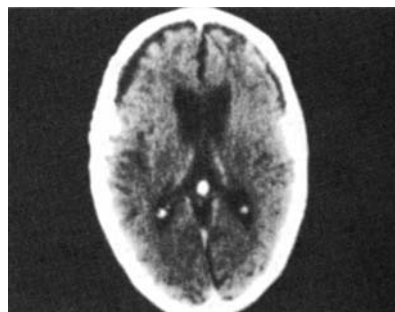


FIG. 181-1. Configuración en «mariposa» de las astas anteriores en la enfermedad de Huntington. (De Perkin GD, Hochberg FH, Miller DC. *Atlas of clinical neurology*, 2.ª ed., Londres, 1993, Wolfe.)

cio de la enfermedad, con una esperanza de vida media que ronda los quince años. La variante Westphal, descrita con anterioridad, tiende a tener un avance más rápido, con una esperanza de vida media de unos 10 años. Por el contrario, los pacientes cuya enfermedad tuvo un inicio tardío pueden experimentar una progresión más gradual de los síntomas.

COMPLICACIONES

La mayoría de los pacientes se avergüenzan de su enfermedad; no es infrecuente que la corea y la disartria de la enfermedad de Huntington conduzcan a arrestos erróneos de los pacientes por embriaguez pública. Con el avance de la demencia, el paciente pierde la capacidad de mantener su papel en el trabajo y en la familia; además, la corea interfiere cada vez con mayor intensidad en cualquier actividad manual. Al final los pacientes pierden su empleo y muchos se divorcian. No son infrecuentes los casos de suicidio.

ETIOLOGÍA

La de Huntington es una enfermedad autosómica dominante de penetrancia completa, que se debe a una ampliación de la repetición de un trinucleótido CAG en el gen de la huntingtina del cromosoma 4: suelen existir de 10 a 29 repeticiones, pero es posible observar en la enfermedad de Huntington de 36 a 121 repeticiones. Se producen mutaciones espontáneas, aunque son raras y, suponiendo que el árbol genealógico de una familia esté completo, se puede trazar la transmisión de la enfermedad a lo largo de generaciones.

A nivel macroscópico, existe una atrofia cortical extensa aunque generalmente leve, más acusada en los lóbulos frontal y parietal. El caudado y el putamen muestran una atrofia considerable, como se observa en la figura 181-2, que es algo menor a nivel del globus pallidus. En el aspecto microscópico, se aprecia pérdida neuronal en el caudado y el putamen, menor en el globus pallidus. También se encuentra pérdida neuronal en la corteza cerebral.

En el núcleo caudado y el putamen, las neuronas espinosas medianas soportan la mayor carga del proceso atrofico; sin embargo, con el tiempo se pierden casi todas las células. Cuando se ha producido la pérdida de la práctica totalidad de las células en el caudado se observa en la clínica el estado terminal acinético rígido.



FIG. 181-2. Atrofia estriatal en la enfermedad de Huntington. (De Kissane JM, ed. *Anderson's pathology*, 9.ª ed., St. Louis, 1990, Mosby.)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Ante un caso de corea de avance gradual e inicio insidioso en un adulto es aconsejable solicitar pruebas genéticas para el diagnóstico de la enfermedad de Huntington. Si el resultado es negativo, se debe intentar descartar la presencia de enfermedad de Wilson, de atrofia dentadorrubropálida y de neuroacantocitosis mediante estudios de cobre, pruebas genéticas y tres «preparaciones húmedas» para determinar si existen o no acantocitos respectivamente. Cuando el inicio es más tardío, en la séptima u octava décadas de la vida, puede considerarse la existencia de corea senil, que sigue diagnosticándose «por descarte», una vez eliminadas otras posibilidades diagnósticas.

Otro posible diagnóstico a considerar es el de la esquizofrenia. Como se mencionó antes, la enfermedad de Huntington puede comenzar con demencia y en alguno de estos casos los síntomas psicóticos pueden aparecer casi al principio, dominando el cuadro clínico. Tales pacientes, por tanto, podrían parecerse a los que sufren esquizofrenia y además desarrollan discinesia tardía del tipo coreiforme clásico. Algunas pistas para el diagnóstico se basan en la propia naturaleza de la corea: en la enfermedad de Huntington, los movimientos coreiformes son no repetitivos, muy variables y fugaces, se producen ahora en una parte del cuerpo y momentos después en otra, de diferente manera. Por el contrario, en la discinesia tardía los movimientos coreiformes a menudo son repetitivos y tienden a reaparecer en el mismo punto. Además, en la enfermedad de Huntington con frecuencia se observa corea frontal y una marcha «danzante y arrogante», fenómenos que no aparecen en la discinesia tardía.

TRATAMIENTO

Los antipsicóticos constituyen la base del tratamiento tradicional tanto de la corea como de los síntomas psicóticos. El haloperidol es el más usado, por lo general en dosis de 2 a 10 mg diarios: si se emplea, debe prestarse mucha atención a la acatisia y puede ser necesario un tratamiento con propranolol o benztropina. Algunos fármacos de segunda generación, como la olanzapina y la risperidona, también han demostrado ser eficaces y producen menos efectos colaterales extrapiramidales. Una reciente adición al arsenal terapéutico contra la corea en la enfermedad de Huntington es la amantadina, que con frecuencia se emplea en altas dosis de 200 mg dos veces al día.

Los síntomas depresivos pueden tratarse con ISRS como la fluoxetina o la sertralina, o con un tricíclico como la nortriptilina.

En esta enfermedad es muy difícil predecir qué paciente va a responder a cierto régimen terapéutico, y no es infrecuente que haya que probar varios fármacos antes de observar cuál proporciona resultados positivos.

El tratamiento de la enfermedad de Huntington puede ser una experiencia descorazonadora. Los enfermos, conscientes del triste pronóstico, a menudo acaban como los pacientes originales de George Huntington, aislados de sus semejantes y esperando la muerte. Muchos están desesperados por probar cualquier tratamiento potencialmente curativo y, dado el pronóstico irremediable, parece razonable comentar con ellos cualquier posible opción. En este sentido, puede considerarse un trasplante neural, tratamiento que se ofrece dentro de un programa de investigación en algunos centros. Un tratamiento más factible, sin embargo, consiste en la administración de ácidos grasos altamente insaturados, como el etil éster del ácido eicosapentanoico: en dos estudios doble ciego reseñados en la bibliografía se logró detener así el avance de la enfermedad. Todavía no se han reproducido estos sorprendentes resultados.

Deberían ofrecerse pruebas genéticas a todos los familiares no afectados y ha de disponerse de un servicio de asesoramiento en caso de que los resultados sean positivos. La mayoría de los individuos

afectados se preguntan si deberían tener hijos; en tales casos, hay que informar al paciente de la posibilidad de someterse a una vasectomía o a una ligadura de trompas.

BIBLIOGRAFÍA

- Barr AN, Fischer JH, Koller WC, et al. Serum haloperidol concentrations and choreiform movements in Huntington's disease. *Neurology* 1988;38:84-88.
- Bonnelli RM, Mahnert FA, Niederwieser G. Olanzapine for Huntington's disease: an open label study. *Clinical Neuropharmacology* 2002;25:263-265.
- Campbell AMG, Corner B, Norman RM, et al. The rigid form of Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1965;24:71-77.
- Kremer B, Goldberg P, Andrew SE, et al. A world-wide study of the Huntington's disease mutation: the sensitivity and specificity of measuring CAG repeats. *The New England Journal of Medicine* 1994;330:1401-1406.
- Puri BK, Bydder GM, Counsell SJ, et al. MRI and neuropsychological improvement in Huntington disease following ethyl-EPA treatment. *Neuroreport* 2002;13:123-126.
- Ranen NG, Lipsey JR, Treisman G, et al. Sertraline in the treatment of severe aggressiveness in Huntington's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 1996;8:338-340.
- Vaddadi KS, Soosai E, Chiu E, et al. A randomized, placebo-controlled, double blind study of treatment of Huntington's disease with unsaturated fatty acids. *Neuroreport* 2002;13:29-33.
- Verhagen Metman L, Morris MJ, Farmer C, et al. Huntington's disease: a randomized, controlled trial using the NMDA-antagonist amantadine. *Neurology* 2002;59:694-699.

183 Enfermedad de Wilson

La enfermedad de Wilson, también conocida como degeneración hepatolenticular, es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por el depósito de cobre en el hígado y el cerebro, de manera más acusada en los ganglios basales y el córtex. La prevalencia estimada se aproxima a 3 por cada 100.000 individuos y aunque probablemente es igual de común en mujeres que en varones, el número de éstos parece superar al de aquellas en las poblaciones clínicas.

INICIO

El inicio de los síntomas es insidioso y puede darse en cualquier momento entre los 5 y los 50 años de edad. En la mayoría de los pacientes, sin embargo, la afección comienza entre la segunda infancia y los primeros años de la edad adulta. La presentación en sí misma puede caracterizarse por movimientos anómalos, cambio de personalidad, psicosis, demencia o hepatitis.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Entre los movimientos anómalos observados en la enfermedad de Wilson se incluyen distonía, corea, temblor o parkinsonismo. La distonía puede afectar al cuello, produciendo torticolis, a las extremidades superiores o inferiores o a la cara donde puede aparecer una sonrisa vacua y fija; también pueden observarse crisis oculóginas. La corea puede afectar a las extremidades superiores o inferiores, lo mismo que el temblor: aunque con poca frecuencia, se observa un clásico temblor «aleteante», en el que las extremidades superiores se mueven arriba y abajo, imitando el aleteo de un pájaro asustado. El parkinsonismo en la enfermedad de Wilson se caracteriza por la rigidez de las extremidades, acompañada a veces por bradicinesia. En ocasiones pueden apreciarse signos cerebelosos, como disartria, torpeza y temblor de intención.

El cambio de personalidad de la enfermedad de Wilson a menudo se manifiesta con labilidad, desinhibición y a veces conducta extravagante.

La psicosis en esta enfermedad puede caracterizarse por alucinaciones, tanto auditivas como visuales, ideas delirantes y Síntomas de Primer Rango de Schneider: hay que destacar que uno de los primeros pacientes de Wilson comenzó con una psicosis, sin ninguna otra sintomatología.

La demencia de la enfermedad de Wilson no presenta características distintivas.

La inflamación hepática puede causar malestar, fiebre y dolor abdominal, así como una elevación del nivel de transaminasas séricas.

Con independencia de si los enfermos presentan al principio movimientos anómalos, cambio de personalidad, psicosis o demencia, al progresar la enfermedad casi todos desarrollan un cuadro «mixto» que incluye a todos estos fenómenos.

Otras características clínicas consisten en el anillo de Kayser-Fleischer y en una anemia hemolítica Coombs-negativa. El anillo de Kayser-Fleischer constituye una coloración anormal parda-dorada del limbo corneal, debida a un depósito de cobre en la membrana de Descemet, algo que puede observarse a simple vista o con lámpara de hendidura. Aunque la inmensa mayoría de los pacientes presentan un anillo de Kayser-Fleischer, ha habido casos de enfermedad de Wilson patente que carecían de él. Puede aparecer anemia si una enorme cantidad de cobre sale del hígado y alcanza la circulación sistémica.

Los niveles de ceruloplasmina y de cobre séricos están bajos, pero el de cobre libre se encuentra elevado, al igual que la concentración de cobre en la orina de 24 horas. La biopsia hepática revela de manera fiable un incremento de los niveles de cobre.

El estudio mediante RM puede mostrar cierto grado de atrofia cortical junto a un incremento de la intensidad de señal, bilateral y simétrico, en las imágenes potenciadas en T2 a nivel de los ganglios basales (como ilustra la fig. 183-1), el tálamo, el mesencéfalo y el puente.

CURSO CLÍNICO

Aunque pueden producirse remisiones parciales transitorias, el curso clínico global de la enfermedad supone una progresión inexorable hacia la muerte. En algunos casos, sobre todo en aquellos con compromiso hepático fulminante, puede sobrevenir la muerte en cuestión de meses; otros pacientes pueden vivir durante décadas. Sin embargo, por término medio la mayoría de los enfermos fallece en un plazo de 5 a 10 años tras el inicio de los síntomas.

COMPLICACIONES

En general las complicaciones son las descritas en los capítulos que tratan sobre el cambio de personalidad, la psicosis y la demencia. La afección hepática, si es grave, puede precipitar una encefalopatía hepática.

ETIOLOGÍA

La enfermedad de Wilson, como se ha dicho, se hereda de manera autosómica recesiva y se debe a su vez a una de las más de cien mutaciones que pueden producirse en el gen de la ATPasa transportadora de cobre, la ATP7B, situado en el brazo largo del cromosoma 13.

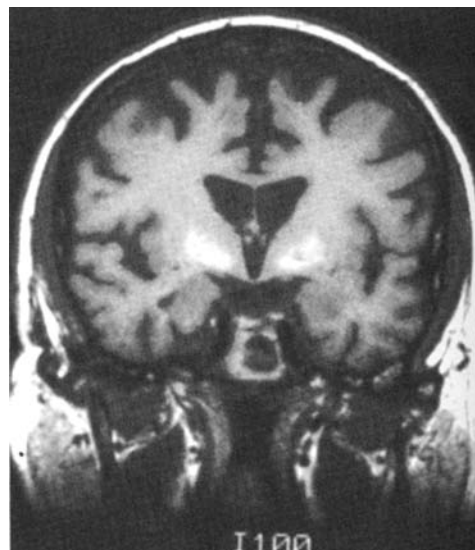


FIG. 183-1. Hiperintensidad a nivel de los ganglios basales en la enfermedad de Wilson. (De Perkin GD, Hochberg FH, Miller DC. *Atlas of clinical neurology*, 2.ª ed., Londres, 1993, Wolfe.)

El cobre suele absorberse a través del intestino y al final se une a la ceruloplasmina en el hígado, tras lo cual experimenta excreción biliar. Si hay déficit de ceruloplasmina, la excreción biliar se reduce y los niveles de cobre hepáticos aumentan, finalmente alcanzando la circulación sistémica. El depósito de cobre en el hígado da lugar a hepatitis y en el cerebro a los diferentes síntomas neuropsiquiátricos comentados con anterioridad. Se produce pérdida neuronal y en los casos avanzados puede observarse una cavitación esponjosa o real. En general los ganglios basales son los más gravemente afectados (más el putamen que el caudado o el globus pallidus) y en segundo lugar sufren este trastorno el tálamo, el córtex frontal, el mesencéfalo (en especial la sustancia negra y el núcleo rojo), el puente y el cerebelo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Al estudiar a un niño, adolescente o adulto joven con movimientos anómalos, cambio de personalidad, psicosis o demencia, se debe considerar, además de la enfermedad de Wilson, la posible presencia de esquizofrenia, de enfermedad de Huntington, de leucodistrofia metacromática, de enfermedad de Hallervorden-Spatz y de tumores cerebrales, en especial a nivel de los lóbulos temporal o frontal. En la práctica, y dada la posibilidad de tratamiento de la enfermedad de Wilson, es conveniente considerar los análisis del cobre en cualquier paciente de estas edades con sintomatología compatible y cuya enfermedad no pueda atribuirse claramente a otras causas.

TRATAMIENTO

Todo paciente, sintomático o no, debe recibir alguno de los diferentes fármacos disponibles para reducir la carga de cobre. La D-penicilamina quelata el cobre y acelera su excreción urinaria, pero aunque se trate del tratamiento más utilizado, presenta numerosos y a veces graves efectos colaterales. Además, en una considerable minoría de pacientes el tratamiento con penicilamina puede dar lugar a una exacerbación de los síntomas, que puede ser muy grave. Otros quelantes son la trientina y el tetratiomolibdato de amonio. Aunque la trientina es mucho mejor tolerada que la penicilamina, resulta algo menos eficaz. El tetratiomolibdato parece ser tan eficaz como la penicilamina y no acarrea el riesgo de una exacerbación inicial de los síntomas, aunque en Estados Unidos sólo está disponible en determinados centros de investigación. Una última opción es el zinc oral, muy bien tolerado: el zinc induce la síntesis de metalotioneína intestinal, que a su vez presenta una alta afinidad por el cobre, lo que evita su absorción. El zinc, sin embargo, parece algo menos eficaz que los quelantes y no debe administrarse con ellos, ya que sustituiría al cobre obviando el efecto de los primeros. Aunque no se haya llegado a un consenso sobre la estrategia óptima, parece que el zinc es adecuado para los pacientes presintomáticos. En los sintomáticos, sin embargo, seguramente se necesita un quelante, aunque esto es muy controvertido. Algunos autores recomiendan la penicilamina, mientras que otros, impresionados por los efectos colaterales de ésta y su potencial para empeorar la sintomatología neuropsiquiátrica, prefieren la trientina o el tetratiomolibdato. La respuesta clínica al tratamiento con quelantes es lenta y la mejoría puede tardar en producirse de cuatro a seis meses o hasta dos años en ser máxima. El grado final de mejoría varía con la gravedad clínica existente antes del tratamiento. Los pacientes con síntomas leves pueden experimentar remisiones casi completas; los que tienen síntomas más graves siguen sufriendo alguna discapacidad. Con independencia de si se consigue una remisión completa, el tratamiento con quelantes debe continuar de por vida.

En cierto momento se recomendó la reducción de la ingesta de cobre evitando los alimentos ricos en este metal (p. ej., marisco, le-

gumbres, frutos secos, cereales, café, chocolate y vísceras); sin embargo, esto parece sólo mínimamente eficaz y no puede sustituir al tratamiento médico.

En casos de hepatitis fulminante o de enfermedad neurológica o hepática que no responde al tratamiento quelante, puede considerarse realizar un trasplante hepático. Tras un trasplante con éxito, la mejoría neurológica es gradual pero puede llegar a ser notable.

El tratamiento sintomático del cambio de personalidad, la psicosis o la demencia puede realizarse como se señala en los capítulos correspondientes. Dado que la mayoría de los pacientes presenta al menos cierto grado de insuficiencia hepática, en general es necesario ajustar la posología de la medicación de rutina.

Deben realizarse estudios a los hermanos de los pacientes para detectar una posible enfermedad de Wilson, midiendo los niveles de cobre y ceruloplasmina séricos, así como el nivel de cobre en orina de 24 horas; en los casos dudosos, hay que considerar seriamente la obtención de una biopsia hepática.

BIBLIOGRAFÍA

- Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V, Johnson V, et al. Treatment of Wilson's disease with zinc XII: dose regimen requirements. *The American Journal of the Medical Sciences* 1993;305:199-202.
- Brewer GJ, Hedera P, Kluin KJ, et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: III. Initial therapy in a total of 55 neurologically affected patients and follow-up with zinc therapy. *Archives of Neurology* 2003;60:379-385.
- Dahlman T, Hartvig P, Lofholm M, et al. Long-term treatment of Wilson's disease with triethylene tetramine dihydrochloride (trientine). *Quarterly Journal of Medicine* 1995;88:609-616.
- Demirkiran M, Jankovic J, Lewis RA, et al. Neurologic presentation of Wilson disease without Kayser-Fleischer rings. *Neurology* 1996;46: 1040-1043.
- Dening TR, Berrios GE. Wilson's disease: psychiatric symptoms in one hundred and ninety-five cases. *Archives of General Psychiatry* 1989; 46:1126-1134.
- Glass JD, Reich SG, DeLong MR. Wilson's disease: development of neurological disease after beginning penicillamine therapy. *Archives of Neurology* 1990;47:595-596.
- McDonald LV, Lake CR. Psychosis in an adolescent patient with Wilson's disease: effects of chelation therapy. *Psychosomatic Medicine* 1995;57:202-204.
- Roh JK, Lee TG, Wie BE, et al. Initial and follow-up brain MRI findings and correlation with the clinical course in Wilson's disease. *Neurology* 1994;44:1064-1068.
- Saatci I, Topcu M, Baltaoglu FF, et al. Cranial MR findings in Wilson's disease. *Acta Radiologica* 1997;38:250-258.
- Shah AB, Chernov I, Zhang HT, et al. Identification and analysis of mutations in the Wilson disease gene (ATP7B): population frequencies, genotype-phenotype correlation, and functional analyses. *American Journal of Human Genetics* 1997;61:317-328.
- Starosta-Rubinstein S, Young AB, Kluin K, et al. Clinical assessment of 31 patients with Wilson's disease: correlation with structural changes on magnetic resonance imaging. *Archives of Neurology* 1987;44: 365-370.
- Stracciari A, Tempestini A, Borghi A, et al. Effect of liver transplantation on neurological manifestations in Wilson disease. *Archives of Neurology* 2000;57:384-386.
- Svetel M, Sternic N, Pejovic S, et al. Penicillamine-induced lethal status dystonicus in a patient with Wilson's disease. *Movement Disorders* 2001;16:568-569.
- Walshe JM, Yealland N. Wilson's disease: the problem of delayed diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1992; 55:692-696.
- Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 1912;34:295-509.

184 Parálisis supranuclear progresiva

La parálisis supranuclear progresiva, también conocida como síndrome de Steele-Richardson-Olszewski, es una enfermedad rara que puede ser ligeramente más frecuente en varones que en mujeres y que se caracteriza en términos clásicos por inestabilidad postural con caídas, parkinsonismo atípico, oftalmoplejía supranuclear y demencia.

INICIO

El inicio es gradual e insidioso y se produce por lo general entre la sexta y la octava décadas de la vida. En la mayoría de los casos está marcado por una marcha inestable y caídas inexplicables.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los pacientes tienden a caminar con las piernas abiertas y con pequeños pasos, arrastrando los pies; pueden caerse sin razón aparente. Con el tiempo surge un cuadro típico parkinsoniano, caracterizado por el inicio simétrico de un estado acinético-rígido. A diferencia de lo que ocurre en el parkinsonismo clásico, sin embargo, estos pacientes no suelen presentar temblor y, más que una postura de «flexión» encorvada, muestran típicamente cierta distonía axial y se encuentran bastante erguidos, incluso sosteniendo la cabeza en extensión. También es posible observar rigidez distónica en la cara, que puede estar acompañada por una reducción de la frecuencia de parpadeo, de modo que los pacientes parecen tener una expresión de «asombro». En la figura 184-1 se observa a una paciente típica. En los primeros años, la mayoría de los pacientes, aunque no todos, exhiben la clásica y distintiva característica de esta enfermedad, es decir la oftalmoplejía supranuclear. Se trata de una parálisis parcial de la mirada vertical voluntaria, que afecta sobre todo a la mirada hacia abajo, de modo que los pacientes pueden tener grandes dificultades para bajar escaleras. El origen supranuclear de esta parálisis está indicado por el rango completo de los movimientos extraoculares mediante la maniobra de «cabeza de muñeca».

Más o menos la mitad de los pacientes llega a presentar demencia y, además de los déficit de memoria, orientación y cálculo, con frecuencia también existen elementos del síndrome del lóbulo frontal. En general, no se observan signos «corticales», como afasia, apraxia o agnosia.

Otras características que se encuentran en una minoría de los pacientes con enfermedad avanzada son convulsiones y parálisis seudobulbar, con incontinencia emocional, disartria y disfagia.

El estudio mediante RM típicamente revela una atrofia a nivel del mesencéfalo, junto con una modesta atrofia de la corteza cerebral, más destacada en los lóbulos frontales y en las porciones anteriores de los temporales.

CURSO CLÍNICO

La duración global de la enfermedad oscila entre 2 y 25 años y la mayoría de los pacientes fallecen en un plazo de seis a nueve años, en general por una neumonía intercurrente.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la demencia son las descritas en el capítulo correspondiente; el trastorno de la marcha es con frecuencia especialmente incapacitante.

ETIOLOGÍA

A nivel microscópico se observa pérdida neuronal generalizada y astrocitosis en especial en el mesencéfalo (incluido el tectum, la sustancia gris periacueductal, el locus caeruleus, los núcleos del rafe, el núcleo rojo y la sustancia negra), en el globus pallidus, el núcleo subtalámico, el tálamo (sobre todo los núcleos parafascicular y centro-mediano), los núcleos dentados del cerebelo y las cortezas frontal y temporal. La parálisis supranuclear progresiva pertenece a la categoría de las «taupatías» y en las neuronas supervivientes existen hueros neurofibrilares, diferentes a los observados en la enfermedad de Alzheimer.

Aunque se ha comunicado la existencia de algunos casos familiares, en concordancia con una herencia autosómica dominante, la mayoría de los casos son esporádicos. No obstante, los factores genéticos tienen un papel, puesto que casi todos los pacientes presentan un genotipo tau específico: parece que este genotipo confiere una «susceptibilidad» frente a algún otro factor, aún por conocer.



FIG. 184-1. Mujer de sesenta y seis años con parálisis supranuclear progresiva. (De Parsons M. *Color atlas of clinical neurology*, 2.ª ed., Londres, 1993, Wolfe.)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Para diferenciar la parálisis supranuclear progresiva de otros trastornos parkinsonianos existen dos características muy distintivas, que son el inicio precoz, durante el primer año, de la inestabilidad postural y las caídas inexplicables, y en segundo lugar la aparición de oftalmoplejía supranuclear en cualquier momento.

La enfermedad de Parkinson se distingue además por el inicio asimétrico de la rigidez, a menudo acompañada de temblor y una postura de flexión, más que de extensión. La enfermedad por cuerpos de Lewy difusos se identifica por el inicio precoz de la demencia, con frecuencia asociada a confusión. La presencia de degeneración de los ganglios corticobasales se sospecha por un inicio asimétrico de la rigidez, además de la existencia de signos «corticales» como apraxia y el clásico síndrome de la mano ajena. La atrofia multisistémica de tipo estriado-nigral se caracteriza por ataxia o insuficiencia autonómica (impotencia, vértigo postural, incontinencia urinaria), signos que en general no se observan en la parálisis supranuclear progresiva. El parkinsonismo arteriosclerótico o vascular puede ser muy difícil de distinguir en la clínica de la parálisis supranuclear progresiva, aunque se sospecha su presencia ante signos piramidales como la hiperreflexia y las respuestas extensoras plantares. En los casos dudosos, el estudio mediante RM revelará múltiples infartos lacunares.

TRATAMIENTO

Aunque algunos fármacos pueden mitigar en cierto grado el parkinsonismo, en general su efecto es muy modesto y no se mantiene; además, estos pacientes suelen ser muy sensibles a la medicación e incluso con bajas dosis pueden desarrollar confusión o alucinaciones. Entre los fármacos que se han empleado con un éxito limitado se incluyen la levodopa, la amitriptilina (en dosis de 25 a 75 mg) y el idazoxan, no disponible en Estados Unidos. El donepezilo no es útil para tratar la demencia y puede empeorar el parkinsonismo.

El tratamiento global es de mantenimiento, con énfasis en la conservación de la movilidad y de la locomoción; con el tiempo puede ser necesaria la alimentación con sonda.

BIBLIOGRAFÍA

Birdi S, Rajput AH, Fenton M, et al. Progressive supranuclear palsy diagnosis and confounding features: report on 16 autopsied cases. *Movement Disorders* 2002;17:1255-1264.

- Collins SJ, Ahlskop JE, Parisi JE, et al. Progressive supranuclear palsy: neuropathologically based diagnostic clinical criteria. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1995;58:167-173.
- Daniel SE, de Bruin VMS, Lees AJ. The clinical and pathological spectrum of Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy): a reappraisal. *Brain* 1995;118:759-770.
- de Yebenes JG, Sarasa JL, Daniel SE, et al. Familial progressive supranuclear palsy: description of a pedigree and review of the literature. *Brain* 1995;118:1095-1103.
- Engel PA. Treatment of progressive supranuclear palsy with amitriptyline: therapeutic and toxic effects. *Journal of the American Geriatrics Society* 1996;44:1072-1074.
- Ghika J, Tennis M, Hoffman E, et al. Idazoxan treatment in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1991;41:986-991.
- Golbe LI, Davis PH, Schoenberg BS, et al. Prevalence and natural history of progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1988;38:1031-1034.
- Higgins JJ, Adler RL, Loveless JM. Mutational analysis of the tau gene in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1999;53:1421-1424.
- Kompolti K, Goetz CG, Litvan I, et al. Pharmacological treatment in progressive supranuclear palsy. *Archives of Neurology* 1998;55:1099-1102.
- Litvan I, Mangone CA, McKee A, et al. Natural history of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) and clinical predictors of survival: a clinicopathological study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1996;60:615-620.
- Litvan I, Campbell G, Mangone CA, et al. Which clinical features differentiate progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) from related disorders? A clinicopathological study. *Brain* 1997;120:65-74.
- Litvan I, Phipps M, Pharr VL, et al. Randomized placebo-controlled trial of donepezil in patients with progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2001;57:467-473.
- Maher ER, Lees AJ. The clinical features and natural history of the Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *Neurology* 1986;36:1005-1008.
- Morris HR, Gibbs G, Katzenschlager R, et al. Pathological, clinical and genetic heterogeneity in progressive supranuclear palsy. *Brain* 2002;125:969-975.
- Newman GC. Treatment of progressive supranuclear palsy with tricyclic antidepressant. *Neurology* 1985;35:1189-1193.
- Nygaard TG, Duvoisin RC, Manocha M, et al. Seizures in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1989;39:138-140.
- Steele JC. Progressive supranuclear palsy. *Brain* 1972;95:693-704.
- Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy: a heterogeneous degeneration involving the brainstem, basal ganglia and cerebellum, with vertical gaze and pseudobulbar palsy, vertical dystonia and dementia. *Archives of Neurology* 1964;10:333-359.

ñar al parkinsonismo son hiperreflexia, respuestas extensoras plantares, oftalmoplejía supranuclear para la mirada hacia abajo y mioclonía (que en general es sutil y se limita a las manos).

La variante olivopontocerebelosa se caracteriza por ataxia, disartria y habla escandida; en algunos casos puede aparecer mioclonía refleja.

En la variante de Shy-Drager se observa insuficiencia autonómica, con hipotensión ortostática, incontinencia o retención urinaria y disfunción eréctil.

Aunque estas variantes pueden comenzar en su forma «pura», esto es muy poco frecuente y en la mayoría de los casos existen evidencias de los tres tipos del trastorno. Por ejemplo, un paciente con la variante estriado-nigral puede, además de sufrir un parkinsonismo notable, mostrar una ligera ataxia.

En una minoría de los pacientes con atrofia multisistémica se observa demencia, a menudo acompañada por elementos del síndrome del lóbulo frontal. Se ha comunicado la existencia de casos aislados en los que este trastorno comenzó con demencia.

Hay que destacar que existe una estrecha asociación entre la atrofia multisistémica y el trastorno del comportamiento en sueño REM; de hecho, parece que mayoría de los pacientes con la variante estriado-nigral pueden estar afectados y que en estos casos el trastorno del comportamiento en sueño REM puede preceder al parkinsonismo en cuestión de años o incluso décadas.

La RM en la variante estriado-nigral puede revelar una reducción de la intensidad de señal a nivel del putamen, acompañada de un «margen» de incremento de señal en las imágenes potenciadas en T2 sobre el borde lateral del putamen. También puede mostrar el característico signo del «hot cross bun» (panecillo con una cruz en su parte superior) en el puente, con áreas lineales de aumento de intensidad de la señal en las imágenes potenciadas en T2, que recuerdan dichas marcas en la parte superior del panecillo. En la variante olivopontocerebelosa puede observarse atrofia del puente y del cerebelo.

CURSO CLÍNICO

La atrofia multisistémica muestra un avance gradual y los pacientes tienen una supervivencia media de 8 a 10 años.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la demencia son las descritas en el capítulo correspondiente; el parkinsonismo y la ataxia pueden confinar a los pacientes a una silla de ruedas o a la cama, y una minoría significativa de ellos puede con el tiempo desarrollar estridor laríngeo.

ETIOLOGÍA

Desde un punto de vista anatomopatológico se aprecia atrofia del putamen, de las olivas inferiores, del cerebelo y de los núcleos pontinos. A nivel microscópico no sólo existe pérdida celular y astrocitosis en estas estructuras, sino también en la sustancia negra, el locus caeruleus y la sustancia gris intermediolateral de la médula espinal. La intensidad de estos hallazgos varía en los diferentes subtipos; sin em-

bargo, todos los casos muestran la característica patológica común de esta enfermedad, es decir, inclusiones citoplasmáticas en la oligodendroglía.

Se desconoce la causa de tales cambios; como se mencionó antes, se trata de un trastorno esporádico que no parece heredarse de ningún modo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A menudo la variante estriado-nigral, como se ha dicho antes, se diagnostica por error como enfermedad de Parkinson. Entre las características que ayudan a distinguir la atrofia multisistémica se incluyen una mala respuesta al tratamiento con levodopa, ataxia, hipotensión ortostática mayor que la esperada en la enfermedad de Parkinson e incontinencia urinaria, retención urinaria o disfunción eréctil.

La variante olivopontocerebelosa se distingue de la ataxia espino-cerebelosa por la ausencia de antecedentes familiares y por la presencia de parkinsonismo e insuficiencia autonómica.

TRATAMIENTO

El parkinsonismo puede tratarse con levodopa, como se describe en el capítulo sobre la enfermedad de Parkinson, aunque la respuesta es pobre o de corta duración. La hipotensión ortostática puede responder a la fludrocortisona y la incontinencia urinaria a los anticolinérgicos. Si se emplea sildenafil para la disfunción eréctil, debe administrarse con mucho cuidado puesto que estos pacientes son especialmente proclives a presentar hipotensión grave con dicho fármaco. El estridor laríngeo puede responder a la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), aunque puede ser necesaria una traqueostomía.

El tratamiento de la demencia es el descrito en el capítulo correspondiente; si se emplean antipsicóticos debe tenerse cuidado para evitar una exacerbación del parkinsonismo o de la hipotensión ortostática.

BIBLIOGRAFÍA

- Bhattacharya K, Saadia D, Eisenkraft B, et al. Brain magnetic resonance imaging in multiple-system atrophy and Parkinson disease: a diagnostic algorithm. *Archives of Neurology* 2002;59:835-842.
- Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, et al. Urinary dysfunction and orthostatic hypotension in multiple system atrophy: which is the more common and earlier manifestation? *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2000;68:65-69.
- Watanabe H, Saito Y, Terao S, et al. Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. *Brain* 2002;125:1070-1083.
- Wenning GK, Braune S. Multiple system atrophy: pathophysiology and management. *CNS Drugs* 2001;15:839-852.
- Wenning GK, Ben-Shlomo Y, Hughes A, et al. What clinical features are most useful to distinguish definite multiple system atrophy from Parkinson's disease? *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2000;68:434-440.

187 Atrofia dentadorrubropálida

La atrofia dentadorrubropálida es un trastorno raro, que se hereda con un patrón autosómico dominante y caracterizado en los adultos por una demencia de progresión lenta, ataxia y corea. El difícil nombre de este trastorno procede de las estructuras más afectadas por la enfermedad, es decir, el núcleo dentado, el núcleo rojo, el globus pallidus y el núcleo subtalámico de Luys.

Algunos expertos incluyen a la atrofia dentadorrubropálida dentro de las ataxias espinocerebelosas; sin embargo, como su presentación clínica es bastante diferente de la de aquellas, se trata aparte en esta obra.

INICIO

El inicio es gradual y puede producirse en la infancia o en la edad adulta, con una gran influencia de la edad de inicio sobre la presentación clínica.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los casos que comienzan en la infancia se caracterizan por mioclonía, demencia y ataxia.

Los que se inician en la edad adulta presentan en principio demencia, corea, ataxia o una combinación de las mismas; al final, la mayoría de los casos muestran estos tres rasgos. Otros hallazgos, presentes en una minoría de los enfermos, pueden ser psicosis, convulsiones, parkinsonismo o distonía.

La RM puede revelar la presencia de una atrofia del tronco cerebral o del cerebelo, y se dispone de pruebas genéticas.

CURSO CLÍNICO

Aunque es de clara progresión gradual, el curso clínico global de la atrofia dentadorrubropálida no está bien descrito.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la demencia y la psicosis secundaria son las descritas en los capítulos correspondientes a estos trastornos.

ETIOLOGÍA

Como se ha mencionado antes, se trata de una enfermedad autosómica dominante y representa una mutación del gen de la atrofina 1

en el cromosoma 12. Es de destacar que en general existe una heterogeneidad fenotípica considerable en una misma familia.

La pérdida neuronal y la gliosis no se limitan al núcleo dentado cerebeloso, al núcleo rojo, al globus pallidus y al núcleo subtalámico, sino que también se encuentran en las olivas inferiores, la sustancia negra, el estriado, el tálamo y la corteza cerebral.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En adultos, si la demencia, la psicosis y la corea son acusadas puede sospecharse que existe enfermedad de Huntington y si la ataxia es notable habrá que incluir a una de las ataxias espinocerebelosas clásicas en el diagnóstico diferencial. En tal caso, dicho diagnóstico puede basarse en pruebas genéticas.

TRATAMIENTO

El tratamiento general de la demencia es el descrito en el capítulo correspondiente. En casos semejantes a la enfermedad de Huntington sería razonable considerar el empleo de tratamientos eficaces para dicho trastorno.

Debe ofrecerse la realización de pruebas genéticas a los familiares.

BIBLIOGRAFÍA

- Adachi N, Arima K, Asada T, et al. Dentatorubro-pallidoluisian atrophy (DRPLA) presenting with psychosis. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2001;13:258-260.
- Licht DJ, Lynch DR. Juvenile dentatorubral-pallidoluisian atrophy: new clinical features. *Pediatric Neurology* 2002;26:51-54.
- Munoz E, Mila M, Sanchez A, et al. Dentatorubropallidoluisian atrophy in a Spanish family: a clinical, radiological, pathological, and genetic study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1999; 67:811-814.
- Warner TT, Lennox GG, Janota I, et al. Autosomal-dominant dentatorubropallidoluisian atrophy in the United Kingdom. *Movement Disorders* 1994;9:289-296.
- Warner TT, Williams LD, Walker RW, et al. A clinical and molecular genetic study of dentatorubropallidoluisian atrophy in four European families. *Annals of Neurology* 1995;37:452-459.

los casos los síntomas se hacen evidentes entre los últimos años de la adolescencia y el final de la veintena.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los síntomas principales de la distrofia miotónica muscular son la miotonía y la debilidad, que sobre todo se distribuyen distalmente y son más evidentes en las extremidades superiores que en las inferiores. Otros síntomas típicos consisten en un aspecto distintivo caracterizado por alopecia frontal, ptosis y atrofia de la musculatura de la cara y el cuello (fig. 188-1) junto con cataratas, hipoacusia neurosensorial e insuficiencia gonadal, que causa atrofia testicular e impotencia en los varones e irregularidad menstrual en las mujeres. Puede haber alteraciones cardíacas, como bloqueo A-V, bloqueo fascicular, retraso de la conducción intraventricular y arritmias ventriculares. Es menos frecuente la miocardiopatía, que puede presentarse como una insuficiencia cardíaca congestiva.

Es usual la existencia de un deterioro cognitivo leve y en algunos casos puede producirse demencia. La personalidad de estos pacientes se caracteriza por suspicacia, cautela y evitación, con variaciones.

Puede existir hipersomnia y para algunos pacientes éste puede ser uno de los síntomas más problemáticos.

La RM puede revelar atrofia cortical, un aumento del tamaño de los ventrículos y numerosas áreas de incremento de intensidad de la señal en la sustancia blanca.

Los niños de mujeres con distrofia miotónica pueden sufrir una forma congénita de distrofia miotónica que suele ser grave y estar acompañada de retraso mental.

Se dispone de pruebas genéticas.

CURSO CLÍNICO

La enfermedad es progresiva y aunque los pacientes con casos leves e inicio tardío pueden tener una esperanza de vida normal, en los enfermos graves o en los casos con inicio precoz la muerte suele producirse pronto, a menudo por enfermedades respiratorias o cardiovasculares.

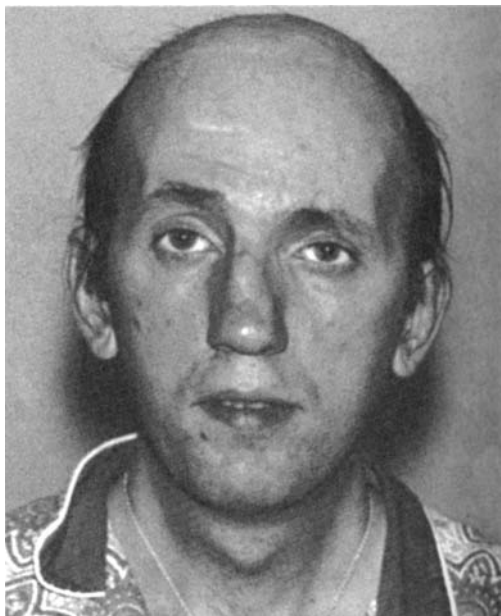


FIG. 188-1. Aspecto típico en los casos de distrofia miotónica muscular. (De Parsons M. *Color atlas of clinical neurology*, 2.ª ed., Londres, 1993, Wolfe.)

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la demencia son las descritas en el capítulo correspondiente.

ETIOLOGÍA

La distrofia miotónica muscular se hereda según un patrón autosómico dominante y con una penetrancia de casi el 100%, pero con expresión variable. El gen en cuestión, *DMPK*, se encuentra en el cromosoma 19 y codifica una proteínasina. La anomalía genética consiste en la expansión de un triplete CTG normal. Esta expansión puede aumentar en las siguientes generaciones, lo que explica el fenómeno de anticipación por el que la enfermedad empeora en cada nueva generación. El defecto fundamental parece afectar a la membrana celular; sin embargo, se desconoce la naturaleza bioquímica precisa de tal defecto. Se han observado heterotopias neuronales o colecciones de neuronas dislocadas en el cerebro de algunos pacientes. Se ha identificado una pérdida celular en el rafe dorsal y en el núcleo central superior de la porción superior del tronco cerebral en algunos enfermos, sobre todo en los que tienen hipersomnia.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La miotonía congénita se distingue por la ausencia de debilidad y de otros síntomas típicos observados en la miotonía distrófica. El síndrome PROMM (miopatía miotónica proximal) se diferencia por una atrofia distal de los miembros, más que proximal, por la ausencia de demencia y por la presencia de mialgia.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico para esta enfermedad. Tanto el modafinilo como el metilfenidato pueden mitigar la hipersomnia. Algunos fármacos son capaces de aliviar la miotonía (p. ej., la fenitoína, la disopiramida, la procainamida y la nifedipina), pero como la miotonía per se suele ser poco preocupante, rara vez está justificado su uso, sobre todo a la luz de sus potenciales efectos cardíacos.

Se deben realizar ECG cada año y si existen evidencias de arritmia significativa está indicada una monitorización de 24 horas. En algunos casos puede necesitarse un marcapasos. Estos pacientes tienden a desarrollar insuficiencia respiratoria durante la anestesia; por consiguiente las intervenciones quirúrgicas deben realizarse con gran cautela. Puede precisarse tratamiento auditivo, así como cirugía para las cataratas.

No existe un tratamiento específico para la demencia; las medidas generales son las descritas en el capítulo correspondiente.

Debe ofrecerse asesoramiento genético y dada la expresión muy variable de la enfermedad puede ser adecuado ofrecer pruebas genéticas a los familiares aparentemente no afectados.

BIBLIOGRAFÍA

- Abe K, Fujimura H, Toyooka K, et al. Involvement of the central nervous system in myotonic dystrophy. *Journal of the Neurological Sciences* 1994;127:179-185.
- Batten FE, Gibb HP. Myotonia atrophica. *Brain* 1909;32:187-196.
- Delaporte C. Personality patterns in patients with myotonic dystrophy. *Archives of Neurology* 1998;55:635-640.
- Finlay M. A comparative study of disopyramide and procainamide in the treatment of myotonia in myotonic dystrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1982;45:461-463.
- Grant R, Sutton DL, Behan PO, et al. Nifedipine in the treatment of myotonia in myotonic dystrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1987;50:199-206.

- Huber SJ, Kissel JT, Shuttleworth EC, et al. Magnetic resonance imaging and clinical correlates of intellectual impairment in myotonic dystrophy. *Archives of Neurology* 1989;46:536-540.
- MacDonald JR, Hill JD, Tarnopolsky MA. Modafinil reduces excessive somnolence and enhances mood in patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 2002;59:1876-1880.
- Mathieu J, Allard P, Potvin L, et al. A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 1999;52:1658-1662.
- Perini GI, Menegazzo E, Ermani M, et al. Cognitive impairment and (CTG)_n expansion in myotonic dystrophy patients. *Biological Psychiatry* 1999;46:425-431.
- Ricker K, Koch MC, Lehmann-Horn F, et al. Proximal myotonic myopathy: clinical features of a multisystem disorder similar to myotonic muscular dystrophy. *Archives of Neurology* 1995;52:25-31.
- Shelbourne P, Davies J, Buxton J, et al. Direct diagnosis of myotonic dystrophy with a disease-specific DNA marker. *The New England Journal of Medicine* 1993;328:471-475.
- van der Meche FG, Bogaard JM, van der Sluys JC, et al. Daytime sleep in myotonic dystrophy is not caused by sleep apnoea. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1994;57:626-628.

pérdida neuronal en la circunvolución precentral, con atrofia de las vías corticobulbar y corticoespinal y de sus neuronas destinatarias en los núcleos bulbares (en especial el núcleo hipogloso y el núcleo motor dorsal del nervio vago) y del asta anterior.

Casi todos los casos son esporádicos; en Estados Unidos sólo cerca del 5% de ellos se hereda con un patrón autosómico dominante. Aunque se desconoce la causa real de la degeneración, se sospecha que se trata de una alteración del funcionamiento de la excitotoxina.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En los casos raros en que la esclerosis lateral amiotrófica se inicia con demencia, debe considerarse la posible presencia de enfermedad de Pick o de demencia frontotemporal; la aparición final de los signos típicos de las neuronas motoras superior e inferior, sin embargo, indica el diagnóstico correcto.

En ocasiones se observa un síndrome similar a la esclerosis lateral amiotrófica en el contexto de una intoxicación por plomo o mercurio, o como síndrome paraneoplásico asociado a discrasias de células hemáticas o a cáncer pulmonar o renal.

TRATAMIENTO

El tratamiento general de la demencia es el descrito en el capítulo correspondiente. Aunque no existe un tratamiento específico frente a la esclerosis lateral amiotrófica, aún se puede hacer mucho por aliviar el sufrimiento de estos pacientes.

El riluzol puede prolongar la vida durante meses, pero no mejora de forma apreciable la calidad de ésta.

Con el tiempo, la insuficiencia respiratoria se convierte en una amenaza y el paciente tiene que decidir entre una traqueostomía con ventilación o cuidados paliativos.

BIBLIOGRAFÍA

- Brownell B, Oppenheimer DR, Hughes JT. The central nervous system in motor neuron disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1970;33:338-357.
- Cavalleri F, De Renzi E. Amyotrophic lateral sclerosis with dementia. *Acta Neurologica Scandinavica* 1994;89:391-394.
- Ferrer I, Roig C, Espino A, et al. Dementia of the frontal lobe type and motor neuron disease: a Golgi study of the frontal cortex. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1991;54:932-934.
- Gallagher JP. Pathologic laughter and crying in ALS: a search for their origin. *Acta Neurologica Scandinavica* 1989;80:114-117.
- Horoupian DS, Thai L, Katzman R, et al. Dementia and motor neuron disease: morphometric, biochemical, and Golgi studies. *Annals of Neurology* 1984;16:305-313.
- Neary D, Snowden JS, Mann DMA, et al. Frontal lobe dementia and motor neuron disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1990;53:23-32.
- Peavy GM, Herzog AG, Rubin NP, et al. Neuropsychological aspects of dementia of motor neuron disease: a report of two cases. *Neurology* 1992;42:1004-1008.



FIG. 190-1. Dilatación del tendón de Aquiles a causa de depósitos xantomatosos. (De Vinken PJ, Bruyn GW. *Handbook of clinical neurology*, vol. 66 (revisión 22), Nueva York, 1996, Elsevier.)

tendones. Se observa una desmielinización extensa en el cerebro y en algunos casos pueden formarse verdaderos xantomas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Si aparece demencia en asociación con cataratas juveniles, dilatación tendinosa o diarrea crónica, la xantomatosis cerebrotendinosa se encuentra en la primera línea del diagnóstico diferencial.

Casos de demencia que se producen junto con ataxia también pueden observarse en la leucodistrofia metacromática, en la dependencia de inhalantes y, en los adultos, en la ataxia espinocerebelosa y en la atrofia multisistémica.

TRATAMIENTO

El ácido quenodesoxicólico, en dosis de unos 750 mg al día, reduce drásticamente los niveles de colestanol y en general da paso a una detención del avance de la enfermedad y a una remisión al menos parcial en muchos casos. Si la respuesta a este ácido no es tan intensa como se preveía, puede ser beneficiosa la adición de pravastatina

(10 mg al día) o de simvastatina (40 mg al día); sin embargo, hay que destacar que ninguno de estos fármacos por sí solo es eficaz en esta enfermedad.

Deben ofrecerse la realización de pruebas genéticas a los familiares de primer grado para detectar a los heterocigotos y a los homocigotos presintomáticos.

BIBLIOGRAFÍA

- Bencze KS, Vande Polder DR, Prockop LD. Magnetic resonance imaging of the brain and spinal cord in cerebrotendinous xanthomatosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1990;53:166-167.
- Berginer VM, Salenb G, Shefer S. Long-term treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with chenodeoxycholic acid. *The New England Journal of Medicine* 1984;311:1649-1652.
- Berginer VM, Berginer J, Korczyn AD, et al. Magnetic resonance imaging in cerebrotendinous xanthomatosis: a prospective clinical and radiologic study. *Journal of the Neurological Sciences* 1994;122:102-108.
- Canelas HM, Quintao ECR, Scaff M, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis: clinical and laboratory study of two cases. *Acta Neurologica Scandinavica* 1983;67:305-311.
- De Stefano N, Dotti MT, Mortilla M, et al. Magnetic resonance imaging and spectroscopic changes in brains of patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain* 2001;124:121-131.
- Farpour H, Mahloudji M. Familial cerebrotendinous xanthomatosis: report of a new family and review of the literature. *Archives of Neurology* 1975;32:223-225.
- Meiner V, Meiner Z, Reshef A, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis: molecular diagnosis enables presymptomatic detection of a treatable disease. *Neurology* 1994;44:288-290.
- Nakamura T, Matsuzawa Y, Takemura K, et al. Combined treatment with chenodeoxycholic acid and pravastatin improves plasma colestanol levels associated with marked regression of tendon xanthomas in cerebrotendinous xanthomatosis. *Metabolism* 1991;40:741-746.
- Soffer D, Benharroch D, Berginer V. The neuropathology of cerebrotendinous xanthomatosis revisited: a case report and a review of the literature. *Acta Neuropathologica* 1995;90:213-220.
- Verrips A, Wevers RA, Van Engelen BG, et al. Effect of simvastatin in addition to chenodeoxycholic acid in patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Metabolism* 1999;48:233-238.
- Verrips A, Hoefsloot LH, Steenbergen GC, et al. Clinical and molecular genetic characteristics of patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain* 2000;123:908-919.
- Verrips A, van Engelen BG, Wevers RA, et al. Presence of diarrhea and absence of tendon xanthomas in patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Archives of Neurology* 2000;57:520-524.

Con el tiempo pueden aparecer convulsiones en cerca de la quinta parte de los pacientes con afección cerebral; aunque también pueden acumularse ácidos grasos de cadena muy larga en los nervios periféricos, las evidencias clínicas de polineuropatía son escasas.

Es posible que la insuficiencia adrenocortical sea tan leve que cause poca sintomatología; en otros casos, sin embargo, se observan manifestaciones típicas como anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. También puede existir melanoderma, con frecuencia en los pliegues cutáneos.

El EEG en los casos de compromiso cerebral muestra de forma típica un enlentecimiento simétrico bilateral, que se observa al principio en la región occipital pero que se extiende gradualmente hacia adelante.

La TC muestra a menudo imágenes radiolúcidas bilaterales a nivel de los lóbulos occipitales, que se extienden de manera gradual en sentido ventral. Con frecuencia se observa realce de contraste en el borde en progreso del área radiolúcida, como muestra la figura 191-1. La RM muestra un incremento de intensidad de la señal en las imágenes potenciadas en T2 a nivel de las mismas zonas.

A menudo el líquido cefalorraquídeo tiene un nivel elevado de proteínas.

Cuando existe afección suprarrenal pueden observarse hipopotasemia, disminución de los niveles de cortisol y un incremento de los de ACTH.

El diagnóstico se alcanza al demostrar una elevada concentración de ácidos grasos de cadena muy larga en cultivos de fibroblastos cutáneos o en el plasma.

Aunque la mayoría de las mujeres portadoras son asintomáticas, una minoría puede manifestar evidencias leves de la enfermedad.

CURSO CLÍNICO

En los casos de inicio en la infancia la enfermedad es progresiva e inexorable y en cuestión de años los pacientes se quedan ciegos, demenciados y confinados a su cama; la muerte en general ocurre en un plazo de tres a cinco años.

En los casos iniciados en la edad adulta el avance es mucho más lento y en ocasiones puede haber remisiones parciales.

COMPLICACIONES

Las complicaciones son las descritas en el capítulo sobre la demencia.

ETIOLOGÍA

Puede producirse una de muchas mutaciones posibles en el gen ALD del cromosoma X, y esto da lugar a la función anómala de una proteína asociada a la membrana del peroxisoma y a la acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga en la sustancia blanca del cerebro o de la médula espinal, en los nervios periféricos y en la corteza suprarrenal.

La desmielinización cerebral tiene lugar al principio en los lóbulos occipitales y avanza de forma gradual hacia los parietales y los temporales; en general las fibras en U suelen estar indemnes, así como la sustancia gris. Se observa una respuesta inflamatoria en la frontera entre la desmielinización que avanza y la sustancia blanca normal; por detrás de este límite la sustancia blanca es reemplazada por tejido gliótico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En los niños, la presencia de leucodistrofia metacromática se sospecha cuando hay ataxia y la existencia de panencefalitis esclerosante subaguda porque se produce mioclonía.

En los adultos, los hallazgos mediante RM pueden sugerir un diagnóstico de esclerosis múltiple progresiva.



FIG. 191-1. Realce del margen de desmielinización en la adrenoleucodistrofia. (De Osborn AG. *Diagnostic neuroradiology*, St. Louis, 1994, Mosby.)

TRATAMIENTO

La reducción de la ingesta de ácidos grasos de cadena muy larga no es de utilidad. El «aceite de Lorenzo», aunque puede reducir los niveles de dichos ácidos grasos de cadena muy larga, no consigue una mejoría clínica.

El trasplante de células madre de la médula ósea, si se realiza en los estadios iniciales del curso clínico de la enfermedad puede detener su avance y en algunos casos dar paso a remisiones parciales.

Puede ser necesario o no un tratamiento de sustitución con esteroides.

Debe ofrecerse el análisis de los ácidos grasos de cadena muy larga a los familiares de sexo femenino de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Coria F, Garcia-Viejo MA, Delgado JA, et al. Diagnosis of X-adrenoleukodystrophy phenotypic variants. *Acta Neurologica Scandinavica* 1993;87:499-502.
- Farrell DF, Hamiltson SR, Knauss TA, et al. X-linked adrenoleukodystrophy: adult cerebral variant. *Neurology* 1993;43:1518-1522.
- Garside S, Rosebush PI, Levinson AJ, et al. Late-onset adrenoleukodystrophy associated with long-standing psychiatric symptoms. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1999;60:460-468.
- Moser HW, Moser AE, Singh I, et al. Adrenoleukodystrophy: survey of 303 cases: biochemistry, diagnosis, and therapy. *Annals of Neurology* 1984;16:628-641.
- Schaumburg HH, Powers JM, Raine CS, et al. Adrenoleukodystrophy: a clinical and pathological study of 17 cases. *Archives of Neurology* 1975;32:577-591.
- Shapiro E, Krivit W, Lockman L, et al. Long-term effect of bone-marrow transplantation for childhood-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Lancet* 2000;356:713-718.
- van Geel RM, Assies J, Haverkort EB, et al. Progression of abnormalities in adrenomyeloneuropathy and neurologically asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy despite treatment with "Lorenzo's oil." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1999;67:290-299.
- van Geel BM, Bezman L, Loes DJ, et al. Evolution of phenotypes in adult male patients with X-linked adrenoleukodystrophy. *Annals of Neurology* 2001;49:186-194.

192 Leucodistrofia metacromática

La leucodistrofia metacromática, descrita en primer lugar por Alois Alzheimer, es un raro trastorno autosómico recesivo caracterizado por una deficiente actividad de la arilsulfatasa A y por una acumulación de su sustrato, las sulfatidas, en múltiples órganos, como el cerebro. Esto da lugar a demencia o a psicosis en algunos casos iniciados en la adolescencia o en la edad adulta.

INICIO

Se han identificado tres formas, según la edad de inicio: la infantil tardía, que se produce en los dos primeros años de vida; la juvenil, que aparece entre los 5 años y los primeros años de la adolescencia; y la adulta, que surge en cualquier momento entre la adolescencia y los setenta años más o menos. Con independencia de la edad de inicio, éste es muy gradual.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La forma infantil tardía se caracteriza por debilidad, hipotonía y convulsiones.

Los casos de inicio juvenil se presentan típicamente con un cambio de personalidad y demencia, que pueden estar acompañados de ataxia, neuropatía periférica y signos de las vías largas, como respuestas extensoras plantares.

La forma de inicio en el adulto puede tener diferentes presentaciones, con psicosis, cambio de personalidad o demencia. La psicosis observada en la leucodistrofia metacromática se caracteriza por alucinaciones auditivas e ideas delirantes extravagantes: hay que destacar que dicha psicosis puede constituir la única evidencia de la enfermedad durante años. El cambio de personalidad puede manifestar ciertos elementos del síndrome del lóbulo frontal, con un descuido de los asuntos personales, una conducta desinhibida y socialmente inadecuada e irritabilidad. Asimismo la demencia presenta con frecuencia características del «lóbulo frontal». Sea cual sea el tipo de presentación, la mayoría de los pacientes, aunque no todos, más pronto o más tarde también desarrollan ataxia, neuropatía periférica o espasticidad; en una minoría pueden aparecer también convulsiones.

En la mayoría de los casos el diagnóstico por imagen revelará evidencias de una enfermedad difusa de la sustancia blanca, en forma de áreas radiolúcidas en la TC y de un incremento difuso de la intensidad de señal en las imágenes de RM potenciadas en T2, como ilustra la figura 192-1. Sin embargo se producen excepciones y en algunos casos más que cambios difusos puede haber áreas bilaterales simétricas de radiolucidez o un incremento de intensidad de la señal a nivel de los lóbulos frontal y parietal. Al final, con el avance de la enfermedad y una mayor destrucción de la sustancia blanca, se observa una dilatación ventricular extensa, que deja en algunos casos sólo un delgado margen de sustancia blanca, correspondiente a las fibras en U, entre los ventrículos y la corteza que los cubre.

Los estudios de conducción neural casi siempre revelan un enlentecimiento.

Un hallazgo a menudo mencionado aunque pocas veces visto en la leucodistrofia metacromática es la falta de repleción de la vesícula biliar bajo colecistografía, secundaria a la infiltración de la vesícula por sulfatidas.

El diagnóstico se confirma al identificar una reducción de la actividad de la arilsulfatasa A leucocitaria y un incremento correspon-

diente del contenido de sulfatidas en el sedimento urinario o en la biopsia del nervio sural.

Puede observarse el fenómeno de la metacromasia, del que este trastorno toma su nombre, en diferentes tejidos. Tanto el violeta de cresilo como el azul de toluidina experimentan una metamorfosis cromática, pasando del violeta o del azul al pardo o al pardo dorado cuando son aplicados sobre las células afectadas, tanto en el sedimento urinario como en el nervio sural.

CURSO CLÍNICO

Al final esta enfermedad resulta letal. La muerte sobreviene en un plazo de 2 a 10 años en las formas infantil tardía y juvenil, mientras que en los casos iniciados en adultos puede no alcanzarse un estado terminal hasta después de 15 años o más.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la psicosis o de la demencia son las descritas en los capítulos correspondientes.

ETIOLOGÍA

En condiciones normales, la arilsulfatasa A cataboliza las sulfatidas. En la leucodistrofia metacromática existe un defecto heredado con un patrón autosómico recesivo en la actividad de la arilsulfatasa A, secundario a alguna de las diferentes mutaciones posibles en el gen responsable, a nivel del cromosoma 22. Esto da lugar a una acumulación extensa de sulfatidas, más significativa en los sistemas nerviosos central y periférico, en el epitelio de la vesícula biliar y en el epitelio renal. El exceso de estas sulfatidas con carga positiva, al reorientar a las moléculas de violeta de cresilo o de azul de toluidina, cargadas negativamente, produce la metacromasia.

La acumulación de sulfatidas conduce a una extensa degeneración de la vaina de mielina tanto central como periféricamente. Toda



FIG. 192-1. Hiperintensidad difusa a nivel de la sustancia blanca en la leucodistrofia metacromática. (De Osborn AG. *Diagnostic neuroradiology*, St. Louis, 1994, Mosby.)

la sustancia blanca del cerebro y de la médula espinal se encuentra afectada, aunque en el cerebro las fibras en U están relativamente indemnes.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La adrenoleucodistrofia puede distinguirse por la hemianopsia o la ceguera cortical, y la panencefalitis esclerosante subaguda por la mioclonía. En los adultos, la esquizofrenia puede entrar en el diagnóstico diferencial cuando la leucodistrofia metacromática se presenta con psicosis: en estos casos, el hallazgo de neuropatía periférica, de ataxia o de signos de las vías largas hace pensar que no existe esquizofrenia y puede ser un motivo para realizar una RM que a su vez revele la presencia de signos a nivel de la sustancia blanca.

En el diagnóstico de la leucodistrofia metacromática es importante, en los casos dudosos, demostrar no sólo una reducción de la actividad de la arilsulfatasa A leucocitaria sino también una acumulación de sulfatidas en las muestras tisulares. Esto se debe a que existe una enfermedad conocida como «seudodeficiencia» de arilsulfatasa A en la que, a pesar de que las pruebas de laboratorio detectan una reducción de la actividad de la arilsulfatasa A, no se produce en realidad un acúmulo de sulfatidas.

TRATAMIENTO

Puede ser necesario el uso de antipsicóticos para tratar los síntomas psicóticos, y de anticonvulsivantes para las convulsiones. El trasplante de médula ósea puede retrasar el avance de la enfermedad pero no altera el pronóstico final.

BIBLIOGRAFÍA

- Alves D, Pires MM, Guimaraes A, et al. Four cases of late onset metachromatic leukodystrophy in a family: clinical, biochemical and neuropathological studies. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1986;49:1417-1422.
- Berger J, Loschl B, Bernheimer H, et al. Occurrence, distribution, and phenotype of arylsulfatase A mutations in patients with metachromatic dystrophy. *American Journal of Medical Genetics* 1997;69:335-340.
- Betts TA, Smith WT, Kelly RE. Adult metachromatic leukodystrophy (sulphatide lipidoses) simulating acute schizophrenia: report of a case. *Neurology* 1968;18:1140-1142.
- Finelli PF. Metachromatic leukodystrophy manifesting as a schizophrenic disorder: computed tomographic correlation. *Annals of Neurology* 1985;18:94-95.
- Hageman ATM, Gabreels FJM, de Jong JGN, et al. Clinical symptoms of adult metachromatic leukodystrophy and arylsulfatase A pseudodeficiency. *Archives of Neurology* 1995;52:408-413.
- Hyde TM, Ziegler JC, Weinberger DR. Psychiatric disturbances in metachromatic leukodystrophy. Insights into the neurobiology of psychosis. *Archives of Neurology* 1992;49:401-406.
- Manowitz P, Kling A, Kohn H. Clinical course of metachromatic leukodystrophy presenting as schizophrenia. A report of two living cases in siblings. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1978;166:500-506.
- Reider-Grosswasser I, Bornstein N. CT and MRI in late-onset metachromatic leukodystrophy. *Acta Neurologica Scandinavica* 1987;75:64-69.
- Skomer C, Stears J, Austin J. Metachromatic leukodystrophy (MLD). XV. Adult MLD with focal lesions by computed tomography. *Archives of Neurology* 1983;40:354-355.

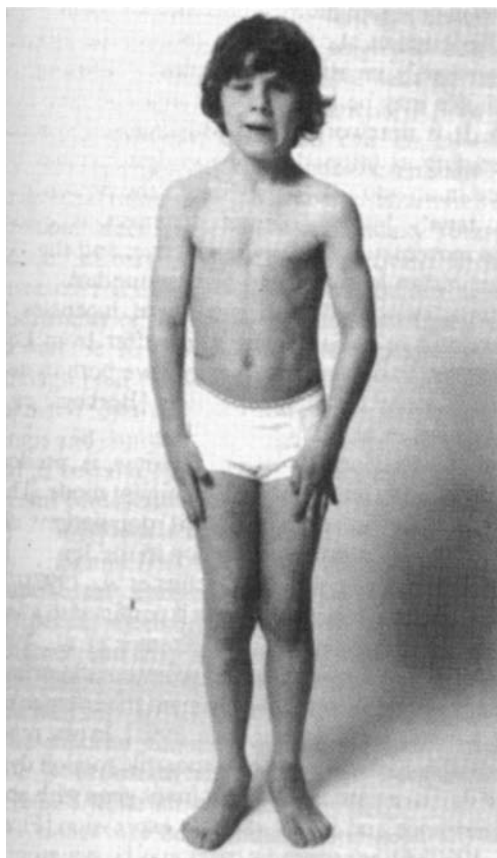


FIG. 193-1. Rigidez distónica facial y de las extremidades superiores en la enfermedad de Hallervorden Spatz. (De Swaiman KF, ed. *Pediatric neurology: principles and practice*, vol. 1, 2.ª ed., St. Louis, 1994, Mosby.)

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la demencia son las descritas en el capítulo correspondiente.

ETIOLOGÍA

Como se ha mencionado antes, este trastorno recesivo se debe a mutaciones en el gen *PANK2*, localizado en el cromosoma 20, que dan lugar a una actividad reducida de la pantotenatocinasa.

A nivel macroscópico se observa atrofia del globus pallidus, que muestra una coloración anormal pardo-rojiza. En el aspecto micros-

cópico puede encontrarse pérdida neuronal, con esferoides axonales y depósito de hierro, y aunque esto es más destacado en el globus pallidus, también se produce en la pars reticulata de la sustancia negra y en la corteza cerebral.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En niños y adolescentes, la notable distonía puede sugerir la presencia de enfermedad de Wilson, de distonía que responde a la dopa y de distonía de torsión primaria. En los casos de inicio en la edad adulta, si se caracterizan por demencia y movimientos anormales puede tratarse de enfermedad de Wilson o de una degeneración de los ganglios corticobasales. En algunos casos el diagnóstico diferencial puede basarse en el característico signo del «ojo de tigre» que se observa en la RM.

TRATAMIENTO

Aunque no existen estudios ciegos sobre el tratamiento, probablemente esté justificado realizar ensayos empíricos con fármacos estándar frente a los diversos movimientos anómalos; la talamotomía ha sido de ayuda en algunos casos con distonía destacada.

BIBLIOGRAFÍA

- Angellini L, Nardocci N, Rumi V, et al. Hallervorden-Spatz disease: clinical and MRI study of 11 cases diagnosed in life. *Journal of Neurology* 1992;239:417-425.
- Cooper GE, Rizzo M, Jones RD. Adult-onset Hallervorden-Spatz syndrome presenting as cortical dementia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 2000;14:120-126.
- Dooling EC, Schoene WC, Richardson EP. Hallervorden-Spatz syndrome. *Archives of Neurology* 1974;30:70-83.
- Grimes DA, Lange AE, Bergeron C. Late adult onset chorea with typical pathology of Hallervorden-Spatz syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2000;69:392-395.
- Hayflick SJ, Westaway SK, Levinson B, et al. Genetic, clinical, and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome. *The New England Journal of Medicine* 2003;348:33-40.
- Jankovic J, Kirkpatrick JB, Blomquist KA, et al. Late-onset Hallervorden-Spatz disease presenting as familial parkinsonism. *Neurology* 1985;35:227-234.
- Morphy MA, Feldman JA, Kilburn G. Hallervorden-Spatz disease in a psychiatric setting. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1989;50:66-68.
- Shevell MI, Peiffer J. Julius Hallervorden's wartime activities: implications for science under dictatorship. *Pediatric Neurology* 2001;25:162-165.
- Zhou B, Westaway SK, Levinson B, et al. A novel pantothenate kinase gene (*PANK2*) is defective in Hallervorden-Spatz syndrome. *Nature Genetics* 2001;28:345-349.

tal, mientras que otros niños pueden manifestar discapacidades del desarrollo o hiperactividad.

INICIO

Las manchas «café con leche» se observan ya en el momento del nacimiento y se hacen más destacadas a lo largo de la adolescencia. Los neurofibromas, aunque en ocasiones aparecen en la infancia, es más probable que lo hagan en los primeros años de la adolescencia y aumenten de tamaño a comienzos de la edad adulta. Otros tumores, como los astrocitomas o los meningiomas, pueden desarrollarse desde los últimos años de la infancia hasta la edad adulta.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las manchas «café con leche» y los nódulos de Lisch en el iris están universalmente presentes en los adultos, y también pueden observarse pecas axilares. Los neurofibromas periféricos, que pueden aparecer en cualquier sitio, son más frecuentes en el tronco. Su tamaño oscila entre el de un grano de arena y el de una nuez, pero puede ser incluso más grande. Algunos pacientes sólo presentan unos pocos; otros pueden tener literalmente miles. Pueden ser sésiles o polipoideos; en ocasiones se ven neurofibromas plexiformes que crecen hasta hacerse enormes y muy desfigurantes. Los neurofibromas pueden ser dolorosos al tacto profundo; a veces se producen dolores neurálgicos. La figura 194-1 muestra a una paciente de 12 años de edad tanto con manchas «café con leche» como con neurofibromas en el tronco.

Los neurofibromas que aparecen en las porciones centrales de los nervios periféricos o en los pares craneales pueden comprimir las estructuras adyacentes, como la médula espinal o el tronco cerebral.

Entre un 5 y un 10% de los pacientes puede presentar retraso mental y un porcentaje mayor muestra discapacidades del desarrollo, como dislexia. También existe una prevalencia mayor de la esperada de déficit de atención/hiperactividad. En una minoría de los pacientes se producen anomalías esqueléticas, en especial cifoescoliosis.

No son infrecuentes los astrocitomas y los meningiomas, que aparecen junto a otros síntomas, por lo demás típicos. Pueden surgir gliomas ópticos hasta en la cuarta parte de los pacientes. En ocasiones se observan hamartomas del hipotálamo, que pueden dar lugar a una pubertad prematura. También se han descrito tumores extracra-

neales, como feocromocitomas, leucemia y tumor de Wilms. En ocasiones los propios neurofibromas periféricos experimentan cambios sarcomatosos, que pueden estar precedidos por un dolor en aumento. En una minoría de pacientes se producen convulsiones.

El estudio mediante RM en general revela la presencia de áreas dispersas con un incremento de intensidad de la señal en las imágenes potenciadas en T2, especialmente a nivel del globus pallidus, la sustancia blanca cerebelosa, la cápsula interna y la sustancia blanca cerebral. Aunque este aspecto es controvertido, puede haber una asociación entre el número de dichas áreas y la presencia de déficit cognitivos. Como dato de interés, a medida que los pacientes entran en la edad adulta, el número y el tamaño de estas áreas se va reduciendo.

CURSO CLÍNICO

Después de un período de progresión durante la adolescencia, el curso clínico de los neurofibromas periféricos con frecuencia está marcado por largos intervalos de latencia en la edad adulta, a menudo de muchos años. Sin embargo, pueden volver a crecer durante la gestación o con el uso de anticonceptivos orales, o incluso de manera impredecible en ambos sexos.

La enfermedad de von Recklinghausen en general no es mortal; si sobreviene la muerte, suele deberse a la presencia de uno de los otros tumores señalados antes.

COMPLICACIONES

El sentimiento de vergüenza está en proporción directa con la visibilidad de las lesiones desfigurantes. Las complicaciones del retraso mental, de las discapacidades del desarrollo y de la hiperactividad se describen en los capítulos correspondientes a estos trastornos.

ETIOLOGÍA

Hasta la mitad de los casos pueden deberse a mutaciones espontáneas. En el resto, la enfermedad de von Recklinghausen se hereda como un rasgo autosómico dominante, con una penetrancia casi completa pero con gran variabilidad en cuanto a la expresión clínica, incluso dentro de una misma familia. El gen se localiza en el cromosoma 17 y codifica una proteína llamada neurofibromina. En algunos casos los

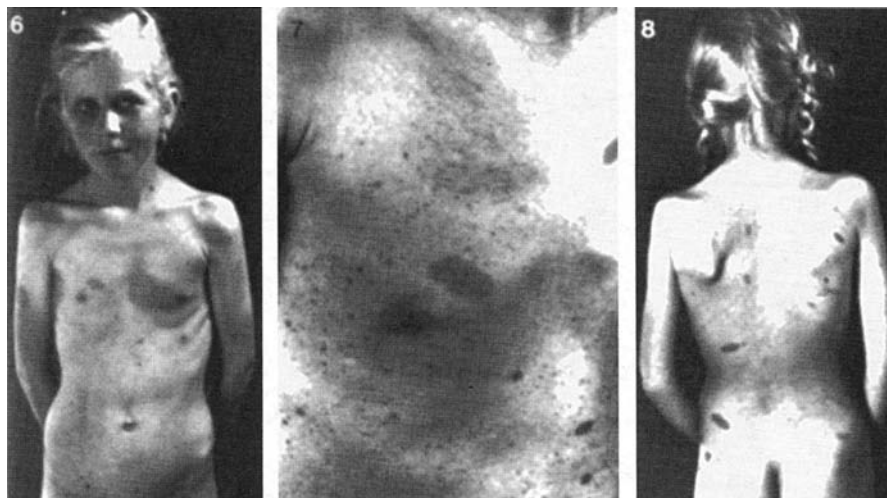


FIG. 194-1. Neurofibromas y manchas «café con leche» en la enfermedad de von Recklinghausen. (De Weidemann HR, Kunze J, Dibbern H. *Atlas of clinical syndromes: a visual aid to diagnosis*, 2.ª ed., Londres, 1992, Wolfe.)

signos y síntomas pueden ser tan leves que no sean detectados, lo que puede explicar el aparente «salto» que respeta a alguna generación.

Los propios neurofibromas derivan en apariencia de las células de Schwann y de los fibroblastos contiguos.

En algunos casos también se detectan nódulos gliales dispersos, heterotopias neuronales o cambios espongiiformes en la sustancia blanca, y estas lesiones pueden ser responsables de las áreas de intensidad de la señal incrementada que se observan en la RM.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico es evidente cuando existe gran cantidad de neurofibromas. En los casos en que éstos no aparezcan o sean indetectables, las manifestaciones cutáneas constituyen signos diagnósticos muy valiosos. Las pecas axilares son casi patognomónicas. Las manchas «café con leche» pueden aparecer en individuos normales, pero la presencia de seis o más de ellas indica de manera fiable la presencia de enfermedad de von Recklinghausen.

La neurofibromatosis de tipo II es un trastorno raro con una prevalencia aproximada de una por un millón. Es genéticamente diferente de la enfermedad de von Recklinghausen, o neurofibromatosis de tipo I, y se hereda con carácter autosómico dominante a través de un gen situado en el cromosoma 22. Llamado con frecuencia neurofibromatosis «central», este trastorno se caracteriza por el desarrollo de neurinomas acústicos bilaterales. También pueden aparecer meningiomas. Las manifestaciones cutáneas son escasas y pueden estar ausentes por completo.

TRATAMIENTO

Puesto que la simple escisión de los neurofibromas periféricos puede predisponer al cambio sarcomatoso, este tratamiento debe

reservarse para las lesiones desfigurantes inaceptables. Asimismo, los neurofibromas centrales no precisan exéresis a menos que compriman a otros tejidos. Los otros tumores se tratan de la manera habitual.

Las discapacidades del desarrollo, el déficit de atención/hiperactividad y el retraso mental reciben el tratamiento que se describe en sus capítulos correspondientes.

Debe ofrecerse asesoramiento genético; dada la variabilidad de la expresión clínica en una misma familia, hay que avisar a los pacientes incluso con mínimos síntomas de que es posible que tengan niños gravemente afectados.

BIBLIOGRAFÍA

- DiMario FJ, Ramsby G. Magnetic resonance imaging lesion analysis in neurofibromatosis type 1. *Archives of Neurology* 1998;55:500-505.
- DiPaolo DP, Zimmerman RA, Rorke LB, et al. Neurofibromatosis type I: pathologic substrate of high-signal-intensity foci in the brain. *Radiology* 1995;195:721-724.
- Huson SN, Harper PS, Compston DAS. Von Recklinghausen neurofibromatosis: a clinical and population study in south-east Wales. *Brain* 1988;111:1355-1381.
- Legius E, Descheemaeker MJ, Steyaert A, et al. Neurofibromatosis type 1 in childhood: correlation of MRI findings with intelligence. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1995;59:638-640.
- North K, Joy P, Yuille D, et al. Specific learning disability in children with neurofibromatosis type 1: significance of MRI abnormalities. *Neurology* 1994;44:878-883.
- Rosman NP, Pearce J. The brain in multiple neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease): a suggested neuropathological basis for the associated mental defect. *Brain* 1967;90:829-837.

195 Demencia multiinfarto

Los infartos múltiples extensos, corticales o subcorticales, pueden causar una demencia asociada a numerosos signos focales, como afasia o hemiplejía, con un clásico curso clínico de empeoramiento por etapas. Aunque no se dispone de cifras exactas de su prevalencia, probablemente este trastorno constituye una causa frecuente de demencia en los ancianos.

Debe hacerse una observación respecto a la nomenclatura. De todas las enfermedades vasculares capaces de causar demencia, tres sobresalen por su relativa frecuencia. En primer lugar, pueden existir infartos isquémicos múltiples, relativamente extensos, tanto en áreas corticales como subcorticales, debidos sobre todo a la enfermedad de los grandes vasos. En segundo lugar, pueden producirse numerosos infartos subcorticales pequeños, «lagunares», a causa de la afectación de los pequeños vasos. Y en tercer y último lugar, pueden aparecer una rarefacción y una desmielinización extensas a nivel de la sustancia blanca cerebral, de nuevo por la enfermedad de los pequeños vasos. Las demencias causadas por estos tres trastornos han recibido diferentes nombres y es crucial, al revisar la literatura, examinar con cuidado la definición empleada por los autores. En esta obra, la primera afección se denomina «demencia multiinfarto»; la segunda, «demencia lagunar»; y la tercera, «enfermedad de Binswanger».

INICIO

El inicio típico tiene lugar en torno a los cincuenta o sesenta años y en muchos casos existen antecedentes de «ictus» con manifestaciones diversas, como afasia, apraxia, hemiplejía, etc. El inicio real de la demencia puede ser abrupto si existe un infarto extenso y estratégicamente situado, o más fluctuante y gradual si la demencia se debe a la aparición seriada de varios infartos más pequeños y de localización menos estratégica.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Aunque algunos pacientes pueden comenzar con una demencia por otro lado poco notable, con déficit típicos en la memoria a corto plazo, en la capacidad de abstracción, en la orientación, etc., a menudo la demencia está marcada por depresión, agitación, alucinaciones e ideas delirantes. La depresión puede mostrar muchos rasgos de irritabilidad y la agitación puede resultar en ocasiones grave. Las alucinaciones son en general visuales y las ideas delirantes suelen ser persecutorias o de falso reconocimiento.

En la exploración se encuentran evidencias de otras lesiones focales, entre ellas grados variables de hemiplejía, hemianopsia, afasia, apraxia, negligencia unilateral, etc. Al final del curso clínico puede aparecer una parálisis pseudobulbar, como se describió en el capítulo correspondiente, y también crisis epilépticas.

Puesto que la mayoría de los casos son secundarios a arteriosclerosis, la exploración típicamente revela hipertensión y signos de ar-

teriosclerosis, como soplos, pulsos reducidos, etc. Sin embargo, se debe estar alerta ante los posibles signos de causas raras de demencia multiinfarto, como la poliarteritis nudosa, el lupus eritematoso sistémico, etc.

Tanto la RM como la TC en general muestran evidencias de múltiples infartos corticales, como se ilustra en la imagen de TC de la figura 195-1.

CURSO CLÍNICO

Como se ha comentado antes, el curso clínico clásico de la demencia multiinfarto consiste en un deterioro por etapas. Con cada nueva lesión se produce un deterioro brusco tras el cual, si existe alguna recuperación neuronal, se puede observar una mejoría parcial y el paciente se mantiene en una nueva «meseta» hasta que la siguiente lesión le fuerza a bajar otro «escalón». Muchos enfermos, sin embargo, más que un claro curso clínico «por etapas» pueden evidenciar un deterioro más gradual.

En la demencia multiinfarto es frecuente el delirium intercurrente. En los pacientes con un curso clínico «por etapas», cada descenso de un «escalón» puede caracterizarse por delirium, que a su vez refleja los efectos del edema periinfarto. Además, estos pacientes, que han perdido la mayor parte de su «reserva» cerebral, tienden a desarrollar delirium ante circunstancias que para otros pacientes serían triviales, por ejemplo una bronquitis o la administración de diversos fármacos que no necesitan receta médica.



FIG. 195-1. Múltiples infartos corticales extensos en la demencia multiinfarto. (De Perkin GD, Hochberg FH, Miller DC. *Atlas of clinical neurology*, 2.ª ed., Londres, 1993, Wolfe.)

La duración de la enfermedad varía desde meses hasta décadas. Al final, el deterioro puede ser tal que el paciente precise cuidados intensivos. La muerte se debe con frecuencia a las extensas lesiones cerebrales o a alguna otra secuela de la arteriosclerosis, como un infarto miocárdico.

COMPLICACIONES

En general las complicaciones de la demencia multiinfarto son las descritas en el capítulo sobre la demencia. Con frecuencia, los acusados cambios afectivos, en especial la irritabilidad, requieren hospitalización.

ETIOLOGÍA

En la autopsia se observan múltiples infartos dispersos y por lo general bilaterales o hemorragias intracerebrales. En ocasiones puede que sólo existan algunas lesiones extensas y es todavía más infrecuente que haya una sola lesión «estratégica», por ejemplo, un gran infarto en el hipocampo y en las estructuras relacionadas.

En la inmensa mayoría de los casos, las lesiones son secundarias a arteriosclerosis o a émbolos, procedentes del corazón o de grandes vasos. Los infartos de situación estratégica, que tienen lugar en la unión crítica entre dos o más sistemas arteriales durante episodios de hipotensión, pueden ser más frecuentes de lo que se cree en la actualidad.

Causas mucho menos comunes de infarto son el lupus eritematoso sistémico, la poliarteritis nudosa, la arteritis craneal, la migraña, la vasculitis secundaria al consumo de cocaína o anfetaminas, la neurosífilis meningovascular, la meningitis tuberculosa, la púrpura trombocitopénica y los síndromes de hipercoagulabilidad o hiper-viscosidad.

En este punto hay que hacer mención a una forma «estática» de demencia multiinfarto, que puede manifestarse como un episodio único. Algunas de las causas de tales lesiones de inicio agudo, multifocales y bilaterales, son las que siguen: encefalopatía hipertensiva, coagulación intravascular diseminada y espasmo arterial multifocal en una hemorragia subaracnoidea. En dichos casos, a menos que se observe una recurrencia de la enfermedad subyacente, el curso clínico de la demencia es estable y no por etapas, como se describió antes.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La aparición precoz de signos focales sirve para diferenciar la demencia multiinfarto de la enfermedad de Alzheimer; sin embargo, hay que tener en cuenta que muchos pacientes presentan una demencia «mixta», con contribuciones no sólo de infartos múltiples sino también de la enfermedad de Alzheimer. Además, no es infrecuente ver pacientes con una mezcla de trastornos vasculares, entre ellos no sólo grandes infartos sino también lagunas y enfermedad difusa de la sustancia blanca.

Hay que destacar que la detección de uno o más infartos en un paciente con demencia no significa necesariamente que dicha demencia sea de tipo multiinfarto. De hecho, la mayoría de los enfer-

mos con ictus no están demenciados. Sin embargo, la probabilidad de aparición de demencia aumenta si existen numerosos ictus bilaterales que afectan a áreas más o menos estratégicas, como los lóbulos frontal, parietal o temporal. Por el contrario, si el paciente ha sufrido un solo ictus en un área «no estratégica», como el lóbulo occipital, es probable que la demencia en este caso se pueda atribuir al ictus.

TRATAMIENTO

El tratamiento general del paciente demenciado es el descrito en el capítulo correspondiente. Pueden ser útiles los antidepresivos si la depresión es acusada. Debido al riesgo de infarto en zonas limítrofes, deben evitarse los fármacos que puedan causar hipotensión, y en este sentido son elecciones razonables los ISRS, como el citaprolam o el escitaprolam. Los antipsicóticos pueden ser de ayuda para reducir la confusión, las ideas delirantes, la irritabilidad y la labilidad; de nuevo, en general se han de evitar los fármacos tendentes a producir hipotensión. El haloperidol o la risperidona, a bajas dosis, son fármacos de primera elección. Existen pruebas que sugieren que la memantina y el donepezilo pueden ser útiles, por lo que vale la pena realizar ensayos con cualquiera de ambos.

Además de instaurar un tratamiento sintomático, debe tratarse la causa subyacente y se ha de considerar el uso de clopidogrel o una combinación de aspirina y dipiridamol.

BIBLIOGRAFÍA

- Binetti G, Bianchetti A, Padovani A, et al. Delusions in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Acta Neurologica Scandinavica* 1993;88:5-9.
- Erkinjuntti T, Haltia M, Palo J, et al. Accuracy of the clinical diagnosis of vascular dementia: a prospective clinical and post-mortem neuropathological study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1988;51:1037-1044.
- Gorelick PB, Chatterjee A, Patel D, et al. Cranial computed tomographic observations in multi-infarct dementia. A controlled study. *Stroke* 1992;23:804-811.
- Hulette C, Nochlin D, McKeel D, et al. Clinical-neuropathological findings in multi-infarct dementia: a report of six autopsied cases. *Neurology* 1997;48:668-672.
- Jayakumar PN, Taly AB, Shanmugam V, et al. Multi-infarct dementia: a computed tomographic study. *Acta Neurologica Scandinavica* 1989;73:292-295.
- Meyer JS, Chowdhury MH, Xu G, et al. Donepezil treatment of vascular dementia. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2002;977:482-486.
- Ladurna G, Iliff LD, Lechner H. Clinical factors associated with dementia in ischemic stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1982;45:97-101.
- Orgogozo JM, Rigaud AS, Stofler A, et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke* 2002;33:1834-1839.
- Wilcock G, Mobius HJ, Stofler A. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM 500). *International Clinical Psychopharmacology* 2002;17:297-305.

196 Demencia lagunar

El estado lagunar se caracteriza por la presencia de múltiples infartos quísticos bilaterales diseminados por la sustancia blanca cerebral, los ganglios basales, la cápsula interna, el tálamo y el tronco cerebral. Si estas lesiones quísticas, o lagunas, son suficientemente numerosas y tienen una localización determinada, el estado lagunar puede dar lugar a demencia.

La prevalencia y la relación entre sexos de la demencia lagunar son desconocidas. Sin embargo, la impresión clínica es que no se trata de una enfermedad rara.

INICIO

El inicio parece ser gradual y producirse en la sexta o séptima décadas de la vida.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

En general, la demencia es del tipo relacionado con el «lóbulo frontal», con síntomas como apatía, falta de iniciativa y amnesia. Puede aparecer labilidad emocional, así como episodios de confusión. Entre los hallazgos asociados se incluyen incontinencia urinaria y un reflejo de prensión.

Desde antes del inicio de la demencia, y después junto a ella, pueden observarse uno o más «síndromes lagunares», como disartria-manos torpes, hemiparesia atáxica, hemiplejía motora pura e ictus sensitivo puro.

A medida que se producen más infartos lagunares, se hace más frecuente la parálisis pseudobulbar, como se comentó en el capítulo correspondiente.

La TC es sólo la mitad de sensible que las imágenes de RM de rutina potenciadas en T1 y T2; en el caso de la RM, el contraste con ga-

dolinio puede indicar qué lagunas son «recientes»; sin embargo, en este sentido es mucho más sensible la RM de difusión potenciada.

CURSO CLÍNICO

La demencia lagunar es una enfermedad progresiva y aunque la mayoría de los pacientes manifiestan un agravamiento más o menos gradual, en algunos puede observarse un curso clínico por etapas, con un deterioro relativamente brusco correspondiente a un infarto lagunar reciente.

COMPLICACIONES

Las complicaciones son las descritas en los capítulos sobre la demencia y la parálisis pseudobulbar.

ETIOLOGÍA

Las lagunas, que como se ha comentado antes, se encuentran en la sustancia blanca cerebral, en los ganglios basales, la cápsula interna, el tálamo y el tronco cerebral, son pequeños quistes llenos de líquido cuyo tamaño oscila entre 2 y 20 mm. El espécimen que muestra la figura 196-1 presenta múltiples lagunas en los ganglios basales y en el centro semioval. Se cree que representan infartos en los territorios de pequeños vasos penetrantes, secundarios a lipohialinosis o cambios arterioscleróticos en dichos vasos o, en una minoría de casos, a émbolos. En general, la demencia no se manifiesta hasta que se acumulan quizá una docena de lagunas o más; sin embargo, a veces puede observarse demencia después de uno o unos pocos infartos lagunares, si se producen en áreas «estratégicas», como el tálamo.

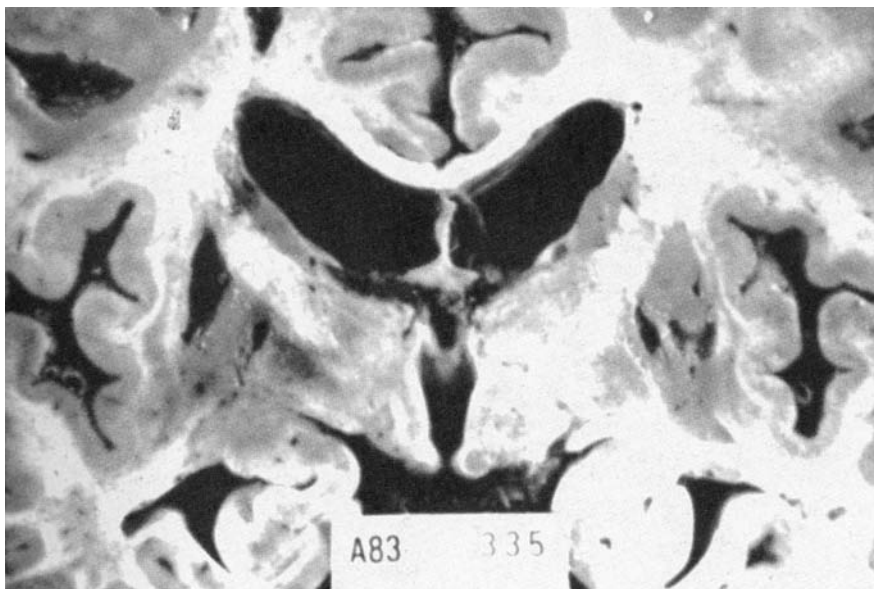


FIG. 196-1. Fotografía de una muestra de múltiples infartos lagunares en los ganglios basales y en el centro semioval. (De Nelson JS, Parisi JE, Schochet SS. *Principles and practice of neuropathology*, St. Louis, 1993, Mosby.)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La presencia precoz de déficit focales a causa de los «síndromes lagunares», comentada antes, y el curso clínico «por etapas», si éste se produce, diferencian a la demencia lagunar de la enfermedad de Alzheimer, de la hidrocefalia normotensa y de la enfermedad de Binswanger. La demencia multiinfarto a nivel clínico puede ser difícil de diferenciar, por lo que el diagnóstico diferencial puede basarse en los resultados de la RM. Además, hay que tener en cuenta que muchos pacientes con lagunas también presentarán otras lesiones vasculares, como los infartos corticales extensos observados en la demencia multiinfarto y la desmielinización de la enfermedad de Binswanger.

TRATAMIENTO

El tratamiento general de la demencia es el descrito en el capítulo correspondiente. Los antidepresivos pueden ser útiles para tratar la depresión y los antipsicóticos para la confusión o las ideas delirantes y las alucinaciones. Deben evitarse los fármacos que tienden a causar hipotensión y a reducir el flujo a nivel de las arteriolas penetrantes. Por consiguiente, si es necesario un antidepresivo, puede elegirse un ISRS o nortriptilina, y si se precisa un antipsicótico, hay que considerar el empleo de fármacos como el haloperidol o de antipsicóticos de segunda generación. Deben controlarse las enfermedades que predisponen a trastornos vasculares, como la diabetes mellitus, la hiperlipidemia y la hipertensión y es prudente administrar aspirina

con cubierta entérica, una combinación de aspirina y dipiridamol o clopidogrel.

BIBLIOGRAFÍA

- Fukuda H, Kobayashi S, Okada K, et al. Frontal white matter lesions and dementia in lacunar infarction. *Stroke* 1990;21:1143-1149.
- Ishii N, Nishihara Y, Imamura T. Why do frontal lobe symptoms predominate in vascular dementia with lacunes? *Neurology* 1986;36:340-345.
- Katz DI, Alexander MP, Mandell AM. Dementia following strokes in the mesencephalon and diencephalon. *Archives of Neurology* 1987;44: 1127-1133.
- Lindgren A, Staaf G, Geijer B, et al. Clinical lacunar syndromes as predictors of lacunar infarcts. A comparison of acute clinical lacunar syndromes and findings on diffusion-weighted MRI. *Acta Neurologica Scandinavica* 2000;101:128-134.
- Loeb C, Gandolfo C, Croce R, et al. Dementia associated with lacunar infarction. *Stroke* 1992;23:1225-1229.
- Regli L, Regli F, Maeder P, et al. Magnetic resonance imaging with gadolinium contrast agent in small deep (lacunar) cerebral infarcts. *Archives of Neurology* 1993;50:175-180.
- Stapf C, Hofmeister C, Hartmann A, et al. Predictive value of clinical lacunar syndromes for lacunar infarcts on magnetic resonance imaging. *Acta Neurologica Scandinavica* 2000;101:13-18.
- Weisberg LA. Lacunar infarcts. *Archives of Neurology* 1982;39:37.
- Wolfe N, Linn R, Babikian VL, et al. Frontal system impairment following multiple lacunar infarcts. *Archives of Neurology* 1990;47:129-132.

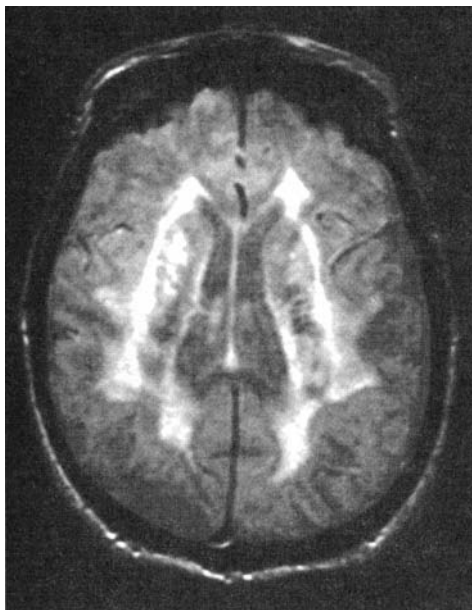


FIG. 197-1. Múltiples áreas, parcheadas y confluentes, de incremento de intensidad de la señal en la enfermedad de Binswanger. (De Perkin GD, Hochberg FH, Miller DC. *Atlas of clinical neurology*, 2.ª ed., Londres, 1993, Wolfe.)

El examen de la vasculatura revela la presencia de lipohialinosis de las pequeñas arteriolas penetrantes. Los vasos de mayor calibre a nivel de la base del cerebro pueden mostrar o no cambios ateroscleróticos.

En la actualidad se cree que la desmielinización es secundaria a insuficiencia arteriolar, lo que produce infartos parciales. La causa de la arteriopatía, sin embargo, no está del todo clara; aunque la mayoría de los pacientes con enfermedad de Binswanger son hipertensos, pueden observarse cambios idénticos en enfermos normotensos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El curso clínico lento y gradualmente progresivo de la enfermedad de Binswanger sugiere a menudo la existencia de enfermedad de Alzheimer, por lo que a veces es difícil diferenciarlas. La aparición de signos focales menores en estadios relativamente precoces del curso clínico y también la presencia de una leucoencefalopatía típica en la RM sugieren que se trata de enfermedad de Binswanger. Tal hallazgo, sin embargo, también es típico de la angiopatía amiloide cerebral; el diagnóstico diferencial crítico entre ambas afecciones se analiza en el capítulo que trata sobre esta última enfermedad.

La hidrocefalia normotensa puede imitar a la enfermedad de Binswanger. En este caso, sin embargo, el inicio precoz de apraxia en la marcha y de incontinencia urinaria, asociado a un grado intenso de dilatación ventricular, sugeriría el diagnóstico correcto.

La hiperintensidad periventricular simétrica o el «capping» ventricular en la RM no indican la existencia de enfermedad de Binswanger y pueden tener de hecho poca o ninguna importancia clínica. Además, se suelen observar algunas pequeñas áreas dispersas de incremento de intensidad de la señal en el centro semioval de los pacientes ancianos no demenciados.

TRATAMIENTO

El tratamiento es similar al de la demencia lagunar.

BIBLIOGRAFÍA

- Bennet DA, Wilson RS, Gilley DW, et al. Clinical diagnosis of Binswanger's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1990; 53:961-965.
- Bogucki A, Janczewska E, Koszewska I, et al. Evaluation of dementia in subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's disease). *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 1991;241: 91-97.
- Caplan LR, Schoene WC. Clinical features of subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's disease). *Neurology* 1978;28: 1206-1215.
- Kinkel WR, Jacobs L, Polachini I, et al. Subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's disease). Computed tomographic, nuclear magnetic resonance, and clinical correlations. *Archives of Neurology* 1985;42:951-959.
- Lin JX, Tomimoto H, Akiguchi I, et al. Vascular cell components of the medullary arteries in Binswanger's disease brains: a morphometric and immunoelectron microscopic study. *Stroke* 2000;31:1838-1842.
- Loizou LA, Kendall BE, Marshall J. Subcortical arteriosclerotic encephalopathy: a clinical and radiological investigation. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1981;44:294-304.
- Revesz T, Hawkins CP, du Boulay EP, et al. Pathological findings correlated with magnetic resonance imaging in subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's disease). *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1989;52:1337-1344.
- Roman GC. Senile dementia of the Binswanger type: a vascular form of dementia in the elderly. *The Journal of the American Medical Association* 1987;258:1782-1788.
- Rosenberg GA, Cornfield M, Stovring J, et al. Subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's disease): computerized tomography. *Neurology* 1979;29:1102-1106.
- Tomonaga M, Yamanouchi H, Tohgi H, et al. Clinicopathologic study of progressive subcortical vascular encephalopathy (Binswanger type) in the elderly. *Journal of the American Geriatrics Society* 1982;30: 524-529.

La poliarteritis nudosa o periarteritis nudosa, como a veces es denominada, consiste en un raro trastorno caracterizado por una panarteritis extensa, segmentaria y necrosante que compromete principalmente a las arterias de mediano y pequeño calibre. Casi cualquier órgano, excepto el pulmón, puede verse dañado por numerosas áreas de infarto en el territorio irrigado por la arteria afectada. El sistema nervioso central se ve afectado en cerca de la cuarta parte de los casos y esto se manifiesta a menudo en forma de delirium o demencia.

INICIO

Aunque la enfermedad puede aparecer a cualquier edad, la mayoría de los pacientes enferman a finales de la década de los cuarenta años. El inicio puede ser gradual e insidioso o agudo.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Por regla general, en el momento en que el compromiso del sistema nervioso central se manifiesta en la clínica, el paciente ya se encuentra enfermo, con síntomas constitucionales, como fiebre, malestar o pérdida de peso, o síntomas relacionados con otros órganos, sobre todo los riñones, el tracto gastrointestinal o el sistema musculoesquelético.

Puede producirse demencia o delirium, al parecer sin características clínicas distintivas. Otros síntomas comunes relacionados con el sistema nervioso central son la cefalea, las convulsiones y signos localizados, como hemiplejía, según la localización del infarto. En ocasiones, puede existir una hemorragia subaracnoidea.

Una enfermedad renal significativa puede causar hipertensión grave, posiblemente con encefalopatía hipertensiva, o una insuficiencia renal con encefalopatía urémica.

El compromiso del sistema nervioso periférico puede manifestarse como una mononeuritis sensitivo-motora múltiple, que puede evolucionar con el tiempo a una cierta polineuropatía asimétrica.

Es posible que aparezca anemia secundaria a pérdidas hemáticas gastrointestinales o «anemia de enfermedad crónica». Se observa leucocitosis, a menudo por encima de 20.000; en general no existe eosinofilia. La velocidad de sedimentación globular suele estar elevada. Si los riñones se encuentran afectados, puede producirse hematuria y proteinuria. Pueden observarse VDRL falsos positivos.

Es posible que el EEG muestre un enlentecimiento difuso o, si se ha producido un infarto extenso, un enlentecimiento localizado. Tanto la TC como la RM pueden revelar infartos múltiples. El líquido cefalorraquídeo no muestra hallazgos significativos, a menos que se haya producido una hemorragia subaracnoidea. La arteriografía puede revelar la presencia de aneurismas múltiples. El diagnóstico definitivo se logra mediante la biopsia del tejido afectado, a menudo músculo, nervio periférico o testículo.

CURSO CLÍNICO

Aunque hay remisiones espontáneas, son raras y en la mayoría de los casos se produce un avance inexorable o incluso fulminante hacia la

muerte, de forma que sólo sobrevive el 10-20% de los pacientes a los 5 años.

COMPLICACIONES

Las complicaciones son las descritas en los capítulos sobre la demencia y el delirium.

ETIOLOGÍA

Con la excepción de las arterias que irrigan los pulmones, casi todas las arterias medianas o pequeñas pueden sufrir inflamación. Es posible que se produzca una proliferación de la íntima, algo que da lugar a trombosis e infarto, o una fibrosis nodular, que confiere a las arterias afectadas un aspecto «nodoso». La capa muscular puede debilitarse de modo que se formen aneurismas, propensos a romperse.

Dentro del encéfalo, se observan múltiples infartos y hemorragias diseminados por la corteza, la sustancia blanca, los ganglios basales y el tronco cerebral. Aunque en general no se ven afectadas las arterias de gran calibre, se han descrito casos de compromiso de las arterias cerebral media y basilar.

Se desconoce la causa de la arteritis generalizada, aunque todo apunta a que existe un mecanismo inmunológico. Éste parece ser especialmente el caso cuando la poliarteritis nudosa se asocia a antígeno de hepatitis B, en la que se han observado depósitos de inmunocomplejos en las arterias afectadas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de la poliarteritis nudosa a menudo se considera cuando un paciente presenta una enfermedad febril multisistémica. El lupus eritematoso sistémico puede descartarse mediante pruebas serológicas; la granulomatosis de Wegener se distingue por la afectación de las vías respiratorias altas y de los senos.

TRATAMIENTO

La prednisona, en dosis de 40 a 60 mg/día, puede lograr un alivio sintomático y si se combina con ciclofosfamida es capaz de inducir remisiones, según se ha visto.

BIBLIOGRAFÍA

- Ford RG, Siekert RG. Central nervous system manifestations of periarteritis nodosa. *Neurology* 1965;15:114-122.
- Nadeau SE. Neurologic manifestations of systemic vasculitis. *Neurologic Clinics* 2002;20:123-150.
- Oran I, Memis A, Parildar M, et al. Multiple intracranial aneurysms in polyarteritis nodosa: MRI and angiography. *Neuroradiology* 1999;41:436-439.
- Provenzale JM, Allen NB. Neuroradiologic findings in polyarteritis nodosa. *American Journal of Neuroradiology* 1996;17:1119-1126.
- Takahashi JC, Sakai N, Iihara K, et al. Subarachnoid hemorrhage from a ruptured anterior cerebral artery aneurysm caused by polyarteritis nodosa. Case Report. *Journal of Neurosurgery* 2002;96:132-134.

199 Arteritis craneal

La arteritis craneal, también conocida como arteritis temporal o arteritis de células gigantes, es una enfermedad caracterizada por la inflamación de ciertas arterias de gran calibre, principalmente craneales, que provoca síntomas en los territorios vasculares afectados. La arteria temporal superficial es la que se encuentra comprometida con más frecuencia; sin embargo, pueden verse afectadas otras ramas de la carótida externa, como las arterias occipital y facial, así como ramas de la carótida interna, en especial la arteria oftálmica; otras arterias involucradas menos a menudo son las vertebrales y las coronarias.

Aunque la cefalea, la pérdida visual y los síntomas constitucionales son con mucho los síntomas más frecuentes de la arteritis craneal, entre un 5 y un 10% de los pacientes también sufren infartos cerebrales.

Se trata de un trastorno relativamente infrecuente que se observa sobre todo en personas de raza blanca, en especial entre las de origen nórdico.

INICIO

Es raro el inicio de este trastorno antes de los 50 años y la prevalencia aumenta con la edad. El inicio puede ser gradual o subagudo.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La arteritis craneal comienza típicamente con una cefalea temporal en el contexto de un síndrome constitucional, con malestar, anorexia, astenia y fiebre baja. La cefalea en general es unilateral y la arteria temporal subyacente suele estar sensible e inflamada. Pueden aparecer cefaleas de localización más posterior si se ve afectada la arteria occipital superficial. La implicación de la arteria facial puede conducir a una «claudicación» mandibular, en la que se produce dolor mandibular con la masticación. Cuando se ve afectada la arteria oftálmica puede producirse una pérdida de visión o ceguera.

En su mayoría los pacientes presentan también una polimialgia reumática asociada, con dolor y rigidez musculares difusos, más acusados en el cuello y los hombros.

El compromiso de las arterias cerebrales posterior, media o anterior, o bien de las arterias vertebrales o de sus ramas puede provocar isquemia o infartos que a su vez causen delirium o demencia.

Aunque hay excepciones, en general la velocidad de sedimentación globular está elevada, por encima de 50 mm/minuto, y a menudo por encima de 100. Puede evidenciarse una leve anemia y una ligera elevación del nivel de fosfatasa alcalina. Las arterias superficiales inflamadas pueden encontrarse o no sensibles o nodulares y es posible que los pulsos estén aumentados o ausentes.

La biopsia de una arteria afectada se considera diagnóstica. Sin embargo, dada la naturaleza segmentaria de estas lesiones pueden precisarse múltiples biopsias.

CURSO CLÍNICO

La arteritis craneal suele experimentar una remisión espontánea en un plazo desde varios meses hasta 3 años.

COMPLICACIONES

El inicio de una ceguera puede ser repentino.

Las complicaciones del delirium o de la demencia son las descritas en los capítulos correspondientes a estos trastornos.

ETIOLOGÍA

Las arterias afectadas muestran una panarteritis granulomatosa con presencia de células gigantes. Pueden aparecer trombos y generarse émbolos. Se desconoce la causa de la inflamación; sin embargo, se sospecha de que se trata de un proceso autoinmunitario.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Merecen consideración la poliarteritis nudosa, la angitis granulomatosa y el lupus eritematoso sistémico, además de otras causas de ictus.

TRATAMIENTO

Las evidencias de un compromiso de la carótida interna, de las arterias vertebrales o de las coronarias demandan la instauración de un tratamiento de urgencia con prednisona, en dosis de 60 mg. Después de que se hayan controlado los síntomas y de que la velocidad de sedimentación se haya reducido, debe intentarse disminuir la dosis gradualmente y con cuidado.

BIBLIOGRAFÍA

- Caselli RJ. Giant cell (temporal) arteritis: a treatable cause of multi-infarct dementia. *Neurology* 1990;40:753-755.
- Caselli RJ, Hunder GG. Giant cell (temporal) arteritis. *Neurologic Clinics* 1997;15:893-902.
- Caselli RJ, Hunder GG, Whisnant JP. Neurologic disease in biopsy proven giant cell (temporal) arteritis. *Neurology* 1988;38:378-391.
- Shenberger KN, Meharg JG, Lane CD. Temporal arteritis presenting as ataxia and dementia. *Postgraduate Medicine* 1981;69:246-249.

200 Angitis granulomatosa

La angitis granulomatosa, también conocida como angitis primaria del sistema nervioso central, es un raro trastorno caracterizado a nivel anatómopatológico por una vasculitis limitada al sistema nervioso central, y en la clínica por cefalea acompañada de delirium o demencia.

INICIO

La mayoría de los pacientes tienen entre 30 y 50 años y los síntomas aparecen de manera subaguda, en general en un plazo de pocas semanas.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Clásicamente, el paciente comienza con una alteración cognitiva, ya sea delirium o demencia, en el contexto de una cefalea intensa. Las crisis epilépticas son frecuentes y algunos pacientes pueden desarrollar de manera gradual déficit focales, como hemiplejía.

Es típico que el recuento leucocitario de sangre periférica y la velocidad de sedimentación globular se encuentren dentro de los límites normales. La RM puede ser normal o revelar la presencia de áreas bilaterales, aunque asimétricas, de incremento de intensidad de la señal en las imágenes potenciadas en T2 a nivel del cerebro o del cerebelo. Asimismo, la angiografía puede ser anormal o no, y en caso de ser anormal, puede presentar o no el clásico «rosario» vasculítico. La punción lumbar en ocasiones muestra hiperproteínoorraquia y una pleocitosis linfocítica con glucosa normal. La biopsia cerebral, que incluye tanto parénquima cerebral como tejido leptomeníngeo, es la prueba diagnóstica de referencia, pero se debe tener en cuenta que en algunos casos puede no contener tejido afectado.

CURSO CLÍNICO

Sin tratamiento, se produce un deterioro progresivo casi en todos los casos, con un pronóstico fatal en cuestión de meses. Algunos pacientes sobreviven sólo unos días; otros pueden vivir 2 o más años.

COMPLICACIONES

Las complicaciones del delirium o de la demencia son las descritas en los capítulos correspondientes.

ETIOLOGÍA

Como su nombre indica, una angitis granulomatosa generalizada afecta a los pequeños vasos leptomeníngeos y a los vasos parenquimatosos de pequeño o mediano calibre. Se producen múltiples áreas

pequeñas de infarto, sobre todo en el cerebro, que afectan tanto a la sustancia gris como a la blanca, aunque a veces también aparecen en la corteza del cerebelo, en las porciones superficiales del tronco cerebral y, raras veces en la médula espinal. En los casos graves el espacio subaracnoideo puede encontrarse lleno de exudado.

Se desconoce la causa de la angitis; se sospecha que se produce un mecanismo autoinmunitario, quizá desencadenado por una infección viral.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Aunque una cefalea intensa en un paciente delirante puede sugerir el diagnóstico, la angitis granulomatosa a menudo entra en el diagnóstico diferencial sólo cuando el resto de las posibilidades diagnósticas se han descartado o parecen muy poco probables. Cuando la angitis granulomatosa se considera una posibilidad razonable, en general es adecuado realizar una biopsia.

TRATAMIENTO

Los tratamientos generales del delirium y de la demencia se analizan en los capítulos correspondientes a estos trastornos. Una combinación de ciclofosfamida y corticoides puede retrasar el avance de la enfermedad y en algunos casos producir remisiones.

BIBLIOGRAFÍA

- Abu-Shakra M, Khraishi M, Grossman H, et al. Primary angitis of the CNS diagnosed by angiography. *Quarterly Journal of Medicine* 1994;87:351-358.
- Alhalabi M, Moore PM. Serial angiography in isolated angitis of the central nervous system. *Neurology* 1994;44:1221-1226.
- Calabrese LH, Mallek JA. Primary angitis of the central nervous system. Report of 8 new cases, review of the literature and proposal for diagnostic criteria. *Medicine* 1988;67:20-39.
- Hughes JT, Brownell B. Granulomatous giant cell angitis of the central nervous system. *Neurology* 1966;16:293.
- Kolodny EH, Rebeiz JJ, Caveness VS, et al. Granulomatous angitis of the central nervous system. *Archives of Neurology* 1968;19:510-524.
- Koo EH, Massey EW. Granulomatous angitis of the central nervous system: protean manifestations and response to treatment. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1988;51:1126-1133.
- Moore PM. Diagnosis and management of isolated angitis of the central nervous system. *Neurology* 1989;39:167-173.
- Singh S, Soloman T, Chacko G, et al. Primary angitis of the central nervous system: an ante-mortem diagnosis. *Journal of Postgraduate Medicine* 2000;46:272-274.

201 Encefalopatía hipertensiva

La hipertensión grave, con independencia de su causa, puede provocar una encefalopatía en potencia mortal si no recibe tratamiento.

INICIO

La edad de inicio está determinada por la causa subyacente de la hipertensión; la mayoría de los pacientes son de mediana edad. El inicio de la encefalopatía resulta en general bastante agudo y se desarrolla en cuestión de días.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La presión arterial se encuentra muy elevada, algo que sucede en general de forma aguda, con una presión diastólica a veces por encima de 130 o 140 mmHg.

Típicamente, los pacientes sufren delirium y cefalea, con náuseas y vómitos; son frecuentes la visión borrosa bilateral o la ceguera, y pueden aparecer crisis epilépticas. Durante la exploración, además de la elevada presión arterial pueden observarse hemorragias retinianas o papiledema y, en ocasiones, signos focales como afasia o hemiplejía.

Es posible que aparezca una insuficiencia aguda renal o cardíaca y si la presión sigue elevada puede sobrevenir el coma.

La RM revela de forma típica áreas bilaterales de incremento de intensidad de la señal en imágenes potenciadas en T2 a nivel de la sustancia blanca posterior, que afectan sobre todo a los lóbulos occipital y parietal. La TC puede presentar radiolucidez en las mismas zonas, pero es menos sensible que la RM.

COMPLICACIONES

La encefalopatía hipertensiva es un trastorno potencialmente mortal; los supervivientes en ocasiones muestran evidencias de infarto cerebral que si son lo bastante numerosas y se ubican en zonas estratégicas pueden provocar una demencia multiinfarto.

Las complicaciones del delirium son las descritas en el capítulo correspondiente a dicho trastorno.

ETIOLOGÍA

Cuando la presión arterial supera niveles críticos, la autorregulación vascular del cerebro fracasa y se produce la extravasación de líquido hacia los tejidos circundantes; es posible que aparezcan hemorragias petequiales y en algunos casos los vasos pueden sufrir una necrosis fibrinoide con infarto de los tejidos distales a ésta.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Una elevación desmesurada de la presión diastólica, por sí misma, no es suficiente para diagnosticar una encefalopatía hipertensiva. De

hecho, pacientes con hipertensión crónica y gradualmente progresiva pueden tolerar una presión diastólica de más de 130 mmHg sin secuelas clínicas inmediatas. Por consiguiente, antes de hacer el diagnóstico de encefalopatía hipertensiva se deben observar evidencias de lesiones del órgano implicado que, en el caso del cerebro, consisten en delirium, alteraciones visuales, etc.

La encefalopatía urémica tiende a presentar un inicio más gradual y el BUN en la uremia casi siempre se encuentra por encima de 100 mg/dl.

Las hemorragias intracerebrales, quizá secundarias a la hipertensión, pueden manifestarse de modo parecido, pero su diagnóstico resulta sencillo gracias a la RM o a la TC.

TRATAMIENTO

La encefalopatía hipertensiva constituye una urgencia médica, por lo que debe reducirse la presión en menos de una hora. Los niveles normotensos no suponen un objetivo inmediato; debe reducirse la presión hasta que remitan los síntomas, en general cuando la presión diastólica se sitúa entre 110 y 120 mmHg. Una corrección demasiado rápida puede provocar infartos en zonas limítrofes. Una vez ha pasado el peligro, el objetivo será alcanzar niveles normotensos durante los siguientes días.

El fármaco de elección es el nitroprusiato sódico intravenoso; son alternativas el labetalol o el diazóxido intravenosos. En situaciones de menor urgencia, o cuando no se disponga de una vía i.v., puede administrarse hidralazina i.m., en dosis de 10 a 20 mg cada 30 minutos, hasta que la presión esté aceptablemente controlada.

Las crisis epilépticas pueden controlarse con lorazepam intravenoso.

BIBLIOGRAFÍA

- Chester EM, Agamanolis DP, Banker BQ, et al. Hypertensive encephalopathy: a clinicopathologic study of twenty cases. *Neurology* 1978;28:928-939.
- Hauser RA, Lacey DM, Knight MR. Hypertensive encephalopathy: magnetic resonance imaging demonstration of reversible cortical and white matter lesions. *Archives of Neurology* 1988;45:1078-1083.
- Healton EB, Brust JC, Feinfeld DA, et al. Hypertensive encephalopathy and the neurologic manifestations of malignant hypertension. *Neurology* 1982;32:127-132.
- Schwartz RB, Jones KM, Kalina P, et al. Hypertensive encephalopathy: findings on CT, MR imaging, and SPECT imaging in 14 cases. *American Journal of Roentgenology* 1992;159:379-383.
- Schwartz RB, Mulkern RV, Gudbjartsson H, et al. Diffusion-weighted MR imaging in hypertensive encephalopathy: clues to pathogenesis. *American Journal of Neuroradiology* 1998;19:859-862.

La angiopatía amiloide cerebral, también conocida como angiopatía congofílica o angiopatía amiloide congofílica, cada vez es una causa más reconocida de demencia, con o sin la concurrencia de hemorragias intracerebrales lobulares.

INICIO

La edad media de inicio se sitúa en la década de los sesenta años y el paciente puede presentar una demencia de progresión gradual o una o más hemorragias lobulares.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La demencia de progresión gradual es en sí misma inespecífica, pero puede estar acompañada de déficit focales menores, y a menudo transitorios, o de crisis parciales.

Las hemorragias intracerebrales lobulares comienzan con cefalea, vómitos y un déficit focal, como hemiplejía o afasia, en concordancia con la localización de la hemorragia; cuando ésta es relativamente extensa, pueden aparecer delirium, estupor o coma.

Si existe demencia, la RM revelará una leucoencefalopatía generalizada y en muchos casos pequeños focos de reducción de intensidad de la señal, que representan hemorragias petequiales antiguas. Tanto la TC como la RM por supuesto evidenciarán también cualquier hemorragia lobular antigua o reciente, como ilustra la figura 202-1.

CURSO CLÍNICO

Si existe demencia empeorará de manera gradual y las hemorragias intracerebrales suelen recidivar.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la demencia son las descritas en el capítulo correspondiente a ese trastorno.

ETIOLOGÍA

El depósito de amiloide tiene lugar en las paredes de las arteriolas y arterias corticales de pequeño y mediano calibre, lo que provoca una degeneración fibrinoide con la formación de microaneurismas; dichos vasos afectados son «congofílicos» (se tiñen bien con rojo Congo), fenómeno responsable de uno de los nombres de esta enfermedad. La sustancia blanca situada en las áreas de irrigación de estas arterias sufre rarefacción y desmielinización y con las pequeñas rupturas de los microaneurismas pueden aparecer hemorragias petequiales. Con la ruptura de los grandes vasos se producen hemorragias lobulares.

Parece que la demencia en este trastorno se debe a la leucoencefalopatía generalizada y que las hemorragias petequiales, de forma aguda, son responsables de los déficit focales transitorios, y de forma crónica actúan como focos de crisis parciales.

Aunque la gran mayoría de los casos de angiopatía amiloide cerebral son esporádicos, se han identificado dos formas autosómicas dominantes, los tipos holandés e islandés de la «hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis».

Hay que destacar que esta enfermedad no se relaciona con una amiloidosis sistémica, ya sea primaria o secundaria.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La combinación de una demencia de progresión lenta con una hemorragia intracerebral lobular sugiere la presencia de la enfermedad

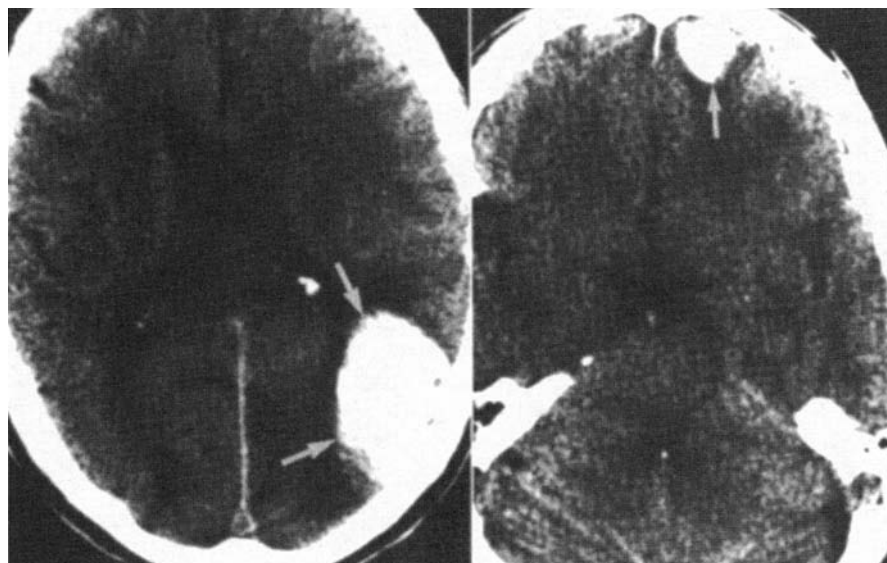


FIG. 202-1. Hemorragias lobulares múltiples en la angiopatía amiloide cerebral. (De Osborn AG *Diagnostic neuroradiology*, St. Louis, 1994, Mosby.)

y si existen dos o más hemorragias el diagnóstico será casi seguro. Se debe subrayar que sólo las hemorragias lobulares tienen importancia diagnóstica en estos casos: las hemorragias subcorticales profundas, por ejemplo en el putamen, en general no se relacionan con la angiopatía amiloide cerebral, de ahí que la presencia de tales hemorragias intracerebrales profundas no apoye este diagnóstico.

Aunque se precisa una biopsia cerebral, quizá obtenida durante la evacuación de una hemorragia, para el diagnóstico definitivo, la aparición de dos o más hemorragias intracerebrales lobulares en un paciente de más de 55 años, en ausencia de otras etiologías, como traumatismos craneoencefálicos, malformaciones vasculares, discrasias sanguíneas o anticoagulación excesiva, es tan característica que desde un punto de vista clínico puede ser innecesaria dicha biopsia.

En caso de que el paciente no haya sufrido su primera hemorragia intracerebral y sólo manifieste una demencia gradualmente progresiva, la RM también sugerirá que existe enfermedad de Binswanger: en tales casos, el hallazgo de múltiples hemorragias petequiales antiguas apoyará el diagnóstico de angiopatía amiloide cerebral. Se trata de un diagnóstico diferencial crítico, ya que la aspirina, adecuada para pacientes con enfermedad de Binswanger, está relativamente contraindicada en la angiopatía amiloide cerebral.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento conocido que pueda detener el depósito de amiloide. Dada la presencia de microaneurismas y el siempre pre-

sente riesgo de hemorragia, la heparina, la warfarina, el activador del plasminógeno tisular y la aspirina están relativamente contraindicados. El tratamiento general de la demencia se discute en el capítulo correspondiente.

BIBLIOGRAFÍA

- Cosgrove GR, LeBlanc R, Meagher-Villemure K, et al. Cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 1985;35:625-631.
- Gilles C, Brucher JM, Khoubessierian P, et al. Cerebral amyloid angiopathy as a cause of multiple intracerebral hemorrhages. *Neurology* 1984;34:730-735.
- Good CD, Ng VW, Clifton A, et al. Amyloid angiopathy causing widespread miliary hemorrhages within the brain evident on MRI. *Neuroradiology* 1998;40:308-311.
- Greenberg SM, Vonsattel JP, Stakes JW, et al. The clinical spectrum of cerebral amyloid angiopathy: presentations without lobar hemorrhage. *Neurology* 1993;43:2073-2079.
- Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, et al. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology* 2001;56:537-539.
- Pendlebury WW, Iole ED, Tracy RP, et al. Intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy and t-PA treatment. *Annals of Neurology* 1991;29:210-213.
- Yoshimura M, Yamanmouchi H, Kuzuhara S, et al. Dementia in cerebral amyloid angiopathy: a clinicopathological study. *Journal of Neurology* 1992;239:441-450.



FIG. 203-1. Colapso del tabique nasal en la granulomatosis de Wegener. (De Perkin GD, Hochberg FH, Miller DC. *Atlas of clinical neurology*, 2.ª ed., Londres, 1993, Wolfe.)

ETIOLOGÍA

Existe una vasculitis generalizada, con o sin la formación de granulomas significativos y con infarto de los tejidos situados en la dirección del flujo. Se desconoce la causa; sin embargo, se sospecha que

existe un mecanismo inmunológico, quizá precipitado por una sustancia inhalada.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La poliarteritis nudosa puede afectar a los sistemas nerviosos central y periférico de forma similar; sin embargo, no se observa afección de las vías respiratorias altas o bajas.

Por su parte la sarcoidosis puede presentar un cuadro clínico parecido, pero entre sus rasgos diferenciales se incluyen la presencia de eritema nudoso o de lupus pernio, y de linfadenopatía mediastínica, hipercalcemia, elevación del nivel de fosfatasa alcalina y leucopenia.

TRATAMIENTO

Con frecuencia, la combinación de prednisona y ciclofosfamida se muestra muy eficaz. El tratamiento sintomático de la demencia es el descrito en el capítulo correspondiente a este trastorno.

BIBLIOGRAFÍA

- de Groot K, Schmidt DK, Arit AC, et al. Standardized neurologic evaluations of 128 patients with Wegener granulomatosis. *Archives of Neurology* 2001;58:1215-1221.
- Drachman DA. Neurological complications of Wegener's granulomatosis. *Archives of Neurology* 1963;8:145-155.
- Murphy JM, Gomez-Anson B, Gillard JH, et al. Wegener granulomatosis: MR findings in brain and meninges. *Radiology* 1999;213:794-799.
- Nishino H, Rubino FA, DeRemee RA, et al. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. *Annals of Neurology* 1993;33:4-9.
- Provenzale JM, Allen NB. Wegener granulomatosis: CT and MR findings. *American Journal of Neuroradiology* 1996;17:785-792.

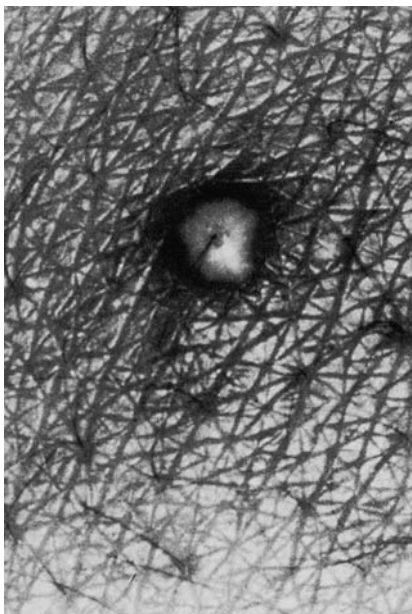


FIG. 204-1. Formación de pústulas en el sitio de inserción de una aguja estéril. (De Vinken PJ, Bruyn GW *Handbook of clinical neurology*, vol. 56 (revisión 12), Nueva York, 1989, Elsevier.)

en las imágenes potenciadas en T2, a veces con efecto de masa. Aunque estas zonas pueden verse en los hemisferios, existe una predilección por el puente, el mesencéfalo y el tálamo; en algunos casos también pueden verse comprometidas las leptomeninges. Con ataques repetidos, la atrofia del tronco cerebral puede hacerse notable. Es posible que la presión del líquido cefalorraquídeo se eleve y puede aparecer una pleocitosis leve y una elevación de las proteínas totales.

CURSO CLÍNICO

Como se ha mencionado antes, la enfermedad de Behçet es en la mayoría de los casos un trastorno episódico, caracterizado por ataques recurrentes: los que afectan al sistema nervioso central suelen durar semanas, un mes o incluso más. Después de cada ataque, en general se producen remisiones parciales de los síntomas, aunque incompletas, y con la repetición de dichos ataques la carga interepisódica de síntomas aumenta gradualmente. En algunos casos, el típico curso clínico episódico puede evolucionar y convertirse en una progresión constante, con subidas y bajadas. En una pequeña minoría de pa-

cientes la enfermedad puede manifestarse desde el principio con un curso clínico progresivo.

COMPLICACIONES

Las complicaciones del delirium o de la demencia son las descritas en los capítulos correspondientes.

ETIOLOGÍA

Se produce una vasculitis sistémica extensa, principalmente de vasos de pequeño calibre, (en especial venas) que afecta a la mucosa oral, a los ojos, los genitales, la piel, las articulaciones y el sistema nervioso central: dentro de este último, el tronco cerebral y el diencefalo soportan la mayor carga de los ataques y pueden observarse pequeñas áreas de infarto.

Aunque existen casos familiares dispersos, la inmensa mayoría son esporádicos. Se sospecha que se produce un proceso autoinmunitario, aunque no se ha confirmado.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La presencia de úlceras aftosas orales, úlceras genitales o patergia en un paciente con enfermedad del sistema nervioso central es casi diagnóstica. Si no existen estos síntomas, debe considerarse la posibilidad de que exista esclerosis múltiple.

TRATAMIENTO

Durante un ataque con síntomas cerebrales, están indicados la prednisona y el tratamiento inmunosupresor con azatioprina o ciclosporina. El tratamiento general del delirium y la demencia se describe en los capítulos correspondientes a estos trastornos.

BIBLIOGRAFÍA

- Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B. Clinical picture of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. *Brain* 1999; 122:2171-2182.
- Al-Fahad SA, Al-Araji AH. Neuro-Behçet's disease in Iraq: a study of 40 patients. *Journal of the Neurological Sciences* 1999;170:105-111.
- Al-Kawi MZ, Bohlega S, Banna M. MRI findings in neuro-Behçet's disease. *Neurology* 1991;41:405-408.
- Kocer N, Islak C, Siva A, et al. CNS involvement in neuro-Behçet's syndrome: an MR study. *American Journal of Neuroradiology* 1999;20:1015-1024.
- Oktem-Tanor O, Baykan-Kurt B, Gurvit IH, et al. Neuropsychological follow-up of 12 patients with neuro-Behçet disease. *Journal of Neurology* 1999;246:113-119.

las horas previas, pero para otros el período de amnesia puede extenderse años atrás. De forma simultánea a esta incapacidad para recordar lo que ha sucedido hace poco, los afectados tampoco son capaces de mantener en la memoria los hechos que están ocurriendo en el presente. La mayoría de los pacientes, aunque no están confusos sí se muestran aturridos, mirando a su alrededor sin poder recordar cómo ni cuándo han llegado hasta allí, y muchos preguntarán una y otra vez, a veces con agitación, qué es lo que está pasando.

La exploración psicopatológica, si se realiza durante el propio episodio, revela una desorientación espaciotemporal (aunque no personal). La prueba de memorización de una serie numérica («digit span») es normal y existe incapacidad de recordar los nombres de tres objetos no relacionados al cabo de 5 minutos e incapacidad de recordar sucesos del pasado relativamente reciente.

El episodio en general dura de 4 a 18 horas, con una media de unas seis horas y, más que remitir de repente, suele hacerlo de forma gradual.

Después de que remite dicho episodio, desaparece la amnesia retrógrada y el paciente puede recordar de nuevo los hechos anteriores al comienzo del mismo. Sin embargo, aunque la persona vuelva a estar al tanto de dónde se encuentra, etc., no podrá recordar qué sucedió durante el episodio; queda un «agujero» estable de amnesia.

CURSO CLÍNICO

Lo normal es que se presente un solo episodio; se observan recidivas sólo en una minoría de los pacientes, en general después de un intervalo de 2 o 3 años.

COMPLICACIONES

Las complicaciones a largo plazo parecen ser casi nulas. La mayoría de los pacientes se encuentran más o menos incapacitados durante el ataque; sin embargo, algunos pueden seguir desempeñando conductas complejas sobreaprendidas, como tocar un instrumento musical.

ETIOLOGÍA

La SPECT revela hipoperfusión en las estructuras temporomediales, y la RM de difusión muestra un incremento de intensidad de la señal compatible con un edema celular en las estructuras temporomediales del lado izquierdo. Aunque está claro por tanto que la disfunción de dichas estructuras temporomediales o de otras relacionadas está involucrada en la amnesia global transitoria, el mecanismo subyacente de esta disfunción se desconoce. Se ha propuesto la existencia de mecanismos migrañosos, vasculares y epilépticos, en cada caso con un cierto apoyo. Existe una asociación clara entre la migraña y la amnesia global transitoria y quienes proponen el papel de este mecanismo sugieren que la disfunción temporal es secundaria a la depresión propagada de Lâeo. La isquemia transitoria también podría causar esta disfunción y los autores que proponen este mecanismo sugieren que en efecto la amnesia global transitoria constituye un AIT (ataque isquémico transitorio). El problema de esta teoría es que los pacientes con amnesia global transitoria en general presentan pocos factores de riesgo vascular y no experimentan AIT típicos con mayor frecuencia que los controles. Sin embargo, un hallazgo de interés que podría recuperar la teoría vascular consiste en que los pacientes con amnesia global transitoria tienen mayores probabilidades que los controles de poseer una válvula de la yugular interna incompetente y también mayores probabilidades de experimentar un reflujo venoso en el sistema yugular durante una maniobra de Valsalva. Puesto que la amnesia global transitoria a menudo se produce tras actividades que incluyen maniobras de tipo Valsalva, resulta

atractiva la idea de que la congestión venosa en las estructuras temporomediales puede ser la base de la amnesia global transitoria. El último mecanismo propuesto, que consiste en que la amnesia global transitoria constituye un tipo de crisis parciales, aunque resulta interesante a primera vista, palidece cuando se considera que estos pacientes no tienen mayores probabilidades que los controles de padecer crisis de gran mal o parciales típicas, y que el propio episodio, más que tener el final súbito típico de los ataques epilépticos, remite de forma gradual.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Además de la amnesia global transitoria, sólo existen unos pocos trastornos capaces de causar una amnesia episódica, entre ellos la pérdida de conciencia alcohólica, la «amnesia epiléptica pura», los ataques isquémicos transitorios y la amnesia disociativa de tipo «localizado». La pérdida de conciencia alcohólica se distingue por la existencia de una intoxicación y por el hecho de que los pacientes no son conscientes de su amnesia, además de que éstos raras veces harán preguntas tan desconcertantes como las observadas en un episodio de amnesia global transitoria. La presencia de amnesia epiléptica pura se sospecha por su inicio y su fin repentinos, por su tendencia a la recurrencia y por los antecedentes de otras crisis epilépticas más evidentes. Los casos de ataques isquémicos transitorios pueden sospecharse por la concurrencia de otros síntomas que reflejan isquemia en otras áreas: por ejemplo, la reducción del flujo en la arteria cerebral posterior, además de provocar isquemia en el lóbulo temporomedial, podría hacerlo también en el lóbulo occipitomedial, añadiendo así una hemianopsia a la amnesia. Otras pistas podrían ser la coincidencia de varios factores de riesgo vascular y el inicio, que más que resultar repentino, en cuestión de segundos, puede durar muchos minutos. La existencia de amnesia disociativa de tipo «localizado» se sospecha por la juventud del paciente y por el hecho de que los afectados por esta amnesia típicamente no preguntan de forma reiterada qué es lo que está sucediendo.

TRATAMIENTO

El control y la vigilancia estrechos durante el episodio suelen ser suficientes para el tratamiento agudo. Como cabría esperar, dada la incertidumbre sobre la etiología del trastorno, hay controversia acerca de cuál es el mejor tratamiento preventivo. Algunos autores recomiendan sólo una espera vigilante, mientras que otros, que están a favor de la teoría migrañosa o epiléptica, aconsejan el uso de valproato, y quienes creen que la amnesia global transitoria constituye una isquemia recomiendan la administración de aspirina con cubierta entérica. Está claro que si el episodio se relaciona con una maniobra de Valsalva previa es adecuado adoptar estrategias que eviten el incremento de la presión intratorácica.

BIBLIOGRAFÍA

- Byer JA, Crowley WJ. Musical performance during transient global amnesia. *Neurology* 1980;30:80-82.
- Fisher CM. Transient global amnesia: precipitating activities and other observations. *Archives of Neurology* 1982;39:605-608.
- Heathfield K, Croft P, Swash M. The syndrome of transient global amnesia. *Brain* 1973;96:729-736.
- Hodges JR, Warlow CP. The aetiology of transient global amnesia. A care-control study of 114 cases with prospective follow-up. *Brain* 1990;113:639-657.
- Kushner MJ, Hauser WA. Transient global amnesia: a case-control study. *Annals of Neurology* 1985;18:684-695.
- Maalikjy Akkawi N, Agosti C, Anzola GP, et al. Transient global amnesia: a clinical and sonographic study. *European Neurology* 2003;49:67-71.

- Melo TP, Ferro JM, Ferro H. Transient global amnesia: a case control study. *Brain* 1992;115:261-270.
- Miller JW, Petersen RC, Metter EJ. Transient global amnesia: clinical characteristics and prognosis. *Neurology* 1987;37:733-737.
- Sander D, Winbeck K, Etgen T, et al. Disturbance of venous flow patterns in patients with transient global amnesia. *Lancet* 2000;356:1982-1984.
- Strupp M, Bruning R, Wu RH, et al. Diffusion-weighted MRI in transient global amnesia: elevated signal intensity in the left mesial temporal lobe in 7 of 10 patients. *Annals of Neurology* 1998;43:164-170.
- Zorzon M, Antonutti L, Mase G, et al. Transient global amnesia and transient ischemic attack: natural history, vascular risk factors, and associated conditions. *Stroke* 1995;26:1536-1542.

206 **Encefalitis límbica**

La encefalitis límbica, descrita por primera vez por Brierly y cols. en 1960, es uno de los síndromes «paraneoplásicos» y con toda probabilidad es secundaria a una agresión autoinmunitaria sobre las estructuras límbicas desencadenada por un cáncer remoto, en la mayoría de los casos un cáncer pulmonar de células pequeñas. Aunque se trata de un trastorno raro, que se produce en menos del 1% de los pacientes con cáncer de pulmón, su identificación es significativa, ya que puede constituir la primera evidencia de una neoplasia maligna subyacente. Se ha empleado como sinónimo el término «demencia paraneoplásica», pero puede que no sea adecuado, ya que aunque la encefalitis límbica puede causar una demencia, también puede, y a menudo lo hace, provocar otros síndromes como delirium o psicosis.

INICIO

El inicio de los síntomas es gradual y dura varias semanas.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La encefalitis límbica puede comenzar con delirium, cambio de personalidad, psicosis o convulsiones parciales, con o sin generalización secundaria. En otras presentaciones menos frecuentes se producen demencia, amnesia, somnolencia o catatonía. Con el progreso de la afección puede aparecer un cuadro mixto, con una combinación de cualquiera o de todos los síntomas precedentes.

El electroencefalograma es anormal en cerca de tres cuartas partes de los casos y muestra enlentecimiento y/o anomalías epileptiformes, en general en las áreas temporales.

La RM, en especial al principio del curso clínico, suele ser normal; con el avance de la enfermedad, sin embargo, puede observarse un incremento de intensidad de la señal en las áreas temporo-mediales de las imágenes ponderadas en T2.

En general, aunque no siempre, existen anticuerpos antineuronales séricos. Los anticuerpos anti-Hu (también conocidos como anticuerpos antineuronales de tipo 1 o ANNA-1) aparecen con mucha frecuencia en la encefalitis límbica y se asocian de forma estrecha con el cáncer pulmonar de células pequeñas. Otros anticuerpos antineuronales son los anti-Ri (ANNA-2), asociados al síndrome opsoclonía-mioclónia, y los anti-Yo, relacionados con la degeneración cerebelosa. Entre los anticuerpos identificados hace poco tiempo se incluyen los anti-Ma, asociados al cáncer de mama, los anti-Ma2, en relación con el cáncer testicular y los anti-anfifisina, que pueden observarse en diferentes tipos tumorales. La mayoría de los laboratorios también disponen de un «perfil paraneoplásico», de modo que sería sensato solicitar uno de estos «perfiles» si se sospecha que existe una encefalitis límbica pero no se puede concretar el tipo de neoplasia subyacente, más que determinar la presencia de sólo uno o dos anticuerpos específicos.

El líquido cefalorraquídeo puede ser normal o mostrar una leve pleocitosis linfocítica o una elevación del nivel de proteínas totales.

Los pacientes con encefalitis límbica pueden presentar otros síndromes paraneoplásicos, como degeneración cerebelosa subaguda, encefalitis del tronco cerebral (con combinaciones variables de paresias oculomotoras, nistagmo, disfagia y disartria), mielitis, síndrome de opsoclonía-mioclónia y polineuropatía periférica.

CURSO CLÍNICO

El curso clínico de la encefalitis límbica es bastante variable. En la mayoría de los casos parece que existe un empeoramiento gradual en el curso de semanas o meses, seguido de un período relativamente estable que, sin embargo, puede ser interrumpido por exacerbaciones. Es raro que se produzcan remisiones, con independencia de si el tumor subyacente recibe tratamiento o no; en la mayoría de los casos, sin embargo, el resultado final es la muerte, y esto sucede en cuestión de meses o años desde el inicio de la enfermedad.

COMPLICACIONES

Las complicaciones del delirium, el cambio de personalidad, la psicosis secundaria y la demencia se describen en los capítulos correspondientes a dichos trastornos.

ETIOLOGÍA

En la mayoría de los casos las estructuras límbicas muestran una pérdida neuronal con infiltrados linfocitarios, típicamente con una distribución perivascular. Estos cambios suelen ser más acusados en el lóbulo temporo-medial, afectando sobre todo al hipocampo y a la amígdala, y con toda probabilidad suceden como consecuencia de una agresión autoinmunitaria a dichos tejidos. La neoplasia maligna subyacente más frecuente es el cáncer pulmonar de células pequeñas; otros tipos de neoplasias implicadas son los cánceres de pulmón de células no pequeñas y los cánceres de timo, mama, testículo, ovario y colon, así como la enfermedad de Hodgkin. Hay que destacar que, ya que el cáncer testicular es muy difícil de detectar, sería adecuado considerar la realización de una ecografía testicular en los pacientes varones con encefalitis límbica sin causa identificada.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Una vez se ha constatado que la encefalopatía se asocia a un cáncer primario localizado fuera del sistema nervioso, debe descartarse la presencia de otros trastornos antes de llegar a un diagnóstico definitivo de encefalitis límbica. Entre ellos son posibles una enfermedad metastásica, un síndrome endocrinológico secundario a alteraciones hormonales mediadas por tumores (p. ej., síndrome de Cushing, hipercalcemia, hipoglucemia o hiponatremia) e infecciones oportunistas como citomegalovirus, herpes simple o leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Además, en caso de que se haya comenzado a administrar un tratamiento antineoplásico, en especial si se trata de radioterapia craneal, deben tenerse en cuenta los efectos colaterales de dicho tratamiento.

TRATAMIENTO

Con el tratamiento del cáncer primario puede observarse o no un cierto grado de mejoría. Algunos pacientes mejoran con la prednisona, pero esto es impredecible. El tratamiento del delirium, del cambio de personalidad, de la psicosis secundaria y de la demencia es el descrito en los capítulos correspondientes. Las convulsiones epilépticas a menudo son difíciles de controlar.

BIBLIOGRAFÍA

- Antoine J, Honnorat J, Anterion CT, et al. Limbic encephalitis and immunological perturbations in two patients with thymoma. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1995;58:706-710.
- Antoine JC, Absi L, Honnorat J, et al. Antiampiphysin antibodies are associated with various paraneoplastic neurological syndromes and tumors. *Archives of Neurology* 1999;56:172-177.
- Bakheit AMO, Kennedy PGE, Behan PO. Paraneoplastic limbic encephalitis: clinico-pathological correlations. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1990;53:1084-1088.
- Brierley JB, Corsellis JAN, Hierons R, et al. Subacute encephalitis of later adult life mainly affecting the limbic area. *Brain* 1960;83:357-368.
- Corsellis JAN, Goldberg GJ, Norton AR. "Limbic encephalitis" and its association with carcinoma. *Brain* 1968;91:481-496.
- Deodhare S, O'Connor P, Ghazarian D, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis in Hodgkin's disease. *The Canadian Journal of Neurological Sciences* 1996;23:138-140.
- Glaser GH, Pincus JH. Limbic encephalitis. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1969;149:59-67.
- Graus F, Keime-Guilbert F, Rene R, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001;124:1138-1148.
- Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000;123:1481-1494.
- Tandon R, Walden R, Falcon S. Catatonia as a manifestation of paraneoplastic encephalopathy. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1988;49:121-122.
- Tsukamoto T, Mochizuki R, Mochizuki H, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration and limbic encephalitis in a patient with adenocarcinoma of the colon. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1993;56:713-716.
- Voltz R, Gultekin SH, Rosenfeld MR, et al. A serologic marker of paraneoplastic limbic and brain-stem encephalitis in patients with testicular cancer. *The New England Journal of Medicine* 1999;340:1788-1795.

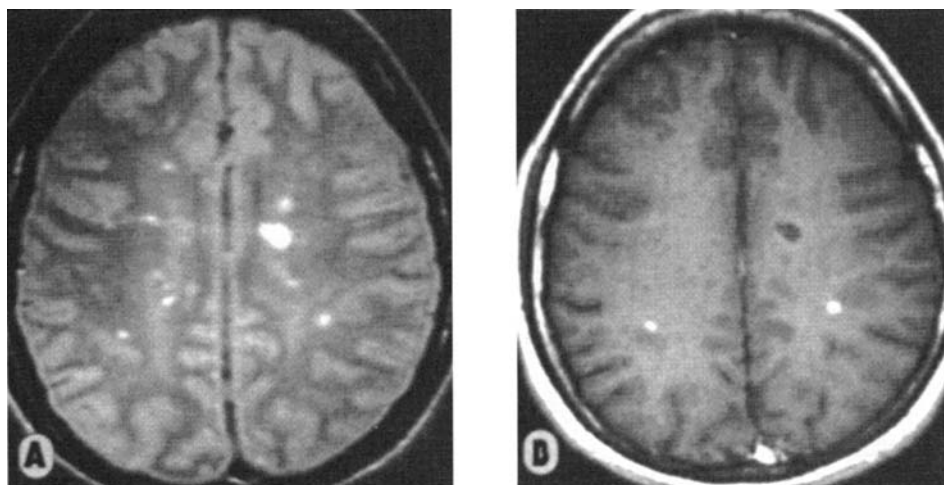


FIG. 207-1. **A,** Imagen ponderada en T2 que revela múltiples lesiones hiperintensas dispersas típicas de la esclerosis múltiple. **B,** Imagen del mismo paciente con contraste de gadolinio que muestra qué lesiones se encuentran activas. (De Kucharczyk W, ed. *MRI: central nervous system*, Nueva York, 1990, Gower.)

bilaterales múltiples en una imagen ponderada en T2, típicas de la esclerosis múltiple. La figura 207-1B es una imagen ponderada en T1 de la misma zona con contraste con gadolinio, y demuestra que sólo dos de las placas observadas en la imagen A se encuentran activas. La TC es menos sensible, incluso con el empleo del doble contraste.

Se han utilizado potenciales evocados, visuales, somatosensoriales o auditivos de tronco cerebral para demostrar la presencia de lesiones en las respectivas vías de la sustancia blanca; sin embargo, con la llegada de la RM estas pruebas han caído en desuso en el estudio diagnóstico de los pacientes con supuesta esclerosis múltiple.

El líquido cefalorraquídeo es anormal en casi todos los enfermos durante los períodos de enfermedad activa. Los hallazgos, en orden de mayor a menor frecuencia, son bandas oligoclonales, elevación de las gammaglobulinas o del índice IgG, pleocitosis mononuclear leve, ligera elevación del nivel de proteínas totales y presencia de proteína básica de mielina.

CURSO CLÍNICO

La mayoría de los pacientes experimenta un curso clínico con recaídas y remisiones. Los episodios sintomáticos pueden aparecer de forma aguda en minutos u horas, o quizá en días, persistir durante semanas, meses, o más tiempo y entonces remitir de forma gradual. La remisión, sin embargo, raras veces es completa y la mayoría de los pacientes mantienen síntomas residuales. El intervalo entre episodios es muy variable, desde varios meses hasta 20 años. El siguiente episodio puede consistir en una reaparición de los síntomas que habían remitido, en una exacerbación de los síntomas residuales o en la aparición de otros totalmente nuevos. Con el tiempo y la repetición de los episodios, dichos síntomas residuales se hacen cada vez más graves e invalidantes.

En una minoría de los casos (quizá en la décima parte de ellos) que muestran recaídas y remisiones típicas, el curso clínico global puede sufrir una evolución maligna caracterizada por una progresión inexorable: se dice que dichos pacientes presentan un curso clínico progresivo «secundario». En una minoría todavía más escasa de los enfermos, la afección puede mostrar un curso clínico progresivo «primario», con un avance inexorable desde el principio.

Aunque quienes presentan una evolución crónica y progresiva o quienes padecen recaídas frecuentes suelen tener un peor pronóstico, es difícil predecir con seguridad el curso clínico en cada paciente.

La esclerosis múltiple raramente es fatal per se. La mayoría de los pacientes fallecen por enfermedades intercurrentes, como infeccio-

nes de las vías urinarias, neumonía o úlceras de decúbito, por lo general en un plazo de 35 años. Sin embargo hay excepciones. Algunos enfermos pueden tener una esperanza de vida normal y morir de alguna enfermedad no relacionada con la esclerosis múltiple. Por el contrario, otros pueden experimentar un curso clínico fulminante, a menudo acompañado de delirium, y fallecer en cuestión de semanas.

La gestación por sí misma no altera el curso clínico de la enfermedad; sin embargo, parece que las exacerbaciones son más probables durante los 3 primeros meses después del parto. Dichas exacerbaciones también pueden precipitarse por una fatiga extrema o por enfermedades infecciosas, como las infecciones virales de las vías respiratorias altas.

El aumento de la temperatura corporal, que puede suceder en verano o a causa de un baño caliente, empeora los síntomas con toda certeza.

COMPLICACIONES

La euforia en general causa pocos problemas; sin embargo, la manía puede hacer necesaria la hospitalización. La depresión o la irritabilidad pueden deteriorar la capacidad del paciente para cooperar con el tratamiento o para llevar adelante la actividad cotidiana. Las complicaciones de la demencia son las descritas en el capítulo correspondiente y las de las ideas delirantes o alucinaciones varían de acuerdo con su contenido específico.

Otros síntomas pueden con el tiempo confinar al paciente a la cama o a una silla de ruedas y hacer que sufra incontinencia e incluso dolor.

ETIOLOGÍA

Pueden aparecer placas en cualquier localización del sistema nervioso central, con un tamaño entre un milímetro y, en los casos extremos, varios centímetros. Aunque la inmensa mayoría de estas placas se encuentran en la sustancia blanca, en ocasiones pueden observarse algunas pequeñas en la sustancia gris. De manera aguda, las placas muestran inflamación perivascular, pérdida de oligodendrocitos y desmielinización. Los propios cilindros axonales se encuentran en general indemnes, aunque no siempre. A menudo se observa un área extensa de edema alrededor de la placa aguda. Cuando la inflamación y el edema remiten, los síntomas relacionados con la placa también comienzan a hacerlo, al menos en parte. Una placa crónica, no infla-

mada, está compuesta por axones y una cicatriz glial, responsables de los síntomas residuales observados tras el ataque agudo. En ocasiones, en los casos graves la inflamación puede ser tan intensa que deje un quiste crónico a su paso. Con repetidas exacerbaciones de la enfermedad aparecen nuevas placas y las antiguas se hacen más grandes.

Como se ha mencionado antes, aunque la depresión en la esclerosis múltiple pueda tener elementos «reactivos», al igual que la observada en otras enfermedades incapacitantes, también parece ocurrir como resultado directo de la formación de placas. Por ejemplo, los pacientes en quienes la médula espinal es la principal afectada, aunque gravemente incapacitados, tienen menos probabilidades de desarrollar una depresión que aquellos cuyas placas se encuentran sobre todo en el cerebro. Además, en los casos con compromiso cerebral, la depresión es más probable si las placas se localizan en la sustancia blanca del lóbulo temporal derecho o en el fascículo arcuato izquierdo.

La demencia se asocia a un incremento de la cantidad de placas cerebrales, en especial en la corona radiata, en la ínsula y en el hipocampo.

Aunque se desconoce la causa de la inflamación, varias líneas de evidencias apoyan la hipótesis de que la esclerosis múltiple es un trastorno autoinmunitario desencadenado por una infección viral relativamente común en la infancia, en personas susceptibles a nivel genético.

La incidencia de la esclerosis múltiple aumenta drástica y secuencialmente entre la población general y los familiares de primer grado, entre ellos y los gemelos dicigóticos y por último entre estos últimos y los gemelos monocigóticos, para quienes la estimación de la concordancia oscila entre el 25 y el 40%, en base al diagnóstico clínico, y llega hasta el 70% si se aceptan las pruebas proporcionadas por la RM. Además, como cabría esperar, existe una relación significativa entre esta enfermedad y ciertos haplotipos HLA.

Entre las pruebas de la existencia de un agente infeccioso que actúa sobre un sustrato genético fértil se incluyen el aumento de la prevalencia con la latitud y la existencia de algunas epidemias de esclerosis múltiple, en particular en las islas Faroe tras la segunda guerra mundial. Dos factores apoyan la idea de que la exposición crítica al agente infeccioso debe producirse en la infancia. Primero, la tasa de concordancia entre cónyuges no es más alta que la de la población general. Segundo, si personas de un clima templado emigran de su área de alto riesgo a una zona tropical de bajo riesgo a partir de los 15 años de edad, todavía presentan un riesgo más alto que los nativos de la región tropical.

Aún se desconoce la identidad del presunto agente infeccioso. Se ha sospechado que se trata de la rubéola, dado que los pacientes con esclerosis múltiple tienen títulos de anticuerpos más elevados que la población general frente a este virus, pero hasta ahora no se ha encontrado un agente infeccioso culpable.

La evidencia de una respuesta autoinmunitaria se basa no sólo en la identificación de bandas oligoclonales y de una elevación de las IgG en el líquido cefalorraquídeo, sino también en la detección de alteraciones en la población de linfocitos T. Las cifras absolutas y relativas de linfocitos T supresores caen justo antes de una exacerbación. Además, el número de linfocitos T colaboradores parece aumentar durante las exacerbaciones.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Entre otras enfermedades que afectan al sistema nervioso central y son capaces de provocar un curso clínico de recaídas y remisiones se incluyen el síndrome de Behçet, la poliarteritis nudosa y el lupus eritematoso sistémico. Todas estas afecciones, sin embargo, más que limitarse al sistema nervioso son de naturaleza sistémica y producen síntomas relacionados con otros sistemas orgánicos, como la piel, las articulaciones, los riñones o el aparato digestivo. La demencia multiinfarto o el estado lagunar podrían entrar en el diagnóstico diferencial, pero en estos casos la RM permite definir el diagnóstico de manera inmediata.

Si el paciente es observado durante el primer episodio de la enfermedad, quizá no sea posible realizar un diagnóstico diferencial fiable entre la esclerosis múltiple y la encefalomiелitis aguda diseminada. Sin embargo, la RM puede aportar pistas. La encefalomiелitis aguda diseminada es un fenómeno monofásico y por consiguiente todas las placas observadas en las imágenes ponderadas en T2 deberían también someterse a contraste con gadolinio. Por el contrario, al menos en algunos casos de esclerosis múltiple el primer episodio de desmielinización puede no haber sido detectado en la clínica, de modo que en tales casos la única evidencia de dicho episodio sería la existencia de una placa antigua, «consumida», que no muestra contraste. Por consiguiente, en estas situaciones se deberían encontrar en las imágenes ponderadas en T1 con contraste con gadolinio áreas de intensidad de señal reducida sin contraste, como cabría esperar en una placa inactiva. Por supuesto, esta ayuda diagnóstica estaría ausente en los casos de esclerosis múltiple sin episodios previos de desmielinización, y en supuestos de este tipo puede que sea necesaria una espera vigilante para llegar a un diagnóstico.

En cuanto al diagnóstico diferencial del trastorno de conversión, se analiza en el capítulo correspondiente a dicho trastorno. Aunque a menudo se incluye al síndrome de Briquet, o trastorno por somatización, en el diagnóstico diferencial de la esclerosis múltiple, el hecho de que en este síndrome los síntomas puedan afectar a diferentes sistemas orgánicos lo distingue de la esclerosis múltiple, limitada a un solo sistema orgánico, el nervioso central.

El hallazgo de bandas oligoclonales, de un nivel de IgG elevado o de proteína básica de mielina no es específico de la esclerosis múltiple, ya que también puede observarse en otras enfermedades, como la neurosífilis, la demencia de Lyme, el síndrome de Behçet y la sarcoidosis.

TRATAMIENTO

Los ataques agudos pueden tratarse con corticoides y, aunque existe controversia en relación a cuál es el mejor régimen, muchos autores recomiendan administrar altas dosis de metilprednisolona i.v. (p. ej., 250 mg i.v. cada 6 h) durante tres días, y a continuación prednisona oral, 60 mg al día durante cinco días, disminuyendo gradualmente la dosis en intervalos de 10 mg a lo largo de los 10 días siguientes. Dicho tratamiento puede inducir una manía transitoria y en caso de que existan antecedentes de este trastorno durante episodios previos tratados con esteroides, puede administrarse litio de manera preventiva. Entre los tratamientos capaces de reducir la frecuencia de las recaídas se incluyen el interferón beta-1a (como preparación subcutánea, administrada tres veces al día, o intramuscular, una vez a la semana), el interferón beta-1b, o el glatiramer (antes denominado copolímero). Estos fármacos proporcionan un beneficio modesto y, en el caso de los interferones, pueden aparecer anticuerpos neutralizantes. Hay que destacar que el interferón beta-1b puede ser más eficaz que las inyecciones semanales de interferón beta-1a y que, de todos los interferones, el beta-1b es el único que ha demostrado ser eficaz en pacientes con un curso clínico progresivo secundario. Por desgracia, parece que el interferón beta-1b es también el que tiene más probabilidades de inducir anticuerpos neutralizantes.

Pueden ser de ayuda los inmunosupresores, como la mitoxantrola, la azatioprina y la ciclofosfamida; sin embargo, a menudo su toxicidad supera a sus beneficios.

La depresión puede tratarse con antidepresivos, como los ISRS. La euforia si es leve raras veces precisa tratamiento; sin embargo, si aparece una manía, puede usarse un eutimizante como el litio, el divalproex o la carbamazepina y, en este sentido, dada la eficacia de la carbamazepina frente al dolor neuropático, puede que sea preferible ésta. El tratamiento global de la demencia, de la psicosis secundaria y de la parálisis pseudobulbar es el descrito en los capítulos correspon-

dientes. Si la fatiga es problemática, puede ser de ayuda la administración de amantadina, en dosis de 100 mg dos veces al día; también puede ser útil la pemolina, pero no resulta tan eficaz como la amantadina y dada su potencial hepatotoxicidad es un fármaco que ha caído en desgracia. Puede usarse baclofén contra la espasticidad y un estudio reciente sugiere que la gabapentina también resulta útil en este sentido.

BIBLIOGRAFÍA

- Barnes D, Hughes RA, Morris RW, et al. Randomized trial of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis. *Lancet* 1997;349:902-906.
- Berg D, Supprian T, Thomas J, et al. Lesion pattern in patients with multiple sclerosis and depression. *Multiple Sclerosis* 2000;6:156-162.
- Bergin JD. Rapidly progressing dementia in disseminated sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1957;20:285-292.
- Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic-resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 2001;49:290-297.
- Cottrell SS, Wilson SAK. The affective symptomatology of disseminated sclerosis. *Journal of Neurology and Psychopathology* 1926;7:1-30.
- Cutter NC, Scott DD, Johnson JC, et al. Gabapentin effect on spasticity in multiple sclerosis: a placebo-controlled, randomized trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2000;81:164-169.
- Durelli L, Verdun E, Barbero P, et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomized multicenter study (INCOMIN). *Lancet* 2002;359:1453-1460.
- European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomized trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1491-1497.
- Falk WE, Mahnke MW, Poskanzer DC. Lithium prophylaxis of corticotropin-induced psychosis. *The Journal of the American Medical Association* 1979;241:1011-1012.
- Feinstein A, Feinstein K, Gray T, et al. Prevalence and neurobehavioral correlates of pathological laughing and crying in multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 1997;54:1116-1121.
- Fontaine B, Seilhean D, Tourbah A, et al. Dementia in two histologically confirmed cases of multiple sclerosis: one case with isolated dementia and one case associated with psychiatric symptoms. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1994;57:353-359.
- Franklin GM, Nelson LM, Filley CM, et al. Cognitive loss in multiple sclerosis: case reports and review of the literature. *Archives of Neurology* 1989;46:162-167.
- Hulter BM, Lundberg PO. Sexual function in women with advanced multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1995;59:83-86.
- Krupp LB, Coyle PJ, Doscher C, et al. Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. *Neurology* 1995;45:1956-1961.
- Pine DS, Douglas CJ, Charles E, et al. Patients with multiple sclerosis presenting to psychiatric hospitals. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1995;56:297-306.
- PRISMS Study Group. Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1498-1504.
- Rabins PV, Brooks BR, O'Donnell P, et al. Structural brain correlates of emotional disorder in multiple sclerosis. *Brain* 1986;109:585-597.
- Tsolaki M, Drevelegas A, Karachristianou S, et al. Correlation of dementia, neuropsychological and MRI findings in multiple sclerosis. *Dementia* 1994;5:48-52.
- Whitlock FA, Siskind MM. Depression as a major symptom of multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1980; 43:861-865.
- Zorzon M, de Masi R, Nasuelli D, et al. Depression and anxiety in multiple sclerosis. A clinical and MRI study in 95 subjects. *Journal of Neurology* 2001;248:416-421.



FIG. 208-1. Eritema en «alas de mariposa» del lupus. (De Stein JH, ed. *Internal medicine*, St. Louis, 1994, Mosby.)

hemibalismo y, más especialmente, corea. También pueden aparecer una neuritis óptica y una mielitis transversal. Muchos casos de lupus cerebral también están acompañados de una polineuropatía periférica o de una mononeuritis múltiple.

La RM puede ser normal, a pesar de la afección clínica obvia del sistema nervioso central, y parece que es así con mayor frecuencia cuando las manifestaciones clínicas, como la psicosis, la depresión, el delirium, las crisis de gran mal o la demencia se deben a una agresión difusa de los anticuerpos antineuronales sobre las neuronas. En otros casos, en especial en aquellos con signos focales, la RM puede revelar áreas relativamente pequeñas de incremento de intensidad de la señal en imágenes ponderadas en T2, que corresponden a una enfermedad de pequeños vasos; en el caso de enfermedad de grandes vasos, es posible que existan áreas extensas de incremento de intensidad de la señal en el área de distribución de los vasos cerebrales de mayor calibre.

El líquido cefalorraquídeo puede ser normal o mostrar hiperproteinorraquia o, con menor frecuencia, una leve pleocitosis linfocítica. En los casos caracterizados por una agresión directa de los anticuerpos antineuronales sobre las neuronas, el índice de IgG se encuentra elevado y pueden identificarse bandas oligoclonales, así como anticuerpos antineuronales.

Los ANA séricos son positivos en más del 95% de los casos y el VDRL sérico puede ser falso positivo. Puesto que el análisis de ANA carece de especificidad, los resultados positivos deben confirmarse mediante una prueba más específica, como la de anticuerpos anti-ADN de doble cadena o anti-Sm. En los casos caracterizados por psicosis, depresión, delirium, crisis de gran mal o demencia, los niveles séricos de anticuerpos antirribosómicos P se encuentran con frecuencia elevados. En los pacientes cuya afección se caracteriza por enfermedad de pequeños o de grandes vasos, los niveles séricos de anticuerpos antifosfolípidos suelen estar elevados y es probable que dichos pacientes, desde un punto de vista clínico, también presenten livedo reticularis.

CURSO CLÍNICO

Aunque el lupus tiende a ser una enfermedad crónica, en general los síntomas aumentan y disminuyen con el tiempo, con remisiones parciales y a veces completas, aunque transitorias. Puede sobrevenir la muerte, a menudo a causa de una insuficiencia renal o de alguna infección intercurrente.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la psicosis secundaria, la depresión, la manía, el delirium o la demencia son las descritas en los capítulos correspondientes a estos trastornos.

ETIOLOGÍA

El lupus eritematoso sistémico es un trastorno autoinmunitario que afecta a individuos genéticamente sensibles y se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos contra varios tejidos, que producen lesiones de forma directa o a través de la activación del sistema del complemento.

El sistema nervioso central puede verse afectado a través de diferentes mecanismos. Las neuronas pueden sufrir un ataque directo por parte de los anticuerpos antineuronales, mecanismo en el que parecen basarse la mayoría de los casos de psicosis, depresión, delirium y demencia. Los vasos de pequeño calibre también pueden ser el objetivo de los anticuerpos, lo que provoca una vasculitis con pequeños infartos; asimismo pueden producirse infartos en el área de distribución de los grandes vasos, de modo que los grandes vasos cerebrales sufren oclusión debido al proceso vasculítico, a la formación de trombos, a una aterosclerosis precoz o a émbolos procedentes de una endocarditis de Libman-Sacks. Estos infartos, debidos a enfermedad de pequeños o grandes vasos, parecen estar en la base de los hallazgos focales observados en el lupus, por ejemplo la hemiplejía, y también pueden, si son suficientemente numerosos, provocar una demencia multiinfarto.

Hay que destacar que además de estos efectos «directos» del lupus sobre el cerebro también puede haber otros factores en juego, como las infecciones bacterianas, fúngicas o tuberculosas, los efectos colaterales de los esteroides y la hipertensión maligna.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La poliarteritis nudosa, la sarcoidosis y, en los pacientes más mayores, la arteritis craneal pueden imitar en cierto modo al lupus cerebral, por lo que es una buena práctica determinar la presencia de ANA en pacientes con sintomatología neuropsiquiátrica en el contexto de un trastorno sistémico caracterizado por síntomas constitucionales, artralgia o exantema.

Tanto la procainamida como la hidralazina y con menor frecuencia, la alfametildopa pueden inducir un síndrome parecido al lupus. Otros fármacos, entre ellos la clorpromazina, la carbamazepina, la fenitoína y la primidona han sido implicados en ocasiones en la aparición del trastorno. Los síntomas cerebrales son infrecuentes en el lupus inducido por fármacos. En los casos dudosos, los perfiles de anticuerpos pueden ayudar a distinguir el lupus inducido por fármacos del que se produce de forma natural. Aunque todos los pacientes con lupus inducido por fármacos presentan anticuerpos ANA, pocos tienen anticuerpos anti-ADN de doble cadena o frente al antígeno Sm. Por el contrario, es típico que los pacientes con lupus inducido por fármacos sí posean anticuerpos antihistonas, que aparecen con menor frecuencia en los enfermos con lupus natural. A pesar de la rara asociación de la clorpromazina, la carbamazepina y la fenitoína con dicho lupus inducido por fármacos, estos medicamentos no están contraindicados en el lupus natural.

En el diagnóstico diferencial de los cambios afectivos es fundamental incluir el propio tratamiento con esteroides. Además, los pacientes inmunosuprimidos por los esteroides, la azatioprina o la ciclofosfamida presentan riesgo de infecciones oportunistas del SNC.

TRATAMIENTO

En el lupus cerebral se considera en general que está indicado un tratamiento agresivo. Puede administrarse prednisona oral en dosis de unos 60 mg al día, que después se van reduciendo hasta su interrupción o hasta la mínima dosis capaz de controlar los síntomas; en los casos graves puede ser adecuado comenzar el tratamiento con metilprednisolona i.v., en dosis de 250 mg cada 6 horas durante días, para controlar rápidamente los síntomas, tras lo cual puede cambiarse este fármaco por prednisona oral. Quizá se precise también tratamiento concomitante con un inmunosupresor, como ciclofosfamida o azatioprina.

El tratamiento sintomático de la psicosis secundaria, la depresión o la manía, o del delirium o la demencia, se analiza en los capítulos correspondientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Asherson RA, Mercey D, Phillips G, et al. Recurrent stroke and multi-infarct dementia in systemic lupus erythematosus: association with antiphospholipid antibodies. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1987;46:605-611.
- Bennett R, Hughes CRV, Bywaters EGL. Neuropsychiatric problems in systemic lupus erythematosus. *British Medical Journal* 1972;4:342-345.
- Bluestein HG, Williams GW, Steiberg AD. Cerebrospinal fluid antibodies to neuronal cells: association with neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *The American Journal of Medicine* 1981;70:240-246.
- Dennis MS, Byrne EJ, Bendall P. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus in elderly people: a case series. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1992;55:1157-1161.
- Feinglass EJ, Arnett FC, Dorsch CA. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: diagnosis, clinical spectrum, and relationship to other features of the disease. *Medicine* 1976;55:323-329.
- Isshi K, Hirohata S. Differential roles of the anti-ribosomal P antibody and antineuronal antibody in the pathogenesis of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 1998;41:1819-1827.
- Johnson RT, Richardson EP. The neurological manifestations of systemic lupus erythematosus. *Medicine* 1968;47:337-369.
- Mitsias P, Levine SR. Large cerebral vessel occlusive disease in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 1994;44:385-393.
- O'Connor JF, Musher DM. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Archives of Neurology* 1966;14:157-164.
- Sailer M, Burchert W, Ehrenheim C, et al. Positron emission tomography and magnetic resonance imaging for cerebral involvement in patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of Neurology* 1997; 244:186-193.
- Schneebaum AB, Singleton JD, West SG, et al. Association of psychiatric manifestations with antibodies to ribosomal P proteins in systemic lupus erythematosus. *The American Journal of Medicine* 1991;90:54-62.
- West SG, Emien W, Wener MH, et al. Neuropsychiatric lupus erythematosus: a 10-year prospective study on the value of diagnostic tests. *The American Journal of Medicine* 1995;99:153-163.
- Wong KL, Woo EK, Yu YL, et al. Neurological manifestations of systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Quarterly Journal of Medicine* 1991;81:857-870.

ETIOLOGÍA

Aunque la tiroiditis de Hashimoto y la encefalopatía de Hashimoto están relacionadas, la conexión entre ellas, como se mencionó antes, no está clara. Si bien los anticuerpos antitiroideos están presentes en ambos trastornos y probablemente son responsables de la lesión tiroidea en la tiroiditis de Hashimoto, parece que otros anticuerpos, aún desconocidos, están en la base de la agresión autoinmunitaria al cerebro en la encefalopatía de Hashimoto.

La anatomía patológica de esta última se caracteriza por vasculitis y una leucoencefalopatía generalizada.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La encefalopatía de Hashimoto debe distinguirse de otros trastornos capaces de causar mioclonía. Si dicha encefalopatía comienza con delirium habrá que considerar la posibilidad de que exista hiponatremia, hipomagnesemia o una encefalopatía hepática o urémica; si empieza con demencia, se ha de descartar la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; y si se inicia con psicosis, debe descartarse una intoxicación con fenciclina o fármacos dopaminérgicos.

TRATAMIENTO

La prednisona en general es muy eficaz; en los casos resistentes pueden ser necesarios inmunosupresores como la azatioprina.

El tratamiento sintomático del delirium, la demencia y la psicosis secundaria se analiza en los capítulos correspondientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Bohnen NI, Parnell KJ, Harper CM. Reversible MRI findings in a patient with Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 1997;49:246-247.
- Henchey R, Cibula J, Helveston W, et al. Electroencephalographic findings in Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 1995;45:977-981.
- Kothbauer-Margreiter I, Sturzenegger M, et al. Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: diagnosis and treatment. *Journal of Neurology* 1996;243:585-593.
- Shaw PJ, Walls TJ, Newman PK, et al. Hashimoto's encephalopathy: a steroid-responsive disorder associated with high anti-thyroid antibody titers—report of 5 cases. *Neurology* 1991;41:228-233.
- Taurin G, Golfier V, Pinel JF, et al. Choreic syndrome due to Hashimoto's encephalopathy. *Movement Disorders* 2002;17:1091-1092.

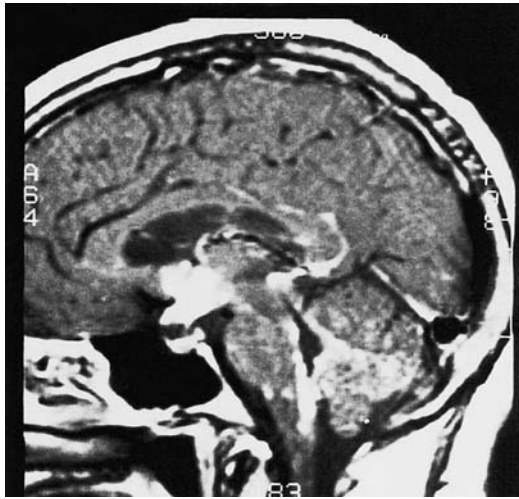


FIG. 210-1. Lesiones realizadas en el hipotálamo y la hipófisis de un paciente con sarcoidosis. (De Vinken PJ, Bruyn GW. *Handbook of clinical neurology*, vol. 71 (revisión 27), Nueva York, 1998, Elsevier.)

en el resto existe un patrón de recidivas y remisiones o una progresión crónica. Los casos de inicio agudo suelen tener el pronóstico más favorable.

COMPLICACIONES

Las complicaciones del cambio de personalidad, de la amnesia, la demencia, el delirium y la psicosis son las descritas en los capítulos correspondientes a estos trastornos.

ETIOLOGÍA

En la neurosarcoidosis se detectan múltiples granulomas en el cerebro y las leptomeninges. Respecto al compromiso cerebral, aunque los granulomas pueden aparecer en cualquier localización del cerebro, existe una predilección por el hipotálamo. La afección leptomeníngea, aunque se puede presentar en la convexidad, es más frecuente en la base del cerebro, donde los pares craneales pueden verse atrapados.

Los granulomas casi siempre son no caseificantes y típicamente contienen linfocitos y células gigantes. Los propios granulomas proceden de una intensificación de la respuesta de los linfocitos T colaboradores contra los tejidos afectados; a su vez, son atraídos monocitos y macrófagos, formándose el granuloma. Sin embargo la causa exacta de la respuesta intensificada de los linfocitos T se desconoce.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de neurosarcoidosis a menudo se sospecha ante la evidencia de un compromiso del sistema nervioso central o periférico en el contexto clínico de una enfermedad pulmonar típica. Tal indi-

cio, sin embargo, no siempre se presenta al principio y en estos casos el diagnóstico precisará un índice de sospecha mayor; no obstante, con el tiempo casi todos los casos de neurosarcoidosis muestran los típicos cambios pulmonares, lo que sugiere un diagnóstico correcto.

Otros trastornos que pueden entrar en el diagnóstico diferencial son la tuberculosis, la sífilis meningovascular y la esclerosis múltiple.

Muy raras veces, la demencia o el delirium en un paciente con sarcoidosis, más que indicar la presencia de granulomas en el sistema nervioso central, pueden ser secundarios a una insuficiencia hepática o renal.

TRATAMIENTO

El tratamiento con prednisona a menudo conduce a una reducción del tamaño de los granulomas y a una mejoría clínica; sin embargo, no altera el curso clínico natural de la enfermedad y debe reservarse hasta que los síntomas se vuelvan problemático. En caso de que los esteroides sean ineficaces o no se toleren, puede ser de ayuda el metotrexato. La diabetes insípida puede precisar tratamiento con desmopresina, mientras que la insuficiencia de la hipófisis anterior puede requerir un tratamiento hormonal sustitutorio. Si existe hidrocefalia es posible que se necesite una derivación y es raro que las masas solitarias tengan que ser extirpadas. Las convulsiones en general pueden ser controladas con fenitoína o carbamazepina. El tratamiento general de la demencia es el descrito en el capítulo correspondiente a dicho trastorno.

BIBLIOGRAFÍA

- Chapelon C, Ziza JM, Pietter JC, et al. Neurosarcoidosis: signs, course and treatment in 35 confirmed cases. *Medicine* 1990;69:261-276.
- Cordingley G, Navarro C, Brust JCM, et al. Sarcoidosis presenting as senile dementia. *Neurology* 1981;31:1148-1151.
- Douglas AC, Maloney AFJ. Sarcoidosis of the central nervous system. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1973;36:1024-1033.
- Jefferson M. Sarcoidosis of the nervous system. *Brain* 1957;80:540-556.
- Luke RA, Stern BJ, Krumholz A, et al. Neurosarcoidosis: the long-term clinical course. *Neurology* 1987;37:461-463.
- Oksanen V. Neurosarcoidosis: clinical presentations and course in 50 patients. *Acta Neurologica Scandinavica* 1986;73:283-290.
- Pentland B, Mitchell JD, Cull RE, et al. Central nervous system sarcoidosis. *Quarterly Journal of Medicine* 1985;56:457-465.
- Sabaawi M, Gutierrez-Nunez J, Fragala MR. Neurosarcoidosis presenting as schizophreniform disorder. *International Journal of Psychiatry in Medicine* 1992;22:269-274.
- Scott TF. Neurosarcoidosis: progress and clinical aspects. *Neurology* 1993;43:8-12.
- Sharma OP. Neurosarcoidosis: a personal perspective based on the study of 37 patients. *Chest* 1997;112:220-228.
- Stern BJ, Krumholz A, Johns C, et al. Sarcoidosis and its neurological manifestations. *Archives of Neurology* 1985;42:909-917.
- Stuart CA, Neelon FA, Lebovitz HE. Hypothalamic insufficiency: the cause of hypopituitarism in sarcoidosis. *Annals of Internal Medicine* 1978;88:589-594.

211 **Encefalopatía postanóxica**

La interrupción global del suministro de oxígeno al cerebro, ya se deba a una oxigenación deficiente o a una reducción drástica del flujo sanguíneo, si se prolonga durante 5 o más minutos provoca un estado de coma que a menudo deja a los pacientes que sobreviven con un grado variable de lesiones residuales permanentes.

Dicha anoxia global puede ser resultado de una de estas circunstancias: ahogamiento, estrangulación, parada o depresión respiratoria grave, parada cardíaca, fibrilación ventricular, shock o intoxicación por monóxido de carbono.

INICIO

Entre los pacientes que sobreviven y despiertan del coma, algunos pueden quedar en un estado vegetativo permanente, otros presentar una demencia crónica y otros experimentar con el tiempo una recuperación más o menos completa.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La demencia de la encefalopatía postanóxica es de gravedad variable y puede estar acompañada o no de ideas delirantes, alucinaciones o agitación; en ocasiones, más que demencia puede observarse amnesia con componentes tanto anterógrados como retrógrados. Pueden aparecer signos focales, como ceguera cortical, agnosia visual, apraxia o afasia, así como convulsiones y movimientos anómalos. Típicamente, en caso de que existan estos movimientos se produce un período de latencia entre la recuperación de la conciencia y el inicio de éstos, que puede durar semanas, meses o en casos excepcionales años. Es posible que aparezca parkinsonismo, a menudo acompañado de distonía; también puede haber distonía por sí sola, que suele ser generalizada. Asimismo puede observarse mioclonía de acción.

Tanto la RM como la TC pueden mostrar dilatación ventricular, necrosis cortical laminar (como ilustra la fig. 211-1) y, en los casos con parkinsonismo o distonía, lesiones en los ganglios basales.

CURSO CLÍNICO

Puede observarse cierta mejoría en la demencia en los primeros meses, después de los cuales el curso clínico es estático. Respecto al parkinsonismo y la distonía, es posible que se produzca un avance gradual durante muchos años.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la demencia se describen en el capítulo sobre este trastorno. En una minoría de los casos los pacientes tras un período de estabilidad pueden desarrollar una leucoencefalopatía tardía postanóxica, como se describe en el capítulo correspondiente.

ETIOLOGÍA

La sustancia gris es más susceptible a la lesión anóxica que la sustancia blanca y en ella las cortezas occipital y parietal son más susceptibles que la frontal o la temporal. En el córtex puede observarse el clásico patrón de necrosis cortical laminar o evidencias de lesiones multifocales dispersas. Dentro del lóbulo temporal el hipocampo también puede sufrir una necrosis significativa. Otros elementos de la sustancia gris a menudo lesionados son los ganglios basales, el córtex cerebeloso y el tálamo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La encefalopatía postanóxica retrasada se distingue por el período latente entre la recuperación del coma y el inicio de los síntomas.

TRATAMIENTO

Puesto que no existe un tratamiento específico para la propia demencia, el tratamiento es sintomático, como se describe en el capítulo sobre la demencia. Respecto a la agitación, los estudios ciegos simples y de casos abiertos sugieren que la risperidona es beneficiosa (en dosis de 1 mg o menos), al igual que la amitriptilina y la levodopa/carbidopa. La levodopa y los fármacos dopaminérgicos de acción directa se han usado con éxito de manera anecdótica en el alivio del par-



FIG. 211-1. Necrosis cortical laminar detectada mediante TC. (De Osborn AG. *Diagnostic neuroradiology*, St. Louis, 1994, Mosby.)

kinsonismo y la distonía. La mioclonía de acción se ha tratado de forma tradicional con clonazepam, a menudo con dosis relativamente altas, de 6 mg al día o más; los informes de casos también indican la eficacia del ácido valproico y del levetiracetam.

BIBLIOGRAFÍA

- Bhatt MH, Obeso JA, Marsden CD. Time course of postanoxic akinetic-rigid and dystonic syndromes. *Neurology* 1993;43:314-317.
- Chadwick D, Jenner P, Harris R, et al. Manipulation of brain serotonin in the treatment of myoclonus. *Lancet* 1975;2:434-435.
- Debette S, Kozlowski O, Steinling M, et al. Levodopa and bromocriptine in hypoxic brain injury. *Journal of Neurology* 2002;249:1678-1682.
- Krauss GL, Bergin A, Kramer RE, et al. Suppression of post-hypoxic and post-encephalitic myoclonus with levetiracetam. *Neurology* 2001;56:411-412.
- Kuoppamaki M, Bhatia KP, Quinn N. Progressive delayed-onset dystonia after cerebral anoxic insult in adults. *Movement Disorders* 2002;17:1345-1349.
- Rollinson RD, Gilligan BS. Postanoxic action myoclonus (Lance-Adams syndrome) responding to valproate. *Archives of Neurology* 1979;36:44-45.
- Silver BV, Collins L, Zidek KA. Risperidone treatment of motor restlessness following anoxic brain injury. *Brain Injury* 2003;17:237-244.
- Szlabowicz JW, Stewart JT. Amitriptyline treatment of agitation associated with anoxic encephalopathy. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 1990;71:612-613.

ca de una hora, y con oxígeno hiperbárico al 100%, a media hora o menos. En pacientes con síntomas muy leves y niveles de carboxihemoglobina bajos, puede ser suficiente el oxígeno al 100% a una atmósfera de presión; sin embargo, si existe delirium o síntomas más graves se debe comenzar el tratamiento hiperbárico tan pronto como sea posible: estudios recientes han evidenciado que la institución precoz del mismo reduce drásticamente el riesgo de complicaciones como el parkinsonismo. En cualquier caso, está indicado el reposo en cama hasta que la recuperación sea completa.

BIBLIOGRAFÍA

Davou P, Rondot P, Marion MH, et al. Severe chorea after acute carbon monoxide poisoning. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1986;49:206-208.

Finck PA. Exposure to carbon monoxide: review of the literature and 567 autopsies. *Military Medicine* 1966;131:1513-1519.

Lee MS, Marsden CD. Neurological sequelae following carbon monoxide poisoning: clinical course and outcome according to the clinical types and brain computed tomography scan findings. *Movement Disorders* 1994;9:550-558.

Lugaresi A, Montagna P, Merreale A, et al. "Psychic akinesia" following carbon monoxide poisoning. *European Neurology* 1990;30:167-169.

Pulst SM, Walshe TM, Romero JA. Carbon monoxide poisoning with features of Gilles de la Tourette's syndrome. *Archives of Neurology* 1983;40:443-444.

Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, et al. Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *The New England Journal of Medicine* 2002;347:1057-1067.

administrarse metilprednisolona y a continuación prednisona, al igual que en el protocolo recomendado en la esclerosis múltiple. El tratamiento general del delirium es el descrito en el capítulo correspondiente a este trastorno; no está claro cuál es el tratamiento óptimo de los trastornos del movimiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Choi IS. Delayed neurologic sequelae in carbon monoxide intoxication. *Archives of Neurology* 1983;40:433-435.
- Choi IS. Parkinsonism after carbon monoxide poisoning. *European Neurology* 2002;48:30-33.
- Dooling EC, Richardson EP. Delayed encephalopathy after strangling. *Archives of Neurology* 1976;33:196-199.
- Inagaki T, Ishino H, Seno H, et al. A long-term follow-up study of serial magnetic resonance images in patients with delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 1997;51:421-423.
- Kobayashi K, Isaki K, Fukutani Y, et al. CT findings of the interval form of carbon monoxide poisoning compared with neuropathological findings. *European Neurology* 1984;23:34-43.
- Min SK. A brain syndrome associated with delayed neuropsychiatric sequelae following acute carbon monoxide intoxication. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1986;73:80-86.
- Norris CR, Trench JM, Hook R. Delayed carbon monoxide encephalopathy: clinical and research implications. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1982;43:294-295.
- Plum F, Posner JB, Hain RF. Delayed neurological deterioration after anoxia. *Archives of Internal Medicine* 1962;110:56-63.

contusiones y áreas de pequeñas hemorragias petequiales; crónicamente se aprecia un cierto grado de atrofia cortical asociada a grados variables de cicatrización glial y leucomalacia.

CURSO CLÍNICO

En la mayoría de los casos se observa un cierto grado de mejoría gradual. Aunque es más acusada durante los primeros seis meses, esta mejoría puede continuar durante incluso un año y medio o a veces más tiempo. Al final, sin embargo, el cuadro clínico se estabiliza y permanece así el resto de la vida del paciente.

COMPLICACIONES

Las complicaciones son las descritas en los capítulos sobre la demencia, el cambio de personalidad y la depresión o la manía secundarias.

ETIOLOGÍA

Es típico que las fuerzas de cizallamiento producidas por la aceleración o la deceleración provoquen lesiones axonales y hemorragias petequiales en el cuerpo caloso y en los cuadrantes dorso-laterales del mesencéfalo. A nivel de la unión entre las sustancias blanca y gris se produce por lo general una lesión axonal más extensa. Es característico que aparezcan hematomas secundarios a la ruptura de arteriolas a nivel de la sustancia blanca en los lóbulos frontal o temporal, aunque también pueden observarse en las estructuras grises profundas. Las contusiones y laceraciones se suelen localizar bajo la superficie de los lóbulos frontal y temporal.

De forma crónica se observan atrofia cortical y dilatación ventricular. Existen cicatrices microgliales difusas en los sitios de lesión axonal, además de restos de los hematomas, laceraciones o contusiones que se hayan producido.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como se ha comentado antes, el paciente con traumatismo craneoencefálico en general experimenta una mejoría gradual. Por consiguiente, cualquier empeoramiento del cuadro clínico sugiere la presencia de un trastorno concomitante, como un hematoma subdural, hidrocefalia (que puede deberse a una ruptura y cicatrización del acueducto o, si se ha producido una hemorragia subaracnoidea, a un problema de drenaje del líquido cefalorraquídeo hacia los villi aracnoideos), infartos isquémicos secundarios a trombosis postraumática de las arterias cerebrales media o posterior (lo cual es raro), neumocefalia traumática (si se produce una fractura en la

base) o, en casos de fractura complicada, un absceso intracraneal. Otra causa de deterioro «diferido» podría ser un hematoma intracerebral, que aunque es secundario a un daño arteriolar en el momento de la lesión, puede retrasar su aparición hasta una semana y media.

El síndrome posconmoción se distingue por la ausencia de un deterioro significativo de la memoria o de la concentración. Sin embargo, algunos autores especulan que, igual que la lesión axonal difusa muestra un rango de gravedad, lo mismo sucedería con su expresión clínica, que variaría entre la muerte, la demencia y un trastorno clínico mínimo, y éste bien podría ser el síndrome posconmoción.

La demencia pugilística se distingue fácilmente por su curso clínico. Los pacientes con demencia traumática mejoran con el tiempo, mientras que los que padecen demencia pugilística muestran un curso clínico de deterioro progresivo.

TRATAMIENTO

El tratamiento general del cambio de personalidad se trata en el capítulo correspondiente; en los casos caracterizados por brotes de violencia, puede ser útil la administración de propranolol, a dosis altas de 240 a 600 mg diarios.

El tratamiento general de la demencia se describe en el capítulo correspondiente a este trastorno; además, la amantadina, a dosis de 100 mg dos veces al día, puede mejorar la función cognitiva.

BIBLIOGRAFÍA

- Adams JH, Graham DI, Murray LS, et al. Diffuse axonal injury due to nonmissile head injury in humans: an analysis of 45 cases. *Annals of Neurology* 1982;12:557-563.
- Blumbers PC, Jones NR, North JB. Diffuse axonal injury in head trauma. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1989;52:838-841.
- Meythaler JM, Brunner RC, Johnson A, et al. Amantadine to improve neurorecovery in traumatic brain injury-associated diffuse axonal injury: a pilot double-blind randomized trial. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation* 2002;17:300-313.
- Oppenheimer DR. Microscopic lesions in the brain following head injury. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1968;31:229-236.
- Parizel PM, Ozsarlak Van Goethem JW, van den Hauwe L, et al. Imaging findings in diffuse axonal injury after closed head trauma. *European Radiology* 1998;8:960-965.
- Strich SJ. Diffuse degeneration of the cerebral white matter in severe dementia following head injury. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1956;19:163-185.

INICIO

Aunque el síndrome posconmoción puede tener lugar a cualquier edad, definitivamente es menos frecuente en la infancia. El propio síndrome suele aparecer en el curso de 24 horas tras la propia conmoción.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La cefalea suele ser grave, de carácter continuo o paroxístico. Es posible que con los ruidos intensos, la tos, los estornudos o el estrés se exacerbe, y puede describirse como difusa o pulsátil.

Los problemas de concentración y memoria pueden ser los que más preocupen al paciente. A veces éste se queja de que ya no es capaz de finalizar tareas que antes de la conmoción no le suponían ningún problema. La fatiga puede ser continua o evidenciarse sólo cuando el paciente intenta hacer ejercicio.

Pueden existir mareos o vértigo, y este último puede exacerbarse o precipitarse con los cambios posturales o los movimientos repentinos.

La irritabilidad es un síntoma destacado y es posible que el paciente tenga muchas dificultades para controlar su temperamento. Puede producirse depresión y con menor frecuencia ansiedad, y además algunos pacientes sufren insomnio grave.

Otros síntomas que aparecen en ocasiones son la fotofobia, la hiperacusia y la hiperhidrosis, a veces grave.

Muchos pacientes afirman que el alcohol, incluso en pequeñas cantidades, exacerba sus síntomas.

CURSO CLÍNICO

Los síntomas mejoran gradualmente y la recuperación completa se produce en general en cuestión de meses. En algunos casos tiene lugar la remisión en cuestión de semanas, mientras que en otros la mejoría gradual puede continuar incluso durante 3 años. Los síntomas que persisten más de 3 años suelen estabilizarse y hacerse crónicos.

COMPLICACIONES

La mayoría de los pacientes experimentan al menos cierta dificultad para acabar sus tareas, por lo que no son infrecuentes los roces con los familiares o compañeros de trabajo.

ETIOLOGÍA

Se desconoce la anatomopatología del síndrome posconmoción. Sin embargo, algunos autores sospechan que una leve lesión axonal di-

fusa, inducida por fuerzas de cizallamiento y torsión durante el traumatismo craneoencefálico, puede provocar los síntomas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La demencia observada tras un traumatismo craneoencefálico se distingue por la presencia de déficit cognitivos acusados.

Otras secuelas de los traumatismos craneoencefálicos pueden producir síntomas semejantes a los observados en el síndrome posconmoción. Se trata de los hematomas subdurales, las contusiones o laceraciones y la hidrocefalia.

El trastorno de estrés postraumático se caracteriza porque el paciente revive involuntariamente la experiencia traumática en sueños, pensamientos, etc.

Algunos pacientes pueden fingir la enfermedad tras una conmoción, en especial cuando existen causas judiciales. En muchos casos sólo la observación prolongada tras la resolución del juicio resuelve la cuestión diagnóstica.

Pueden aparecer síntomas disociativos tras un traumatismo craneoencefálico; la estrategia diagnóstica en este caso se describe en el capítulo que trata sobre el trastorno de conversión.

TRATAMIENTO

Es fundamental tranquilizar al paciente, que debe estar bien informado de su buen pronóstico. También hay que animarle a reanudar sus tareas normales de manera progresiva, conforme sus síntomas vayan remitiendo. Para la cefalea están indicados los analgésicos no opiáceos, mientras que los antihistamínicos pueden aliviar en parte el mareo. Los antidepresivos pueden ayudar a reducir la irritabilidad, la depresión y el insomnio. Debe prohibirse el consumo de alcohol hasta que la recuperación sea completa.

BIBLIOGRAFÍA

- Bohnen N, Twijnstra A, Wijnen G, et al. Tolerance for light and sound of patients with persistent post-concussional symptoms 6 months after mild head injury. *Journal of Neurology* 1991;238:443-446.
- Chen SH, Kareken DA, Fastenau PS, et al. A study of persistent post-concussion symptoms in mild head trauma using positron emission tomography. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2003;74:326-332.
- Symonds C. Concussion and its sequelae. *Lancet* 1962;1:1-5.
- Watson MR, Fenton GW, McClelland RJ, et al. The post-concussional state: neurophysiological aspects. *The British Journal of Psychiatry* 1995;167:514-521.

70 años, sin embargo, se eleva a más del 0,007%. En conjunto, los hematomas subdurales son más probables en varones que en mujeres.

INICIO

Los hematomas subdurales subagudos suelen manifestarse con bastante rapidez y en general se ve al paciente francamente enfermo. Los crónicos, sin embargo, a menudo se presentan de manera gradual e insidiosa.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los hematomas subdurales subagudos suelen presentarse con somnolencia y delirium y los síntomas pueden fluctuar durante días. A menudo aparecen signos focales y con el tiempo puede observarse una herniación uncal con estupor, coma y al final la muerte. Hasta en la cuarta parte de los pacientes con hematomas subdurales subagudos, éstos son bilaterales.

Los hematomas subdurales crónicos pueden ser causados por traumatismos craneoencefálicos insignificantes. De hecho, entre una cuarta parte y la mitad de estos pacientes no pueden recordar el traumatismo en cuestión. Después de un período de latencia de semanas o meses o más largo, el paciente suele desarrollar una demencia que a menudo está acompañada de cefalea; también puede producirse un cambio de personalidad y en raras ocasiones una depresión puede ser el síntoma inicial. Puede haber o no signos focales; de hecho podrían estar ausentes incluso con hematomas extensos. Cuando existen signos focales, quizá la hemiparesia sea el más frecuente. Aunque de manera infrecuente, pueden observarse convulsiones o papiledema. Es posible que se produzcan los llamados falsos signos de localización si la herniación uncal comprime al pedúnculo cerebral contralateral o a la arteria cerebral posterior, causando una hemiparesia homolateral o una hemianopsia homónima, respectivamente. Como en el caso de los hematomas subdurales subagudos, también los crónicos suelen ser bilaterales.

Tanto en la TC como en la RM los hematomas subdurales se manifiestan como una masa, en general sobre la convexidad frontal o parietal, con un margen medial cóncavo. En la TC sin contraste, la masa es inicialmente hiperdensa; sin embargo, después de una o dos semanas, a medida que la sangre se degrada, la masa puede parecer «isodensa» respecto a la corteza subyacente. No obstante, después de varias semanas, cuando la mayor parte de la sangre ha sido reabsorbida dejando atrás un líquido proteinico, la masa se vuelve relativamente radiolúcida. En la figura 216-1 se observa un hematoma subdural subagudo como una imagen isodensa respecto al cerebro subyacente, que no obstante se distingue gracias a la tenue línea de contraste que lo separa del cerebro. Por el contrario, el hematoma subdural crónico de la figura 216-2 tiene un aspecto bastante radiolúcido en relación con el cerebro subyacente, por lo que ambos se distinguen con facilidad.

En imágenes de RM ponderadas en T1, la intensidad de señal de la masa al principio se sitúa entre la del líquido cefalorraquídeo y la del córtex. Cuando pasan 1 o 2 semanas, la intensidad es bastante brillante, y después de unas 3 semanas los hematomas se vuelven relativamente «isointensos» respecto a la corteza subyacente. La sangre puede llegar de nuevo al hematoma, alterando su aspecto en función de la antigüedad de la nueva hemorragia.

CURSO CLÍNICO

Los hematomas subdurales subagudos suelen evolucionar en cuestión de semanas y pueden llevar al coma y a la muerte o bien experimentar una estabilización. Después de ésta puede producirse una mejoría gradual, que supone una reabsorción del hematoma, o un curso clínico crónico.

Los hematomas subdurales crónicos pueden sufrir una progresión gradual o estabilizarse.

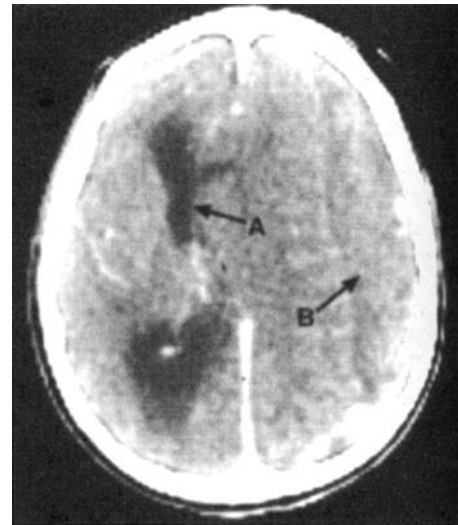


FIG. 216-1. Imagen isodensa mediante TC de un hematoma subdural subagudo. (De Parsons M. *Color atlas of clinical neurology*, 2.ª ed., Londres, 1993, Wolfe.)

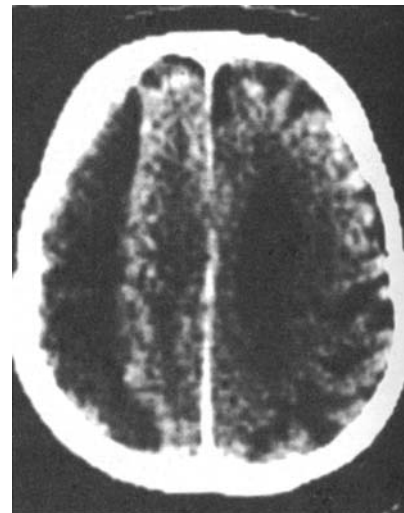


FIG. 216-2. Típico aspecto radiolúcido de un hematoma subdural crónico. (De Parsons M. *Color atlas of clinical neurology*, 2.ª ed., Londres, 1993, Wolfe.)

COMPLICACIONES

Las complicaciones son las descritas en los capítulos sobre la demencia y el delirium.

ETIOLOGÍA

A diferencia de los hematomas subdurales agudos, que pueden deberse a una hemorragia arterial, los subagudos y los crónicos en general se producen por la ruptura de las venas que conectan a la corteza con la duramadre. Al encontrar poca resistencia, la sangre diseña de forma gradual el espacio subdural a lo largo de la convexidad, formando una masa grande aunque relativamente delgada. En algunos casos puede propagarse hacia la cisura interhemisférica o a lo largo del tentorio. Una vez producida la coagulación, en el curso de una o dos semanas la hemólisis convierte a la mayor parte del coágulo

lo en un líquido relativamente transparente. A la tercera semana, los fibroblastos de la superficie interna de la duramadre comienzan a formar una nueva membrana, encapsulando de este modo al hematoma. Los hematomas pequeños pueden volverse fibróticos por completo; los más grandes permanecen como cápsulas rellenas de líquido. Con el tiempo, los hematomas encapsulados suelen expandirse y, como se ha comentado antes, pueden observarse evidencias de nuevas hemorragias tanto en la TC como en la RM. Al final la membrana puede calcificarse. Los síntomas son secundarios a la compresión del parénquima subyacente y al desplazamiento del cerebro, lo que provoca una hernia.

Los hematomas subdurales son más frecuentes en personas ancianas, alcohólicas y en pacientes con discrasias sanguíneas, y también en quienes reciben anticoagulantes.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Cualquier masa en expansión puede simular un hematoma subdural crónico. Puede ser imposible distinguir a los higromas subdurales (que se deben a un escape de líquido subaracnoideo hacia el espacio subdural a través de un desgarró en la aracnoides) de los hematomas subdurales crónicos.

TRATAMIENTO

Suele requerirse la evacuación o el drenaje de los hematomas subdurales subagudos y, cuando se trata de hematomas subdurales crónicos acompañados de demencia, este tratamiento puede lograr una recuperación considerable de las capacidades cognitivas. El tratamiento general de la demencia y el delirium es el descrito en los capítulos correspondientes a estos trastornos.

BIBLIOGRAFÍA

- Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, et al. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *The New England Journal of Medicine* 1998;338:20-24.
- Black DW. Mental changes resulting from subdural hematoma. *The British Journal of Psychiatry* 1984;145:200-203.
- Cameron MN. Chronic subdural hematoma: a review of one hundred and fourteen cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1978;41:834-839.
- Ishikawa E, Yanaka K, Sugimoto K, et al. Reversible dementia in patients with chronic subdural hematomas. *Journal of Neurosurgery* 2002; 96:680-683.



FIG. 217-1. Cavum septi pellucidi en la demencia pugilística. (De Roberts GW, Leigh PN, Wienberger DR. *Neuropsychiatric disorders*, Singapur, 1993, Mosby Europa.)

bargo, en estos casos pueden existir signos de lateralidad, como hemiplejía. Además, tampoco existen signos cerebelosos o parkinsonianos.

TRATAMIENTO

El tratamiento general de la demencia se describe en el capítulo correspondiente. Cuando la irritabilidad es notoria, es posible que sea de ayuda administrar propranolol a altas dosis, de 240 mg o más. El

parkinsonismo puede responder a la levodopa/carbidopa o a dopaminérgicos de acción directa. Si bien no se puede prohibir el boxeo, al menos el uso de un protector para la cabeza y de guantes más grandes podría reducir el riesgo de demencia pugilística.

BIBLIOGRAFÍA

- Bogdanoff B, Natter HM. Incidence of cavum septum pellucidum in adults: a sign of boxer's encephalopathy. *Neurology* 1989;39:991-992.
- Corsellis JAN. Boxing and the brain. *British Medical Journal* 1989;298:105-109.
- Corsellis JAN, Bruton CJ, Freeman-Browne D. The aftermath of boxing. *Psychological Medicine* 1973;3:270-303.
- Critchley M. Medical aspects of boxing, particularly from a neurological standpoint. *British Medical Journal* 1957;1:357-366.
- Harvey PKP, Davis JN. Traumatic encephalopathy in a young boxer. *Lancet* 1974;2:928-929.
- Jordan BD. Neurologic aspects of boxing. *Archives of Neurology* 1987;44:453-459.
- Martland HS. Punch drunk. *Journal of the American Medical Association* 1928;91:1103-1107.
- Roberts GW. Immunocytochemistry of neurofibrillary tangles in dementia pugilistica and Alzheimer's disease: evidence for a common genesis. *Lancet* 1988;2:1456-1458.
- Roberts GW, Allsop D, Bruton C. The occult aftermath of boxing. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1990;53:373-378.
- Schmidt ML, Zhukareva V, Newell KL, et al. Tau isoform and phosphorylation state in dementia pugilistica recapitulate Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica* 2001;101:518-524.

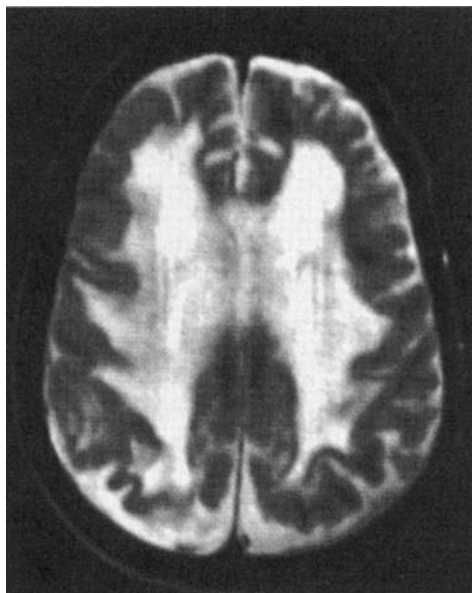


FIG. 218-1. Hiperintensidad difusa en una imagen de RM ponderada en T2, a nivel del centro semioval en un paciente con encefalopatía diferida por radiación, secundaria a una exposición global del encéfalo. (De Yock DH. *Imaging of CNS disease: a CT and MR teaching file*, 2.ª ed., St. Louis, 1991, Mosby.)

vasculitis radioinducida. Otras posibilidades son la somnolencia o la hiperfagia si ha sido irradiado el hipotálamo y el hipotiroidismo o la insuficiencia adrenocortical si se ha visto expuesta la hipófisis.

Por otro lado, hay que tener en cuenta que la exposición a la radiación, además de producir los síndromes antes descritos, también puede, aunque muy raramente, provocar la formación de novo de meningiomas o gliomas.

CURSO CLÍNICO

La encefalopatía diferida precoz por radiación suele ser autolimitada, de modo que los síntomas remiten en general en el curso de seis u ocho semanas. En cambio, la encefalopatía diferida tardía por radiación suele evolucionar durante años y puede conducir a la muerte.

COMPLICACIONES

Las complicaciones son las descritas en los capítulos sobre la demencia y el delirium.

ETIOLOGÍA

Aunque el riesgo de aparición de una encefalopatía diferida aumenta con la dosis de radiación, no es infrecuente observar tales encefalopatías después de la administración de dosis «seguras».

En el caso de la encefalopatía diferida precoz por radiación, se observa cierto grado de desmielinización. En la variante diferida tardía, además de desmielinización existe también una vasculopatía de

pequeños vasos, con proliferación del endotelio vascular y las subsiguientes alteraciones isquémicas, que pueden ser graves.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Aunque los antecedentes de exposición a la radiación sugieran el diagnóstico en gran medida, éste puede plantear problemas en los casos debidos a irradiación focal, donde los signos y síntomas pueden ser compatibles tanto con una encefalopatía diferida como con una recidiva tumoral. En los casos en que los síntomas aparecen varios meses tras la exposición, una espera vigilante puede resolver el problema diagnóstico: la remisión de los síntomas significa que se trata de una encefalopatía diferida precoz, mientras que su progresión concuerda más con una recidiva tumoral. Sin embargo, cuando los síntomas aparecen después de un año o más desde la exposición, esta espera suele no resultar útil, dado que la encefalopatía diferida tardía por radiación, al igual que un tumor, suele ser progresiva. La RM puede asimismo ser de escasa ayuda, ya que ambas afecciones pueden producir imágenes similares. Sin embargo, tanto la PET como la SPECT pueden resolver la cuestión, puesto que los tumores son metabólicamente activos, mientras que las áreas de encefalopatía por radiación no lo son. En los casos dudosos puede ser necesaria una biopsia.

TRATAMIENTO

En la encefalopatía diferida precoz por radiación, tanto la prednisona como la dexametasona pueden acelerar la remisión.

En la variante diferida tardía secundaria a una exposición localizada, puede ser necesaria la exéresis del área lesionada; en otros casos de exposición localizada y en los casos de la variante diferida tardía secundarios a una exposición global del encéfalo, se puede interrumpir o retrasar la progresión mediante anticoagulación.

Los tratamientos generales del delirium y la demencia se analizan en los capítulos correspondientes a estos trastornos.

BIBLIOGRAFÍA

- DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 1989;39:789-796.
- Duffey P, Chari G, Cartlidge NE, et al. Progressive deterioration of intellect and motor function occurring several decades after cranial irradiation. A new facet in the clinical spectrum of radiation encephalopathy. *Archives of Neurology* 1996;53:814-818.
- Glantz MJ, Burger PC, Friedman AH, et al. Treatment of radiation-induced nervous system injury with heparin and warfarin. *Neurology* 1994;44:2020-2027.
- Kaufman M, Swartz BE, Mandelkern M, et al. Diagnosis of delayed cerebral radiation necrosis following proton beam therapy. *Archives of Neurology* 1990;47:474-476.
- Lam KS, Tse VK, Wang C, et al. Effects of cranial irradiation in hypothalamic-pituitary function—a 5-year longitudinal study in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Quarterly Journal of Medicine* 1991;78:165-176.
- Morris JGL, Grattan-Smith P, Panegyres PK, et al. Delayed cerebral radiation necrosis. *Quarterly Journal of Medicine* 1994;87:119-129.
- Rottenberg DA, Chernik NL, Teck MDF, et al. Cerebral necrosis following radiotherapy of extracranial neoplasms. *Annals of Neurology* 1977;1:339.

219 Tumores cerebrales

Según su localización y velocidad de crecimiento, los tumores cerebrales pueden provocar una variedad de signos y síntomas en apariencia innumerable. El análisis completo de estos tumores queda fuera de los objetivos de esta obra. El comentario que sigue sólo analiza su capacidad para provocar demencia y síndromes relacionados.

La mayoría de los tumores cerebrales son neoplasias primarias del sistema nervioso central, mientras que las metástasis sólo suponen una quinta parte de todos los tumores. Entre los primarios, los más frecuentes son los gliomas, y entre ellos destacan el glioblastoma multiforme, los astrocitomas, los oligodendrogliomas y los ependimomas, seguidos en frecuencia por los meningiomas. El linfoma primario del sistema nervioso central, que antes era un tumor muy raro, se observa ahora con relativa frecuencia en pacientes con SIDA y tratados con inmunosupresores.

Las metástasis suelen ser múltiples y su origen es, por orden de frecuencia decreciente, el pulmón, la mama, el aparato digestivo, el riñón, la próstata y el tiroides. El melanoma y el coriocarcinoma, aunque no son tumores frecuentes, metastatizan con relativa frecuencia en el encéfalo.

INICIO

Aunque los tumores cerebrales pueden aparecer a cualquier edad, la incidencia máxima se produce en pacientes de mediana o avanzada edad. Los que son muy malignos, como el glioblastoma multiforme o las metástasis, tienden a presentarse de forma bastante abrupta, quizá en meses. Por el contrario, los meningiomas, los astrocitomas, los oligodendrogliomas y los ependimomas pueden aparecer de manera muy gradual, en muchos meses o incluso en años.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los tumores localizados en los lóbulos frontales o en la región rostral del cuerpo calloso tienen una particular tendencia a causar demencia y, de hecho, éste puede ser el único síntoma del tumor durante mucho tiempo. Con frecuencia se detectan cambios de personalidad y es típico el síndrome del lóbulo frontal.

Los tumores del lóbulo temporal pueden provocar delirium, psicosis o cambios de personalidad y los talámicos son poco frecuentes, pero es posible que se asocien con demencia.

Puede observarse una hipertensión intracraneal, debida con frecuencia al edema peritumoral. Aunque esto se suele asociar a cefaleas, náuseas, vómitos y edema de papila, en algunos pacientes con hipertensión intracraneal el síntoma más destacado es un cambio de personalidad o una demencia que se caracteriza por obnubilación y retraso del pensamiento.

Son frecuentes las convulsiones parciales, generalizadas de forma secundaria o no.

La prueba fundamental para el diagnóstico es la TC con contraste o, en caso de ser posible, la RM con contraste. Con frecuencia es necesaria una biopsia para diagnosticar con certeza el tipo histológico de tumor. Cuando se sospecha que existe una metástasis pero no se conoce la situación del tumor primario, es adecuado realizar una radiografía o una TC torácicas, una mamografía, un estudio de sangre oculta en heces, etc.

CURSO CLÍNICO

En general, la situación clínica del enfermo empeora de forma gradual, a una velocidad condicionada por la agresividad del tumor de base. Algunos tumores, como el glioblastoma multiforme, causan un rápido deterioro y llevan a la muerte en 1 o 2 años, mientras que otros, como los astrocitomas de bajo grado o los meningiomas, son compatibles con una supervivencia prolongada.

En casos excepcionales se pueden producir exacerbaciones agudas, por ejemplo si aparecen hemorragias intratumorales (como se observa en ocasiones en los glioblastomas multiformes o las metástasis), cuando se produce una compresión de una arteria principal con un posterior ictus o tras una obstrucción aguda del flujo del líquido cefalorraquídeo, que origina una hidrocefalia aguda.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la demencia, el delirium, los cambios de personalidad y la psicosis secundaria se comentan en los capítulos respectivos.

ETIOLOGÍA

Aunque en algunos casos pueden intervenir factores genéticos, la etiología de la mayoría de los tumores cerebrales primarios se desconoce.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la demencia se recoge en el capítulo sobre este tema. Los tumores de crecimiento lento pueden originar un cuadro clínico similar en cierta medida a los de la enfermedad de Alzheimer, el hematoma subdural, la hidrocefalia normotensiva o la enfermedad de Binswanger.

TRATAMIENTO

El tratamiento está determinado por la naturaleza del tumor y su localización, y puede consistir en resección quirúrgica, radioterapia y quimioterapia, de forma aislada o conjunta.

Los corticoides suelen resultar eficaces para reducir el edema y la presión intracraneal.

Si se administra radioterapia, se debe tener cuidado ante el riesgo de una encefalopatía tardía por radiación, como se ha descrito en el capítulo correspondiente.

BIBLIOGRAFÍA

- Black PM. Brain tumors (first of two parts). *The New England Journal of Medicine* 1991;324:1471.
- Black PM. Brain tumors (second of two parts). *The New England Journal of Medicine* 1991;324:1555.
- Cole G. Intracranial space-occupying masses in mental hospital patients: necropsy study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1978;41:73.
- Cunha UG. An investigation of dementia among elderly outpatients. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1990;82:261-263.
- Delattre JY, Krol G, Thaler HT, et al. Distribution of brain metastases. *Archives of Neurology* 1988;45:741-744.
- Filley CM, Kleinschmidt-DeMasters BK. Neurobehavioral presentations of brain neoplasms. *The Western Journal of Medicine* 1995;163:19-25.
- Galasko D, Kwo-On-Yuen PF, Thai L. Intracranial mass lesions associated with late-life psychosis and depression. *The Psychiatric Clinics of North America* 1988;11:151-166.
- Hunter R, Blackwood W, Bull JWD. Three cases of frontal meningiomas presenting psychiatrically. *British Medical Journal* 1968;3:9.
- Patchell RA. Brain metastases. *Neurologic Clinics of North America* 1991;9:817.
- Schwartz RB. Neuroradiology of brain tumors. *Neurologic Clinics of North America* 1995;13:723.
- Shapiro WR. Brain tumors. *Seminars in Oncology* 1986;13:1.

COMPLICACIONES

Las complicaciones del delirium son las descritas en el capítulo correspondiente.

Más del 50% de los enfermos que sobreviven desarrolla convulsiones en 1 año. Son también frecuentes las deficiencias focales residuales.

ETIOLOGÍA

Las fuentes más frecuentes de la infección son el oído medio y los senos paranasales; también se puede introducir material infeccioso a través de una herida penetrante, como la producida por una bala, o a causa de una fractura craneal con hundimiento, y en ocasiones tras una intervención de neurocirugía. La diseminación metastásica se produce a partir de una bacteriemia o septicemia originadas en focos como una bronquiectasia, un absceso pulmonar, un empiema, un absceso dental o una endocarditis. Las cardiopatías congénitas son una causa frecuente en niños. La bacteriemia secundaria a la adicción a drogas intravenosas también puede provocar un absceso cerebral.

La lesión inicial es una cerebritis localizada. En unos pocos días se empieza a producir necrosis y en unas 2 semanas comienza la formación de una cápsula fibrosa. El absceso en sí mismo puede ser esférico u ovalado y multiloculado. Es frecuente que la lesión esté rodeada por un edema, que puede ser grave. Si el paciente sobrevive el tiempo suficiente, la cápsula fibrosa puede llegar a ser gruesa y dura.

El germen responsable puede ser una bacteria, un hongo, una levadura o un parásito. En los enfermos con SIDA la causa más probable es la toxoplasmosis, que se describe en el capítulo correspondiente.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Cuando no existe fiebre ni leucocitosis, se puede plantear la presencia de un tumor cerebral. Sin embargo, si aparecen estos signos de infección puede tratarse de un empiema subdural o una encefalitis, sobre todo producida por herpes simple.

La existencia de un foco de infección es una pista significativa para el diagnóstico; sin embargo, no se encuentra ninguno en una quinta parte de los casos de absceso cerebral, de forma que su ausencia no permite descartar este diagnóstico.

Se obtienen hemocultivos en todos los casos y se deben investigar, y si es posible cultivar, todas las posibles fuentes de infección.

TRATAMIENTO

El delirium se puede tratar de forma sintomática, como se ha comentado en el correspondiente capítulo. Se suelen administrar anticonvulsivantes, como difenilhidantoína o carbamazepina y, dado el riesgo de sufrir convulsiones, se pueden mantener de manera crónica.

También se administran antibióticos, cuya elección depende del posible germen. En algunos casos, sobre todo los que se diagnostican en el estadio de cerebritis, los antibióticos o los antihelmínticos pueden conseguir la curación por sí solos, aunque en todos los casos se debe realizar una consulta inmediata con neurocirugía.

BIBLIOGRAFÍA

- Beller AJ, Sahar A, Praiss I. Brain abscess: review of 89 cases over a period of 30 years. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1973;36:757-768.
- Berg B, Franklin G, Cuneo R, et al. Non-surgical cure of brain abscess: early diagnosis and follow-up with computerized tomography. *Annals of Neurology* 1978;3:474.
- Calfee DP, Wispelwey B. Brain abscess. *Seminars in Neurology* 2000; 20:353-360.
- Jefferson AA, Keogh AJ. Intracranial abscesses: a review of treated patients over 20 years. *Quarterly Journal of Medicine* 1977;46:389-400.
- Lu CH, Chang WN, Lin YC, et al. Bacterial brain abscess: microbiological features, epidemiological trends and therapeutic outcomes. *Quarterly Journal of Medicine* 2002;95:501-509.
- Rosenblum D, Ehrlich V. Brain abscess and psychosis as a complication of a halo orthosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 1995; 76:865-867.

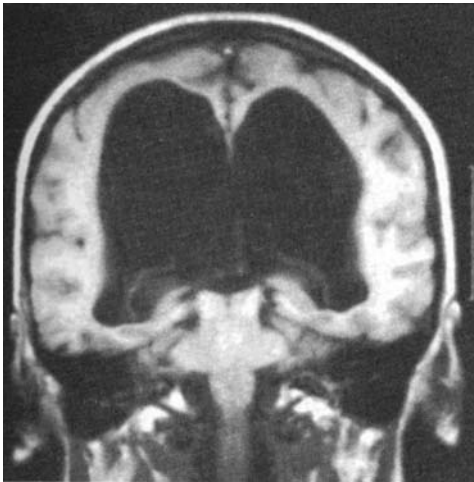


FIG. 221-1. Hidrocefalia crónica. (De Yock DH. *Imaging of CNS disease: a CT and MR teaching file*, 2.ª ed., St. Louis, 1991, Mosby.)

La hidrocefalia aguda se presenta como un cuadro catastrófico, con cefalea, estupor y vómitos. Según la rapidez con que se eleva la presión intracraneal, se puede observar o no edema de papila. Es posible que el paciente entre en coma con rapidez y muera.

Aunque tanto la TC como la RM resultan adecuadas para demostrar el aumento de tamaño ventricular, la segunda es mucho más precisa para señalar la causa de la hidrocefalia. La figura 222-1 muestra una RM coronal potenciada en T1 de un caso de hidrocefalia crónica en un adulto, secundaria a la estenosis del acueducto de Silvio.

CURSO CLÍNICO

En la hidrocefalia crónica, los síntomas suelen empeorar de forma progresiva, a medida que el incremento de la presión del líquido cefalorraquídeo causa un aumento cada vez mayor del tamaño ventricular. Sin embargo, en la mayoría de los casos se llega a alcanzar un nuevo equilibrio y la hidrocefalia «activa» se «detiene», sin que aumente más el tamaño ventricular y sin una mayor progresión de los síntomas.

La hidrocefalia aguda, como se ha comentado antes, es rápidamente progresiva y suele resultar mortal.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la demencia se describen en el capítulo correspondiente.

ETIOLOGÍA

Como se ha destacado con anterioridad, la hidrocefalia puede ser comunicante y no comunicante. Esta última puede ser secundaria a tumores que obstruyen el agujero de Monro o el tercer ventrículo, a una atresia o inflamación del acueducto de Silvio o a la compresión del mismo por un tumor cercano, así como a las cicatrices de los agujeros de Magendie o Luschka tras una meningitis o hemorragia subaracnoidea. La hidrocefalia comunicante puede deberse a una producción excesiva de líquido cefalorraquídeo, como sucede en los

papilomas de los plexos coroideos, o también a un paso alterado del líquido cefalorraquídeo a través de las granulaciones aracnoideas hacia los senos subdurales, como puede ocurrir tras una hemorragia subaracnoidea o cuando las granulaciones son ocluidas por células tumorales. La normotensiva es una variante específica de hidrocefalia comunicante, que se comenta en el capítulo siguiente.

La hidrocefalia crónica puede ser comunicante o no; en estos últimos casos, la obstrucción siempre es parcial. La hidrocefalia aguda suele ser no comunicante y aquí existe una obstrucción más o menos completa, lo que justifica el aumento tan rápido de la presión intracraneal.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La hidrocefalia crónica se puede confundir a nivel clínico con una enfermedad de Alzheimer o de Binswanger y el diagnóstico diferencial se basa sobre todo en la demostración mediante técnicas neuroradiológicas de un posible aumento de tamaño ventricular. Sin embargo, hay que recordar que el hallazgo de unos ventrículos aumentados de tamaño en la TC o la RM no siempre indica que existe hipertensión intracraneal, porque podría representar una «hidrocefalia ex vacuo»; en este proceso, la atrofia de la corteza cerebral secundaria al envejecimiento normal o a determinados trastornos degenerativos hace que el espacio ventricular sea más grande, pero sin hipertensión intracraneal. La diferenciación entre la hidrocefalia «verdadera» y la «ex vacuo» se basa en dos hallazgos. En primer lugar, cuando el grado de aumento de tamaño ventricular es desproporcionado para el grado de ensanchamiento de las cisuras, se debe sospechar que existe hipertensión intracraneal. En segundo lugar, si una RM potenciada en T2 muestra un incremento notable de la señal alrededor de los ventrículos laterales, como se observaría en la extravasación transependimaria de líquido, también son mayores las probabilidades de hipertensión intracraneal.

TRATAMIENTO

Existen varios procedimientos de derivación y en todos los casos se debe realizar una consulta de neurocirugía, con independencia de la duración de la hidrocefalia crónica, ya que incluso casos de larga evolución pueden responder a la derivación. El tratamiento general de la demencia se indicó en el correspondiente capítulo.

La hidrocefalia aguda se considera una urgencia neuroquirúrgica.

BIBLIOGRAFÍA

- Gustafson L, Hagberg B. Recovery in hydrocephalic dementia after shunt operation. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1978;41:940-947.
- Harrison MJG, Robert CM, Uttley D. Benign aqueductal stenosis in adults. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1974;37:1322-1328.
- Mataro M, Poca MA, Sahuquillo J, et al. Cognitive changes after cerebrospinal fluid shunting in young adults with spina bifida and assumed arrested hydrocephalus. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2000;68:615-621.
- Nag TK, Falconer MA. Non-tumoral stenosis of the aqueduct in adults. *British Medical Journal* 1966;2:1168-1170.
- Roberts JK, Trimble MR, Robertson M. Schizophrenic psychosis associated with aqueductal stenosis in adults. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1983;46:892-898.

222 Hidrocefalia normotensiva

Este trastorno es una forma de hidrocefalia crónica comunicante en la cual la presión del líquido cefalorraquídeo puede ser normal o aumentar sólo de forma intermitente y en grado leve. Se presenta con una tríada clásica de demencia, apraxia de la marcha e incontinencia o urgencia urinaria. Es un proceso raro, que afecta más a los varones que a las mujeres.

INICIO

Los síntomas aparecen de forma gradual e insidiosa y suelen afectar a personas de mediana o avanzada edad.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La demencia se caracteriza por olvidos, lentitud de pensamiento y acción e indiferencia. Raras veces el cuadro clínico puede estar dominado por depresión, por cambios de personalidad o, con menos frecuencia todavía, por manía.

La marcha apráxica de estos enfermos se asocia a rigidez de las piernas y puede tener una base de sustentación ancha. La marcha es dubitativa, como si el paciente tuviera los pies «pegados con cola al suelo» o «se le cayera el bastón».

La incontinencia urinaria se incluye en la tríada clásica de este cuadro, pero a veces puede ser intermitente y no percibirse o, más que incontinencia, el paciente puede experimentar una sensación de urgencia.

A la exploración se identifica hiperreflexia y las respuestas plantares pueden ser extensoras; también es posible observar reflejo de prensión y hociqueo. No hay edema de papila.

La presión del líquido cefalorraquídeo suele ser normal o sólo ligeramente elevada cuando se extrae. Sin embargo, si se monitoriza de forma prolongada, se suelen detectar incrementos transitorios, sobre todo nocturnos durante el sueño. El líquido cefalorraquídeo por lo demás es normal y las proteínas no están elevadas.

La TC o la RM muestran un aumento de tamaño de los ventrículos laterales, del tercero y con frecuencia también del cuarto. Puede observarse una lucencia periventricular en la TC o una hiperintensidad periventricular en la RM potenciada en T2 de forma secundaria a los desplazamientos transependimarios del líquido. La figura 222-1 muestra un aumento de tamaño ventricular en un varón anciano con una hidrocefalia normotensiva, mientras que la figura 222-2 ofrece la imagen de una TC del mismo enfermo realizada tras la derivación y resolución de los síntomas.

Los electroencefalogramas pueden ser normales o mostrar un enlentecimiento difuso inespecífico.

CURSO CLÍNICO

En la mayor parte de los casos, los síntomas evolucionan de forma gradual. El paciente puede llegar a ser incapaz de permanecer de pie y mostrarse mudo y retraído. En muchos casos, la progresión de la hidrocefalia se acaba deteniendo.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la hidrocefalia normotensiva se describen en el capítulo sobre la demencia.

ETIOLOGÍA

Como se ha comentado antes, la normotensiva es una forma de hidrocefalia crónica comunicante, que se considera producida por una alteración en la salida normal del líquido cefalorraquídeo hacia los senos venosos subdurales tras atravesar las granulaciones aracnoideas. No está clara la causa de esta alteración; aunque parece que algunos casos han sido posteriores a hemorragias subaracnoideas, en la mayoría de ellos no se identifica una causa evidente y la autopsia no aporta datos. Dada esta etiología desconocida de la hidrocefalia normotensiva, algunos autores la han denominado también forma idiopática de hidrocefalia crónica comunicante.

El mecanismo por el cual la hidrocefalia produce los síntomas parece relacionarse con el estiramiento de las fibras axonales largas que siguen un trayecto periventricular alrededor de los ventrículos laterales.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial es igual que el comentado en el capítulo anterior sobre hidrocefalia.

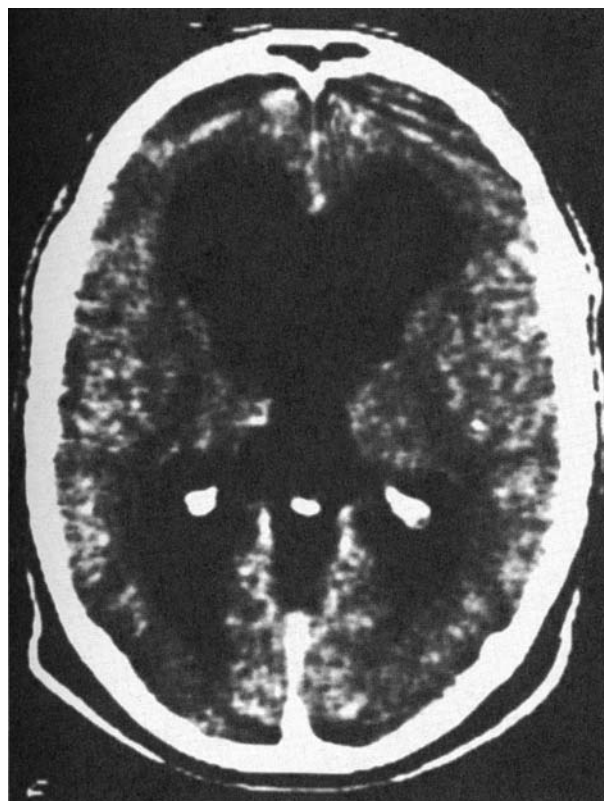


FIG. 222-1. TC de un paciente con hidrocefalia normotensiva. (De Leech RW, Brunback RA. *Hidrocephalus: current clinical concepts*, St. Louis, 1991, Mosby.)

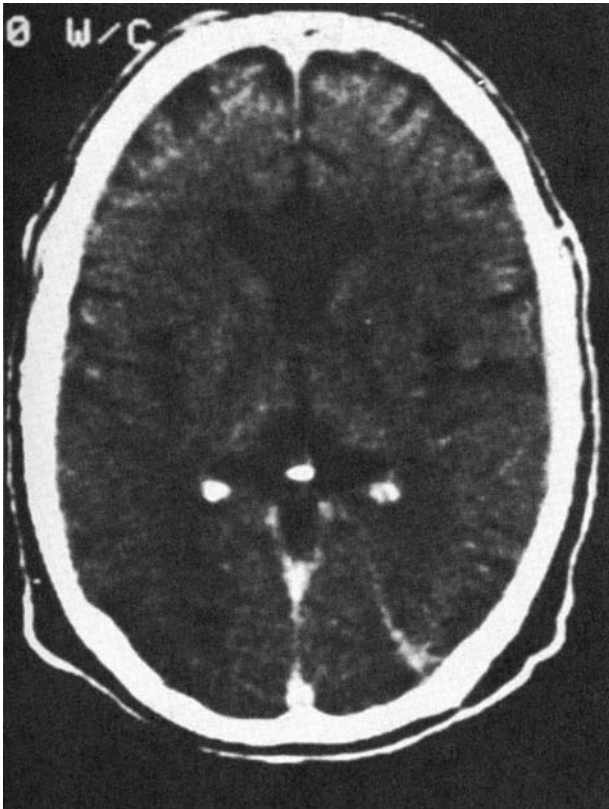


FIG. 222-2. TC del mismo paciente de la figura 222-1 tras la derivación. (De Leech RW, Brunback RA. *Hydrocephalus: current clinical concepts*, St. Louis, 1991, Mosby.)

TRATAMIENTO

Se debe plantear la posibilidad de una derivación en todos los casos. En muchos centros, la decisión de realizar o no dicha derivación depende de los resultados de la prueba de punción lumbar. En esta prueba se obtienen de 20 a 30 ml de LCR mediante punción lumbar y se registra en video la forma de caminar del enfermo antes y después de la misma; cuando la marcha mejora de forma clara tras la punción, cabe predecir una buena respuesta global a la derivación.

El tratamiento general de la demencia se corresponde con el descrito en el capítulo sobre este tema.

BIBLIOGRAFÍA

- Adams RD, Fisher CM, Hakim S, et al. Symptomatic occult hydrocephalus with "normal" cerebrospinal fluid pressure. *The New England Journal of Medicine* 1965;273:117-126.
- Bech-Azeddine R, Waldemar G, Knudson GM, et al. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: evaluation and findings in a multidisciplinary memory clinic. *European Journal of Neurology* 2001;8:601-611.
- Crowell RM, Tew JM, Mark VH. Aggressive dementia associated with normal pressure hydrocephalus. *Neurology* 1973;23:461-464.
- Hill ME, Loughheed WM, Barnett HJM. A treatable form of dementia due to normal pressure, communicating hydrocephalus. *Canadian Medical Association Journal* 1967;97:1309-1311.
- Kwentus JA, Hart RP. Normal pressure hydrocephalus presenting as mania. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1987;175:500-502.
- Rosen H, Swigar ME. Depression and normal pressure hydrocephalus. A dilemma in neuropsychiatric differential diagnosis. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1976;163:35-40.
- Sand T, Bovim G, Grimse R, et al. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: the CSF tap test may predict the clinical response to shunting. *Acta Neurologica Scandinavica* 1994;89:311-316.

223 Hipertiroidismo

El hipertiroidismo, mucho más frecuente en mujeres que en varones, se debe a una elevación excesiva de los niveles de tiroxina libre o, raras veces, a un incremento exclusivo de los niveles de triyodotironina libre. Las causas más frecuentes son la enfermedad de Graves, el bocio tóxico multinodular o la tiroiditis, sobre todo la de Hashimoto.

INICIO

La enfermedad de Graves suele iniciarse de forma gradual en la tercera o cuarta décadas de la vida, mientras que el bocio multinodular suele afectar a pacientes ancianos y la tiroiditis de Hashimoto a adultos jóvenes o de mediana edad.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los pacientes se muestran típicamente intranquilos y, aunque estén cansados o fatigados, no son capaces de sentarse quietos ni de calmarse. Pueden referir diaforesis e intolerancia al calor, un aumento de los movimientos intestinales y pérdida de peso a pesar de un gran apetito y una ingesta elevada. A la exploración se suele observar taquicardia, ensanchamiento de las fisuras palpebrales (como se muestra en la fig. 223-1), un fino temblor e hiperreflexia generalizada. Las mujeres pueden presentar alteraciones menstruales y los varones disfunción eréctil. No es rara la presencia de una miopatía proximal que afecta sobre todo a la musculatura pélvica y también se puede observar corea, aunque con muy poca frecuencia.

Si bien el hipertiroidismo se asocia clásicamente a ansiedad, son más frecuentes los síntomas depresivos, que aparecen en entre una cuarta parte y la mitad de los pacientes. Es menos común encontrarse con un caso de manía o hipomanía e incluso más infrecuente observar uno de psicosis.

La tormenta tiroidea es una grave complicación del hipertiroidismo. Suele ocurrir que cuando el paciente hipertiroides no diagnosticado sufre un estrés significativo, como una intervención quirúrgica, una infección u otra enfermedad aguda, experimenta una rápida exacerbación de los síntomas típicos descritos antes. La fiebre es frecuente y una pequeña parte de los enfermos sufre convulsiones; sin tratamiento, se acaba produciendo delirium que puede evolucionar a estupor y coma.

El hipertiroidismo apático, que se suele ver sólo en ancianos, corresponde a una variante atípica de hipertiroidismo y se caracteriza, como su nombre indica, por apatía, asociada con frecuencia a obnubilación. Es un dato notable el hecho de que los síntomas «autónomos» del hipertiroidismo típico no se suelen producir en estos enfermos, de manera que por lo general no se encuentra diaforesis, temblor o hiperreflexia. Sin embargo, estos pacientes tienen taquicardia y muchos desarrollan también una fibrilación auricular y una insuficiencia cardíaca de «alto gasto». No son infrecuentes las deficiencias cognitivas en este tipo de hipertiroidismo y algunos enfermos sufren demencia.

El nivel de tiroxina libre está elevado en la mayor parte de los casos de hipertiroidismo, aunque la excepción es la «tirotoxicosis T3», por lo que ante un cuadro clínico compatible con el hipertiroidismo pero con niveles de tiroxina libre normales, se debe solicitar una medición de los niveles de T3 libre. La hormona estimuladora del tiroides puede tener una concentración normal o disminuida en los pacientes con enfermedad tiroidea primaria, aunque en los infrecuentes casos de hipertiroidismo hipotalámico o hipofisario, la TSH puede estar elevada.

CURSO CLÍNICO

Dada la naturaleza crónica de la mayoría de las causas de base, el hipertiroidismo suele seguir una evolución crónica. Una excepción es la tiroiditis de Hashimoto, que suele remitir de forma espontánea en la mayor parte de los casos y que puede dar lugar a un hipotiroidismo posterior en función del grado de lesión inflamatoria causada en el tiroides.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la ansiedad secundaria, la depresión y la psicosis, o de la demencia y el delirium, se describen en los capítulos correspondientes.



FIG. 223-1. Ensanchamiento de las fisuras palpebrales en el hipertiroidismo. (De Hall R, Evered DC. *Color atlas of endocrinology*, 2.ª ed., Londres, 1990, Wolfe.)

ETIOLOGÍA

La causa más frecuente de hipertiroidismo es la enfermedad de Graves, seguida del bocio multinodular y la tiroiditis de Hashimoto. Entre otras causas se incluyen el adenoma solitario tóxico y la tirotoxicosis facticia.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Un episodio depresivo en el transcurso de una depresión mayor o de un trastorno bipolar puede confundirse con este proceso; sin embargo, la pérdida de peso a pesar de un gran apetito, en lugar de una disminución del hambre, no apunta hacia este diagnóstico. Sin embargo, los pacientes con hipertiroidismo apático pueden no tener un aumento del apetito, por lo que, dada la importancia de realizar este diagnóstico de forma adecuada, en todos los casos de depresión geriátrica parece razonable valorar la función tiroidea.

Con frecuencia se plantea la posibilidad de un trastorno por ansiedad generalizada y en algunos casos sólo se resuelven las dudas analizando la función tiroidea. Sin embargo, se puede obtener una pista sobre el diagnóstico sólo con darle la mano al enfermo; en ambos casos la palma suele mostrar diaforesis, pero en el trastorno por ansiedad generalizada está fría y en el hipertiroidismo caliente.

Los casos de privación alcohólica se diferencian por su aparición aguda y por los antecedentes de alcoholismo.

Se debe plantear la posible presencia de una encefalopatía de Hashimoto en los pacientes hipertiroides con demencia, psicosis o delirium, cuando estos síndromes no responden a la normalización de los niveles de tiroxina libre o cuando parecen demasiado graves para el grado de elevación de dichos niveles. A la hora de realizar este diagnóstico diferencial, hay que recordar las diferencias entre la tiroiditis de Hashimoto y la encefalopatía del mismo nombre. Ambos cuadros se caracterizan por una respuesta autoinmunitaria, pero en la tiroiditis ésta se dirige sobre todo al tiroides, mientras que en la encefalopatía afecta a la corteza cerebral. Aunque los dos trastornos pueden aparecer por separado, no es raro que se asocien en un mismo paciente. En este caso se produce un ataque autoinmunitario contra el tiroides que produce hipertiroidismo, mientras que el dirigido contra la corteza cerebral puede causar psicosis, delirium o demencia. El tratamiento del hipertiroidismo en estos enfermos puede no conseguir una resolución completa de los síntomas neuropsiquiátricos, y sería necesario un tratamiento con corticoides. El diagnóstico de encefalopatía de Hashimoto se debe plantear ante la presencia de convulsiones y, sobre todo, de mioclonías.

Antes de terminar el análisis del diagnóstico diferencial, se debe comentar brevemente el hipertiroidismo apático. Dada la ausencia de síntomas autónomos destacados, este diagnóstico exige un alto

nivel de sospecha, y entre los hallazgos clínicos que deben sugerirlo se encuentran la fibrilación auricular y la taquicardia no explicada.

TRATAMIENTO

Si es necesario se puede controlar con rapidez la mayoría de los síntomas autónomos con 20-40 mg de propranolol cada 4 o 6 horas, siempre que no existan contraindicaciones, como la EPOC o el asma. Sin embargo, este tratamiento no se debe administrar por separado y también se ha de reducir la síntesis de hormonas tiroideas mediante metimazol o propiltiouracilo. Tras normalizar los niveles de hormonas tiroideas, se deben valorar tratamientos como el yodo radiactivo o la tiroidectomía subtotal.

La tormenta tiroidea, que se asocia a una elevada mortalidad, es una urgencia médica y la mayor parte de los enfermos deben ser ingresados en la UCI.

BIBLIOGRAFÍA

- Arnold BM, Casal G, Higgins HP. Apathetic thyrotoxicosis. *Canadian Medical Association Journal* 1974;111:957-958.
- Brenner I. Apathetic hyperthyroidism. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1978;39:479-480.
- Dayan CM. Interpretation of thyroid function tests. *Lancet* 2001;357:619-624.
- Fukui T, Hasegawa Y, Takenaka H. Hyperthyroid dementia: clinicoradiological findings and response to treatment. *Journal of the Neurological Sciences* 2001;184:81-88.
- Lahey FH. Non-activated (apathetic) type of hyperthyroidism. *The New England Journal of Medicine* 1931;204:747-748.
- Martin FI, Deam DR. Hyperthyroidism in elderly hospitalized patients. Clinical features and treatment outcomes. *The Medical Journal of Australia* 1996;164:200-203.
- Palacios A, Cohen MA, Cobbs R. Apathetic hyperthyroidism in middle age. *International Journal of Psychiatry in Medicine* 1991;21:393-400.
- Peake RL. Recurrent apathetic hyperthyroidism. *Archives of Internal Medicine* 1981;141:258-260.
- Taylor JW. Depression in thyrotoxicosis. *The American Journal of Psychiatry* 1975;132:552-553.
- Thomas FB, Mazzaferri EL, Skillmann TG. Apathetic thyrotoxicosis: a distinctive clinical and laboratory entity. *Annals of Internal Medicine* 1970;72:679-685.
- Trivalle C, Doucet J, Chassagne P, et al. Differences in the signs and symptoms of hyperthyroidism in older and younger patients. *Journal of the American Geriatrics Society* 1996;44:50-53.
- Trzepacz PT, McCue M, Klein I, et al. A psychiatric and neuropsychological study of patients with untreated Graves' disease. *General Hospital Psychiatry* 1988;10:49-55.
- Weetman AP. Grave's disease. *The New England Journal of Medicine* 2000;343:1236-1248.

224 Hipotiroidismo

El hipotiroidismo da lugar típicamente a un pensamiento lento y obtuso que, en las formas graves, puede progresar a la demencia; también se puede producir depresión y algunos pacientes acaban desarrollando psicosis. El hipotiroidismo grave se suele denominar «mixedema» y, en los casos en que aparece psicosis, se habla de «locura mixedematosa».

El hipotiroidismo es relativamente frecuente en los adultos y afecta al 1,4% de las mujeres y a cerca del 0,1% de los varones. La inmensa mayoría de los casos son secundarios a tiroiditis de Hashimoto, tiroidectomía o tratamiento con yodo radiactivo; no es raro observar hipotiroidismo en pacientes que suspenden de forma súbita un tratamiento a largo plazo con suplementos tiroideos.

INICIO

Este inicio depende de la causa de base. Los casos asociados a tiroiditis de Hashimoto aparecen de forma gradual en pacientes al final de la treintena o al principio de la cuarentena, mientras que los secundarios a una tiroidectomía surgen al poco tiempo de la intervención, a veces en sólo 2 o 3 semanas.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El habla y la actividad se retrasan y ralentizan. El paciente puede tardar minutos en responder a una pregunta y soltar un botón le puede llevar 1 minuto. Se reduce la iniciativa, la memoria parece nublada y los pacientes encuentran dificultades para comprender lo que se les dice. En los casos graves se puede producir una demencia letárgica con retraimiento.

Aparece depresión en una minoría considerable de los pacientes, que se puede asociar a ansiedad, irritabilidad y combatividad.

La psicosis o «locura mixedematosa» se caracteriza por ideas delirantes de persecución; con menos frecuencia el paciente sufre alucinaciones auditivas o visuales, y en muy pocos casos gustativas u olfatorias.

Entre los síntomas que se asocian con frecuencia se incluyen los cambios de voz, que se hace más profunda y grave, la intolerancia al frío, la pérdida del cabello y el incremento de peso. Puede producirse una sordera parcial y es posible que los varones sufran disfunción eréctil y las mujeres menorragia.

La piel se vuelve mixedematosa. Sobre todo en la cara, en las superficies dorsales de las manos y los pies, y en la fosa supraclavicular se muestra seca y aparece edematosa, pero sin fovea. La figura 224-1 muestra a una mujer con edema sin fovea en la cara. Son frecuentes la bradicardia y la hipotensión; puede aparecer hipotermia y un derrame pericárdico de gravedad variable. Los reflejos tendinosos profundos pueden estar atenuados; es típico que el reflejo plantar se quede «colgado», con una fase de relajación muy lenta. Se reduce el sentido de la vibración; en raras ocasiones se produce una parálisis facial o ataxia cerebelosa.

La infiltración mixedematosa puede producir síndrome del túnel del carpo o del tarso y la infiltración laríngea o de la lengua provoca en ocasiones apnea obstructiva del sueño.

El nivel de tiroxina libre se encuentra reducido; la hormona estimuladora del tiroides (TSH) está aumentada en el hipotiroidismo primario y disminuida en el secundario o terciario. Puede producirse hiponatremia y formar parte del síndrome de secreción inadecua-

da de ADH (hormona antidiurética). El EEG muestra un enlentecimiento difuso. Se puede ver un voltaje reducido en el ECG y cardiomegalia en las radiografías de tórax.

El hipotiroidismo producido intraútero o en la lactancia precoz puede causar cretinismo, con retraso mental y talla baja. La cara se caracteriza por una nariz pequeña y ancha y una expresión flemática, atontada. Cuando el hipotiroidismo afecta a niños mayores, el crecimiento lineal y el desarrollo intelectual se retrasan y pueden incluso detenerse.

Antes de dejar este análisis de características clínicas, se debe hacer un comentario sobre el hipotiroidismo primario «subclínico». En estos pacientes los niveles de tiroxina libre son todavía normales, pero la TSH está ligeramente elevada. Esta combinación de hallazgos sugiere que aunque la tiroxina libre todavía se encuentra dentro de los amplios límites de la normalidad, está disminuida para el paciente concreto, como indican los niveles elevados de TSH. Aunque estos pacientes pueden no presentar síntomas derivados de dicha alteración, el hallazgo es muy significativo por dos razones. En primer lugar, puede indicar que el paciente se encuentra en estadios muy precoces de un hipotiroidismo primario y que con el tiempo los niveles de tiroxina libre pueden disminuir lo suficiente como para provocar los síntomas típicos del hipotiroidismo, descritos antes. Además, suponiendo que el nivel de tiroxina libre no disminuya más, esta mínima reducción amortiguará la respuesta a los antidepresivos y a los estabilizadores del estado de ánimo en los pacientes afectados por una depresión mayor o un trastorno bipolar.

CURSO CLÍNICO

La evolución depende en general de la causa de base y suele ir paralela a los cambios en los niveles de hormonas tiroideas. En algunos casos se produce una evolución inexorable al «coma mixedematoso», cuadro que puede resultar mortal y que se caracteriza por



FIG. 224-1. Mixedema. (De Hall R, Evered DC. *Color atlas of endocrinology*, 2.^a ed., Londres, 1990, Wolfe.)

■ TABLA 224-1. Causas de hipotiroidismo

	Primario	Secundario	Terciario
Localización de la lesión	Glándula tiroides	Hipófisis	Hipotálamo
Nivel de T4 libre	Disminuido	Disminuido	Disminuido
Nivel de TSH	Aumentado	Disminuido	Disminuido
Respuesta a la TRH	Amortiguada	Amortiguada	Aumentada
Ejemplos	Tiroiditis de Hashimoto, tratamiento con yodo radiactivo o tiroidectomía, deficiencia de yodo, litio	Tumor o apoplejía hipofisarios	Tumor, infarto o granuloma del hipotálamo; carbamazepina

estupor o coma, hipotermia, bradicardia, depresión respiratoria y, en un porcentaje pequeño pero considerable de los pacientes, convulsiones.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la demencia, la depresión secundaria o la psicosis secundaria se describen en los capítulos correspondientes.

ETIOLOGÍA

Como se resume en la tabla 224-1, el hipotiroidismo puede ser «primario», «secundario» o «terciario». En el primario, que es el más frecuente con diferencia, el propio tiroides se encuentra lesionado; en el secundario, bastante menos común, lo está la hipófisis, mientras que en el terciario, que es aún menos frecuente, la lesión afecta al hipotálamo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los síndromes de demencia, psicosis y depresión tienen múltiples etiologías, como se comentó en sus respectivos capítulos. Su asociación con el hipotiroidismo se debe sospechar cuando existe obnubilación, lentitud y el aspecto mixedematoso típico de estos enfermos.

Los casos de hipotiroidismo primario causados por una tiroiditis de Hashimoto pueden desarrollar síntomas neuropsiquiátricos no sólo por el hipotiroidismo, sino también por la encefalopatía de Hashimoto o por otras enfermedades autoinmunitarias asociadas a dicha afección, como el lupus eritematoso sistémico, la anemia perniciosa, la enfermedad de Addison y la destrucción autoinmunitaria de la glándula paratiroides, con la consiguiente hipocalcemia.

También se puede producir insuficiencia corticoadrenal en algunos casos de hipotiroidismo secundario, en los que las hormonas corticotropas hipofisarias han sido destruidas.

TRATAMIENTO

El tratamiento con dosis diarias de tiroxina suele conseguir la curación. Si el hipotiroidismo es de aparición relativamente reciente y el paciente no es anciano ni tiene mala salud, se puede empezar con 0,05 mg y posteriormente aumentar la dosis 0,05 mg más cada 1 o 2 semanas, hasta conseguir la dosis sustitutiva completa. En pacientes con hipotiroidismo de larga evolución, ancianos o con mala salud, y sobre todo en los que tienen enfermedades cardiovasculares, se debe empezar el tratamiento con 0,0125-0,025 mg e ir añadiendo una cantidad similar cada 4-8 semanas, realizando un control cuidadoso del estado clínico, de la tiroxina libre y de la TSH. La dosis sus-

titutiva en mujeres adultas, por lo demás sanas, es de 0,075 a 0,1 mg, y en varones sanos, de 0,1 a 0,15 mg. Sin embargo, los ancianos pueden necesitar 0,075 mg o menos. Tras estabilizar a los pacientes con una dosis de tiroxina apropiada, es posible que sea útil un tratamiento combinado con tiroxina y triyodotironina. Los estudios recientes han indicado que esta combinación puede conseguir una mejor función global que la tiroxina sola. Si se desea administrar este tipo de tratamiento, se puede reducir la dosis de tiroxina 0,05 mg añadiendo a cambio 0,125 mg de triyodotironina.

A la hora de controlar los niveles de TSH hay que tener en cuenta que en los casos de hipotiroidismo primario de larga evolución puede existir una notable hipertrofia de las células tirotropas hipofisarias, y que se pueden necesitar de 4 a 8 semanas para que el nivel de TSH disminuya tras alcanzar la dosis sustitutiva completa.

El coma mixedematoso es una urgencia médica y obliga a ingresar al enfermo en una unidad de cuidados intensivos; se suele administrar tiroxina por vía intravenosa, en dosis de 0,3 a 0,5 mg, además de medidas de soporte intensivas. Para los pacientes hipotiroideos no son apropiados los tratamientos con sedantes, porque estos fármacos pueden precipitar un coma mixedematoso.

BIBLIOGRAFÍA

- Asher R. Myxoedematous madness. *British Medical Journal* 1949;22:555-562.
- Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R, et al. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *The New England Journal of Medicine* 1999;340:424-429.
- Dugbart AT. Neurocognitive aspects of hypothyroidism. *Archives of Internal Medicine* 1998;158:1413-1418.
- Granet RB, Kalman TP. Hypothyroidism and psychosis: a case illustration of the diagnostic dilemma in psychiatry. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1978;39:260-263.
- Kleiner J, Altschuler L, Hendrick V, et al. Lithium-induced subclinical hypothyroidism: review of the literature and guidelines for treatment. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1999;60:249-255.
- Larson EB, Reifler BV, Featherstone HJ, et al. Dementia in elderly outpatients: a prospective study. *Annals of Internal Medicine* 1984;100:417-423.
- Logothetis J. Psychotic behavior as the initial indicator of adult myxedema. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1963;136:561-568.
- Nickel SM, Frame B. Neurologic manifestations of myxedema. *Neurology* 1958;8:511-517.
- Whybrow PC, Prange AJ, Treadway CR. Mental changes accompanying thyroid gland dysfunction. *Archives of General Psychiatry* 1969;20:48-63.
- Woeber KA. Update on the management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Archives of Internal Medicine* 2000;160:1067-1071.

225 Síndrome de Cushing

El síndrome de Cushing se produce a consecuencia de la administración prolongada de dosis altas de corticoides exógenos, como prednisona, o también por una secreción excesiva de cortisol por parte de la corteza suprarrenal, que a su vez puede aparecer a través de diversos mecanismos. En condiciones normales, la hormona liberadora de corticotropina (CRH) producida por el hipotálamo estimula a la hipófisis para que ésta sintetice la hormona adrenocorticotropa (ACTH), que a su vez estimula a la glándula suprarrenal para que produzca cortisol. Una producción excesiva de CRH por el hipotálamo, de ACTH por un adenoma hipofisario o de cortisol por un adenoma o carcinoma suprarrenales son posibles mecanismos de este síndrome. Otro desencadenante en potencia es el «síndrome de ACTH ectópica», en el que esta hormona es producida por un tumor, por ejemplo, un carcinoma de células pequeñas. Es tradicional reservar el término «enfermedad de Cushing» para los casos de síndrome de Cushing asociados a un adenoma hipofisario.

Al menos la mitad de los pacientes con este síndrome sufren síntomas depresivos o maníacos; también pueden experimentar delirium, psicosis y demencia, pero estos trastornos son mucho menos frecuentes. En los pacientes tratados con prednisona, la incidencia de estas alteraciones neuropsiquiátricas depende de la dosis, y es casi insignificante cuando los pacientes reciben unos 10 mg/día, pero alcanza o supera el 20% cuando toman 80 mg/día o más.

INICIO

La edad de aparición está determinada por la causa de base. La enfermedad de Cushing suele desarrollarse en adultos y la forma de aparición depende también de la etiología. Esta enfermedad puede surgir de una forma muy gradual, en años, pero el síndrome de Cushing secundario a la ACTH ectópica puede hacerlo en meses, y el secundario a la administración de prednisona en días.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Por razones no comprendidas, los síntomas maníacos o hipomaníacos sólo suelen observarse en el síndrome de Cushing secundario a la administración de esteroides exógenos. Cuando el síndrome se debe a otras causas, los síntomas depresivos son mucho más frecuentes.

La depresión se puede caracterizar por irritabilidad, estado de ánimo depresivo, disminución de la libido, mala memoria o concentración y cambios psicomotores, más a menudo ansiedad o agitación que retraso. Puede aparecer insomnio y no son raras las ideas de suicidio, de forma que hasta un 10% de los enfermos tienen intentos de suicidio.

Entre los síntomas maníacos o hipomaníacos se incluyen euforia y a veces irritabilidad, sentimiento de grandiosidad, hiperactividad y taquialia, con una menor necesidad de dormir.

En ocasiones se produce un cuadro afectivo «mixto», con síntomas depresivos y maníacos alternantes o mezclados.

El delirium, que puede asociarse o no a cambios del estado de ánimo, afecta sólo a cerca del 1% de los enfermos; la psicosis y la demencia son raras en este contexto.

La administración crónica de dosis altas de corticoides o la hiper-cortisolemia endógena determinan una serie de cambios típicos. Los más característicos son los que configuran el «hábito cushingoide», que consiste en una cara pletórica, «de luna llena» (fig. 225-1, antes y después del tratamiento); obesidad, con frecuencia troncal; estrías abdominales violáceas (fig. 225-2); acné; y, en las mujeres, hirsutismo. Otros cambios posibles pueden ser miopatía, hipertensión, aparición frecuente de hematomas, diabetes mellitus y amenorrea; es menos frecuente que se produzca un pseudotumor cerebral. Estos hallazgos son muy sugestivos a nivel diagnóstico, pero se debe recordar que en las primeras fases del tratamiento con corticoides se pueden observar cambios del estado de ánimo mucho antes de que se pro-



FIG. 225-1. Cara de «luna llena» en el síndrome de Cushing antes y después del tratamiento. (De Hall R, Evered DC. *Color atlas of endocrinology*, 2.ª ed., Londres, 1990, Wolfe.)



FIG. 225-2. Estrías abdominales violáceas en el síndrome de Cushing. (De Hall R, Evered DC. *Color atlas of endocrinology*, 2.ª ed., Londres, 1990, Wolfe.)

duzcan los fisiológicos. Además, los pacientes con un cáncer suprarrenal pueden estar emaciados en lugar de obesos.

Las pruebas diagnósticas de laboratorio se describen más adelante, en la sección «Etiología».

CURSO CLÍNICO

La evolución depende de la causa subyacente.

COMPLICACIONES

Las complicaciones se describen en los capítulos correspondientes a la depresión, manía y psicosis secundarias, al delirium y la demencia.

ETIOLOGÍA

Cuando se sospeche que existe un síndrome de Cushing y el paciente no tome corticoides exógenos, el primer paso es determinar si existe hiperkortisolemia o no. Aunque una determinación del cortisol sérico a las 8 de la mañana puede aportar información, también puede, dada la naturaleza pulsátil de la secreción de cortisol, dar un resultado falso negativo; resulta más sensible con diferencia la prueba de cortisol libre en orina de 24 horas. Si el nivel de cortisol está elevado en esta prueba, el siguiente paso será determinar si esta producción excesiva por parte de la glándula suprarrenal es independiente de la ACTH, lo que indicaría que existe un carcinoma o un adenoma suprarrenales, o dependiente de la misma, situación que correspondería a una enfermedad hipofisaria o hipotalámica o a una secreción ectópica de ACTH. Una forma sencilla de determinar el origen es medir el nivel de cortisol y de ACTH a las 8 de la mañana; si el primero está elevado y la ACTH baja, se debe sospechar que existe un tumor suprarrenal productor de cortisol de forma autónoma e independiente de la ACTH. Si el nivel de la ACTH está aumentado, el siguiente paso es concretar si su origen se encuentra en la hipófisis o en una fuente ectópica, como un carcinoma de células pequeñas pulmonar (otras fuentes posibles son los carcinomas de tiroides, de timo, de páncreas y de ovario y el feocromocitoma). Para conseguirlo se debe realizar la prueba de la dexametasona a «dosis altas»; en ella se administra una dosis de 2 mg

de dexametasona vía oral cada 6 horas durante 2 días y al segundo día se recoge una muestra de orina de 24 horas para medir el cortisol libre. Los adenomas hipofisarios conservan cierto grado de supresibilidad normal y, en presencia de estos niveles tan elevados de dexametasona, la producción de ACTH en ellos disminuye, con la consiguiente reducción del nivel de cortisol libre en la orina de 24 horas. Sin embargo, los tumores malignos productores de ACTH «ectópica» no se suprimen y en este caso el cortisol libre sigue alto. Una alternativa a esta prueba es la de estimulación con CRH. En ella se realizan dos mediciones de los niveles basales de ACTH, 30 y 15 minutos antes de empezar la prueba, se administra 1 µg/kg de CRH ovina (corticotrelina) intravenosa en 60 segundos y se miden los niveles de ACTH a los 15, 30 y 60 minutos. Como los adenomas hipofisarios conservan la respuesta a la CRH, en ese caso se verá un aumento del nivel de la ACTH, mientras que las fuentes «ectópicas» de ACTH no responden a la CRH y, por tanto, los niveles de ACTH no aumentarán.

Cuando las pruebas indiquen un posible adenoma o carcinoma suprarrenales, se debe realizar una TC abdominal. Si se sospecha que existe una fuente ectópica de ACTH, hay que realizar las pruebas necesarias, como una TC pulmonar. Si puede tratarse de un adenoma hipofisario, se debe efectuar una RM cerebral con contraste. Aunque mediante RM se encuentran la mayor parte de los macroadenomas, esta técnica sólo tiene una sensibilidad del 50% para la detección de los microadenomas; por eso, cuando la clínica sugiere un adenoma hipofisario pero en la RM no se detecta ninguno, se puede plantear una determinación de la ACTH en los dos senos petrosos inferiores. Aunque esta prueba es difícil de realizar a nivel técnico y puede obligar a enviar al enfermo a un centro especializado, puede aportar mucha información, ya que el nivel de ACTH estará elevado en el seno que drena el lado de la hipófisis en el que se alberga el microadenoma.

En la práctica, la mayor parte de los casos de síndrome de Cushing se debe a la administración de corticoides exógenos o a un adenoma hipofisario; una minoría se produce por la síntesis ectópica de ACTH y en muy pocos casos se encuentra un tumor suprarrenal. Por último, existen casos muy raros de síndrome de Cushing secundarios a una producción hipotalámica excesiva de CRH.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Cuando un paciente que recibe corticoides exógenos sufre síntomas maníacos o depresivos, surge la duda de si estos síntomas son secundarios a la enfermedad tratada o a los propios corticoides. Este dilema se puede plantear, por ejemplo, en casos de lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple o tumores cerebrales. Cuando los cambios del estado mental anteceden a la administración de corticoides, la duda se puede resolver con relativa facilidad. Sin embargo, cuando aparecen después del tratamiento, la única forma de saber el origen del trastorno es modificar la dosis de corticoides. Si al aumentar la dosis disminuyen los síntomas, probablemente éstos se debían a la enfermedad de base, y al contrario. Se puede realizar una aproximación similar disminuyendo la dosis.

Cuando el paciente no recibe esteroides exógenos, la aparición de depresión o manía y el aspecto cushingoide típico sugieren un diagnóstico de síndrome de Cushing.

Por último, cuando se produce delirium en un paciente con síndrome de Cushing conocido, se debe descartar una encefalopatía hipertensiva o una hiperglucemia grave antes de asumir que el delirium se debe a la propia hiperkortisolemia.

TRATAMIENTO

El tratamiento del síndrome de Cushing se dirige a la enfermedad de base e implica interrumpir o reducir la dosis de esteroides exó-

genos y el tratamiento quirúrgico de los adenomas hipofisarios, de los tumores productores de ACTH «ectópica» o de los tumores suprarrenales. Cuando este tipo de cirugía no resulte eficaz o esté contraindicado, se puede plantear una suprarrenalectomía bilateral o «química» mediante la administración de dosis orales diarias de metirapona o ketoconazol, que son inhibidores enzimáticos; sin embargo, en estos casos se debe administrar una dosis diaria de mantenimiento de corticoides exógenos y hay que controlar el posible desarrollo de un síndrome de Nelson, con la aparición de un tumor hipofisario secretor de ACTH e hiperpigmentación generalizada.

Puede ser necesario el tratamiento de los síntomas maníacos con litio, y de los depresivos con antidepresivos. El litio, que a veces se emplea como profilaxis, ha permitido administrar a los enfermos dosis altas de prednisona sin que sufran síntomas maníacos. Se pueden emplear antipsicóticos como tratamiento sintomático del delirium o, cuando existen síntomas maníacos, hasta que el litio consiga su efecto.

BIBLIOGRAFÍA

- Jeffcoate WJ, Silverstone JT, Edwards CR, et al. Psychiatric manifestations of Cushing's syndrome: response to lowering of plasma cortisol. *Quarterly Journal of Medicine* 1979;148:465-472.
- Johnson J. Schizophrenia and Cushing's syndrome cured by adrenalectomy. *Psychological Medicine* 1975;5:165-168.
- Kelly WF. Psychiatric aspects of Cushing's syndrome. *Quarterly Journal of Medicine* 1996;89:543-551.
- Kelly WF, Checkley SA, Bender DA, et al. Cushing's syndrome and depression—a prospective study of 26 patients. *The British Journal of Psychiatry* 1983;142:16-19.
- Nieman LK. Diagnostic tests for Cushing's syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2002;970:112-118.
- Orth DN. Cushing's syndrome. *The New England Journal of Medicine* 1995;332:791-803.
- Sonino N, Fava GA. Psychiatric disorders associated with Cushing's syndrome. *CNS Drugs* 2001;15:361-373.
- Spillane JD. Nervous and mental disorders in Cushing's syndrome. *Brain* 1951;74:72-94.

■ **TABLA 226-1.** Pruebas endocrinológicas en la insuficiencia adrenocortical

	Primaria	Secundaria
Localización de la lesión	Glándula suprarrenal	Lesiones hipofisarias o hipotalámicas, o supresión hipofisaria por esteroides exógenos
Nivel de cortisol	Reducido	Reducido
Nivel de ACTH	Aumentado	Reducido
Respuesta del cortisol a la ACTH exógena	Atenuada	Aumentada

COMPLICACIONES

Las complicaciones del delirium, la depresión y la psicosis secundarias se comentan en los capítulos correspondientes.

ETIOLOGÍA

La causa más frecuente de insuficiencia corticosuprarrenal primaria es la destrucción autoinmunitaria idiopática de la glándula. Otras glándulas endocrinas también pueden ser un objetivo del mismo proceso autoinmunitario que ataca a las suprarrenales, y se debe descartar la tiroiditis de Hashimoto, la anemia perniciosa, el hipoparatiroidismo con hipocalcemia, la diabetes mellitus y el vitíligo. Hay que recordar la posible asociación entre la insuficiencia adrenocortical y la tiroiditis de Hashimoto, ya que la administración de hormona tiroidea a un paciente con hipotiroidismo e insuficiencia cortical suprarrenal crónica no tratada puede causar una «crisis addisoniana», con insuficiencia corticosuprarrenal aguda y muerte del enfermo.

Otras causas de insuficiencia corticosuprarrenal primaria son la tuberculosis, la infección por citomegalovirus (como puede observarse en casos de SIDA), la sarcoidosis, las metástasis y la amiloidosis; en los casos agudos también se debe descartar una necrosis hemorrágica (como la que se produce en la sepsis o durante una anticoagulación demasiado enérgica).

La causa más frecuente de insuficiencia corticosuprarrenal secundaria es la interrupción rápida de un tratamiento esteroideo de larga evolución. Cualquier paciente que recibe dosis suprafisiológicas de esteroides (p. ej., 10 mg o más de prednisona cada día) durante más de 1 mes sufre cierto grado de atrofia cortical suprarrenal, con la subsiguiente incapacidad para afrontar las demandas fisiológicas cuando se interrumpe el aporte exógeno. Entre otras causas de insuficiencia adrenocortical secundaria se incluyen la apoplejía hi-

pofisaria, los tumores o granulomas hipofisarios y, con menos frecuencia, las lesiones hipotalámicas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Puede resultar muy difícil distinguir la distimia o un episodio depresivo de aparición gradual de una insuficiencia corticosuprarrenal crónica. La debilidad y la fatiga relativamente destacadas pueden sugerir una causa suprarrenal, y otras pistas a favor de este origen son las náuseas, los vómitos, la diarrea y, sobre todo, el vértigo postural. La tríada de hiperpotasemia, hiponatremia e hipoglucemia sugeriría un diagnóstico de insuficiencia adrenocortical autoinmunitaria primaria crónica.

La anorexia nerviosa puede presentarse con un cuadro clínico parecido al de la insuficiencia corticosuprarrenal crónica. Sin embargo, en estos casos se produce emaciación, una «búsqueda de la delgadez» y se encuentra hipopotasemia en lugar de hiperpotasemia.

TRATAMIENTO

Se deben administrar glucocorticoides como la prednisona para los casos primarios y secundarios, y las necesidades de dosis pueden aumentar en períodos de estrés. En los casos primarios, en que se destruye la corteza suprarrenal, también se necesita un mineralcorticoide como la fludrocortisona.

La insuficiencia adrenocortical aguda, como se ha descrito antes, es una urgencia médica que debe ser tratada con glucocorticoides y líquidos por vía intravenosa y cuidados de soporte intensivo.

BIBLIOGRAFÍA

Cleghorn RA. Adrenal cortical insufficiency: psychological and neurological observations. *Canadian Medical Association Journal* 1951; 65:449-454.

Engel GL, Margolin SG. Neuropsychiatric disturbances in Addison's disease and the role of impaired carbohydrate metabolism in the production of cerebral functions. *Archives of Neurology and Psychiatry* 1941;45:881-884.

Lever EG, Stansfeld SA. Addison's disease, psychosis, and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *The British Journal of Psychiatry* 1983;143:406-410.

McFarland HR. Addison's disease and related psychoses. *Comprehensive Psychiatry* 1963;4:90-95.

Russel GA, Coulter JB, Isherwood DM, et al. Autoimmune Addison's disease and thyrotoxic thyroiditis presenting as encephalopathy in twins. *Archives of Disease in Childhood* 1991;66:350-352.

Varadaraj R, Cooper AJ. Addison's disease presenting with psychiatric features. *The American Journal of Psychiatry* 1986;143:553-554.

INTOXICACIÓN POR METALES**227** **Encefalopatía por plomo**

Se pueden acumular niveles tóxicos de plomo de distintas maneras. Los niños con pica pueden ingerir trozos de pintura con este metal. Los soldadores y los trabajadores de fundiciones de plomo o fábricas de pilas pueden sufrir una exposición laboral, y los bebedores que consumen whisky «claro de luna», elaborado con la ayuda de radiadores viejos de coche, pueden consumir grandes cantidades de plomo. Otras fuentes menos frecuentes son las balas retenidas, algunas medicinas «alternativas» y la cerámica revestida con este metal. La gasolina con plomo antes era una fuente principal, tanto para personas que residían en áreas de tráfico denso como para las que inhalaban el humo de la gasolina, pero desde que se prohibió incorporar plomo a la misma el problema ha desaparecido.

La ingesta repentina de una carga masiva de plomo, como puede ocurrir en casos graves de pica, puede originar una encefalopatía aguda por plomo, con delirium. Por el contrario, la exposición crónica a niveles bajos determina una encefalopatía crónica de desarrollo insidioso, que se denomina también «plumbismo» y se caracteriza sobre todo por demencia.

INICIO

La encefalopatía aguda suele evolucionar en unos días, mientras que la crónica se produce de un modo gradual e insidioso en un largo período de tiempo.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La encefalopatía aguda por plomo se presenta tanto en niños como en adultos con un delirium caracterizado por confusión, insomnio, pesadillas, labilidad emocional y excitación, que pueden resultar muy graves; en algunos pacientes se producen alucinaciones e ideas delirantes. Aparece dolor abdominal, diarrea y vómitos, y el paciente se queja de un gusto metálico. También se han descrito convulsiones, ataxia y otras alteraciones del movimiento. Puede producirse hemólisis e insuficiencia renal aguda.

La encefalopatía crónica por plomo en los niños suele cursar con alteraciones cognitivas, que pueden ser leves y sólo causar una disminución de unos pocos puntos en el CI, pero que a veces son graves y cursan con demencia. Existe una estrecha asociación entre la exposición al plomo en los niños y el desarrollo de síntomas compatibles con un trastorno por deficiencia de atención/hiperactividad. Pueden observarse convulsiones, cuyo control en ocasiones resulta especialmente difícil.

La encefalopatía crónica por plomo en adultos se presenta de forma típica con cambios de personalidad y una demencia de gravedad variable. Los pacientes también refieren a veces cólicos abdominales, diarrea o estreñimiento y un gusto metálico. Se puede producir una

anemia leve, que se caracteriza por punteado basófilo; son menos frecuentes la nefritis intersticial, la hiperuricemia y la gota. En la intoxicación por plomo inorgánico, pero no orgánico, se observa una polineuropatía motora simétrica que determina un trastorno de muñeca caída o, en un número menor de casos, de pie caído.

Niveles de plomo en sangre de 80 µg/dl o superiores se asocian a una presentación aguda, mientras que los niveles inferiores mantenidos de forma crónica (de 10 a 20 µg/dl) se relacionan con una encefalopatía crónica. En adultos y niños se pueden encontrar «líneas de plomo» entre los dientes y las encías, y los pacientes expuestos durante la niñez muestran líneas similares en el estudio radiológico a nivel de los huesos largos.

CURSO CLÍNICO

La encefalopatía aguda por plomo evoluciona con rapidez y su mortalidad llega al 25% en pocos días. Los pacientes que sobreviven a un ataque agudo a menudo desarrollan demencia, convulsiones o espasticidad.

La encefalopatía crónica por plomo progresa de forma gradual hasta que se interrumpe la exposición y después los síntomas presentes tienen una regresión espontánea muy escasa.

COMPLICACIONES

Las complicaciones del delirium y la demencia se comentan en los capítulos correspondientes.

ETIOLOGÍA

En la encefalopatía aguda por plomo se encuentra edema cerebral y una dilatación masiva de los capilares.

En la crónica se observa cierto grado de atrofia cortical y dilatación ventricular, con pérdida masiva de neuronas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La aparición de delirium o demencia asociados a molestias abdominales sugiere en gran medida una encefalopatía por plomo. La variante aguda con delirium se puede confundir con una porfiria o una intoxicación por otros metales pesados, como el talio o el arsénico. La forma crónica asociada a demencia se confunde en ocasiones con la pelagra o la enfermedad de Whipple. Si no se tienen en cuenta las molestias abdominales, el diagnóstico diferencial se amplía. Otro dato muy relevante para el diagnóstico de encefalopatía crónica por plomo en adultos es la polineuropatía motora periférica.

TRATAMIENTO

La encefalopatía aguda por plomo representa una urgencia médica que obliga a hospitalizar al paciente, con frecuencia en la UCI, y a administrarle corticoides o manitol para controlar la hipertensión intracraneal. Esta afección constituye una indicación para el tratamiento agresivo con un quelante, pero en las formas crónicas de encefalopatía por plomo existen dudas sobre la eficacia de la quelación. Se dispone de varias sustancias quelantes, como el dimercapol, la penicilamina, el edetato de calcio disódico y una sustancia nueva, que se puede administrar por vía oral, el ácido dimercaptosuccínico.

El tratamiento general de la demencia y el delirium se corresponde con el descrito en los capítulos sobre estos temas.

BIBLIOGRAFÍA

- Baghurst PA, McMichael AJ, Wigg NR, et al. Environmental exposure to lead and children's intelligence at the age of seven years—the Port Pirie Cohort Study. *The New England Journal of Medicine* 1992;327:1279-1284.
- Ballestra DJ. Adult chronic lead intoxication. A clinical review. *Archives of Internal Medicine* 1991;151:1718-1720.
- Fisher AA, Le Couteur DG. Lead poisoning from complementary and alternative medicine in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2000;69:687-689.
- Jenkins CD, Mellins RB. Lead poisoning in children: a study of forty-six cases. *Archives of Neurology and Psychiatry* 1957;77:70-78.
- Lifshitz M, Hashkanazi R, Phillip M. The effect of 2,3 dimercaptosuccinic acid in the treatment of lead poisoning in adults. *Annals of Medicine* 1997;29:83-85.
- Matte TD, Proops D, Palazuelos E, et al. Acute high-dose lead exposure from beverage contaminated by traditional Mexican pottery. *Lancet* 1994;344:1064.
- Needleman HL, Schell A, Ballinger D, et al. The long-term effects of exposure to low doses of lead in childhood. An 11-year follow-up report. *The New England Journal of Medicine* 1990;322:83-88.
- Whitfield CL, Ch'ied LT, Whitehead JD. Lead encephalopathy in adults. *The American Journal of Medicine* 1972;52:289-298.

kinsonismo en general pero, como existen excepciones, se debe probar.

El tratamiento general de los cambios de personalidad, la demencia y la psicosis secundaria se ha descrito en los capítulos correspondientes. Si se necesitan antipsicóticos, se debe tener cuidado de no empeorar los síntomas extrapiramidales, por lo que pueden ser preferibles los fármacos de segunda generación, como la quetiapina o la olanzapina.

BIBLIOGRAFÍA

Abd El Naby S, Hassanein M. Neuropsychiatric manifestations of chronic manganese poisoning. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1965;28:282-288.

Calne DB, Chu NS, Huang CC, et al. Manganism and idiopathic parkinsonism: similarities and differences. *Neurology* 1994;44:1583-1586.

Cook DG, Fahn S, Brairt KA. Chronic manganese intoxication. *Archives of Neurology* 1974;30:59-64.

Huang CC, Chu NS, Lu CS, et al. Long-term progression in chronic manganism: ten years of follow-up. *Neurology* 1998;50:698-700.

Lee JW. Manganese intoxication. *Archives of Neurology* 2000;57:597-599.

Lu CS, Huang CC, Chu NS, et al. Levodopa failure in chronic manganism. *Neurology* 1994;44:1600-1602.

Nagatomo S, Umehara F, Hanada K, et al. Manganese intoxication during total parenteral nutrition: report of two cases and review of the literature. *Journal of the Neurological Sciences* 1999;162:102-105.

Yamada M, Ohno S, Okayasu I, et al. Chronic manganese poisoning: a neuropathological study with determination of manganese distribution in the brain. *Acta Neuropathologica* 1986;70:273-278.

- Cavanaugh JB, Fuller NH, Johnson HRM, et al. The effects of thallium salts, with particular reference to the nervous system changes. *Quarterly Journal of Medicine* 1974;43:293-319.
- Desenclos JC, Wilder MH, Coppenger GW, et al. Thallium poisoning: an outbreak in Florida, 1988. *Southern Medical Journal* 1992;85:1203-1206.
- Moore D, House I, Dixon A. Thallium poisoning. Diagnosis may be elusive but alopecia is the clue. *British Medical Journal* 1993;306:1527-1529.
- Reed D, Crawley J, Faro SN, et al. Thallotoxicosis. *Journal of the American Medical Association* 1963;183:516-522.
- Thompson C, Dent J, Saxby P. Effects of thallium poisoning on intellectual function. *The British Journal of Psychiatry* 1988;153:396-399.
- Wainwright AP, Kox WJ, House IM, et al. Clinical features and therapy of acute thallium poisoning. *Quarterly Journal of Medicine* 1988;69:939-944.

231 Intoxicación por mercurio

Existen tres formas de mercurio capaces de causar toxicidad en el ser humano: el mercurio elemental, el orgánico (metil mercurio o etil mercurio) y las sales de mercurio, que pueden ser mercuriosas (monovalentes) o mercúricas (divalentes).

El mercurio elemental es líquido a temperatura ambiente y, como tal, no resulta especialmente tóxico si se ingiere, porque el aparato digestivo lo absorbe muy mal. Sin embargo, si se calienta un poco o se agita, el mercurio elemental se vaporiza con facilidad a la forma lipófila monoatómica que, inhalada, se absorbe por completo y con gran rapidez. Esta forma cruza la barrera hematoencefálica y es captada por las neuronas, dentro de las cuales se oxida y se hace tóxica. La exposición al vapor de mercurio elemental se produce sobre todo en trabajadores de la industria y mineros.

La intoxicación por mercurio orgánico suele resultar accidental. El ejemplo más conocido se produjo en Minamata, Japón, donde las aguas de pesca fueron contaminadas con mercurio procedente de desechos industriales. Éste se convirtió en metilmercurio a causa de los microorganismos y se concentró en los peces que luego fueron comidos por los habitantes de la región, lo que se tradujo en lesiones cerebrales graves. En otra epidemia se trataron unas semillas con mercurio orgánico como fungicida y, aunque no estaban destinadas a la alimentación, se ingirieron por error. De los compuestos orgánicos del mercurio, sólo el etil y el metil mercurio resultan tóxicos, y el segundo en mayor medida. El metil mercurio se absorbe con rapidez y de forma casi completa en el aparato digestivo, atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica y se concentra en las neuronas.

Las sales de mercurio se utilizan en la fabricación de plásticos, fungicidas y dispositivos electrónicos, y en el siglo XIX en Inglaterra se empleaban también en la producción de fieltro, de forma que la exposición crónica de los sombrereros dio lugar a la «locura del sombrerero», cuadro popularizado por Lewis Carroll en *Alicia en el país de las maravillas*.

Aunque la toxicidad sobre el sistema nervioso central suele ser más grave con el vapor de mercurio elemental o con el metil mercurio que con las sales, si se ingiere una cantidad suficiente de este metal, sea cual sea su forma, llegará a entrar en el sistema nervioso central y causará muerte y lesiones neuronales, que en el peor de los casos provocarán al paciente demencia, ataxia, ceguera y temblor.

INICIO

Puede ser gradual o agudo, según la naturaleza de la exposición.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La exposición aguda al vapor de mercurio orgánico produce síntomas pulmonares, como tos, disnea y neumonía intersticial. El mercurio orgánico puede causar náuseas, vómitos y diarrea o estreñimiento, mientras que la exposición aguda a las sales de mercurio provoca síntomas abdominales de mayor gravedad, con dolor intenso.

Los pacientes que sobreviven a una exposición aguda o los que se exponen de forma gradual pueden desarrollar cambios de personalidad y demencia. El cambio de personalidad se denomina «eretismo» y se caracteriza por labilidad emocional, nerviosismo, timidez, in-

somnio, tendencia al olvido y alteraciones de la concentración. En exposiciones más graves el paciente puede llegar a la demencia. Entre los síntomas asociados destacan la polineuropatía periférica con parestias, ataxia y disartria destacadas, los escotomas más o menos graves, el estrechamiento de los campos visuales, la coreoatetosis, la hipoacusia y un temblor generalizado que puede ser bastante grave y afectar incluso a los labios y la lengua.

El mercurio es también tóxico para los riñones y se puede producir una insuficiencia renal, sobre todo si el paciente estuvo expuesto a sales de mercurio.

En la intoxicación por mercurio, los niveles sanguíneos suelen superar los 3,6 µg/dl, pero la correlación entre ellos y los síntomas clínicos es bastante inexacta.

En los casos caracterizados por eretismo o demencia, la RM puede mostrar atrofia de la corteza cerebral, sobre todo en la corteza calcarina y el área poscentral, y también en la corteza o en el vermis cerebelosos.

CURSO CLÍNICO

Cuando la carga de mercurio en el cerebro es relativamente ligera, la recuperación puede ser casi completa; sin embargo, si la carga es importante y los síntomas graves, la enfermedad suele ser crónica.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de los cambios de personalidad y de la demencia se comentan en los capítulos respectivos sobre estos trastornos.

ETIOLOGÍA

El mercurio se une a los grupos sulfhidrilo de distintas enzimas, haciéndolas inactivas y provocando disfunción o muerte celular. En el cerebro se observa atrofia en la corteza calcarina, en el cerebelo y, en menor grado, en los lóbulos temporal, parietal y frontal. En casos graves se puede ver afectada toda la corteza cerebral.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Cuando existen antecedentes de exposición, el diagnóstico plantea pocas dudas. Cuando no, la existencia de temblores, parestias y ataxia puede sugerir el diagnóstico correcto.

TRATAMIENTO

Ante una intoxicación aguda por mercurio orgánico o sales de mercurio está indicado el lavado gástrico y el carbón activado. En los casos crónicos se deben administrar quelantes.

El tratamiento general de los cambios de personalidad o la demencia se describe en los capítulos correspondientes.

BIBLIOGRAFÍA

Cinca I, Dumitrescu I, Omaca P, et al. Accidental ethyl mercury poisoning with nervous system, skeletal muscle, and myocardium injury. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1980;43:143-149.

- Hay WJ, Richards AG, McMenemey WH, et al. Organic mercurial encephalopathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1963;26:199-202.
- Korogi Y, Takahashi M, Okajima T, et al. MR findings in Minamata disease—organic mercury poisoning. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 1998;8:308-316.
- O'Carroll RE, Masterton G, Dougall N, et al. The neuropsychiatric sequelae of mercury poisoning: the mad hatter's disease revisited. *The British Journal of Psychiatry* 1995;167:95-98.
- Rustam H, Hamri T. Methyl mercury poisoning in Iraq: a neurological study. *Brain* 1974;97:499-510.
- Tokuomi H, Uchino M, Imamura S, et al. Minamata disease (organic mercury poisoning): neuroradiologic and electrophysiologic studies. *Neurology* 1982;32:1369-1375.
- Vroom FQ, Greer M. Mercury vapor intoxication. *Brain* 1972;95:305-318.

DEFICIENCIAS DE VITAMINAS**233 Pelagra**

La niacina, denominada también ácido nicotínico o vitamina B₃, es una vitamina B hidrosoluble que se encuentra en el hígado, la levadura, las aves, el pescado y la carne. Un compuesto relacionado, la niacinamida (también llamado nicotinamida o amida del ácido nicotínico), puede sustituirla. Otra fuente de niacina es el triptófano, un pequeño porcentaje del cual se convierte en niacina de forma endógena.

La deficiencia de niacina produce la pelagra, en su forma aguda o «encefalopática» y en la gradual; el cuadro de comienzo gradual se caracteriza por las «3 D» clásicas: demencia, dermatitis y diarrea.

INICIO

La forma aguda «encefalopática» evoluciona en unos días o 1 semana, mientras que la gradual lo hace de forma insidiosa en meses o períodos más largos.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La forma «encefalopática» aguda consta de delirium, disartria, rigidez generalizada en rueda dentada y mioclonías.

La variante de inicio gradual completamente desarrollada se caracteriza por las «3 D». La demencia puede asociarse a depresión, ansiedad e insomnio. La memoria acaba fallando y pueden producirse alucinaciones e ideas delirantes. En los casos avanzados pueden aparecer ataxia y espasticidad, así como parkinsonismo, convulsiones y una polineuropatía. La dermatitis se caracteriza al principio por lesiones eritematosas en áreas expuestas al sol, pero la piel se acaba volviendo áspera e hiperpigmentada. La diarrea puede ser grave y sanguinolenta. Hay que destacar que sólo una cuarta parte de los casos de pelagra presenta la tríada completa y el resto sólo muestra una o dos de las «D», de forma que el paciente puede tener sólo demencia.

Aunque el nivel de niacina en sangre suele ser bajo, este dato no resulta definitivo. Un índice más fiable de la deficiencia de niacina es la medición en orina de uno de sus metabolitos, la N-metilniacinamida, ya que un nivel bajo confirma dicha deficiencia.

CURSO CLÍNICO

La forma aguda es rápidamente progresiva y puede producirse coma y la muerte en semanas, mientras que la crónica sigue una evolución gradual y el paciente sobrevive durante años.

COMPLICACIONES

Las complicaciones del delirium y la demencia se comentan en los capítulos correspondientes a estos trastornos.

ETIOLOGÍA

La deficiencia de niacina suele deberse a una carencia de la misma en la dieta. La forma de inicio gradual era muy frecuente en el sudeste de EE.UU., donde mucha gente comía maíz como alimento básico. El maíz carece de triptófano y contiene niacina sólo en forma ligada, menos accesible desde el punto de vista biológico, por lo que estas personas al final desarrollaban una deficiencia de niacina. En 1939 la harina se empezó a «enriquecer» con niacina, de forma que la pelagra casi ha desaparecido en EE.UU., aunque se siguen viendo casos en alcohólicos mal nutridos y, con menos frecuencia, en otros trastornos asociados a la malnutrición (como la enfermedad de Crohn o la anorexia nerviosa) o tras una resección intestinal amplia.

Aunque la mayor parte de los casos de pelagra son secundarios a una deficiencia dietética o a una mala absorción, unos pocos se deben a una alteración que se produce por alguna razón en la conversión endógena normal del triptófano en niacina. Un ejemplo son los pacientes con carcinoides, en los que la utilización excesiva de triptófano endógeno por parte del tumor reduce su disponibilidad para la conversión en niacina. Otro mecanismo se observa en los pacientes que reciben isoniazida. La conversión enzimática normal del triptófano en niacina depende de la forma «activa» de la vitamina B₆ y la isoniazida bloquea la conversión de B₆ en dicha forma activa, por lo que menos triptófano puede pasar a ser niacina.

En el sistema nervioso central se observan cromatolisis y pérdida neuronal extensas en la corteza cerebral, en los ganglios basales y en el núcleo dentado del cerebelo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La forma encefalopática aguda que afecta a los pacientes alcohólicos crónicos se puede confundir con la encefalopatía de Wernicke o la enfermedad de Marchiafava-Bignami. Sin embargo, la destacada rigidez es un dato para el diagnóstico correcto.

La forma de inicio gradual no debe confundirse cuando cursa con las «3 D» típicas; sin embargo, como se comentó antes, la mayoría de los casos de pelagra de comienzo gradual sólo tienen una o dos «D» y el cuadro clínico completo puede tardar meses en aparecer. Por tanto, se necesita un elevado índice de sospecha y se debe plantear la posibilidad de una pelagra en cualquier paciente mal nutrido que sufre demencia.

TRATAMIENTO

La niacina se puede administrar por vía oral, en dosis de 300 a 1.000 mg diarios; si sus efectos secundarios resultan inaceptables, la niacinamida en dosis de 400 a 600 mg al día es una alternativa.

En casos graves o cuando los pacientes son incapaces de tomar medicación oral, se puede administrar niacinamida por vía intravenosa.

La respuesta al tratamiento es a veces espectacular. Tras recuperarse, los pacientes se pueden mantener con una dosis de 50 a 100 mg de niacina al día. Se debe recomendar una dieta equilibrada y son útiles los suplementos de otras vitaminas, sobre todo tiamina.

En los casos secundarios a la isoniazida, suele ser suficiente la administración de suplementos de vitamina B₆ (50 mg diarios); sin embargo, en algunos casos la recuperación sólo resulta posible si se interrumpe la administración del fármaco.

BIBLIOGRAFÍA

- Burke GJ, Hiangabeza T. Isoniazid-induced pellagra in a patient on vitamin B supplement. *South African Medical Journal* 1977;51:719.
- Hardwick SW. Pellagra in psychiatric patients: twelve recent cases. *Lancet* 1943;2:43-45.
- Ishii N, Nishihara Y. Pellagra among chronic alcoholics: clinical and pathological study of 20 necropsy cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1981;44:209-215.
- Ishii N, Nishihara Y. Pellagra encephalopathy among tuberculosis patients: its relation to isoniazid therapy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1985;48:628-634.
- Rapoport MJ. Pellagra in a patient with anorexia nervosa. *Archives of Dermatology* 1985;121:255-257.
- Serdaru M, Hausser-Hauw C, Laplane D, et al. The clinical spectrum of alcoholic pellagra encephalopathy. A retrospective study of 22 cases studied pathologically. *Brain* 1988;111:829-842.
- Spivak JL, Jackson DL. Pellagra: an analysis of 18 patients and a review of the literature. *Johns Hopkins Medical Journal* 1977;140:295-309.
- Zaki I, Millard L. Pellagra complicating Crohn's disease. *Postgraduate Medical Journal* 1995;71:496-497.

tercio de los casos de deficiencia de vitamina B₁₂ con afectación cerebral, los índices de hematíes son normales.

CURSO CLÍNICO

La mayor parte de los casos son progresivos y los pacientes suelen fallecer por alguna enfermedad intercurrente en algunos años.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la demencia y de la depresión, la psicosis o la manía secundarias se comentan en los capítulos correspondientes.

ETIOLOGÍA

Como se ha descrito más arriba, la causa más frecuente de deficiencia de vitamina B₁₂ es la anemia perniciosa. Esta enfermedad se caracteriza por la existencia de anticuerpos frente a las células parietales, que destruyen este tipo de células en el estómago y conllevan la desaparición del factor intrínseco gástrico. Hay que señalar que los pacientes con anemia perniciosa también pueden tener anticuerpos frente al tiroides y la corteza suprarrenal, y sufrir tiroiditis de Hashimoto o una insuficiencia adrenocortical. Entre otras causas se incluyen el veganismo estricto o la malnutrición grave, una gastrectomía parcial o completa, los trastornos hereditarios del receptor R o del factor intrínseco, la pancreatitis, la esteatorrea o la mala absorción por cualquier causa, los gusanos, el crecimiento bacteriano excesivo (como puede suceder tras una intervención de tipo Billroth II), las enfermedades ileales (p. ej., la enfermedad de Crohn), la resección ileal, las alteraciones hereditarias en la formación del complejo cobalamina-transcobalamina II o las anomalías hereditarias en el metabolismo intracelular de la cobalamina. También parece que el tratamiento con omeprazol puede reducir la absorción de vitamina B₁₂ y sería posible que precipitase los síntomas en pacientes con niveles bajos limítrofes. Por último, existe también una asociación entre el SIDA y la deficiencia de vitamina B₁₂.

La prueba de Schilling puede ayudar a determinar la causa de la deficiencia. En la primera fase de la prueba, se administra al paciente una inyección intramuscular de 1.000 µg de cianocobalamina, tras la cual éste ingiere vitamina B₁₂ radiomarcada por vía oral; después se recoge una muestra de orina de 24 horas y se mide la cantidad de vitamina radiomarcada en ella. Si el nivel es bajo se puede asumir que la vitamina B₁₂ no está siendo absorbida, por alguna razón, en el íleon. Sin embargo, si el nivel es normal, se puede considerar que existe un trastorno en el manejo postilial de esta vitamina, como se observa en las alteraciones hereditarias del complejo transcobalamina II-cobalamina. En los casos en los que esta primera fase de la prueba es positiva, se procede a una segunda, para determinar por qué no se absorbe la vitamina B₁₂ en el íleon. En esta fase se administra al paciente vitamina B₁₂ radiomarcada combinada con factor intrínseco de cerdo y se recoge otra muestra de orina de 24 horas. Si el nivel de vitamina se normaliza, se podrá asumir que el paciente padece una deficiencia de factor intrínseco endógeno, como sucede en la anemia perniciosa o en los casos de gastrectomía. Sin embargo, si sigue siendo bajo, se deberán descartar algunas de las restantes causas que se han mencionado antes.

En la práctica actual no se suele realizar la prueba de Schilling. Ante una sospecha de anemia perniciosa, es más sencillo solicitar una medición de los niveles de anticuerpos frente a las células parietales y al factor intrínseco y, si son normales, pasar a plantearse la posibilidad de otras causas.

El estudio histológico muestra desmielinización y, en los casos graves, pérdida axonal en el centro semioval, las columnas poste-

riores, las vías corticoespinales laterales y los nervios sensitivos periféricos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La esclerosis múltiple también puede causar desmielinización cerebral y medular, por lo que es uno de los principales trastornos incluidos en el diagnóstico diferencial, que se debe basar en la determinación de los niveles de ácido metilmalónico y homocisteína.

La deficiencia de ácido fólico puede imitar casi perfectamente a la de vitamina B₁₂, pero se distingue de ella porque, aunque el nivel de homocisteína está reducido, el de ácido metilmalónico es normal.

Aunque la presencia de macrocitosis en un paciente con demencia, depresión, manía o psicosis resulta útil para el diagnóstico, se debe recordar que los índices hematológicos pueden ser normales en estos enfermos. Por tanto, cuando la causa de uno de estos síndromes no esté clara, hay que valorar una medición de los niveles de homocisteína y de ácido metilmalónico.

TRATAMIENTO

La vitamina B₁₂ se administra en forma de cianocobalamina. Aunque existen dudas sobre el mejor régimen, una opción prudente es administrar 1.000 µg diarios por vía intramuscular durante una semana, luego esa misma dosis una vez a la semana durante 4 más y después una vez al mes hasta conseguir la máxima recuperación. Si se ha corregido la causa, se pueden interrumpir las inyecciones; sin embargo, en la mayor parte de los casos la causa no es tratable, de forma que los pacientes necesitan tratamiento de por vida. Trabajos recientes han sugerido que la administración de dosis de 1 o 2 mg de cianocobalamina por vía oral puede resultar igual de eficaz que la aplicación parenteral.

Después de tratar a los pacientes durante al menos 2 semanas, se deben añadir 2 mg de ácido fólico por vía oral cada día. No se debe administrar ácido fólico antes de este momento, porque puede causar una exacerbación de los síntomas. Se deben controlar los niveles de potasio de forma ocasional, ya que se puede producir una hipopotasemia en las primeras fases del tratamiento con vitamina B₁₂.

El paciente puede no mejorar en meses y tal vez sea necesario que pase 1 año y medio hasta conseguir una mejoría máxima. Si se empieza el tratamiento de forma precoz, antes de que exista pérdida axonal, se puede esperar una recuperación completa; sin embargo, cuando los síntomas llevan meses de evolución, pueden haberse producido ya lesiones irreversibles y la recuperación no será total.

BIBLIOGRAFÍA

- Evans DL, Edelson GA, Golden RN. Organic psychosis without anemia or spinal cord symptoms in patients with vitamin B₁₂ deficiency. *The American Journal of Psychiatry* 1983;140:218-221.
- Fraser TN. Cerebral manifestations of Addisonian pernicious anemia. *Lancet* 1960;2:458-459.
- Goggans FC. A case of mania secondary to vitamin B12 deficiency. *The American Journal of Psychiatry* 1984;141:300-301.
- Heaton EB, Savage DG, Brust JCM, et al. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine* 1991;70:229-245.
- Herzlich BC, Schiano TD. Reversal of apparent AIDS dementia complex following treatment with vitamin B12. *Journal of Internal Medicine* 1993;233:495-497.
- Jefferson JW. The case of the numb testicles. *Diseases of the Nervous System* 1977;38:749-751.
- Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, et al. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998;92:1191-1198.

- Lerner V, Kanevsky M. Acute dementia with delirium due to vitamin B12 deficiency: a case report. *International Journal of Psychiatry in Medicine* 2002;32:215-220.
- Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *The New England Journal of Medicine* 1988;318:1720-1728.
- Marcuard SP, Albernaz L, Khazanie PG. Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B12). *Annals of Internal Medicine* 1994;120:211-215.
- Rajan S, Wallace JI, Brodtkin KI, et al. Response of elevated methylmalonic acid to three doses of oral cobalamin in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 2002;50:1789-1795.
- Ravakhah K, West BC. Case report: subacute combined degeneration of the spinal cord from folate deficiency. *The American Journal of the Medical Sciences* 1995;310:214-216.
- Shorvon SD, Carney MWP, Chanarin I, et al. The neuropsychiatry of megaloblastic anemia. *British Medical Journal* 1980;281:1036-1038.

236 **Neurosífilis**

La infección por la espiroqueta *Treponema pallidum* se produce en las formas primaria, secundaria y terciaria. La sífilis primaria suele cursar con un chancro indoloro, mientras que la secundaria determina un exantema diseminado; tras la resolución de dicho exantema se produce un período más o menos prolongado de «latencia», tras el cual puede aparecer la sífilis terciaria. Este cuadro puede afectar a varios órganos, incluido el sistema nervioso central, y en ese caso se denomina neurosífilis.

Entre las distintas manifestaciones de la afectación del sistema nervioso central en la neurosífilis, destacan 4 de mayor relevancia para el psiquiatra: la sífilis meningovascular, los gomas, la parálisis general progresiva (PGP) y la tabes dorsal.

La neurosífilis meningovascular se caracteriza por una meningitis basal crónica y por lo general indolente, que puede afectar tanto a las arterias grandes como a los pares craneales que atraviesan las meninges inflamadas y se puede asociar a infartos y parálisis de dichos pares craneales.

Los gomas son tumores granulomatosos, que se suelen relacionar con la neurosífilis meningovascular. Pueden ser de un tamaño variable, desde lesiones diminutas hasta bastante grandes, y cursan como cualquier otra lesión ocupante de espacio.

La parálisis general progresiva se caracteriza por una invasión difusa del encéfalo por parte de la espiroqueta y causa demencia. Esta parálisis general progresiva tiene varios sinónimos, como parálisis general progresiva de los dementes, demencia paralítica y neurosífilis parética.

La tabes dorsal consiste a nivel histológico en la afectación de los ganglios de la raíz dorsal y las columnas posteriores de la médula espinal, y a nivel clínico en ataxia y alteraciones sensitivas.

La prevalencia actual de cualquier forma de neurosífilis terciaria se desconoce. En la era preantibiótica parecía ser frecuente, y la parálisis general progresiva era la causa más frecuente de demencia. Sin embargo, la introducción masiva de la penicilina tras la segunda guerra mundial provocó una marcada reducción de la incidencia y la neurosífilis llegó casi a desaparecer. A pesar de todo, en la última década ha resurgido, sobre todo entre los pacientes con SIDA.

Los varones muestran una mayor tendencia a desarrollar neurosífilis que las mujeres, algo que está confirmado desde el siglo XIX.

INICIO

La neurosífilis meningovascular puede aparecer entre 2 y 10 años después de la infección primaria. El inicio suele ser agudo, con signos meníngeos, infartos en el área de distribución de una arteria cerebral de gran calibre o parálisis de un par craneal. Sin embargo, en los casos de endarteritis de múltiples vasos pequeños, el paciente puede desarrollar una demencia insidiosa y gradual.

Asimismo, los gomas pueden aparecer desde 2 hasta 10 años después de la infección primaria.

La parálisis general progresiva se produce de forma gradual entre los 10 y los 20 años posteriores a la infección primaria.

La tabes dorsal tiene la latencia más prolongada y puede no aparecer hasta un período de 10 a 30 años después de la infección primaria; su inicio es típicamente gradual.

Se debe tener en cuenta que la latencia entre la infección primaria y el comienzo de la neurosífilis puede acortarse mucho en los pacientes inmunodeprimidos, como los afectados por SIDA.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los síntomas de la neurosífilis meningovascular varían según estén afectados por la endarteritis sólo unos pocos vasos de gran calibre o muchos pequeños; según qué pares craneales sufran la meningitis basal y en qué grado; y en función de la aparición o no de una hidrocefalia obstructiva. Cuando se ven afectados vasos grandes, suele tratarse de las arterias cerebrales media y posterior y se puede producir un ictus agudo, o en ocasiones subagudo, que progresa en varios días. Los síntomas asociados son idénticos en esencia a los observados en la oclusión vascular por cualquier otra causa: hemianopsia, hemiplejía, afasia o apraxia, etc. Los casos en que se produce la oclusión de numerosos vasos pequeños por la endarteritis pueden cursar con una demencia progresiva, que no se distingue de otras. Los pares craneales que con más frecuencia se ven afectados y se inflaman son el tercero y el sexto, con oftalmoplejía externa y diplopía; el quinto, con dolor neurálgico; y el séptimo, con paresia completa de la cara, que puede hacerse bilateral. En la mayor parte de los casos de neurosífilis meningovascular se observa pupila de Argyll-Robertson, un trastorno en el que se produce constricción de la pupila en la prueba de acomodación, pero donde la reacción ante la luz directa es lenta o no existe.

Los gomas, como se ha comentado antes, se relacionan por lo general con la neurosífilis meningovascular. Suelen localizarse en la base del cerebro o en la convexidad y en ocasiones son profundos. Sus síntomas son los de cualquier lesión ocupante de espacio.

La parálisis general progresiva no se asocia necesariamente a la neurosífilis meningovascular o a la presencia de gomas y, de hecho, puede ser la única manifestación de la neurosífilis. En la inmensa mayoría de los casos, este cuadro cursa con una demencia que adopta una de tres formas clásicas: demencia simple, de tipo maniaco o de tipo melancólico.

La mayor parte de los pacientes sufre una demencia simple, sin síntomas afectivos prominentes. Los enfermos empiezan a descuidar su higiene y aspecto personal. Se producen fallos en la capacidad de juicio y el autocontrol y el paciente puede embarcarse en aventuras

personales o económicas ruinosas. Pueden aparecer ideas delirantes y alucinaciones, que tienen en general poca importancia en la sintomatología general. Las alucinaciones pueden ser visuales o auditivas. Las ideas delirantes, aunque frecuentes, no suelen ser fijas ni sistematizadas y cambian con frecuencia al modificarse el estado de ánimo del enfermo. También fallan la memoria y la capacidad de concentración.

El tipo maniaco de demencia puede resultar indistinguible de un episodio maniaco en el trastorno bipolar. Los pacientes están eufóricos y muestran una energía desbordante. Son frecuentes las ideas delirantes de grandeza, que les convierten en presidentes, reyes o magnates de la industria, y a menudo los pacientes se comportan como se supone que lo haría este tipo de personajes. Los ahorros de toda una vida pueden ser dilapidados en una sola noche. Esta presentación, asociada a algunos síntomas de demencia simple, es tan típica que en el siglo XIX y a principios del XX se consideraba casi patognomónica de una parálisis general progresiva.

El tipo melancólico o depresivo de demencia se parece mucho, como cabría esperar, a un episodio depresivo típico. Los pacientes se muestran hundidos, vacíos, agitados e insomnes. Sienten que han cometido pecados imperdonables y que deben ser castigados. Pueden llegar al suicidio.

Con independencia de la tipología de la demencia en la parálisis general progresiva, pueden aparecer otros signos y síntomas. Sin embargo, es típico que sólo se manifiesten después de estar establecida la demencia. Se producen convulsiones focales o generalizadas en cerca de la mitad de los casos, que son más frecuentes conforme progresa la demencia. El lenguaje se enlentece de forma gradual y se hace confuso y monótono; puede producirse una disnomia y a veces ecolalia. También aparece disgrafía, de forma que la escritura a mano se vuelve amorfa y son frecuentes los errores ortográficos, que pueden llegar a hacer las frases ininteligibles. Es típico que la musculatura facial pierda su tono y se vuelva flácida, dando al paciente un aspecto facial vacuo, casi estúpido. La pupila de Argyll Robertson aparece en casi todos los pacientes, pero puede no ser completa. Es frecuente un temblor grosero que afecta, además de a los dedos y a las manos, a los labios y a la lengua. Salvo que el paciente tenga una tabes dorsal, los reflejos tendinosos profundos suelen ser hiperactivos y las respuestas plantares pueden ser extensoras.

Con la progresión, la mayoría de los pacientes con parálisis general progresiva muestran un final común, independiente del tipo de demencia inicial. Se producen deficiencias profundas en la memoria a corto plazo y luego a largo plazo, y los pacientes pueden imaginarse las cosas. El estado de ánimo se torna cada vez más lábil y la conciencia se llega a nublar de forma profunda, llegando en muchos casos al estupor. La marcha se vuelve inestable y se acaba observando una verdadera «parálisis general», con debilidad generalizada de los músculos voluntarios. Al final el paciente no puede ya caminar y queda limitado a la cama, donde vive en un estado vegetativo hasta que muere.

La descripción anterior que hemos realizado de la parálisis general clásica puede no ser aplicable por completo al paciente actual por dos razones. Primero, la administración de penicilina o tetraciclina en años previos por otras infecciones puede modificar la expresión clínica. Segundo, los pacientes con SIDA pueden tener formas atípicas de parálisis general progresiva por la pérdida del equilibrio entre las defensas del huésped y las espiroquetas invasoras.

La tabes dorsal se caracteriza por una disminución del sentido vibratorio en las extremidades inferiores, con ataxia, una prueba de Romberg positiva, incontinencia urinaria y disfunción eréctil. También se pueden producir dolores o «crisis tabéticas», en las que aparecen dolores intensos lancinantes, a modo de relámpagos, en las extremidades inferiores y a veces en el abdomen.

La RM muestra en la sífilis meningovascular una meningitis basilar y cualquier zona de infarto; en los gomas se observan lesiones ocupantes de espacio y en la parálisis general progresiva, una atrofia generalizada del cerebro.

La presión intracraneal del líquido cefalorraquídeo (LCR) suele ser normal; sin embargo, puede estar elevada, sobre todo en la neurosífilis meningovascular. En general existe una ligera pleocitosis linfocitaria y las proteínas totales suelen estar elevadas, entre 50 y 150 mg/dl. El índice de IgG suele mostrarse alto y puede haber bandas oligoclonales.

La prueba sérica Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) para la sífilis sólo es positiva en cerca del 70% de los casos de neurosífilis, y la VDRL del LCR resulta aún menos sensible. La prueba del anticuerpo treponémico fluorescente sérico (FTA) es positiva en casi el 100% de los casos; sin embargo, la FTA del LCR es menos sensible y sólo resulta positiva en el 75% de los pacientes más o menos. Pueden producirse falsos positivos de VDRL en las collagenopatías, como el lupus, y también en adictos a la heroína; estos falsos positivos suelen serlo a título bajo (inferior a 1:8). En las mismas circunstancias puede haber también falsos positivos de FTA, aunque son muy raros.

En la práctica se suele realizar una prueba VDRL sérica a los pacientes con demencia y, cuando ésta es positiva, se pide una prueba FTA sérica para descartar un falso positivo. Sin embargo, como la sensibilidad de la VDRL sérica sólo alcanza el 70%, podría resultar adecuado solicitar la FTA como prueba de detección selectiva para todos los pacientes con demencia. Si esta última es negativa, entonces se descarta la neurosífilis con fiabilidad. Si un paciente demente muestra una prueba FTA positiva, se debe obtener LCR para realizar un recuento celular, diferencial y de proteínas totales, determinar el índice de IgG, las bandas oligoclonales y efectuar una prueba VDRL. Si la VDRL del LCR es positiva, el diagnóstico de neurosífilis se considera casi seguro. Si es negativa, pero existe evidencia de infección activa (p. ej., pleocitosis o incremento de las proteínas), puede resultar prudente solicitar una prueba FTA del LCR, aunque esto plantea dudas, porque la mínima contaminación del LCR por sangre puede dar origen a un falso positivo. Por eso, se debe tener un gran cuidado al valorar una prueba positiva. En los raros casos en los que tanto la prueba VDRL como la FTA del LCR son negativas, pero el cuadro clínico es muy sugestivo de neurosífilis y existen evidencias de infección en el LCR, podría tratarse al enfermo como si padeciera la enfermedad, siempre que no presente contraindicaciones significativas.

Dada la cada vez más frecuente asociación entre el SIDA y la sífilis, se debe pedir la prueba de infección por VIH para todos los enfermos que tengan esta última enfermedad.

Antes de terminar esta sección sobre los síntomas, hay que mencionar la parálisis general congénita, ya que es probable que se vean más casos en las próximas décadas. Los niños infectados de forma congénita pueden no presentar la clásica «tríada de Hutchinson», que incluye cataratas, sordera neurosensorial y «dientes de Hutchinson» (los incisivos centrales tienen melladuras, están separados y con frecuencia afilados). Los pacientes pueden ser normales hasta la adolescencia y en ese momento puede aparecer una parálisis general progresiva típica de evolución gradual.

CURSO CLÍNICO

La sífilis meningovascular y la parálisis general progresiva sin tratamiento suelen resultar mortales, y la muerte se produce en un período de 3 a 5 años.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la demencia se describen en el capítulo correspondiente.

ETIOLOGÍA

La espiroqueta responsable, *Treponema pallidum*, consigue acceder al sistema nervioso central en las fases iniciales de la sífilis no tratada. De hecho, hasta en un tercio de los casos de sífilis secundaria se encuentra un nivel de proteínas totales elevado o pleocitosis en el LCR, lo que indica que se ha producido la invasión del sistema nervioso. Sin embargo, en la mayoría de los casos las defensas del huésped resultan adecuadas para eliminar el germen del sistema nervioso central antes de que cause daño tisular y síntomas. A pesar de todo, en una décima parte de los casos estas defensas fallan y se produce la neurosífilis.

En la neurosífilis meningovascular se produce una meningitis basilar granulomatosa. Los pares craneales que atraviesan las meninges engrosadas se inflaman y sufren cambios degenerativos. Las arterias de mediano o gran calibre sufren también una endarteritis inflamatoria que puede causar oclusión y más tarde infartos. La obstrucción de las vías para la circulación del LCR puede provocar hidrocefalia.

Los gomas son tumores granulomatosos que con frecuencia se consideran una forma «localizada» de neurosífilis meningovascular. Pueden ser pequeños y miliares, o en ocasiones solitarios y grandes, en cuyo caso cursan igual que cualquier tumor, como se ha descrito antes.

En la parálisis general progresiva se produce atrofia cortical, más llamativa en los lóbulos frontal y temporal. Los ventrículos se dilatan y suelen mostrar unaependimitis granular. Hay espiroquetas por todo el parénquima; las neuronas degeneran o desaparecen y la arquitectura cortical normal se pierde. Se observa una presencia abundante microglía y astrocitos. Los pequeños vasos penetrantes pueden mostrar manguitos perivascuales de linfocitos y células plasmáticas, pero no endarteritis, como se ve en la neurosífilis meningovascular.

La tabes dorsal se caracteriza principalmente por atrofia y ablandamiento de las columnas medulares posteriores.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La neurosífilis meningovascular, cuando se presenta con síntomas secundarios a la meningitis basilar y a la parálisis de pares craneales, puede confundirse con sarcoidosis, tuberculosis o carcinomatosis meníngea, y el diagnóstico diferencial puede depender de los hallazgos en el LCR.

Los gomas se pueden parecer a otras lesiones granulomatosas y a algunos tumores, como los gliomas.

Es posible confundir la parálisis general progresiva, cuando se presenta con manía o depresión, con un trastorno del estado de ánimo. Por supuesto, la existencia de episodios parecidos en épocas anteriores de la vida del paciente va en contra del diagnóstico de parálisis general progresiva. La aparición de unos síntomas cognitivos desproporcionados frente a los afectivos también sugeriría el diagnóstico correcto. Cuando la parálisis general progresiva cursa como una demencia simple, el diagnóstico diferencial es muy extenso, como se comentó en el capítulo sobre demencia. Dada la similitud de la presentación clínica, también se deben descartar la enfermedad de Alzheimer, la demencia alcohólica, la lacunar y la enfermedad de Binswanger, además de la demencia del SIDA.

A la hora de valorar a un enfermo con un cuadro clínico compatible con neurosífilis, no se debe confiar en la información que éste aporte sobre si ha padecido una sífilis primaria o secundaria, ya que algunas veces puede no haberse diagnosticado el proceso original y muchos pacientes se avergüenzan de reconocer ese diagnóstico. Es obligatorio realizar pruebas serológicas.

TRATAMIENTO

La penicilina G acuosa por vía intravenosa se debe administrar en dosis de 2 a 4 millones de unidades cada 4 horas durante 2 semanas;

los pacientes alérgicos a la penicilina deben ser desensibilizados. Hay que destacar la falta de utilidad de la penicilina benzatina.

Una minoría de los pacientes muestra una exacerbación transitoria de los síntomas tras el inicio de la antibioterapia, acompañada de fiebre y otros síntomas constitucionales. Esta reacción de Jarisch-Herxheimer probablemente se debe a una reacción inflamatoria frente a las espiroquetas que se mueren.

La penicilina detiene la progresión de la neurosífilis meningovascular; sin embargo, las parálisis de los pares craneales y los síntomas secundarios a los infartos isquémicos persisten. También se para la progresión de la parálisis general progresiva, pero no cabe esperar más que una remisión parcial de los síntomas establecidos.

Asimismo, los gomas pueden responder al tratamiento con penicilina, y es posible que la adición de prednisona resulte beneficiosa. A veces es necesaria la resección quirúrgica de los gomas de mayor tamaño.

Se debe volver a valorar el líquido cefalorraquídeo como mínimo a los 6 y a los 12 meses del inicio del tratamiento con penicilina. Las alteraciones observadas antes del tratamiento se resuelven lentamente, en meses o hasta en un año o más. Primero disminuye el recuento celular, después las proteínas totales y por último el título de la prueba VDRL en el LCR. Este valor de la prueba VDRL puede no volverse negativo nunca; sin embargo, si se produce un incremento en el título, esto sería una indicación para el tratamiento. Las pruebas de seguimiento resultan fundamentales en los pacientes infectados también por VIH, ya que no son raras las recaídas en este grupo, a pesar del tratamiento adecuado con penicilina.

La prueba VDRL sérica se suele volver negativa con la penicilina; sin embargo, algunos pacientes siguen siendo seropositivos, aunque a título bajo. La prueba FTA sérica suele ser positiva durante toda la vida del paciente, a pesar de un tratamiento completo y adecuado.

Puede ser necesario un tratamiento sintomático antes o después de la administración de penicilina, si persisten síntomas residuales. Los antipsicóticos resultan útiles para las ideas delirantes y las alucinaciones, los antidepresivos para la depresión y el litio, el valproato o la carbamacepina se pueden administrar a pacientes con parálisis general progresiva y síntomas maníacos. Los dolores tabéticos pueden responder a la carbamazepina.

BIBLIOGRAFÍA

- Fleet WS, Watson RT, Ballinger WE. Resolution of gumma with steroid therapy. *Neurology* 1986;36:1104-1107.
- Gimenez-Roldan S, Martin M. Tabetic lightning pains: high-dosage intravenous penicillin versus carbamazepine therapy. *European Neurology* 1981;20:424-428.
- Gordon SM, Eaton ME, George R, et al. The response of symptomatic neurosyphilis to high-dose intravenous penicillin G in patients with human immunodeficiency virus infection. *The New England Journal of Medicine* 1994;331:1469-1473.
- Holmes MD, Brant-Zawadzki MM, Simon RP. Clinical features of meningovascular syphilis. *Neurology* 1984;34:553-556.
- Katz DA, Berger JR, Duncan RC. Neurosyphilis. A comparative study of the effects of infection with human immunodeficiency virus. *Archives of Neurology* 1993;50:243-249.
- Merritt HH, Adams RD, Solomon HC. *Neurosyphilis*, New York, 1946, Oxford University Press.
- Nordenbo AM, Sorenson PS. The incidence and clinical presentation of neurosyphilis in Greater Copenhagen 1974 through 1978. *Acta Neurologica Scandinavica* 1981;63:237-246.
- Simon RP. Neurosyphilis. *Archives of Neurology* 1985;42:606-613.
- Zifko U, Lindner K, Wimberger D, et al. Jarisch-Herxheimer reaction in a patient with neurosyphilis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1994;57:865-867.

237 Tuberculosis

Mycobacterium tuberculosis es un bacilo ácido-alcohol resistente intracelular, que en la mayoría de los casos se dispersa a través de gotículas que proceden de personas con enfermedad pulmonar cavitaria. En muchos pacientes puede existir un foco de infección «dormido» dentro del cuerpo durante años o décadas, que se mantiene así gracias a las defensas del huésped, hasta que la pérdida de las mismas, como sucede en el SIDA o en otras enfermedades debilitantes, determina una reactivación con diseminación hematógena de los bacilos a otros órganos. Entre ellos se encuentran las meninges o el cerebro, donde los gérmenes pueden causar meningitis basilar o tuberculomas parenquimatosos.

La incidencia de tuberculosis ha aumentado mucho en las dos últimas décadas, sobre todo por las infecciones en adictos a drogas por vía parenteral o en pacientes con VIH.

INICIO

La meningitis basilar suele ser subaguda y se desarrolla en semanas, mientras que los tuberculomas se presentan de forma gradual.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La meningitis se caracteriza por delirium, marcado con frecuencia por intervalos de lucidez parcial, cefalea, rigidez de la nuca y fiebre. Es frecuente el temblor y se puede producir una hiponatremia secundaria a un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). También puede aparecer parálisis de pares craneales, sobre todo del tercero, el cuarto y el sexto, y en una pequeña parte de los casos hidrocefalia obstructiva, con un empeoramiento agudo o del delirium.

Los infartos, con frecuencia de los ganglios basales, pueden ser secundarios a la arteritis de los vasos que atraviesan el exudado meníngeo y se puede producir corea, distonía y otros signos focales.

Los tuberculomas cursan como cualquier otra lesión de tipo masa; pueden ser solitarios, aunque con frecuencia son múltiples, y se localizan por debajo o por encima de la tienda del cerebelo. También puede haber convulsiones.

La TC o la RM con contraste confirman la meningitis y cualquier tuberculoma. Por desgracia, puede resultar imposible distinguir los tuberculomas de otras masas sin realizar una biopsia.

En la meningitis se observa pleocitosis del líquido cefalorraquídeo, que puede ser polimorfonuclear en fases iniciales pero que posteriormente se hace linfocitaria. El nivel de glucosa suele estar bajo y el de proteínas elevado. Se realizan extensiones teñidas a partir de centrifugados, pero incluso tras una búsqueda diligente no se suelen encontrar bacilos ácido-alcohol resistentes. Los resultados de los cultivos, que son positivos en más de la mitad de los casos de meningitis tuberculosa, no están disponibles hasta que transcurre 1 mes, por lo que el diagnóstico depende a menudo de una PCR para *M. tuberculosis*, que suele ser positiva.

En los tuberculomas, el LCR suele resultar normal, aunque en ocasiones se observa una pleocitosis ligera y un leve aumento de las proteínas totales.

La prueba del derivado proteico purificado (PPD) es positiva en general en la meningitis y los tuberculomas, pero no siempre.

CURSO CLÍNICO

La meningitis casi siempre resulta mortal en un intervalo entre 1 semana y dos meses. En algunos casos los tuberculomas dejan de crecer y se calcifican de forma parcial.

COMPLICACIONES

Las complicaciones del delirium se comentan en el capítulo correspondiente.

ETIOLOGÍA

La meningitis se caracteriza por un exudado grueso, con frecuencia basilar, que puede afectar a las arterias que cruzan el espacio subaracnoideo y también llegar a obstruir el flujo del LCR. Los tuberculomas presentan la típica necrosis caseosa y pueden ser pequeños o tan grandes como para destruir todo un lóbulo cerebral.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La meningitis tuberculosa se debe distinguir de las meningitis basales que se observan en las infecciones micóticas, de la sarcoidosis, de la neurosífilis meningovascular y de la carcinomatosis meníngea. Como se ha comentado antes, hay que diferenciar los tuberculomas de otros tumores cerebrales.

TRATAMIENTO

La meningitis tuberculosa debe ser tratada de urgencia y a menudo se utiliza para ello un régimen de 4 fármacos: isoniazida, rifampicina, piracinamida y etambutol. Cuando se administra isoniazida de forma crónica, se debe añadir B₆ para prevenir la pelagra, recordando que, aunque raras veces, este trastorno se puede producir incluso en pacientes que toman dicha vitamina.

Los tuberculomas solitarios y accesibles pueden ser extirpados quirúrgicamente. En los demás casos se puede emplear un régimen similar al descrito antes.

El tratamiento general del delirium se recoge en el capítulo correspondiente a ese trastorno.

Cada vez se identifican más gérmenes resistentes, sobre todo en pacientes con SIDA, y su tratamiento resulta difícil, incluso para los especialistas.

BIBLIOGRAFÍA

- Alarcon F, Duenas G, Cevallos N, et al. Movement disorders in 30 patients with tuberculous meningitis. *Movement Disorders* 2000;15:561-569.
- Davis LE, Rastogi KR, Lambert LC, et al. Tuberculous meningitis in the southwest United States: a community-based study. *Neurology* 1993;43:1775-1778.
- Ishii N, Nishihara Y. Pellagra encephalopathy among tuberculosis patients: its relation to isoniazid therapy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1985;48:628-634.
- Kennedy DH, Fallon RJ. Tuberculous meningitis. *The Journal of American Medical Association* 1979;241:264-268.
- Traub M, Colchester ACF, Kingsley DPE, et al. Tuberculosis of the central nervous system. *Quarterly Journal of Medicine* 1984;53:81-100.
- Yechoor VK, Shandera WX, Rodriguez P, et al. Tuberculous meningitis among adults with and without HIV infection. Experience in an urban public hospital. *Archives of Internal Medicine* 1996;156:1710-1716.

238 Demencia de Lyme

Un porcentaje pequeño de los pacientes con enfermedad de Lyme acaban desarrollando una demencia. Tras la infección por *Borrelia burgdorferi* después de la picadura de una garrapata ixódida, los pacientes sufren una enfermedad que se divide a grandes rasgos en tres estadios. El estadio I se caracteriza por un eritema crónico migratorio, el II por afectación cardíaca y/o síntomas de afectación neurológica extensa y el III por oligoartritis o demencia.

INICIO

La picadura de la garrapata infecciosa se suele producir en verano y puede afectar a pacientes de cualquier edad. La demencia aparece de forma gradual y suele desarrollarse unos 2 años después de la picadura; sin embargo, el intervalo de tiempo que transcurre hasta su aparición es amplio, y dura entre menos de 1 año y más de una década.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El estadio I se desarrolla en días o hasta 1 mes después de la picadura de la garrapata y se caracteriza por un exantema eritematoso generalmente anular, que aumenta de tamaño de forma gradual y tiene un centro indurado. Este cuadro se denomina eritema crónico migratorio y se puede asociar o no a lesiones satélite. En general remite en semanas.

El estadio II aparece después del I en semanas o meses y se puede caracterizar por afectación cardíaca, articular o del sistema nervioso. Las alteraciones cardíacas se pueden manifestar como bloqueo auriculoventricular o, con menos frecuencia, pericarditis o miocarditis. La afectación articular determina poliartralgias y la del sistema nervioso se produce en cerca del 15% de los pacientes en este estadio II. Consiste en algunos de los siguientes rasgos o en todos ellos: meningitis, encefalitis, radiculitis, polineuritis periférica o mononeuritis múltiple y neuritis craneal, que produce clásicamente una parálisis de Bell uni o bilateral. Los síntomas de este estadio II suelen remitir de forma espontánea en meses.

El estadio III de la enfermedad de Lyme se desarrolla entre meses y muchos años después de la picadura y se caracteriza por oligoartritis o, en una minoría de los casos, demencia. Ésta suele ser leve y cursa con tendencia al olvido, hipersomnolencia, depresión e irritabilidad, que se suele asociar a fatiga y a polineuropatía sensitiva. Una minoría de los pacientes pueden tener además una afasia expresiva, signos de vías largas o infartos cerebrales. La RM puede mostrar una serie de áreas circulares pequeñas de señal aumentada en las imágenes potenciadas en T2 dentro de la sustancia blanca, que suelen adoptar una distribución periventricular. La mayoría de los enfermos con demencia de Lyme tiene anticuerpos frente a *Borrelia* en el suero; más de la mitad muestra anticuerpos o un incremento de las proteínas totales en el líquido cefalorraquídeo, y en algunos casos se encuentra también una pleocitosis mononuclear.

CURSO CLÍNICO

La demencia de Lyme parece ser crónica y en algunos casos progresa de forma gradual.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la demencia se comentan en el capítulo correspondiente.

ETIOLOGÍA

Tras la inoculación mediante la picadura de la garrapata ixódida, *Borrelia burgdorferi* se disemina localmente, causando el eritema crónico migratorio. Después se produce una diseminación hematogena hacia el corazón, las articulaciones y el sistema nervioso, típica del estadio II. En el estadio III se desarrolla una afectación del sistema nervioso central, caracterizada por vasculitis y desmielinización periventricular.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los pacientes con demencia de Lyme pueden recordar o no haber sufrido los estadios I y II. Cuando existe la oligoartritis de estadio III en un paciente con demencia, se debe sospechar este diagnóstico; sin embargo, hay casos de demencia de Lyme no acompañados de artritis. Los hallazgos mediante RM pueden sugerir esclerosis múltiple.

Aunque la ausencia de anticuerpos séricos frente a *Borrelia* no apunta hacia este diagnóstico, su presencia no tiene la misma relevancia, ya que muchos pacientes de áreas endémicas pueden ser seropositivos y no desarrollar nunca síntomas.

TRATAMIENTO

El tratamiento general de la demencia se describe en el capítulo correspondiente. Se debate mucho sobre la eficacia del tratamiento antibiótico. Si se elige administrarlo, los pacientes deben recibir al menos un ciclo de 4 semanas de ceftriaxona intravenosa, recordando que en los primeros 1-3 días de tratamiento se puede producir una reacción de Jarisch-Herxheimer, con síntomas constitucionales y un agravamiento de los síntomas anteriores.

BIBLIOGRAFÍA

- Benke T, Gasse T, Hittmair-Delazer M, et al. Lyme encephalopathy: long-term neuropsychological deficits years after acute neuroborreliosis. *Acta Neurologica Scandinavica* 1995;91:353-357.
- Fallon BA, Nields JA. Lyme disease: a neuropsychiatric illness. *The American Journal of Psychiatry* 1994;151:1571-1583.
- Kaiser R. Neuroborreliosis. *Journal of Neurology* 1998;245:247-255.
- Klempner MS, Hu LT, Evans J, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *The New England Journal of Medicine* 2001;345:85-92.
- Oschmann P, Dorndorf W, Hornig C, et al. Stages and syndromes of neuroborreliosis. *Journal of Neurology* 1998;245:262-272.
- Traub J, Fernandez A, Haass A, et al. Clinical and serologic follow-up in patients with neuroborreliosis. *Neurology* 1998;51:1489-1491.

239 Enfermedad de Whipple

La enfermedad de Whipple, también denominada lipodistrofia intestinal, aunque suele presentarse con un síndrome de mala absorción y molestias articulares, puede afectar a veces al sistema nervioso central. Se trata de un proceso poco frecuente, que suele afectar a varones de raza blanca.

INICIO

La enfermedad de Whipple suele aparecer en pacientes de mediana edad, y los síntomas surgen y evolucionan de forma gradual.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Aunque se han descrito casos de enfermedad de Whipple que se iniciaron con la afectación aislada del sistema nervioso central, la inmensa mayoría de los pacientes con alteraciones de dicho sistema por esta enfermedad tienen un síndrome malabsortivo o afectación articular. El síndrome malabsortivo se asocia a esteatorrea, pérdida de peso, fiebre y dolor abdominal, mientras que la afectación articular cursa con poliartralgia de grandes articulaciones y poliartritis no deformante.

Las alteraciones del sistema nervioso central pueden venir anunciadas por un cambio de personalidad, delirium o demencia. En la mayor parte de los casos se producen también síntomas de disfunción, como oftalmoplejía supranuclear, nistagmo, ataxia, mioclonías o convulsiones. La afectación hipotalámica puede provocar hipersomnolencia, hiperfagia, cambios de la libido y diabetes insípida. Una minoría de los pacientes puede desarrollar un trastorno especial de la movilidad, que se denomina mioarritmia oculomasticatoria, y en el cual se producen movimientos pendulares conjugados de los ojos concertados con los movimientos mandibulares.

El diagnóstico se confirma demostrando la presencia de macrófagos PAS positivos en el tejido afectado, por ejemplo, en una biopsia del intestino delgado, o mediante PCR de dicho tejido.

La TC o la RM suelen mostrar lesiones localizadas compatibles con los síntomas focales del paciente. En el líquido cefalorraquídeo se suele encontrar una pleocitosis mononuclear moderada. La glucosa suele tener un nivel normal y las proteínas pueden estar elevadas o no. En ocasiones se observan células PAS positivas en el líquido cefalorraquídeo, pero la PCR es más sensible.

CURSO CLÍNICO

Sin tratamiento, la enfermedad de Whipple sigue un curso progresivo; la afectación del sistema nervioso central se considera signo de gravedad y algunos pacientes pueden entrar en coma en meses.

COMPLICACIONES

Las complicaciones se describen en los capítulos sobre cambios de personalidad, delirium o demencia. Si la malabsorción es grave, se puede producir una deficiencia de vitamina B₁₂.

ETIOLOGÍA

La enfermedad de Whipple es causada por un bacilo, *Tropheryma whippelii*, que puede observarse dentro de los macrófagos.

En el sistema nervioso central se produce atrofia cortical y dilatación ventricular. Existen áreas dispersas de inflamación focal por toda la corteza cerebral, la sustancia gris subcortical, el tronco del encéfalo y la corteza cerebelosa, y dentro de estas regiones se encuentran macrófagos con bacilos en su interior.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los síntomas articulares e intestinales pueden sugerir el diagnóstico correcto. En los raros casos de afectación del sistema nervioso central en ausencia de otros rasgos clínicos, el diagnóstico puede ser dudoso hasta que se realiza una biopsia cerebral o una punción lumbar.

TRATAMIENTO

El tratamiento general de la demencia, el delirium o los cambios de personalidad se comenta en los capítulos correspondientes.

El fármaco trimetoprima/sulfametoxazol consigue un grado de recuperación variable, en función de la magnitud del daño estructural ya producido en el sistema nervioso central. Se debe mantener el tratamiento hasta que la PCR del LCR sea negativa, algo que puede tardar 1 año e incluso más. Se producen recaídas y algunos pacientes precisan tratamiento de por vida.

BIBLIOGRAFÍA

- Adams M, Rhyner PA, Day J, et al. Whipple's disease confined to the central nervous system. *Annals of Neurology* 1987;21:104-108.
- Dumler JS, Baisden BL, Yardley JH, et al. Immunodetection of *Tropheryma whippelii* in intestinal tissues from Dr. Whipple's 1907 patient. *The New England Journal of Medicine* 2003;348:1411-1412.
- Durand DV, Lecomte C, Cathebras P, et al. Whipple disease. Clinical review of 52 cases. *Medicine* 1997;76:170-184.
- Gerard A, Sarrot-Reynauld F, Liozon E, et al. Neurologic presentation of Whipple disease: report of 12 cases and review of the literature. *Medicine* 2002;81:443-457.
- Marth T, Raoult D. Whipple's disease. *Lancet* 2003;361:239-246.
- Pollock S, Lewis PD, Kendall B. Whipple's disease confined to the nervous system. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1981;44:1104-1109.
- Relman DA, Schmidt TM, MacDermott RD, et al. Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. *The New England Journal of Medicine* 1992;327:293-301.

240 Panencefalitis progresiva por rubéola

La panencefalitis progresiva por rubéola es una complicación tardía del síndrome de rubéola congénita, siendo más raro que se produzca tras un caso de rubéola que habría pasado desapercibido; cursa de forma típica con demencia y es un proceso infrecuente.

INICIO

La enfermedad aparece entre 4 y 19 años después de la infección original, por lo que la mayor parte de los casos se produce en la niñez o en la adolescencia.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El fracaso escolar puede ser la primera prueba de la demencia, que empeora de forma progresiva. Es frecuente la ataxia y se pueden ver signos de la vía piramidal. Aunque es posible que aparezcan convulsiones, no suelen observarse mioclonías.

El electroencefalograma muestra un enlentecimiento generalizado. Resulta poco frecuente un patrón de estallido-supresión. La TC o la RM revelan un aumento de tamaño ventricular, con atrofia cortical cerebral y cerebelosa. El líquido cefalorraquídeo muestra a menudo una pleocitosis linfocitaria moderada, un nivel elevado de proteínas y bandas oligoclonales. Los anticuerpos anti-rubéola tienen un nivel alto en el suero y el LCR.

Como ya se ha comentado, la panencefalitis progresiva por rubéola puede afectar a los pacientes con síndrome de rubéola congénita, trastorno que se caracteriza a su vez por un grado variable de retraso mental, microcefalia, sordera, cataratas y cardiopatía.

CURSO CLÍNICO

Se trata de un proceso progresivo, que causa la muerte en unos 10 años.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la demencia se describen en el capítulo correspondiente.

ETIOLOGÍA

A nivel histológico se observa una respuesta inflamatoria perivascular diseminada, con pérdida neuronal y desmielinización. Aunque se pueden recuperar partículas del virus de la rubéola del encéfalo, también se encuentran depósitos de inmunoglobulinas en los vasos y no está clara la etiología exacta de esta enfermedad.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La aparición de un mayor deterioro intelectual en un paciente con síndrome de rubéola congénita que antes se encontraba estable sugiere este diagnóstico. En enfermos que no tienen el síndrome congénito, a menudo se considera la posibilidad de una panencefalitis esclerosante subaguda; sin embargo, la ausencia de mioclonías descarta este diagnóstico.

TRATAMIENTO

El tratamiento general de la demencia se comenta en el capítulo referente a este trastorno. No existe ningún tratamiento específico.

BIBLIOGRAFÍA

- Coyle PK, Wolinsky JS. Characterization of immune complexes in progressive rubella panencephalitis. *Annals of Neurology* 1981;9:557-562.
- Townsend JJ, Baringer JR, Wolinsky JS, et al. Progressive rubella panencephalitis. Late onset after congenital rubella. *The New England Journal of Medicine* 1975;292:990-993.
- Townsend JJ, Wolinsky JS, Baringer JR. The neuropathology of progressive rubella panencephalitis of late onset. *Brain* 1976;99:81-90.
- Wolinsky JS, Berg BO, Maitland CJ. Progressive rubella panencephalitis. *Archives of Neurology* 1976;33:722-723.

CURSO CLÍNICO

La enfermedad progresa con rapidez y los pacientes desarrollan obnubilación que evoluciona al coma; la muerte se produce en semanas o meses.

COMPLICACIONES

Las complicaciones del delirium se describen en el capítulo correspondiente.

ETIOLOGÍA

La encefalitis subaguda sarampionosa parece deberse a una reactivación del virus del sarampión y, como se ha comentado antes, sólo suele producirse en pacientes inmunodeprimidos, como niños con leucemia o enfermos de cualquier edad que reciben tratamientos inmunosupresores. El mecanismo que subyace a los raros casos que afectan a pacientes inmunocompetentes no está claro. Histológicamente, se encuentran inclusiones intranucleares dentro de las neuronas por todo el sistema nervioso central y, como dato notable, no se observa respuesta inflamatoria.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Existen cuatro trastornos en los que el sarampión se asocia a encefalopatía: la encefalitis sarampionosa aguda, la encefalitis postinfecciosa, la subaguda sarampionosa y la panencefalitis esclerosante subaguda. La encefalitis aguda sarampionosa se distingue por su aparición simultánea con el exantema del sarampión y la postinfecciosa porque se presenta días o semanas después de la resolución del mis-

mo. La encefalitis subaguda sarampionosa muestra una latencia más prolongada y no aparece hasta meses después de desaparecer el exantema, mientras que la panencefalitis esclerosante subaguda tiene la latencia más larga, que llega a ser de años.

TRATAMIENTO

El tratamiento general del delirium se describe en el capítulo correspondiente. Existen casos aislados que han respondido de forma positiva a la ribavirina por vía intravenosa.

BIBLIOGRAFÍA

- Agamanolis DP, Tan JS, Parker DL. Immunosuppressive measles encephalitis in a patient with a renal transplant. *Archives of Neurology* 1979;36:686-690.
- Aicardi J, Goutieres F, Arsenio-Nunes M, et al. Acute measles encephalitis in children with immunosuppression. *Pediatrics* 1977;59:232-235.
- Chen RE, Ramsay DA, deVeber LL, et al. Immunosuppressive measles encephalitis. *Pediatric Neurology* 1994;10:325-327.
- Croxson MC, Anderson NE, Vaughan AA, et al. Subacute measles encephalitis in an immunocompetent adult. *Journal of Clinical Neuroscience* 2002;9:600-604.
- Gazzola P, Cocito L, Capello E, et al. Subacute measles encephalitis in a young man immunocompromised for ankylosing spondylitis. *Neurology* 1999;23:1074-1077.
- Lyon G, Ponsot G, Lebon P. Acute measles encephalitis of the delayed type. *Annals of Neurology* 1977;2:322-327.
- Wolinsky JS, Swoveland P, Johnson KP, et al. Subacute measles encephalitis complicates Hodgkin's disease in an adult. *Annals of Neurology* 1977;1:452-457.

CURSO CLÍNICO

Aunque la evolución es variable, la mayoría de los pacientes atraviesa de forma gradual los estadios que se han descrito antes y muere en varios años. Sin embargo, algunos fallecen en pocos meses. Por el contrario, una minoría de los enfermos puede evolucionar en 10 años y sufrir remisiones parciales, que casi siempre dan paso a exacerbaciones y, al final, a un desenlace fatal.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la demencia se describen en el capítulo correspondiente. Los síntomas del tercer estadio de esta enfermedad exigen un tratamiento de soporte intensivo.

ETIOLOGÍA

Parece que tras las fases iniciales de la infección por sarampión, el virus queda dormido y sólo se reactiva al cabo de muchos años. Los virus del sarampión encontrados en estos pacientes parecen defectivos porque no tienen la proteína M normal y, en lugar de experimentar procesos de «gemación», dependen de la fusión celular para diseminarse por el sistema nervioso. Histológicamente, se observan manguitos perivasculares dispersos con pérdida neuronal, desmielinización parcheada y gliosis. Se encuentran cuerpos de inclusión intranucleares y a veces intracitoplasmáticos que, observados por microscopía electrónica, se parecen a las nucleocápsidas del virus del sarampión y se tiñen con anticuerpos fluorescentes frente a este virus.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Durante el primer estadio de la PEES, el diagnóstico diferencial se realiza con cualquier demencia infantil o de la adolescencia. Tanto la PEES como la panencefalitis progresiva por rubéola comparten algunas características; sin embargo, la ataxia es más llamativa en la segunda, mientras que la presencia de convulsiones generalizadas y mioclonías significativas sugiere en mayor medida una PEES.

En los casos raros en los que el primer estadio cursa con psicosis, se debe descartar una esquizofrenia de inicio precoz; sin embargo, la aparición de síntomas del segundo estadio apunta de inmediato al diagnóstico correcto.

TRATAMIENTO

Aunque no se han realizado estudios ciegos, parece que la progresión de la enfermedad se puede detener con una combinación de isoprinosina por vía oral e interferón por vía intraventricular; recientemente, también se han obtenido resultados prometedores con una combinación de isoprinosina y lamivudina por vía oral e interferón subcutáneo.

Se pueden administrar anticonvulsivantes para las convulsiones y clonazepam o carbamazepina para suprimir las mioclonías. Y para la inquietud o las alucinaciones se pueden emplear antipsicóticos.

Al final, casi siempre se tiene que ingresar al enfermo.

BIBLIOGRAFÍA

- Anlar B, Saatci I, Kose G, et al. MRI findings in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology* 1996;47:1278-1283.
- Anlar B, Yalaz K, Oktem F, et al. Long-term follow-up of patients with subacute sclerosing panencephalitis treated with intraventricular alpha-interferon. *Neurology* 1997;48:526-528.
- Aydin OF, Senbil N, Kuyucu N, et al. Combined treatment with subcutaneous interferon-alpha, oral isoprinosine, and lamivudine for subacute sclerosing panencephalitis. *Journal of Child Neurology* 2003;18:104-108.
- Cobb WA, Marshall J, Scaravilli F. Long survival in subacute sclerosing panencephalitis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1984;47:176-183.
- Dawson JR. Cellular inclusions in cerebral lesions of epidemic encephalitis. *Archives of Neurology and Psychiatry* 1934;31:685-700.
- Donner M, Waltimo O, Poros J, et al. Subacute sclerosing panencephalitis as a cause of chronic dementia and relapsing brain disorder. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1972;35:180-185.
- Duncalf CM, Kent JNG, Harbord M, et al. Subacute sclerosing panencephalitis presenting as schizophreniform psychosis. *The British Journal of Psychiatry* 1989;155:557-559.
- Ozturk A, Gurses C, Bayakn B, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: clinical and magnetic resonance imaging evaluation of 36 patients. *Journal of Child Neurology* 2002;17:25-29.
- Risk WS, Haddad FS, Chemali R. Substantial spontaneous long-term improvement in subacute sclerosing panencephalitis: six cases from the Middle East and a review of the literature. *Archives of Neurology* 1978;35:495-502.
- Singer C, Lange AE, Suchowersky O. Adult-onset subacute sclerosing panencephalitis: case reports and review of the literature. *Movement Disorders* 1997;12:342-353.

que se produzca catatonía. La afectación del sistema nervioso central también puede determinar ataxia, parálisis de pares craneales (sobre todo del facial), corea y mielitis transversal. También puede verse implicado el sistema nervioso periférico y se han descrito casos de mononeuritis múltiple y de un síndrome de tipo Guillain-Barré.

La mayoría de los casos se caracteriza por una linfocitosis atípica y más del 90% de ellos tiene un resultado positivo en la prueba «monospot». Cuando esta prueba es negativa, pero existe una elevada sospecha clínica, se deben medir los niveles de anticuerpos IgM frente a la cápsida viral (VCA) y frente al antígeno precoz (EA), ya que resultan más sensibles. En los casos de afectación del sistema nervioso central, se puede encontrar ADN del virus de Epstein-Barr en el análisis mediante PCR del LCR.

CURSO CLÍNICO

La afectación del sistema nervioso central se suele resolver, igual que los demás síntomas, y la mayor parte de los enfermos se recupera en 1 mes más o menos; sin embargo, el curso puede ser más prolongado y algunos pacientes sufren fatiga durante meses.

COMPLICACIONES

La fatiga puede ser debilitante en ocasiones. Las complicaciones del delirium se describen en el capítulo correspondiente.

ETIOLOGÍA

La mononucleosis se debe a una infección por virus de Epstein-Barr y se comunica de forma típica por la saliva al besarse. El virus entra a través de la orofaringe y es transportado por los linfocitos a varios órganos, incluido el cerebro.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La fatiga muy intensa puede hacer sospechar que existe un episodio depresivo, ya sea una depresión mayor o un trastorno bipolar. Sin embargo, en la mononucleosis no se observa un estado de ánimo de-

primido, tendencia al llanto, sentimientos de culpa ni otras características de la depresión.

Se debe descartar una infección por citomegalovirus o el cuadro meníngeo que se produce durante la seroconversión en la infección por VIH.

Se pueden producir resultados falsos positivos en las pruebas VDRL y ANA.

TRATAMIENTO

Suele ser suficiente guardar reposo y tomar una alimentación adecuada. El tratamiento general del delirium se describe en el capítulo correspondiente. Se ha recomendado la administración de aciclovir y corticoides para la encefalitis, aunque no existen evidencias a favor de su uso.

BIBLIOGRAFÍA

- Edelstein H, Knight RT. Epstein-Barr virus causing encephalitis in an elderly woman. *Southern Medical Journal* 1989;82:1192-1193.
- Ersurum S, Kalavsky SM, Watanakunakorn C. Acute cerebellar ataxia and hearing loss as initial symptoms of infectious mononucleosis. *Archives of Neurology* 1983;40:760-762.
- Gautier-Smith PC. Neurological complications of glandular fever (infectious mononucleosis). *Brain* 1965;88:323-334.
- Rea TD, Russo JE, Katon W, et al. Prospective study of the natural history of infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus. *The Journal of the American Board of Family Practice* 2001;14:234-242.
- Rubin RL. Adolescent infectious mononucleosis with psychosis. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1978;39:773-775.
- Russell J, Fisher M, Zivin JA, et al. Status epilepticus and Epstein-Barr virus encephalopathy. Diagnosis by modern serologic techniques. *Archives of Neurology* 1985;42:789-792.
- Schlesinger RD, Crellin GL. Infectious mononucleosis dominated by neurologic symptoms and signs. *Canadian Medical Association Journal* 1977;117:652-653.
- Schnell RG, Dyck PJ, Walter EJ, et al. Infectious mononucleosis: neurologic and EEG findings. *Medicine* 1966;45:51-63.
- Silverstein A, Steinberg G, Nathanson M. Nervous system involvement in infectious mononucleosis. *Archives of Neurology* 1972;26:353-358.

IgM. En casos de meningitis o encefalitis, el líquido cefalorraquídeo presenta una típica pleocitosis linfocitaria, con un incremento ligero de las proteínas totales y un nivel de glucosa normal o, en el 10% de los casos, bajo; tanto los índices de IgM como de IgG están elevados y es posible detectar ARN del virus de la parotiditis mediante PCR.

CURSO CLÍNICO

En general, la parotiditis evoluciona en 3 o 4 semanas; la meningitis y la encefalitis se suelen resolver en 1 o 2 semanas. Aunque la meningitis no deja secuelas, los pacientes con encefalitis pueden sufrir sordera, convulsiones, ataxia, demencia o, raras veces, una hidrocefalia secundaria a la estenosis del acueducto.

COMPLICACIONES

Las complicaciones del delirium se describen en el capítulo correspondiente.

ETIOLOGÍA

La invasión por el virus de la parotiditis, que es inherentemente neurótropo, determina una inflamación difusa.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La encefalomiелitis postinfecciosa parotídica puede resultar difícil de distinguir de la encefalitis por parotiditis a nivel clínico. Sin em-

bargo, la RM de los casos postinfecciosos muestra los típicos trastornos de la sustancia blanca, que no se producen en la encefalitis por parotiditis.

TRATAMIENTO

El tratamiento general del delirium se describe en el capítulo correspondiente. No se dispone de tratamientos específicos para la meningitis o la encefalitis por parotiditis.

BIBLIOGRAFÍA

- Bistrian B, Phillips CA, Kaye IS. Fatal mumps meningoencephalitis. *Journal of the American Medical Association* 1972;322:478-479.
- Finklestein H. Meningoencephalitis in mumps. *Journal of the American Medical Association* 1938;111:17-19.
- Forsberg P, Fryden A, Link H, et al. Viral IgM and IgG antibody synthesis within the central nervous system in mumps meningitis. *Acta Neurologica Scandinavica* 1986;73:372-380.
- Koskiniemi M, Donner M, Pettay O. Clinical appearance and outcome in mumps encephalitis in children. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1983;72:603-609.
- Levitt LP, Rich RA, Kinde SW, et al. Central nervous system mumps: a review of 64 cases. *Neurology* 1970;20:829-834.
- Poggio GP, Rodriguez C, Cisterna D, et al. Nested PCR for rapid detection of mumps virus in cerebrospinal fluid from patients with neurological diseases. *Journal of Clinical Microbiology* 2000;38:274-278.
- Russell RR, Donald JC. The neurological complications of mumps. *British Medical Journal* 1958;2:27-30.

En los pacientes que sobreviven, la encefalitis evoluciona en un par de semanas, a veces algo más. No es raro que las infecciones más graves dejen secuelas, entre ellas demencia, cambios de personalidad, convulsiones o persistencia de signos focales presentes en la fase aguda.

COMPLICACIONES

Las complicaciones del delirium se describen en el capítulo correspondiente.

ETIOLOGÍA

Histológicamente, se observa una inflamación perivascular difusa, que puede coalescer para ocasionar áreas focales de cerebritis. Las arterias afectadas pueden trombosarse, con infartos en los tejidos distales.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La meningoencefalitis bacteriana se distingue por un nivel bajo de glucosa en el líquido cefalorraquídeo; la encefalitis a causa del virus del sarampión se diferencia por el exantema; la asociada al virus de la parotiditis por la orquitis y la parotiditis; y la mononucleósica por las adenopatías cervicales. La encefalitis por virus herpes simple se debe sospechar por la ausencia de signos meníngeos y por la afectación observada en la RM del lóbulo temporal medial. Como la encefalitis por virus herpes simple se puede tratar, siempre se debe plantear esta opción diagnóstica en cualquier caso de encefalitis viral. La encefalitis postinfecciosa se sospecha en presencia de antecedentes

de una infección viral y cuando la RM muestra una significativa afectación de la sustancia blanca.

TRATAMIENTO

Puede ser necesario el tratamiento de soporte energético en una UCI; se pueden emplear agentes osmóticos para disminuir la presión intracraneal y anticonvulsivantes de forma preventiva.

BIBLIOGRAFÍA

- Baker AB, Noran HH. Western variety of equine encephalitis in man. *Archives of Neurology and Psychiatry* 1942;47:565-587.
- Chaudhuri A, Kennedy PG. Diagnosis and treatment of viral encephalitis. *Postgraduate Medical Journal* 2002;78:575-583.
- Klein C, Kimiagar I, Pollak L, et al. Neurological features of West Nile virus infection during the 2000 outbreak in a regional hospital in Israel. *Journal of the Neurological Sciences* 2002;200:63-66.
- Lambert AJ, Martin DA, Lanciotti RS. Detection of North American eastern and western equine encephalitis viruses by nucleic acid amplification assays. *Journal of Clinical Microbiology* 2003;41:379-385.
- Przelomski MM, O'Rourke E, Grady GF, et al. Eastern equine encephalitis in Massachusetts. *Neurology* 1988;38:736-739.
- Smardel JE, Bailey P, Baker AB. Sequelae of the arthropod-borne encephalitis. *Neurology* 1958;8:873-896.
- Tiroumourogane SV, Raghava P, Srinivasan S. Japanese viral encephalitis. *Postgraduate Medical Journal* 2002;78:205-215.
- Whitley RJ, Gnann JW. Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens. *Lancet* 2002;359:507-513.

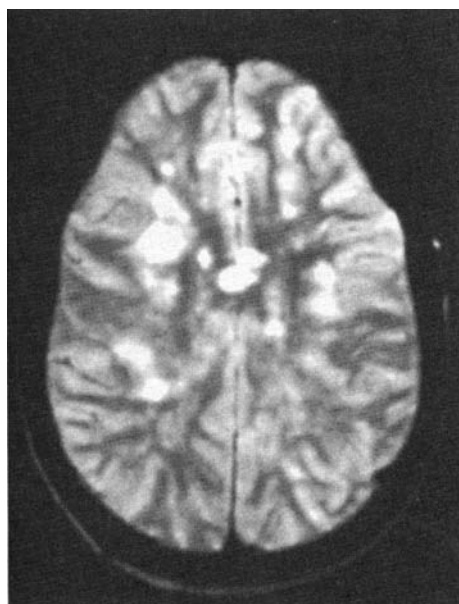


FIG. 246-1. Hiperintensidades difusas en la imagen mediante RM de un caso de encefalitis postinfecciosa. (De Yock DH. *Imaging of CNS disease: a CT and MR teaching file*, 2.ª ed., St. Louis, 1991, Mosby.)

proteína básica de mielina e IgG están elevados y en ocasiones existen bandas oligoclonales.

En los casos graves, que antes se denominaban leucoencefalitis hemorrágica aguda, se observa fiebre y leucocitosis en sangre periférica. La presión de apertura del LCR en la punción está elevada, igual que el nivel de proteínas totales. Existe una pleocitosis mixta, que contiene monocitos, eritrocitos y leucocitos polimorfonucleares.

CURSO CLÍNICO

Hasta un 20% de los casos tiene una evolución mortal; los pacientes que sobreviven se suelen recuperar tras un período de 1 o 2 semanas. Aunque la mayoría parece restablecerse por completo, unos pocos sufren síntomas residuales, como convulsiones, labilidad emocional o demencia.

COMPLICACIONES

Las complicaciones del delirium se describen en el capítulo correspondiente.

ETIOLOGÍA

Se observa una inflamación perivascular mononuclear difusa en la sustancia blanca, sobre todo en el centro semioval, en el cerebelo y en la médula espinal. La desmielinización es destacada, pero respeta a

los axones de forma relativa y a las neuronas casi siempre. La inflamación meníngea tiene carácter leve.

En los casos graves de leucoencefalitis hemorrágica aguda, la inflamación tiende a ser polinuclear y se observan hemorragias petequiales dispersas.

Parece probable que las lesiones sean secundarias a una respuesta autoinmunitaria, dirigida contra el sistema nervioso central y precipitada por la infección viral previa o la vacuna.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Cuando esta enfermedad se produce tras la vacunación o resolución de una enfermedad viral típica, el diagnóstico es relativamente sencillo. Si la afección desencadenante fue tan leve que se ha olvidado, se debe valorar la posibilidad de encefalitis por arbovirus o por herpes simple y de esclerosis múltiple. La distinción entre la encefalomyelitis postinfecciosa y la esclerosis múltiple puede resultar difícil. Si el paciente ha tenido episodios parecidos antes, se debe sospechar que existe esclerosis múltiple, porque la encefalomyelitis postinfecciosa es «monofásica» y no se repite. Sin embargo, si no existen estos antecedentes, el diagnóstico depende de los hallazgos mediante RM. Cuando ésta muestra, además de lesiones recientes en la sustancia blanca, otras viejas e inactivas, se debe sospechar la presencia de un proceso «multifásico», como la esclerosis múltiple.

TRATAMIENTO

El tratamiento general del delirium se describe en el capítulo correspondiente. La administración de metilprednisolona por vía intravenosa, según el protocolo descrito en el capítulo de la esclerosis múltiple, puede resultar muy eficaz en ocasiones. En los casos resistentes, se puede plantear la administración de inmunoglobulinas intravenosas, la plasmaféresis o el uso de inmunosupresores.

BIBLIOGRAFÍA

- Dolgopol VB, Greenberg M, Aronoff R. Encephalitis following smallpox vaccination. *Archives of Neurology and Psychiatry* 1955;73:216-223.
- Garg RK. Acute disseminated encephalomyelitis. *Postgraduate Medical Journal* 2003;79:11-17.
- Hung KL, Liao HT, Tsai ML. Postinfectious encephalomyelitis: etiologic and diagnostic trends. *Journal of Child Neurology* 2000;15:666-670.
- Miller HG, Stanton JB, Gibbons JL. Parainfectious encephalomyelitis and related syndromes. *Quarterly Journal of Medicine* 1956;25:427-505.
- O'Riordan JI, Gomez-Anson B, Moseley IF, et al. Long term MRI follow-up of patients with post infectious encephalomyelitis: evidence for a monophasic disease. *Journal of the Neurological Sciences* 1999;167:132-136.
- Patel SP, Friedman RS. Neuropsychiatric features of acute disseminated encephalomyelitis: a review. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 1997;9:534-540.
- Straub J, Chofflon M, Delavelle J. Early high-dose intravenous methylprednisolone in acute disseminated encephalomyelitis: a successful recovery. *Neurology* 1997;49:1145-1147.

247 Vasculopatía y encefalopatía por herpes zóster

En el curso de la varicela, el virus varicela zóster infecta varios ganglios sensoriales, entre ellos el trigémino, donde puede permanecer latente durante años o décadas hasta que, en un período de baja competencia inmunológica, se reactiva para diseminarse en sentido distal y, en una pequeña parte de los casos, también proximal. En la diseminación distal se produce el típico exantema del zóster, pero en la extensión proximal se puede ver afectado el sistema nervioso central. Cuando está implicada la rama oftálmica del ganglio trigémino, la diseminación distal produce el «zóster oftálmico», que cursa con exantema en la región de la rama oftálmica del nervio trigémino, mientras que la proximal se puede asociar a una vasculopatía de la arteria carótida interna o sus ramas principales.

Otro mecanismo mediante el cual se puede ver afectado el sistema nervioso central se produce en los casos de herpes zóster diseminado, donde existe una viremia con diseminación hematógena en el cerebro y una consiguiente vasculitis.

INICIO

La reducción de la competencia inmunológica que permite la reactivación del virus varicela-zóster se puede producir con el envejecimiento, en determinadas enfermedades, como el cáncer o el SIDA, o durante el tratamiento con corticoides o inmunosupresores; por tanto, la vasculopatía o la encefalitis por zóster pueden aparecer a cualquier edad. La mayor parte de los casos afectan, sin embargo, a ancianos o a pacientes con SIDA.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El zóster viene precedido por varios días de síntomas generales, tras los cuales aparece el exantema zosteriforme. La figura 247-1 muestra un zóster oftálmico, causado por una reactivación dentro del ganglio del trigémino y una diseminación distal a lo largo de la rama oftálmica del nervio trigémino.

La vasculopatía por zóster puede aparecer semanas o meses después del zóster oftálmico. Se suele ver afectada la arteria carótida interna o una de sus ramas, y los pacientes pueden sufrir un infarto is-



FIG. 247-1. Zóster en la rama oftálmica del nervio trigémino. (De Perkin GD, Hochberg FH, Miller DC. *Atlas of clinical neurology*, 2.ª ed., Londres, 1993, Wolfe.)

quémico ipsilateral en el lado del exantema, con hemiplejía, afasia, apraxia, etc.

La encefalitis por zóster se desarrolla más deprisa, a menudo en pocos días desde la aparición del exantema, y se caracteriza por delirium, que puede asociarse o no a convulsiones, signos focales o meningismo. En estos casos el EEG presenta un enlentecimiento difuso y la RM puede mostrar zonas de intensidad de señal aumentada en las imágenes potenciadas en T2 a nivel de las sustancias blanca y gris. El LCR tiene una típica pleocitosis linfocitaria, con elevación del nivel de proteínas y concentración de glucosa normal; se puede demostrar la presencia de ADN del virus mediante PCR.

La médula espinal también se puede ver afectada durante el zóster; la diseminación centrípeto del virus desde el ganglio de la raíz dorsal a la médula causa una mielitis de extensión variable, que provoca una mielitis transversal más o menos completa.

CURSO CLÍNICO

En los pacientes inmunocompetentes la encefalitis se suele resolver en semanas y resulta raro que el paciente muera; sin embargo, en los inmunodeprimidos, y sobre todo en los enfermos con SIDA, la encefalitis sigue un curso crónico y progresivo y, en una minoría no despreciable de los casos, culmina con la muerte del enfermo.

COMPLICACIONES

Las complicaciones del delirium se describen en el capítulo correspondiente a ese trastorno. Cuando se produce encefalitis grave, los pacientes pueden sufrir demencia, convulsiones o distintas deficiencias focales.

ETIOLOGÍA

En los casos de vasculopatía por zóster, la arteria puede experimentar o no una inflamación significativa; en ocasiones se encuentra un trombo con escasa respuesta inflamatoria. En los casos de encefalitis se produce una vasculitis difusa diseminada, con cerebritis asociada.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico se debe sospechar cuando tiene lugar un infarto cerebral en un paciente con antecedentes relativamente recientes de herpes zóster oftálmico y siempre que se produzca encefalitis en la proximidad de un caso de herpes zóster diseminado.

TRATAMIENTO

El tratamiento general del delirium se describe en dicho capítulo. La administración de aciclovir por vía intravenosa, en dosis de 10 mg/kg 3 veces al día durante 2 semanas, está indicada tanto para la vasculopatía como para la encefalitis.

BIBLIOGRAFÍA

Applebaum E, Krebs SI, Sunshine A. Herpes zoster encephalitis. *The American Journal of Medicine* 1962;32:25-31.

- Bourdette DN, Rosenberg NL, Yates FM. Herpes zoster ophthalmicus and delayed ipsilateral cerebral infarction. *Neurology* 1983;33:1428-1432.
- Eidelberg D, Sotrel A, Horoupian DS, et al. Thrombotic cerebral vasculopathy associated with herpes zoster. *Annals of Neurology* 1986;19:7-14.
- Gilden DH, Murray RS, Wellish M, et al. Chronic progressive varicella-zoster virus encephalitis in an AIDS patient. *Neurology* 1988;38:1150-1153.
- Jemsek J, Greenberg SB, Tabor L, et al. Herpes zoster-associated encephalitis: clinicopathologic report of 12 cases and review of the literature. *Medicine* 1983;62:81-97.
- MacKenzie RA, Forbes GS, Karnes WE. Angiographic findings in herpes zoster arteritis. *Annals of Neurology* 1981;10:458-464.
- Peterslund NA. Herpes zoster associated encephalitis: clinical findings and acyclovir treatment. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 1988;20:583-592.
- Weaver S, Rosenblum MK, DeAngelis LM. Herpes varicella zoster encephalitis in immunocompromised patients. *Neurology* 1999;52: 193-195.

cientes que sobreviven se recupera por completo y la mayor parte desarrolla alguna deficiencia permanente.

COMPLICACIONES

Entre las posibles deficiencias en los pacientes supervivientes se incluyen demencia, síndrome de Korsakoff, cambios de personalidad, síndrome de Kluver-Bucy, psicosis, epilepsia y persistencia de algunos signos focales presentes durante la enfermedad aguda.

ETIOLOGÍA

Tal vez un 90% de todos los adultos ha sido infectado por el virus herpes simple de tipo 1 y parece que la encefalitis es secundaria a la reactivación del virus. Las muestras anatomopatológicas sugieren que el virus entra desde la mucosa olfatoria atravesando los cilios en esa localización hasta el nervio olfatorio, desde el cual se extiende al lóbulo temporal primero ipsi y luego contralateral. Aunque la inmensa mayoría de los casos de encefalitis por herpes simple son secundarios a una infección por el virus de tipo 1, existen casos demostrados de encefalitis causada por el de tipo 2.

En los lóbulos temporales se observa una necrosis hemorrágica, que con frecuencia se asocia a un edema intenso; estas lesiones también afectan a la parte inferior de los lóbulos frontales, a la ínsula y a la circunvolución del cíngulo. Existe una afectación asimétrica de los hemisferios y no es rara la herniación uncal y subfascial. Los pacientes que sobreviven desarrollan atrofia y cambios quísticos en las zonas afectadas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Cuando la aparición es gradual y se caracteriza por psicosis o hipomanía, se debe descartar la presencia de esquizofrenia o trastorno bipolar; sin embargo, la aparición de fiebre, delirium, convulsiones o signos focales invalida estos diagnósticos.

La encefalitis por virus herpes simple se debe distinguir de las asociadas a arbovirus por la escasez de signos meníngeos y por la presencia en la RM de afectación del lóbulo temporal medio en las primeras fases de la enfermedad.

Si existe una encefalitis y no se puede efectuar un diagnóstico diferencial fiable entre la producida por herpes simple y otras de origen viral, por ejemplo, porque no es posible una punción lumbar y los hallazgos mediante RM sugieren un herpes, pero no son clásicos, la mayor parte de los clínicos realizan un diagnóstico de presunción de encefalitis por herpes simple y tratan al paciente en consecuencia. Como la encefalitis por dicho virus se puede tratar y las otras por lo general no, este tratamiento es justificable; además, tiene un perfil de efectos secundarios benigno.

TRATAMIENTO

La base del tratamiento es el aciclovir por vía intravenosa y se debe comenzar tan pronto como exista una sospecha razonable de herpes simple. Si los resultados del LCR o la evolución clínica posterior obligaran a revisar el diagnóstico, se podría interrumpir el empleo de aciclovir. Aunque la mayor parte de los pacientes recibe un tratamiento correcto con un ciclo de 10 días, se han descrito recaídas y en algunos casos pueden ser necesarias 2 o 3 semanas de administración del fármaco.

El tratamiento general del delirium se comenta en el capítulo correspondiente; con frecuencia se necesitan anticonvulsivantes y también corticoides cuando se produce una amenaza de herniación tentorial o subfascial.

BIBLIOGRAFÍA

- Domingues RB, Fink MC, Tsanaclis AM, et al. Diagnosis of herpes simplex encephalitis by magnetic resonance imaging and polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. *Journal of the Neurological Sciences* 1998;157:148-153.
- Esiri MM. Herpes simplex encephalitis. An immunohistochemical study of the distribution of viral antigen within the brain. *Journal of the Neurological Sciences* 1982;54:209-226.
- Fisher CM. Hypomaniac symptoms caused by herpes simplex encephalitis. *Neurology* 1996;47:1374-1378.
- Greenwood R, Bhalla A, Gordon A, et al. Behavior disturbances during recovery from herpes simplex encephalitis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1983;46:809-817.
- Kapur N, Barker S, Burrows EH, et al. Herpes simplex encephalitis: long-term magnetic resonance imaging and neuropsychological profile. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1994;57:1334-1342.
- Kennedy PGE. A retrospective analysis of forty-six cases of herpes simplex encephalitis seen in Glasgow between 1962 and 1985. *Quarterly Journal of Medicine* 1988;68:533-540.
- McGrath N, Anderson NE, Croxson MC, et al. Herpes simplex encephalitis treated with acyclovir: diagnosis and long term outcome. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1997;63:321-326.
- Oommen KJ, Johnson PC, Ray CG. Herpes simplex type 2 virus encephalitis presenting as psychosis. *The American Journal of Medicine* 1982;73:445-448.
- Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS, et al. Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. *The New England Journal of Medicine* 1986;314:144-149.
- Wilson LG. Viral encephalopathy mimicking functional psychosis. *The American Journal of Psychiatry* 1976;133:165-170.
- Yamada S, Kameyama T, Nagaya S, et al. Relapsing herpes simplex encephalitis: pathological confirmation of viral reactivation. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2003;74:262-264.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El estadio encefalítico se caracteriza por fiebre, cefaleas, grados variables de oftalmoplejía externa y obnubilación o, clásicamente, por la inversión del sueño. Entre otros síntomas presentes en este estadio se incluyen las crisis oculógiras, la psicosis, la catatonía o la euforia. La mortalidad de esta fase encefalítica casi alcanzó el 25% durante la epidemia y las personas que sobrevivieron tendían a recuperarse en unas pocas semanas.

Estas personas que pasaron por la fase encefalítica desarrollaron una o más secuelas en un porcentaje de casos significativo. Entre ellas, la más frecuente era un parkinsonismo postencefalítico muy parecido a nivel clínico al observado en la enfermedad de Parkinson idiopática, aunque estos enfermos tenían además otra serie de movimientos anormales, como distonía, blefaroespasmos y, sobre todo, crisis oculógiras, como se ilustra en la figura 249-1. Dichas crisis también podían aparecer de forma aislada y, tanto de esa manera como asociadas a parkinsonismo, podían estar acompañadas de obsesiones y compulsiones. Algunos pacientes desarrollaron demencia y en los niños se describieron cuadros similares al trastorno por deficiencia de atención/hiperactividad. Algunos enfermos sufrieron también ataques de narcolepsia y cataplejía.

CURSO CLÍNICO

En la mayor parte de los pacientes, las secuelas presentaron un curso crónico.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la psicosis secundaria, la catatonía y la demencia se describen en los capítulos correspondientes a dichos trastornos.



FIG. 249-1. Crisis oculógiras en un caso de parkinsonismo postencefalítico. (De Roberts GW, Leigh PN, Weinberger DR. *Neuropsychiatric disorders*, Singapur, 1993, Mosby Europa.)

ETIOLOGÍA

Dado que la epidemia de encefalitis letárgica siguió una evolución paralela a la epidemia de gripe en España, durante muchos años se asumió que dicha encefalitis era un tipo de infección por virus influenza A; sin embargo, el reciente análisis mediante PCR de material de archivo de estos pacientes no ha demostrado la presencia de ARN viral de este tipo, por lo que la naturaleza del proceso sigue sin aclararse.

Histológicamente, en la fase encefalítica el mesencéfalo fue el centro más afectado por la inflamación generalizada de la sustancia gris. Los estudios de autopsia de los afectados por el parkinsonismo postencefalítico demostraron pérdida de neuronas en el techo del mesencéfalo, el locus caeruleus, el núcleo del rafe dorsal y la sustancia negra, con presencia en las neuronas supervivientes de ovillos neurofibrilares parecidos a los de la enfermedad de Alzheimer.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Para diagnosticar un caso agudo esporádico de encefalitis letárgica es necesario un alto nivel de sospecha: la presencia de oftalmoplejía, crisis oculógiras y una marcada inversión del sueño en un paciente delirante debe hacer plantear la posibilidad de este diagnóstico.

Para diagnosticar un parkinsonismo postencefalítico también es preciso un alto nivel de sospecha, y este trastorno sería posible sobre todo en presencia de crisis oculógiras, distonía o blefaroespasmos.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los casos agudos de encefalitis es de apoyo. El parkinsonismo postencefalítico responde a la levodopa, pero los pacientes muestran tendencia a sufrir discinesias. Los anticolinérgicos se toleran mejor que la levodopa, aunque su eficacia es algo menor; no se dispone de datos sobre los fármacos dopaminérgicos de acción directa.

BIBLIOGRAFÍA

- Buzzard EF, Greenfield JG. Lethargic encephalitis: its sequelae and morbid anatomy. *Brain* 1919;42:305-338.
- Dickman MS. von Economo encephalitis. *Archives of Neurology* 2001;58:1696-1698.
- Haraguchi T, Ishizu H, Terada S, et al. An autopsy case of postencephalitic parkinsonism of von Economo type: some new observations concerning neurofibrillary tangles and astrocytic tangles. *Neuropathology* 2000;20:143-148.
- Howard RS, Lees AJ. Encephalitis lethargica: a report of four recent cases. *Brain* 1987;110:19-33.
- Jelliffe SE. Oculogyric crises as compulsion phenomena in postencephalitis: their occurrence, phenomenology and meaning. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1929;69:59-68, 165-184, 278-297, 415-426, 531-551, 666-669.
- Kun LN, Yian SY, Haur LS, et al. Bilateral substantia nigra changes on MRI in a patient with encephalitis lethargica. *Neurology* 1999;53:1860-1862.
- McCall S, Henry JM, Reid AH, et al. Influenza RNA not detected in archival brain tissues from acute encephalitis lethargica cases or in postencephalitic Parkinson cases. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 2001;60:696-704.
- Rail D, Scholtz C, Swash M. Postencephalitic parkinsonism: current experience. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1981;44:670-676.
- von Economo C. *Encephalitis lethargica: its sequelae and treatment*, translated by Newman KO, New York, 1931, Oxford University Press.

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, denominada también encefalopatía espongiforme subaguda, se caracteriza por una demencia de rápida evolución asociada a mioclonías y a otros signos de enfermedad del sistema nervioso central. En el pasado, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob se consideraba una infección por «virus lentos», pero ahora se sabe que el agente responsable, denominado «prión», es distinto de todos los virus o bacterias conocidos y de hecho parece único.

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es muy rara y aparece en menos de 5 personas por 1.000.000 cada año. Afecta por igual a varones y mujeres. Un 85% de los casos o más son esporádicos, el 15% se hereda de forma autosómica dominante y el resto son iatrogénicos.

Hay que comentar que esta enfermedad debería llamarse de Jakob-Creutzfeldt más que de Creutzfeldt-Jakob. Los doctores Creutzfeldt y Jakob eran dos psiquiatras alemanes y ambos describieron casos de demencia rápidamente progresiva. Aunque la descripción del primero apareció antes, su paciente no padecía en realidad esta enfermedad, mientras que al menos 2 de los enfermos descritos por el Dr. Jakob 1 año después sí la sufrían, por lo que sería más lógico que éste recibiera el honor de la descripción.

INICIO

Los casos esporádicos suelen aparecer a principios de la séptima década de vida, aunque el intervalo de edad para la aparición es amplio, desde la adolescencia hasta la novena década. Los casos familiares suelen iniciarse algo antes, a finales de la sexta década, y en los iatrogénicos la latencia entre la infección y el inicio de esta afección oscila entre 6 meses y 25 años.

En una tercera parte de los casos se observa un prodromo de síntomas inespecíficos, como fatiga, pérdida de apetito e insomnio, que duran semanas. El inicio es típicamente gradual, en semanas o meses, aunque en algunos casos evoluciona en días.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob puede cursar con demencia, cambios de personalidad, psicosis, ataxia o síntomas visuales, como hemianopsia o ceguera cortical. Todos los pacientes acaban sufriendo demencia y más del 90% presenta mioclonías, que pueden responder a estímulos. Es posible que se produzca parkinsonismo y también signos de motoneurona superior e inferior; en una minoría de casos aparecen convulsiones.

El EEG resulta ser anómalo en tres cuartas partes de los pacientes y se caracteriza por espigas y complejos de ondas lentas esporádicos.

La RM suele ser normal, salvo por cierta atrofia cortical, cuya progresión se demuestra en estudios seriados. Sin embargo, la RM potenciada por difusión puede revelar áreas brillantes en la corteza, que corresponden a zonas de cambios espongiformes.

El LCR es acelular, con un nivel de glucosa normal, pero puede tener una concentración de proteínas algo alta. Como dato más significativo, en la mayor parte de los casos se encuentra una elevación de la proteína 14-3-3; esta prueba tiene especial relevancia, porque sólo es positiva en otros pocos trastornos, como las paraneoplasias (p. ej., la encefalitis límbica), la encefalitis por virus herpes simple o los infartos cerebrales agudos.

Aunque se necesita una biopsia cerebral para realizar el diagnóstico definitivo, no suele hacerse.

CURSO CLÍNICO

La enfermedad progresa con rapidez y se puede alcanzar un grado de demencia profunda en pocas semanas. La mayor parte de los pacientes sobrevive menos de 6 meses y el 90% muere en un año.

COMPLICACIONES

Las complicaciones se describen en el capítulo sobre demencia.

ETIOLOGÍA

Como se ilustra en la figura 250-1, el estudio histológico del cerebro muestra un cambio espongiforme difuso en la sustancia gris, que se debe a la existencia de dendritas y axones tumefactos y vacuolados. Existe un grado ligero de pérdida neuronal y, a pesar de la masiva astrocitosis, la inflamación es escasa o nula.

El agente responsable, denominado «prión», está constituido por una isoforma anómala y patógena de la proteína priónica normal. Esta proteína es un elemento normal de la membrana neuronal y se recicla desde el exterior de la membrana hacia el citoplasma, donde es digerida por las enzimas lisosómicas. La proteína priónica normal existe en una configuración de alfa hélice y parece que el cambio a una estructura de hoja beta plegada la convierte en patógena. Cuando adoptan esta morfología en hoja beta, las proteínas priónicas coalescen para formar una partícula más grande, que se conoce como prión y que no puede ser digerida por las enzimas lisosómicas, por lo que se acumula en el citoplasma de la neurona y acaba produciendo el cambio espon-

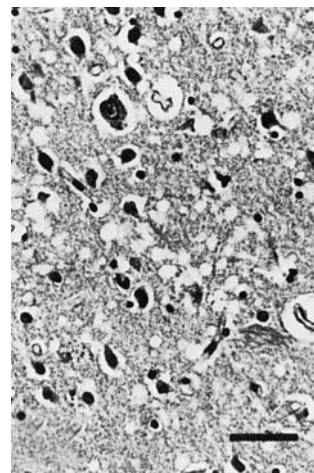


FIG. 250-1. Cambio espongiforme en la corteza cerebral, en un caso de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. (De Vinken PJ, Bruyn GW. *Handbook of clinical neurology*, vol. 56 (revisado 12), Nueva York, 1989, Elsevier.)

giforme. Esta modificación de la conformación en hélice alfa a otra en hoja beta puede ser secundaria a mutaciones en el gen de la proteína priónica en el cromosoma 20, o secundaria a la introducción iatrogénica de proteínas priónicas patógenas en el cerebro, que puede producirse en los trasplantes de córnea, los injertos de duramadre, el uso de instrumental neuroquirúrgico mal esterilizado o las inyecciones de hormona del crecimiento humana. En estos casos de diseminación iatrogénica, parece que la proteína priónica patógena introducida sirve como molde que facilita el cambio a la estructura en hoja beta. El mecanismo que subyace a los casos esporádicos, mucho más frecuentes, no está claro; algunos autores consideran que es el resultado final de una infección muy lenta, mientras que otros asumen que se produce por una mutación somática relacionada con la edad.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob debe distinguirse de otras tres causadas por «priones»: la «nueva variante» de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker y el insomnio familiar mortal. La «nueva variante» de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es un trastorno infeccioso que se adquiere por la ingesta de productos cárnicos derivados de vacas afectadas por la encefalopatía espongiforme bovina. A nivel clínico se parece mucho a la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, pero el EEG no muestra complejos periódicos y la RM puede presentar áreas de señal de mayor intensidad en el pulvinar en las imágenes potenciadas en T2. La enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker es un trastorno autosómico dominante caracterizado por demencia y ataxia, y se puede distinguir de la de Creutzfeldt-Jakob por la ausencia de mioclonías y cambios en el EEG. Por último, el insomnio familiar mortal es también un proceso autosómico dominante y consiste, como su propio nombre indica, en un insomnio grave e intratable.

La encefalopatía de Hashimoto resulta clínicamente difícil de distinguir de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, porque también puede cursar con demencia y mioclonías; sin embargo, esta duda diagnóstica se resuelve con la medición de los anticuerpos antitiroideos.

TRATAMIENTO

El tratamiento general de la demencia se comenta en el capítulo correspondiente. No existe un tratamiento específico para la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Se deben realizar los máximos esfuerzos posibles para evitar la diseminación iatrogénica de este trastorno y, aunque todavía no se dispone de evidencias de que el contacto casual origina infecciones, resulta razonable adoptar precauciones universales. Las medidas de esterilización habituales, como el autoclavado o el formaldehído, no son eficaces y la única forma de conseguir la desinfección del instrumental es mediante inmersión en una solución de hipoclorito de sodio al 5%. Como las agujas que se emplean en las exploraciones neurológicas pueden ser infecciosas, nunca se deben utilizar dos veces.

BIBLIOGRAFÍA

- Brown P, Cathala F, Castaigne P, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: clinical analysis of a consecutive series of 230 neuropathologically verified cases. *Annals of Neurology* 1986;20:597-602.
- Brown P, Gibbs CJ, Rodgers-Johnson P, et al. Human spongiform encephalopathy: the National Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Annals of Neurology* 1994;35:513-529.
- Brown P, Preece M, Brandel JP, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millennium. *Neurology* 2000;55:1075-1081.
- Geschwind MD, Martindale J, Miller D, et al. Challenging the clinical utility of the 14-3-3 protein for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Archives of Neurology* 2003;60:813-816.
- May WW. Creutzfeldt-Jakob disease. I. Survey of the literature and clinical diagnosis. *Acta Neurologica Scandinavica* 1968;44:1-32.
- Mittal S, Farmer P, Kalina P, et al. Correlation of diffusion-weighted magnetic resonance imaging with neuropathology in Creutzfeldt-Jakob disease. *Archives of Neurology* 2002;59:128-134.
- Roos R, Cajdusek DC, Gibbs CJ. The clinical characteristics of transmissible Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 1973;96:1-20.
- Siepert M, Zerr I, Nau R, et al. Hashimoto's encephalitis as a differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1999;66:172-176.
- Spencerf MD, Knight RS, Will RG. First hundred cases of variant Creutzfeldt-Jakob disease: retrospective case note review of early psychiatric and neurological features. *British Medical Journal* 2002; 324:1479-1482.
- Will RG, Matthews WB. A retrospective study of Creutzfeldt-Jakob disease in England and Wales 1970-79. I. Clinical features. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1984;47:134-140.

yen el retraimiento, la agitación, el insomnio o la labilidad emocional. Con el tiempo la mayor parte de los pacientes desarrolla también una psicosis con alucinaciones o ideas delirantes que, en un pequeño porcentaje de los casos, puede incluir síntomas de primer rango de Schneider. En 6 meses aparece ataxia, que da paso a demencia y mioclonías.

El EEG no muestra los complejos periódicos típicos de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. La RM presenta un aumento de la señal en las imágenes potenciadas en T2 a nivel del pulvinar en tres cuartas partes de los casos más o menos, y el LCR contiene proteína 14-3-3 en cerca de la mitad de ellos. La biopsia amigdalal demuestra la presencia de proteínas priónicas en la mayor parte de los pacientes.

CURSO CLÍNICO

La enfermedad es lentamente progresiva y culmina con la muerte del paciente en un período de 6 meses a 3 años. Al final los pacientes están mudos y acinéticos y pueden mostrar mioclonías muy destacadas.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la psicosis o la demencia secundarias se describen en los capítulos correspondientes.

ETIOLOGÍA

Como se ha comentado antes, los pacientes se infectan por ingerir carne de vacas afectadas por encefalopatía espongiforme bovina; estas vacas se infectaron a su vez por comer alimentos elaborados a partir de restos de ovejas que tenían la enfermedad ovina por priones, el scrapie. Hay que destacar que, al menos en el ser humano, los factores del huésped son fundamentales para determinar la susceptibilidad a la infección. Todos los casos publicados hasta el momento de este trastorno se han producido en pacientes que tenían el polimorfismo MM normal en el codón 129 del gen que codifica la forma normal en las células de la proteína priónica.

Histológicamente, esta nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es muy distinta de la afección clásica porque, además del cambio espongiforme diseminado, existen numerosas placas que contienen priones.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial es el mismo que para la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y se comenta en el capítulo anterior.

TRATAMIENTO

También se analiza en el capítulo sobre la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Se están realizando esfuerzos titánicos para prevenir la encefalopatía espongiforme bovina y evitar así que las personas adquieran la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Dadas las dificultades para proteger la cadena alimentaria es necesaria una vigilancia continua.

BIBLIOGRAFÍA

- Allroggen H, Dennis G, Abbott RJ, et al. New variant Creutzfeldt-Jakob disease: three case reports from Leicestershire. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2000;68:275-278.
- Streichenberger N, Jordan D, Verejan I, et al. The first case of new variant Creutzfeldt-Jakob disease in France: clinical data and neuropathological changes. *Acta Neuropathologica* 2000;99:704-708.
- Will RG, Ironside JW, Zeidler M, et al. A new variant Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996;347:921-925.
- Will RG, Zeidler M, Stewart GE, et al. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Annals of Neurology* 2000;47:575-582.
- Zeidler M, Stewart GE, Barraclough CR, et al. New variant Creutzfeldt-Jakob disease: neurological features and diagnostic tests. *Lancet* 1997;350:903-907.
- Zeidler M, Johnstone EC, Bamber RW, et al. New variant Creutzfeldt-Jakob disease: psychiatric features. *Lancet* 1997;350:908-910.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los pacientes refieren apatía, tendencia a olvidar las cosas y dificultades para concentrarse; también muestran un significativo retraso psicomotor. Algunos sufren alucinaciones e ideas delirantes. Son típicas la ataxia y la disartria y a veces se producen signos piramidales y temblores. Al progresar la enfermedad, la demencia llega a ser muy profunda y aparece confusión, mutismo e incontinencia doble. Pueden desarrollarse también mioclonías y convulsiones.

La TC y la RM suelen poner de manifiesto una atrofia cortical con dilatación ventricular. La TC puede mostrar lesiones simétricas bilaterales en la sustancia blanca, pero éstas se visualizan mucho mejor mediante RM, en forma de múltiples áreas, con frecuencia confluyentes, de aumento de la señal en las imágenes potenciadas en T2, según se ilustra en la figura 252-1. La mayor parte de los pacientes presenta también alteraciones en el LCR, con aumento de las proteínas, una ligera pleocitosis mononuclear, un incremento del índice de IgG o bandas oligoclonales.

La médula espinal y los nervios periféricos se suelen ver afectados también en los pacientes con demencia del SIDA. La mielopatía vacuolar cursa típicamente con paraparesia espástica. La afectación de los nervios periféricos puede producir una polineuropatía sensitivo-motora (con frecuencia asociada a parestias dolorosas) o una mononeuritis múltiple.

Aunque suele aparecer después de otros síntomas del SIDA, en casos raros la demencia puede ser la primera manifestación de la enfermedad. Sin embargo, es característico que el paciente con una demencia del SIDA presente una o más de las siguientes características: linfadenopatías generalizadas; muguet; síntomas constitucionales; diarrea; citopenia (incluida trombocitopenia); sarcoma de Kaposi; herpes zóster; e infecciones oportunistas, como la neumonía por *Pneumocystis carinii*. Son especialmente relevantes las infecciones y neoplasias que pueden causar en sí mismas delirium o demencia, como se comenta en el apartado de Diagnóstico diferencial.

Aparecen anticuerpos frente al VIH-1 entre 2 y 12 semanas después de la infección inicial, que se pueden medir con la prueba ELISA. Como existen falsos positivos con esta prueba, los sueros positivos deben ser analizados de nuevo con la técnica Western blot, que resulta más sensible.



FIG. 252-1. Lesiones confluyentes en la sustancia blanca, en un caso de demencia del SIDA. (De Stark DD, Bradely WG. *Magnetic resonance imaging*, vol. 1, 2.ª ed., St. Louis, 1992, Mosby.)

CURSO CLÍNICO

La demencia sigue una evolución progresiva hasta llegar a un estado de demencia profunda y a la muerte en meses o, con menos frecuencia, en un año o un período más largo.

COMPLICACIONES

Además de las complicaciones que se describen en el capítulo sobre la demencia, el paciente con SIDA a menudo sufre las consecuencias derivadas de la estigmatización, discriminación y el ostracismo social.

ETIOLOGÍA

Histológicamente, la mielina tiene un aspecto pálido extenso y en algunos casos vacuolizado. Existen nódulos microgliales y macrófagos dispersos y, aunque puede producirse cierta pérdida neuronal, no es llamativa. Es interesante señalar que aunque el VIH se encuentra en la microglía y los macrófagos, existe en poca o nula cantidad en las neuronas o los astrocitos.

Aunque no se sabe con seguridad, se sospecha que el VIH penetra en las células del sistema nervioso central por un mecanismo de «caballo de Troya», de forma que un monocito periférico infectado cruza la barrera hematoencefálica y se transforma en un macrófago. Parece que las lesiones posteriores de la sustancia blanca son consecuencia de las toxinas liberadas por la microglía y los macrófagos infectados.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Cuando la demencia es el síntoma de presentación del SIDA, el diagnóstico diferencial es extenso, como se describe en el capítulo sobre la demencia. Sin duda, una demencia en un paciente joven o de mediana edad debe hacer sospechar la presencia de este cuadro, sobre todo si el paciente pertenece a un grupo de riesgo.

Cuando aparece demencia en enfermos positivos para VIH, la causa más frecuente es la demencia del SIDA, aunque existen otras enfermedades, recogidas en el cuadro de la página 425, que están muy relacionadas con el SIDA y han de considerarse. Respecto a la neurosífilis, hay que recordar que en los pacientes con SIDA el tratamiento de la sífilis secundaria con penicilina benzatina puede no prevenir la sífilis terciaria. La naturaleza de la asociación entre el SIDA y la deficiencia de vitamina B₁₂ no se conoce por completo, pero parece muy significativa, y en los pacientes con SIDA se debe solicitar siempre una medición de los niveles de esta vitamina.

La demencia del SIDA se debe distinguir del delirium asociado a la seroconversión; este síndrome de tipo mononucleósico se produce en casi la mitad de los enfermos y suele remitir de forma espontánea en 1 o 2 semanas. Entre otras causas no raras de delirium en el SIDA se incluyen los trastornos electrolíticos inducidos por diarrea, hipoxia secundaria a la neumonía por pneumocystis, hemorragia intracerebral por trombocitopenia, o infarto cerebral secundario a una arteritis por herpes zóster o a émbolos originados en una endocarditis no bacteriana.

TRATAMIENTO

El tratamiento antirretroviral retrasa la progresión de la demencia y en algunos casos puede producir una mejoría clínica inicial significativa, aunque temporal. Como las recomendaciones de tratamiento del SIDA cambian con frecuencia, se debe consultar con un especialista en todos los casos. Las convulsiones se pueden tratar con difenilhidantoína.

El tratamiento general de la demencia se describe en el capítulo correspondiente. Si se necesitan antipsicóticos, se debe ajustar la dosis con cuidado, ya que estos pacientes tienen un riesgo especialmente

Causas de demencia en pacientes VIH positivos

Neurosífilis*	Micosis*
Tuberculosis*	Toxoplasmosis*
Encefalitis por herpes simple*	Vasculopatía o encefalitis por herpes zóster*
Leucoencefalopatía multifocal progresiva*	Linfoma no Hodgkin (primario o secundario)
Encefalopatía por citomegalovirus*	Sarcoma de Kaposi (raro)

*Véase el capítulo correspondiente.

elevado de sufrir efectos secundarios extrapiramidales. Existen algunas pruebas de que la administración de 10 mg diarios de selegilina puede mejorar la memoria de los pacientes con demencia del SIDA.

Todos los enfermos deben recibir asesoramiento sobre prácticas de «sexo seguro», entre ellas el uso de preservativos de látex y del espermicida 9-nonoxinol. Se les debe informar de que por medio del sexo oral (tanto la felación como el cunilingus) se ha transmitido el virus, aunque en pocas ocasiones. Los adictos a drogas por vía intravenosa deben aprender a esterilizar siempre las jeringuillas con lejía no diluida de uso doméstico.

Hay que prohibir a todos estos pacientes que se hagan donantes de sangre u órganos; tampoco se debe permitir la lactancia.

Si existe una deficiencia de vitamina B₁₂, se debe tratar como se describió en el capítulo correspondiente.

BIBLIOGRAFÍA

Arendt G, Hefter H, Figge C, et al. Two cases of cerebral toxoplasmosis in AIDS patients mimicking HIV-related dementia. *Journal of Neurology* 1991;238:439-442.

Bouwman FH, Skolasky RL, Hes D, et al. Variable progression of HIV-associated dementia. *Neurology* 1998;50:1814-1820.

Dana Consortium on the Therapy of HIV Dementia and Related Cognitive Disorders. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of deprenyl and thioctic acid in human immunodeficiency virus-associated cognitive impairment. *Neurology* 1998;50:645-651.

Dunlop O, Bjorklund B, Bruun JN, et al. Early psychomotor slowing predicts the development of HIV dementia and autopsy-verified HIV encephalitis. *Acta Neurologica Scandinavica* 2002;105:270-275.

Glass JD, Wesselingh SL, Seines OA, et al. Clinical-neuropathologic correlation in HIV-associated dementia. *Neurology* 1993;43:2230-2237.

Herzlich BC, Schiano TD. Reversal of apparent AIDS dementia complex following treatment with vitamin B12. *Journal of Internal Medicine* 1993;233:495-497.

Hriso E, Kuhn T, Masdeu JC, et al. Extrapyrimal symptoms due to dopamine-blocking agents in patients with AIDS encephalopathy. *The American Journal of Psychiatry* 1991;148:1558-1561.

Lang W, Miklossy J, Deruaz JP, et al. Neuropathology of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS): a report of one hundred and thirty-five consecutive autopsy cases from Switzerland. *Acta Neuropathologica* 1989;77:379-390.

Maher J, Choudhri S, Halliday W, et al. AIDS dementia complex with generalized myoclonus. *Movement Disorders* 1997;12:593-597.

Navia BA, Jordon BD, Price RW. The AIDS dementia complex: I. Clinical features. *Annals of Neurology* 1986;19:517-524.

Navia BA, Cho ES, Petito CK, et al. The AIDS dementia complex: II. Neuropathology. *Annals of Neurology* 1986;19:525-535.

Zunt JR, Tu RK, Anderson DM, et al. Progressive multifocal leucoencephalopathy presenting as human immunodeficiency virus type 1 (HIV)-associated dementia. *Neurology* 1997;49:263-265.

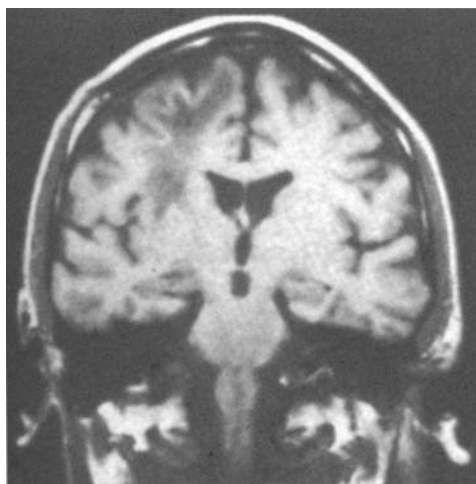


FIG. 253-1. Hipointensidad de la sustancia blanca en la imagen de RM potenciada en T1 correspondiente a un caso de leucoencefalopatía multifocal progresiva. (De Yock DH. *Imaging of CNS disease: a CT and MR teaching file*, 2.ª ed., St. Louis, 1991, Mosby.)

En casi todos los pacientes con leucoencefalopatía multifocal progresiva existe una inmunodepresión, con frecuencia a causa del SIDA, la enfermedad de Hodgkin, un linfoma de otro tipo, la leucemia u otros cánceres. También se ha asociado a la tuberculosis y a la sarcoidosis y se ha observado en pacientes sometidos a inmunosupresión por un trasplante.

CURSO CLÍNICO

En la mayoría de los casos los síntomas progresan de forma inevitable y la muerte se produce entre 4 y 6 meses después del inicio. Es raro que el curso dure años y aún más raro que se produzcan remisiones espontáneas.

COMPLICACIONES

Las complicaciones se describen en los capítulos sobre cambios de personalidad, delirium o demencia.

ETIOLOGÍA

Más del 80% de los adultos de EE.UU. tienen una infección latente por virus JC. En una pequeña minoría de ellos que sufre depresión de la inmunidad celular, la infección se reactiva y el virus JC se extiende al sistema nervioso central, donde se replica en el interior de los oligodendrocitos y, en mucho menor grado, de los astrocitos.

Se pierden los oligodendrocitos y aparece desmielinización, que sólo respeta al propio axón relativamente. Las múltiples zonas de desmielinización de la sustancia blanca suelen ser asimétricas, al menos en fases iniciales, aunque con el tiempo se ven afectados los dos hemisferios y las lesiones confluyen y a veces se vuelven quísticas. La afectación de la sustancia blanca del cerebelo, el tronco encefálico o la médula es mucho menos frecuente. Aunque en general no existe inflamación, a veces puede evidenciarse una respuesta inflamatoria leve.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Al considerar un diagnóstico de leucoencefalopatía multifocal progresiva para un paciente inmunodeprimido, se deben descartar otras infecciones oportunistas, como la producida por citomegalovirus o la toxoplasmosis. En los enfermos con SIDA también hay que descartar la demencia del SIDA.

TRATAMIENTO

El tratamiento general de la demencia se describe en el capítulo correspondiente. No se dispone de un tratamiento específico para la leucoencefalopatía multifocal progresiva en sí misma; sin embargo, en los pacientes con SIDA, el tratamiento activo con tres o más antirretrovirales prolonga claramente la supervivencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Astrom KE, Mancall EL, Richardson EP. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. *Brain* 1958;81:93-111.
- Clifford DB, Yiannoutsos C, Glicksman M, et al. HAART improves prognosis in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 1999;52:623-625.
- Davies JA, Hughes JT, Oppenheimer DR. Richardson's disease (progressive multifocal leukoencephalopathy). *Quarterly Journal of Medicine* 1973;42:481-493.
- Krupp LB, Lipton RB, Swerdlow ML, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: clinical and demographic features. *Annals of Neurology* 1985;17:344-349.
- Moulinier A, Mikol J, Pialoux G, et al. AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy revealed by new-onset seizures. *The American Journal of Medicine* 1995;99:64-68.
- Richardson EP. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *The New England Journal of Medicine* 1961;265:815-823.
- von Giesen HJ, Neuen-Jacob E, Dorries K, et al. Diagnostic criteria and clinical procedures in HIV-1 association progressive multifocal leukoencephalopathy. *Journal of the Neurological Sciences* 1997; 147: 63-72.
- Zunt JR, Tu RK, Anderson DM, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy presenting as human immunodeficiency virus type 1 (HIV)-associated dementia. *Neurology* 1997;49:263-265.

254 Encefalitis por citomegalovirus

La mayor parte de los adultos y casi todos los pacientes con SIDA muestran pruebas de una infección previa por citomegalovirus (CMV). Cuando disminuye la inmunidad celular, por ejemplo, después del trasplante de órganos sólidos o en el SIDA, con un recuento de CD4+ inferior a 50-100 células, el virus se puede reactivar y producir en una minoría de los enfermos encefalitis. Cerca de una tercera parte de los pacientes fallecidos por SIDA tiene evidencias de encefalitis por CMV en la autopsia, pero no está claro qué porcentaje de los mismos sufrió síntomas.

INICIO

Los síntomas aparecen de forma subaguda, en general en semanas.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La mayor parte de los enfermos presenta al principio delirium, que puede estar acompañado de cefalea, apatía o hiperreflexia. En una minoría de los casos, la encefalitis se extiende al tronco del encéfalo y estos pacientes pueden sufrir ataxia, nistagmo y parálisis de distintos pares craneales. También pueden presentar mielitis y una polirradiculopatía.

La RM muestra un aumento en la intensidad de la señal con distribución periventricular en las imágenes potenciadas en T2, como se ilustra en la figura 254-1. En ocasiones se puede producir un ligero realce meníngeo. En algunos casos, la RM seriada pone de manifiesto una progresiva dilatación ventricular.

Dada la elevada frecuencia de esta infección, las pruebas serológicas no resultan útiles. El LCR puede ser normal o mostrar un aumento de las proteínas y pleocitosis, y la PCR puede demostrar la presencia de ADN de CMV.

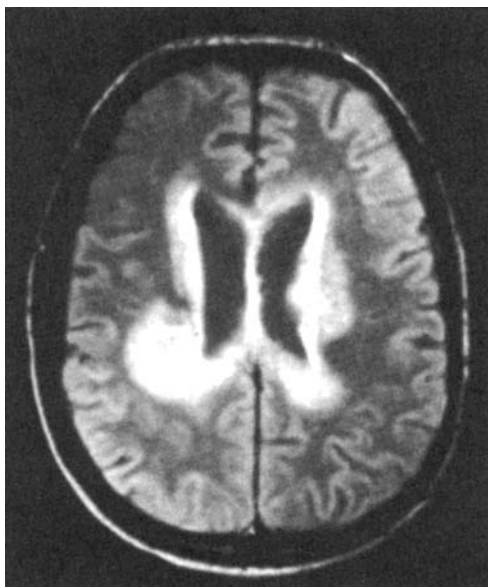


FIG. 254-1. Hiperintensidades periventriculares en la encefalopatía por citomegalovirus. (De Yock DH. *Imaging of CNS disease: a CT and MR teaching file*, 2.ª ed., St. Louis, 1991, Mosby.)

La infección por citomegalovirus en un paciente inmunodeprimido no se limita al sistema nervioso central, sino que se ven afectados también la retina, el esófago, el estómago, el colon, el hígado y sobre todo las glándulas suprarrenales.

CURSO CLÍNICO

En los pacientes con SIDA, la encefalitis por CMV tiene un mal pronóstico y la mayoría de los enfermos fallece en pocos meses.

COMPLICACIONES

Las complicaciones se comentan en el capítulo sobre el delirium.

ETIOLOGÍA

En la autopsia se observa inflamación periventricular intensa, con nódulos microgliales dispersos por el cerebro, sobre todo en los ganglios basales.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se deben descartar otras infecciones oportunistas, como la leucoencefalopatía multifocal progresiva, y también la demencia del SIDA. Cuando la encefalitis alcanza el tronco del encéfalo se produce una combinación de delirium, ataxia, nistagmo y oftalmoplejía que puede confundirse con un caso de encefalopatía de Wernicke.

TRATAMIENTO

Su principal objetivo es el tratamiento de la causa subyacente de la inmunodepresión. Aunque el ganciclovir resulta útil para la retinitis y la colitis por citomegalovirus, puede no prevenir el desarrollo de encefalopatía por este virus.

BIBLIOGRAFÍA

- Arribas JR, Storch GA, Clifford DB, et al. Cytomegalovirus encephalitis. *Annals of Internal Medicine* 1996;125:577-587.
- Berman SM, Kim RC. The development of cytomegalovirus encephalitis in AIDS patients receiving ganciclovir. *The American Journal of Medicine* 1994;96:415-419.
- Holland NR, Power C, Mathews VP, et al. Cytomegalovirus encephalitis in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Neurology* 1994;44: 507-514.
- Torgovnik J, Arsura EL, Lala D. Cytomegalovirus ventriculoencephalitis presenting as a Wernicke's encephalopathy-like syndrome. *Neurology* 2000;55:1910-1913.

255 Infecciones por hongos

Las infecciones por hongos (también llamadas micóticas) del sistema nervioso central suelen afectar sólo a pacientes debilitados o inmunodeprimidos, como los que sufren SIDA; entre ellas se incluyen la candidiasis, la histoplasmosis, la criptococosis, la coccidioidomicosis y la aspergilosis. En los pacientes con SIDA, la micosis más frecuente es la candidiasis, mientras que la aspergilosis es relativamente poco común. Otras micosis mucho menos frecuentes son la mucormicosis, la nocardiosis y la blastomicosis. El origen primario de la infección suele ser la vía respiratoria, con frecuencia el pulmón, y puede tratarse de una infección reciente o de la reactivación de una dormida. En cualquier caso, la llegada del germen al sistema nervioso central se produce por diseminación hematógena.

INICIO

Suele ser subagudo.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Histológicamente puede haber múltiples abscesos dispersos y granulomas, una meningitis basal o ambos hallazgos. En la candidiasis predominan los abscesos y granulomas, mientras que en la histoplasmosis, la criptococosis y la coccidioidomicosis el cuadro clínico suele estar determinado por una meningitis basal; en la aspergilosis, predominan los abscesos y los granulomas y también se pueden encontrar aneurismas micóticos.

Dichos abscesos y granulomas pueden cursar como masas, con signos focales dependientes de su localización.

La meningitis basal se presenta con cefalea, delirium y parálisis de pares craneales; puede aparecer una hidrocefalia obstructiva con empeoramiento drástico de la situación clínica, mientras que la afectación arterial puede causar un infarto cerebral.

La TC y sobre todo la RM ponen de manifiesto abscesos y granulomas o una meningitis basal. En la figura 255-1 se muestra una RM

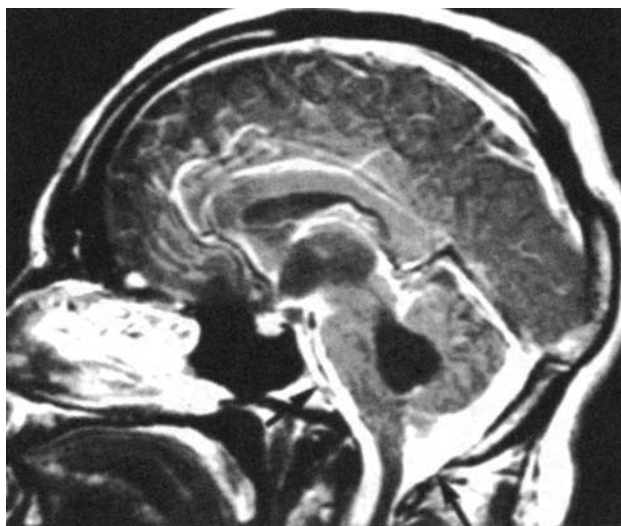


FIG. 255-1. Meningitis basal fúngica. (De Osborn AG. *Diagnostic neuro-radiology*, St. Louis, 1994, Mosby.)

potenciada en T1 con contraste de un paciente con meningitis por coccidioides, que presenta un marcado realce de las meninges en la región basal.

El LCR suele ofrecer resultados patológicos; sin embargo, en algunos casos sin meningitis basal que cursan sólo con granulomas y abscesos, puede ser normal. Cuando es anómalo, suele mostrar un aumento de las proteínas, con nivel de glucosa normal o bajo. Suele existir pleocitosis, que puede ser linfocitaria, polimorfonuclear o mixta. En la criptococosis, una tinción con tinta china puede mostrar el germen en más de la mitad de los casos. Los estudios antigénicos pueden revelar evidencias de criptococosis y coccidioidomicosis.

CURSO CLÍNICO

La meningitis fúngica suele ser progresiva y causa la muerte en un período entre un mes y un año.

COMPLICACIONES

Las complicaciones se describen en el capítulo sobre el delirium.

ETIOLOGÍA

Los abscesos y granulomas pueden ser solitarios o múltiples. Cuando existe una meningitis basal, se observa un denso exudado en la base del encéfalo; los pares craneales pueden quedar atrapados y el agujero de salida del cuarto ventrículo, obstruido. La afectación de los vasos que atraviesan las meninges puede originar trombosis e infartos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el paciente inmunodeprimido, dicho diagnóstico diferencial se hace con la toxoplasmosis y la tuberculosis, pero también se puede considerar la sarcoidosis.

TRATAMIENTO

El tratamiento general del delirium se describe en el capítulo correspondiente. Inicialmente se administra anfotericina B y ésta se puede combinar con otros fármacos, que se emplean también como tratamiento de mantenimiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Davis LE. Fungal infections of the central nervous system. *Neurologic Clinics* 1999;17:761-781.
- Gottfredsson M, Perfect JR. Fungal meningitis. *Seminars in Neurology* 2000;20:307-322.
- Mori T, Ebe T. Analysis of central nervous system fungal infections reported in Japan between January 1979 and June 1989. *Internal Medicine* 1992;31:174-179.
- Walsh TJ, Hier DB, Caplan LR. Aspergillosis of the central nervous system: clinicopathological analysis of 17 patients. *Annals of Neurology* 1985;18:574-582.
- Walsh TJ, Hier DB, Caplan LR. Fungal infections of the central nervous system: comparative analysis of risk factors and clinical signs in 57 patients. *Neurology* 1985;35:1654-1657.

La infección por *Toxoplasma gondii* es frecuente en pájaros y mamíferos. El gato actúa como huésped definitivo y los ovoquistes excretados en sus heces pueden ser viables hasta 1 año en un entorno de suelo cálido y húmedo.

La infección humana es secundaria a la ingesta de materia o tierra contaminada con desechos de gato, de verduras o frutas sin limpiar y contaminadas por este tipo de tierra o también de carne poco cocinada de animales infectados, como cordero, cerdo o, con menos frecuencia, ternera. La infección por toxoplasma es frecuente y más del 20% de los adultos en EE.UU. muestran evidencias serológicas de una antigua infección.

En el huésped inmunocompetente, la infección puede ser asintomática o cursar como una enfermedad de tipo mononucleósico autolimitada, con malestar, fiebre, linfadenopatías (que suelen ser cervicales) y linfocitosis. En enfermos inmunodeprimidos se suele infectar el sistema nervioso central, lo que causa distintos síntomas, como delirium. La toxoplasmosis es quizá la causa más frecuente de abscesos cerebrales en pacientes con SIDA y suele producirse sólo cuando el recuento de células CD4+ es inferior a 200.

INICIO

La edad de aparición varía en función del momento en que se desarrolla la inmunodepresión; el modo de inicio suele ser subagudo (y dura semanas).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los pacientes presentan inicialmente cefalea, fiebre, signos focales (hemianopsia, hemiplejía, afasia o alteraciones del movimiento) y delirium; una minoría sufre convulsiones.

La TC muestra una o más lesiones en forma de anillo que captan contraste; sin embargo, la RM es más sensible y puede identificar abscesos no vistos en la TC.

El LCR puede ser normal o mostrar un aumento de las proteínas y una ligera pleocitosis linfocitaria. La PCR suele ser positiva para ADN de toxoplasma y en ocasiones es posible identificar el germen tiñendo el sedimento del LCR con tinción de Wright o Giemsa.

Las pruebas serológicas pueden ser útiles o no. Como se ha comentado antes, no es raro encontrar anticuerpos frente a toxoplasma en la población general, y en el paciente inmunodeprimido una infección por esta causa puede no determinar el típico incremento del cuádruple en los títulos de anticuerpos.

La mayor parte de los enfermos muestra evidencias de toxoplasmosis en otros órganos, como los pulmones, los ojos o el corazón.

CURSO CLÍNICO

La toxoplasmosis cerebral no tratada suele causar la muerte en meses.

COMPLICACIONES

Las complicaciones se describen en el capítulo sobre el delirium.

ETIOLOGÍA

En los pacientes inmunodeprimidos, la toxoplasmosis puede ser una infección de novo o, con más frecuencia, una reactivación de algún toxoplasma enquistado que estaba latente desde una infección acaecida con anterioridad. La diseminación hematógena determina que el germen llegue al cerebro, donde se forman abscesos.

En algunos casos sólo se forman unos pocos abscesos de gran tamaño, que suelen localizarse en la unión entre la corteza cerebral y la sustancia blanca, o en la profundidad de los ganglios basales.

En otras ocasiones se producen numerosos abscesos miliares o focos microscópicos de cerebritis dispersos por el cerebro, las leptomeninges y el epéndimo. Puede aparecer hidrocefalia con ependimitis del acueducto y también es posible que la formación de abscesos comprometa la función hipotalámica y adenohipofisaria.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La toxoplasmosis se puede confundir o puede coexistir con otras infecciones oportunistas en pacientes con SIDA, como las infecciones micóticas, la tuberculosis o la leucoencefalopatía multifocal progresiva. El linfoma cerebral también puede parecerse a la toxoplasmosis cuando sólo existe una lesión en la imagen neurológica; en estos casos la prueba SPECT es de ayuda. En la práctica, el «diagnóstico por respuesta al tratamiento» se intenta a menudo en pacientes con hallazgos clínicos y de RM sospechosos. La respuesta en 2 semanas confirma el diagnóstico, mientras que la ausencia de la misma debe llevar a considerar una posible biopsia cerebral.

TRATAMIENTO

La combinación de pirimetamina y sulfadiazina inhibe la replicación de toxoplasma y mejora los síntomas clínicos en unas 2 semanas. Sin embargo, el germen no es erradicado y en pacientes inmunodeprimidos se debe administrar tratamiento crónico 3 veces a la semana para evitar recaídas. El tratamiento general del delirium se describe en el correspondiente capítulo.

BIBLIOGRAFÍA

- Arendt G, Hefter H, Figge C, et al. Two cases of cerebral toxoplasmosis in AIDS patients mimicking HIV-related dementia. *Journal of Neurology* 1991;238:439-442.
- Gray F, Gherardi R, Wingate E, et al. Diffuse "encephalitic" cerebral toxoplasmosis in AIDS. Report of four cases. *Journal of Neurology* 1989;236:273-277.
- Maggi P, de Mari M, De Blasi R, et al. Choreathetosis in acquired immune deficiency syndrome patients with cerebral toxoplasmosis. *Movement Disorders* 1996;11:434-436.
- Navia BA, Petito CK, Gold JWM, et al. Cerebral toxoplasmosis complicating the acquired immune deficiency syndrome: clinical and neuropathological findings in 27 patients. *Annals of Neurology* 1986;19:224-238.
- Porter SB, Sande MA. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *The New England Journal of Medicine* 1992;327:1643-1648.

257 **Hiperglucemia**

La hiperglucemia de una magnitud suficiente como para producir delirium sólo se suele encontrar en dos trastornos: la cetoacidosis diabética, que aparece por lo general como complicación de la diabetes mellitus de tipo I dependiente de la insulina; y el síndrome hiperglucémico hiperosmolar no cetósico, que suele ser una complicación de la diabetes mellitus de tipo II no dependiente de la insulina.

La cetoacidosis diabética suele afectar a pacientes que no reciben la insulina o cuyas necesidades de la misma, elevadas por alguna enfermedad o estrés intercurrentes, superan mucho a las dosis actuales. Por otro lado, el síndrome hiperglucémico hiperosmolar no cetósico suele afectar a ancianos o a pacientes debilitados con diabetes mellitus no dependiente de la insulina, que se deshidratan por una enfermedad intercurrente.

INICIO

Ambos procesos vienen precedidos por poliuria, de unos pocos días de evolución en la cetoacidosis diabética y de 1 semana o más en el síndrome hiperglucémico hiperosmolar no cetósico.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los pacientes con cetoacidosis diabética pueden sentir vértigo y presentan delirium, en ocasiones con evolución hacia el coma. La sed es muy intensa y casi todos los pacientes refieren náuseas, vómitos o dolor abdominal, que puede ser grave. Suele existir respiración de Kussmaul y el aliento huele típicamente a acetona. La glucemia suele oscilar entre 300 y 700 mg/100 dl, la osmolalidad entre 310 y 320 mOsm/l y el BUN sólo está ligeramente elevado. Se producen cetonuria y cetonemia.

En el síndrome hiperglucémico hiperosmolar no cetósico también pueden producirse delirium y coma. Además es posible observar signos focales, como hemiplejía o hemicorea. Una cuarta parte de los pacientes tiene convulsiones, que suelen ser de tipo parcial simple, motoras o sensitivas. No suelen existir molestias abdominales, respiración de Kussmaul ni olor a acetona en el aliento. Los signos clínicos de deshidratación pueden ser graves. La glucemia está más elevada y suele alcanzar un rango de 600 a más de 2.000 mg/100 dl; la osmolalidad también es más elevada, superando a menudo los 360 mOsm/l, y el BUN suele ser de 80 mg/dl o superior. No se observa en general cetonemia ni cetonuria.

CURSO CLÍNICO

Ambos trastornos pueden poner en riesgo la vida de forma aguda. Los pacientes que sobreviven se recuperan por completo en general.

COMPLICACIONES

Las complicaciones del delirium se describen en el capítulo correspondiente.

ETIOLOGÍA

En ambos trastornos se producen cambios en el estado mental, derivados principalmente de la deshidratación neuronal y glial secundaria al desplazamiento osmótico de líquido desde el espacio intracelular hasta el extracelular hiperosmolar.

En el síndrome hiperglucémico hiperosmolar no cetósico la diabetes mellitus de base puede ser bastante leve y a veces no está diagnosticada. Sin embargo, en los pacientes ancianos o debilitados, una enfermedad intercurrente, como una neumonía, un infarto de miocardio o un ictus, puede incrementar la glucemia y al alterar la capacidad del paciente para cuidar de sí mismo, hacer que éste beba menos y se produzca así deshidratación. Cuando ésta aparece, se reduce la eliminación renal de glucosa y la glucemia aumenta aún más.

TRATAMIENTO

Los dos elementos fundamentales del tratamiento para ambos trastornos son la insulina y la reposición de líquidos. Dada la mortalidad de este cuadro, estos pacientes deben ser hospitalizados, con frecuencia en una unidad de cuidados intensivos, para conseguir un control meticuloso del equilibrio de líquidos y electrolitos.

BIBLIOGRAFÍA

- Asplund K, Eriksson S, Hagg F, et al. Hyperosmolar non-ketotic coma in diabetic stroke patients. *Acta Medical Scandinavica* 1982;212:407-411.
- Chiasson JL, Aris-Jilwan N, Belanger R, et al. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Canadian Medical Association Journal* 2003;168:859-866.
- Delaney MF, Zisman A, Kettyle WM. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2000;29:683-705.
- Gomez Diaz RA, Rivera Moscoso R, Ramos Rodriguez R, et al. Diabetic ketoacidosis in adults: clinical and laboratory features. *Archives of Medical Research* 1996;27:177-181.
- Gonzalez-Campoy JM, Robertson RP. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar nonketotic state: gaining control over extreme hyperglycemic complications. *Postgraduate Medicine* 1996;99:143-152.
- Khardori R, Soler NG. Hyperosmolar hyperglycemic nonketotic syndrome. Report of 22 cases and brief review. *The American Journal of Medicine* 1984;77:899-904.

La hipoglucemia se puede acompañar de uno de estos grupos de síntomas o de ambos: síntomas autónomos, como el temblor (secundario a la hiperadrenalinemia) o neuroglucopénicos, como la confusión (que se debe a la depleción de los depósitos de glucosa en el sistema nervioso central). La latencia entre la aparición de la hipoglucemia y la de los síntomas autónomos suele ser muy breve, pero los depósitos cerebrales de glucosa en general pueden mantener la actividad cerebral durante 30 minutos o más. En consecuencia, existe una latencia más prolongada entre el desarrollo de la hipoglucemia y el de los síntomas de neuroglucopenia. Los episodios repetidos de hipoglucemia prolongada y grave pueden culminar en una demencia.

Desde el punto de vista clínico, resulta útil distinguir la hipoglucemia posprandial de la de ayuno (o «postabsortiva»). La primera tiende a producirse a las pocas horas de la ingesta de comida y se asocia a síntomas autónomos, con escasos síntomas cerebrales, si es que aparecen. Un ejemplo frecuente son los estadios precoces de la diabetes mellitus de tipo II no dependiente de la insulina, en la cual la secreción de insulina se prolonga pasado el momento en el que se ha absorbido la mayor parte del alimento. Por el contrario, la hipoglucemia de ayuno, como su nombre indica, se produce cuando el paciente está en ayunas, por ejemplo, por la mañana o justo antes del desayuno. Ejemplos destacados de este tipo son la administración de una dosis excesiva de insulina o la presencia de un insulinoma. En este caso los síntomas autonómicos son leves o faltan por completo, y por el contrario destacan los cerebrales.

INICIO

El inicio viene determinado por la etiología subyacente.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

En general, los síntomas aparecen cuando la glucemia es inferior a 50 mg/dl. Sin embargo, esto no es constante y algunos pacientes toleran niveles inferiores sin síntomas.

Los síntomas autónomos suelen aparecer de forma bastante abrupta y consisten en ansiedad, palpitaciones, temblor, diaforesis y palidez. El paciente refiere con frecuencia hambre o náuseas, debilidad generalizada y cefalea. Los betabloqueantes pueden prevenir los síntomas autónomos, salvo la diaforesis, y los anticolinérgicos evitan esta última. Por eso, los pacientes que reciben dichos fármacos pueden no tener el cuadro clínico autonómico típico.

Los síntomas asociados a la neuroglucopenia suelen ser de aparición más gradual. Algunos pacientes se quejan de fatiga rápida o de sensación de mareo o despersonalización. Algunos enfermos desarrollan un delirium que se puede caracterizar por un comportamiento anormal y delirios de persecución.

Entre otros síntomas asociados a la neuroglucopenia se incluyen cefalea, visión borrosa y diplopía y convulsiones, que pueden ser parciales o de gran mal. En los raros casos con compromiso de la circulación cerebral localizada (p. ej., en la aterosclerosis cerebral), la hipoglucemia superpuesta puede ser suficiente como para provocar signos de localización transitorios, como afasia o hemiplejía. Si la glucemia sigue bajando, el paciente acaba entrando en coma.

Si se puede, se debe extraer la muestra de sangre mientras el paciente está sintomático y se deben medir los niveles de glucosa e in-

sulina y, si se sospecha un cuadro facticio o que el paciente finge, el nivel de péptido C y de antidiabéticos orales. En los casos de insulinoma, el nivel de insulina es desproporcionadamente elevado para el bajo nivel de glucemia y la concentración de péptido C, que se deriva de la insulina endógena, también se encuentra alta. Si se produce una administración excesiva de insulina exógena, por el contrario, el nivel de péptido C será bajo, lo que confirma el origen exógeno de la misma. Los antidiabéticos orales estimulan la producción de insulina endógena, por lo que el nivel de péptido C será alto, pero estos fármacos se pueden detectar también en sangre y orina.

CURSO CLÍNICO

La evolución depende de la etiología de base.

COMPLICACIONES

Las complicaciones del delirium se describen en el capítulo correspondiente.

Los pacientes con episodios mantenidos o múltiples de hipoglucemia prolongada y grave, con niveles de glucemia inferiores a 20 mg/dl, pueden sufrir demencia y ataxia.

ETIOLOGÍA

La hipoglucemia posprandial afecta a pacientes sometidos a una gastrectomía, a enfermos en fases precoces de una diabetes mellitus de tipo II no dependiente de la insulina o aparece de manera idiopática (las formas denominadas «esenciales» o «funcionales»).

Entre las causas más significativas de hipoglucemia durante el ayuno se incluyen el insulinoma, el uso excesivo de insulina (iatrógeno o facticio) o de hipoglucemiantes orales, los tumores, como hepatocarcinomas o tumores mesenquimales de gran tamaño, y el consumo excesivo de alcohol en ayunas. El alcohol inhibe la gluconeogénesis, y en pacientes malnutridos o que llevan mucho tiempo sin comer, se puede producir hipoglucemia en un plazo de 4 a 24 horas después de una borrachera. Por tanto, mientras se recuperan de la misma, los pacientes pueden experimentar un deterioro de su cuadro clínico, que sin tratamiento puede culminar en lesiones cerebrales permanentes.

Existen múltiples causas de hipoglucemia en niños, muchas de ellas hereditarias.

Los pacientes que acaban desarrollando demencia tienen atrofia cortical generalizada y dilatación ventricular, lesiones que afectan sobre todo al lóbulo temporal y al hipocampo. A nivel microscópico se produce una pérdida neuronal, que suele ser laminar, pero que en casos graves afecta a todo el manto cortical.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Dada la relativa falta de especificidad de los síntomas autónomos y cerebrales de la hipoglucemia, se debe demostrar la tríada de Whipple antes de atribuirlos a dicha hipoglucemia. Hay que demostrar: la presencia de síntomas típicos; la existencia concurrente de una hipoglucemia significativa, y el alivio rápido de los síntomas al corregirla. La mera demostración de hipoglucemia en la prueba de tolerancia oral a la glucosa de 5 horas no sirve para diagnosticar una hipoglu-

cemia posprandial, dado que una minoría de personas, por lo demás normales y asintomáticas, también presentan esta alteración. En algunos casos de posible hipoglucemia de ayuno, se debe ingresar al paciente y dejarle en ayunas hasta que desarrolle síntomas.

Las crisis de pánico se pueden confundir con los síntomas autónomos episódicos de la hipoglucemia posprandial. La naturaleza autorresolutiva de las crisis de pánico sin necesidad de ingerir glucosa permite realizar un diagnóstico correcto.

Cuando la neuroglucopenia produce síntomas de delirium, el diagnóstico diferencial es muy amplio y se comenta en el correspondiente capítulo. El diagnóstico se complica aún más cuando los síntomas autónomos son muy leves o faltan.

La hipoglucemia inducida por alcohol se puede confundir también con una abstinencia alcohólica o delirium tremens. Por eso, cualquier alcohólico en abstinencia que no puede tomar glucosa por vía oral debe ser controlado por si desarrolla una hipoglucemia.

TRATAMIENTO

Si el paciente puede tomar líquidos, un zumo de naranja con dos o tres cucharadas de azúcar a menudo es un tratamiento adecuado. Si no es capaz de tomar líquidos, se le pueden administrar 50 ml de una solución de glucosa al 50% intravenosa. El glucagón es una alternativa a la glucosa intravenosa cuando no resulte práctico emplearla, por ejemplo, en el domicilio del enfermo. La dosis es de 1 mg por vía intramuscular. Sin embargo, como el glucagón actúa movilizand las reservas de glucosa hepáticas, es de poca utilidad en pacientes con lesiones hepáticas significativas. En cualquier caso, el paciente debe ser vigilado de forma estrecha por si necesita dosis repetidas de glucosa o glucagón.

En el alcohólico se debe administrar tiamina por vía intravenosa mucho antes de la glucosa, porque una sobrecarga de ésta puede precipitar un síndrome de Wernicke-Korsakoff.

La recuperación se suele producir a los 10 minutos de administrar la glucosa o el glucagón y la ausencia de respuesta obliga a replantear el diagnóstico.

Tras corregir la hipoglucemia se debe dirigir el tratamiento a la causa de base.

BIBLIOGRAFÍA

- Ben-Ami H, Nagachandran P, Mendelson A, et al. Drug-induced hypoglycemic coma in 102 diabetic patients. *Archives of Internal Medicine* 1999;159:281-284.
- Dizon AM, Kowalyk S, Hoogwerf BJ. Neuroglycopenic and other symptoms in patients with insulinomas. *The American Journal of Medicine* 1999;106:307-310.
- Fujikawa M, Okuchi K, Hiramatsu KI, et al. Specific changes in human brain after hypoglycemic injury. *Stroke* 1997;28:584-587.
- Kalimo H, Olsson Y. Effects of severe hypoglycemia on the human brain: neuropathologic case reports. *Acta Neurologica Scandinavica* 1980;62:345-356.
- Malouf R, Brust JCM. Hypoglycemia: causes, neurological manifestations, and outcome. *Annals of Neurology* 1985;17:421-430.
- Palardy J, Havrankova J, Lepage R, et al. Blood glucose measurements during symptomatic episodes in patients with suspected postprandial hypoglycemia. *The New England Journal of Medicine* 1989;321:1421-1425.
- Shintani S, Tsuruoka S, Shiigai T. Hypoglycemic hemiplegia: a repeat SPECT study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1993;56:700-701.

Dicha natremia puede aumentar por encima de la normalidad por diversas razones. En algunos casos se produce una «sobrecarga de sal», por ejemplo, en pacientes que toman demasiados «compromidos de sal» o reciben suero salino hipertónico intravenoso. En otros casos, una pérdida excesiva de líquidos puede conducir a la deshidratación, como en la diarrea o en la diaforesis intensas o en casos de diabetes insípida nefrogénica. En esta última entidad los riñones son resistentes a la vasopresina y se produce pérdida de agua libre en forma de orina diluida, aunque existe hipernatremia y niveles elevados de vasopresina. En la práctica general de la medicina este proceso de la diabetes insípida nefrogénica se asocia con frecuencia a los efectos secundarios de ciertos medicamentos, sobre todo el litio.

Sea cual sea la causa del aumento del sodio, la hipernatremia significativa no se produce en la mayor parte de los casos porque el paciente siente sed y bebe suficiente agua como para normalizar la natremia. Por lo general, sólo si el acceso al agua está limitado o el paciente es incapaz de beber se producirá una hipernatremia sintomática, como sucede en pacientes inmovilizados o demasiado confusos o débiles para beber.

Para determinar la etiología de la hipernatremia, además de medir el nivel de natremia se debe solicitar la medición de las osmolalidades plasmática y urinaria y del nivel de sodio en orina de forma simultánea. En caso de sobrecarga de sodio o deshidratación se observará un aumento de las osmolalidades plasmática y urinaria, pero en la sobrecarga de sal el nivel de sodio sérico será superior a 20 mEq/l y en la deshidratación será inferior a 10 mEq/l. En los casos de diabetes insípida nefrogénica, la osmolalidad plasmática es alta, pero la urinaria tiene un nivel normal o bajo.

Antes de terminar este comentario sobre la etiología de la hipernatremia, se debe mencionar otra causa, la denominada diabetes insípida de tipo central. Esta causa de hipernatremia es infrecuente en relación con las otras y se caracteriza por una liberación deficiente de vasopresina en la neurohipófisis por una enfermedad hipotalámica o hipofisaria. En los casos de enfermedad hipotalámica se produce una lesión de los osmorreceptores, lo que da lugar a una ausencia de sed y además a una producción deficitaria de vasopresina. Entre las posibles causas destacan el infarto isquémico (que puede ser una complicación de la colocación de un clip en un aneurisma de la arteria comunicante anterior), los tumores, los granulomas (p. ej., en la sarcoidosis) y un cuadro que se denomina «hipernatremia esencial», donde parece que el «punto de ajuste» del osmorreceptor hipotalámico es tan alto que los niveles elevados de sodio no llegan a ponerlo en marcha. En la enfermedad hipofisaria se puede producir una sección del tallo hipofisario o una lesión de la neurohipófisis; en este caso se conserva la sed, pero no se puede secretar vasopresina hacia la circulación. Entre las causas posibles se incluyen los traumatismos craneales, los tumores o la apoplejía hipofisaria. En los casos de diabetes insípida central hipotalámica el paciente se vuelve «adipsico» y no percibe la sed, por lo que no bebe aunque la pérdida de agua libre por los riñones en ausencia de una producción adecuada de vasopresina produzca hipernatremia. La sed está conservada en los pacientes con diabetes insípida de origen central hipofisario y, salvo que no tengan acceso al agua o estén demasiado confusos para beber, estos enfermos no suelen desarrollar una hipernatremia grave. Sea cual sea el origen de la diabetes insípida central, las osmolalidades urinaria y plasmática son parecidas a las observadas en la diabetes insípida nefrogénica y el diagnóstico diferencial depende de los niveles de vasopre-

sina en el suero, que serán bajos en la forma central y elevados en la nefrogénica.

La hipernatremia ocasiona síntomas cerebrales al crearse un gradiente osmótico entre las neuronas y el líquido extracelular, que causa la retracción celular. Cuando la hipernatremia se produce de forma gradual, se puede compensar y aumenta la osmolalidad intracelular hasta parecerse a la extracelular. Sin embargo, cuando se trata de un proceso rápido o de una exacerbación aguda de una hipernatremia crónica, esta compensación intracelular no puede ser lo bastante rápida y la célula pierde agua. En los casos graves esta pérdida puede ser profunda y es posible el desgarro de venas intracerebrales con hemorragias masivas; también se pueden romper las venas «de conexión» y aparecer un hematoma subdural.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Siempre que se produce delirium en los ancianos, sobre todo en los que pueden haber recibido una sobrecarga de sal de cualquier origen o se han deshidratado, se debe sospechar la posible presencia de hipernatremia.

TRATAMIENTO

En los casos graves o rápidamente progresivos, en ocasiones se tienen que administrar líquidos intravenosos para controlar la hipernatremia. En los casos crónicos donde la osmolalidad intracelular ha sufrido un aumento compensador, la corrección rápida de la hipernatremia revierte el gradiente osmótico, causando una tumefacción celular con síntomas parecidos a los descritos en la hiponatremia. Para actuar con seguridad se debe reducir la natremia a una velocidad no superior a 0,5 mEq/l cada hora y sólo hasta que el paciente esté asintomático, momento a partir del cual la corrección se puede hacer aún más lentamente. El tratamiento posterior se dirige al proceso de base; en los casos de diabetes insípida de origen central se puede administrar DDAVP por vía nasal.

BIBLIOGRAFÍA

- Addleman M, Pollard A, Grossman RF. Survival after severe hypernatremia due to salt ingestion by an adult. *The American Journal of Medicine* 1985;78:176-178.
- Androque HJ, Madias NE. Hypernatremia. *The New England Journal of Medicine* 2000;342:1493-1499.
- Bendz H, Aurell M. Drug-induced diabetes insipidus: incidence, prevention and management. *Drug Safety* 1999;21:449-456.
- Brown MA, Mullins R, Stokes GS, et al. Essential hypernatremia: disordered thirst and blood pressure control. *The Australian and New Zealand Journal of Medicine* 1985;15:751-754.
- Fall PJ. Hyponatremia and hypernatremia. A systematic approach to causes and their correction. *Postgraduate Medicine* 2000;107:75-82.
- Nguyen BN, Yablon SA, Chen CY. Hypodipsic hypernatremia and diabetes insipidus following anterior communicating artery aneurysm clipping: diagnostic and therapeutic challenges in the amnesic rehabilitation patient. *Brain Injury* 2001;15:975-980.
- Palevsky PM, Bhargava R, Greenberg A. Hypernatremia in hospitalized patients. *Annals of Internal Medicine* 1996;124:197-203.
- Sparacio RR, Anziska B, Schutta HS. Hypernatremia and chorea. A report of two cases. *Neurology* 1976;26:46-50.
- Young RS, Truax BT. Hypernatremic hemorrhagic encephalopathy. *Annals of Neurology* 1979;5:588-591.

260 Hiponatremia

En la hiponatremia el aspecto y la gravedad de los síntomas dependen no sólo del grado de la misma, sino también de la rapidez de su desarrollo. Por ejemplo, una rápida caída de los niveles de sodio a una concentración de 120 mEq/l puede originar delirium y convulsiones, pero si la disminución es muy gradual se pueden tolerar niveles de 110 mEq/l e inferiores sin apenas síntomas.

INICIO

El inicio depende de la etiología de base.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El principal síntoma de la hiponatremia es el delirium, que se puede asociar a obnubilación y convulsiones; pueden aparecer náuseas y vómitos, así como mioclonías y asterixis. Si el sodio disminuye aún más, es posible que se produzca coma e incluso la muerte.

Además de medir el nivel de sodio sérico, se deben determinar también las osmolalidades urinaria y plasmática y la concentración de sodio en orina, como se explica en el apartado «Etiología».

CURSO CLÍNICO

La hiponatremia sintomática aguda con natremia inferior a 120 mEq/l se asocia a una elevada tasa de mortalidad.

COMPLICACIONES

Las complicaciones del delirium se describen en el capítulo correspondiente.

ETIOLOGÍA

La hormona antidiurética (también denominada ADH, arginina vasopresina o vasopresina) es la principal responsable de mantener la natremia en límites normales. La ADH es sintetizada en el hipotálamo, transportada por la vía supraóptico-hipofisaria a través del tallo hipofisario hasta la neurohipófisis y después secretada a la circulación para que llegue al riñón, donde facilita la reabsorción de agua libre, aumentando la osmolalidad de la orina. La secreción de ADH está sometida al control de osmorreceptores y barorreceptores. Los primeros se encuentran en el hipotálamo y cuando aumenta la osmolalidad plasmática estimulan una mayor producción de ADH. Los barorreceptores se localizan en las aurículas del corazón, la aorta y las arterias carótidas, y cuando disminuye la presión a nivel de estas estructuras influyen sobre el hipotálamo a través del nervio vago y las fibras ascendentes del núcleo solitario, aumentando también la producción de ADH. En condiciones normales predomina el mecanismo «osmorreceptor», pero cuando la presión es muy baja domina el «barorreceptor», que provoca una producción elevada de ADH aunque la osmolalidad plasmática sea normal o incluso baja.

La hiponatremia se produce en general sólo cuando la ingesta de líquidos es tan masiva que supera la capacidad renal de excretar agua libre o cuando la secreción de ADH es inadecuadamente elevada a pesar de la disminución de la natremia; este último cuadro se denomina síndrome de la secreción inadecuada de ADN (SIADH).

La ingesta excesiva de líquido se suele ver en el trastorno denominado «consumo compulsivo de agua» o «polidipsia psicógena». En estos pacientes la natremia es baja, al igual que la osmolalidad plasmática y, lo que es más importante, la urinaria. Aunque existe una serie de procesos que pueden asociarse a un consumo compulsivo de agua, e incluso éste se puede ver en personas normales, la causa más frecuente es la esquizofrenia. Se puede observar un cuadro parecido, la «potomanía de cerveza», en grandes bebedores de la misma, y en este trastorno la ingesta de enormes cantidades de cerveza relativamente libre de solutos simplemente supera la capacidad renal de excretar agua libre.

El síndrome de secreción inadecuada de ADH se caracteriza por una natremia baja junto con una osmolalidad plasmática también baja, pero la orina que se elimina está mucho menos que diluida al máximo, lo que la distingue claramente de la del bebedor compulsivo. El SIADH puede ser secundario a la disfunción del hipotálamo o a la producción ectópica de sustancias parecidas a la ADH (p. ej., en varios tipos de cáncer), puede producirse en situaciones de contracción de volumen o de disminución del volumen circulante eficaz cuando los barorreceptores superan a los osmorreceptores y, por último, puede aparecer como efecto secundario de fármacos, que pueden estimular la secreción de ADH o aumentar la sensibilidad renal a la misma.

Una disfunción hipotalámica capaz de aumentar la producción de ADH puede asociarse a un infarto cerebral, a una hemorragia subaracnoidea, a una meningoencefalitis, a tumores o a fracturas de la base del cráneo. Es posible la producción de sustancias ectópicas parecidas a la ADH en el carcinoma broncogénico, en el carcinoma pulmonar de células pequeñas, en el cáncer de páncreas, de duodeno, de próstata, de vejiga o de uréteres y también en varios trastornos pulmonares, como la EPOC, la neumonía, los abscesos pulmonares y la tuberculosis; la ventilación con presión positiva también se ha asociado al SIADH. En todos estos casos la concentración de sodio urinaria supera los 20 mEq/l.

Se puede producir contracción de volumen en la deshidratación y una disminución del volumen eficaz circulante en la insuficiencia cardíaca congestiva o en la cirrosis con ascitis; en ambos casos, como se ha comentado antes, se activan los barorreceptores y aumenta la secreción de ADH a pesar de la hiponatremia. En estos casos el nivel de sodio urinario es inferior a 10 mEq/l.

Entre los fármacos capaces de estimular la secreción de ADH o de sensibilizar al túbulo renal frente a su acción se incluyen la amitriptilina, la tranilcipromina, los ISRS, la venlafaxina, la tioridacina, la flufenacina, el tiotixeno, el haloperidol, la risperidona, la carbamazepina, la oxcarbazepina, el ácido valproico, el fenobarbital, la vincristina, la ciclofosfamida, la amiodarona, la teofilina, la morfina, el clorofibrato, la clorpropamida y la tolbutamida.

Además de los mecanismos descritos antes, la hiponatremia se puede deber al tratamiento con diuréticos de tipo tiazida o aparecer en la porfiria hepática, en la insuficiencia adrenocortical y en el hipotiroidismo y, por supuesto, en casos de sobredosis de DDAVP, como sucede en pacientes tratados por enuresis.

Sea cual sea el mecanismo originario de la hiponatremia, el resultado final sobre el sistema nervioso central es el mismo. Como el sodio es el principal determinante de la osmolalidad sérica, una reducción de la natremia (con las excepciones comentadas en la sección sobre diagnóstico diferencial) se acompaña de una disminución de dicha osmolalidad sérica. Si esta disminución es bastante rápida, la capacidad de las células para reducir la osmolalidad intracelular en

compensación será superada y se producirá una entrada osmótica de agua a las neuronas y la glía, con tumefacción e hipertensión intracraneal. Sin embargo, si la natremia se reduce de forma lenta, con frecuencia se dispondrá de suficiente tiempo como para que se produzcan reducciones compensatorias de la osmolalidad celular, lo que permitirá mantener el equilibrio osmótico sin desplazamiento de agua al interior celular.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La hiponatremia no se asocia a veces a hipoosmolalidad y en esos casos no produce síntomas; así se observa, por ejemplo, al administrar manitol y en situaciones de hiperglucemia.

La hiponatremia espúrea, que es un artefacto de laboratorio, se produce al medir la natremia a través de fotometría con llama en casos de hiperproteinemia o hiperlipidemia.

TRATAMIENTO

En el tratamiento de la hiponatremia se deben dirigir los esfuerzos a la etiología de base y también a aliviar los síntomas.

Si los pacientes están asintomáticos, se suele recomendar una sencilla restricción de líquidos. La excepción serían los enfermos con una disminución muy rápida del sodio, en los que cabe esperar que se produzcan síntomas pronto salvo que se realice un tratamiento enérgico. En un adulto sin fiebre, las pérdidas insensibles de agua se aproximan a 800 ml/día y suele ser adecuada una restricción de líquidos del orden de 600-1.200 ml/día.

Si la hiponatremia es sintomática o se espera que dé lugar a síntomas rápidamente, se puede administrar salino normal. Algunos autores aconsejan emplear salino hipertónico, pero este procedimiento es arriesgado y se debe reservar para casos con riesgo de muerte. La velocidad de corrección de la hiponatremia depende no sólo de la gravedad de la situación clínica del enfermo, sino también de si la hiponatremia es aguda o crónica. En la variante crónica, como se ha comentado antes, se suele producir ya un equilibrio osmótico y una corrección demasiado rápida de la natremia podría hacer que los mecanismos compensadores intracelulares no aumentaran la osmolalidad celular con suficiente rapidez y que se produjera una salida de líquido desde las células al líquido extracelular, lo que haría que el paciente tuviera riesgo de mielinólisis pontina central. Por consiguiente, si la hiponatremia es crónica o su duración incierta, se debe proceder a aumentar lentamente la natremia, en general no más rápido de 0,4 mEq/l/hora. Cuando se sepa que la hiponatremia es de origen reciente, en las 24-48 últimas horas se puede optar por un ritmo más veloz.

El objetivo del tratamiento agudo de la hiponatremia no es normalizar la natremia, sino asegurar la vida del paciente, lo que se consigue por lo general con un nivel sérico de sodio de 120 mEq/l. No es necesario aspirar a niveles superiores y se puede normalizar el nivel desde estas cifras a un ritmo mucho más tranquilo.

Además del tratamiento sintomático, se debe realizar también el tratamiento de la etiología de base. En los casos de ingesta compulsiva de agua en la esquizofrenia donde hayan fracasado otros neurolépticos, se puede administrar clozapina con eficacia. En los pacien-

tes con SIADH en los que no se puede corregir la causa de base, se puede emplear demeclocilina, que es un fármaco anti-ADH. Se están realizando ensayos clínicos con antagonistas específicos del receptor de ADH que parecen ser mejor tolerados y más eficaces que la demeclocilina.

BIBLIOGRAFÍA

- Ayus JC, Arieff AL. Pathogenesis and prevention of hyponatremic encephalopathy. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1993;22:425.
- Branten AJ, Wetzels JF, Weber AM, et al. Hyponatremia due to sodium valproate. *Annals of Neurology* 1998;43:265-267.
- Canuso CM, Goldman MB. Clozapine restores water balance in schizophrenic patients with polydipsia-hyponatremia syndrome. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 1999;11:86-90.
- DeWardener HE, Barlow ED. Compulsive water drinking. *Quarterly Journal of Medicine* 1958;27:567.
- Gerbes AL, Gulberg V, Gines P, et al. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist: a randomized double-blind multicenter trial. *Gastroenterology* 2003;124:933-939.
- Goldberg M. Hyponatremia and the inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *American Journal of Medicine* 1963;35:293.
- Illowsky BP, Kirch DG. Polydipsia and hyponatremia in psychiatric patients. *American Journal of Psychiatry* 1988;145:675.
- Liberopoulos EN, Alexandridis GH, Christidis DS, et al. SIADH and hyponatremia with theophylline. *The Annals of Pharmacotherapy* 2002;36:1180-1182.
- Liu BA, Mittmann N, Knowles SR, et al. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: a review of spontaneous reports. *Canadian Medical Association Journal* 1996;155:519-527.
- Masood GR, Karki SD, Patterson WR. Hyponatremia and venlafaxine. *The Annals of Pharmacotherapy* 1998;32:49-51.
- Mulloy AL, Caruana RJ. Hyponatremic emergencies. *Medical Clinics of North America* 1995;79:155.
- Odeh M, Beny A, Oliven A. Severe symptomatic hyponatremia during citalopram therapy. *The American Journal of the Medical Sciences* 2002;321:159-160.
- Oh MS, Kim HJ. Recommendations for treatment of symptomatic hyponatremia. *Nephron* 1995;70:143.
- Patel GP, Kasir JB. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone-induced hyponatremia associated with amiodarone. *Pharmacotherapy* 2002;22:649-651.
- Shindel A, Tobin G, Klutke C. Hyponatremia associated with desmopressin for the treatment of nocturnal polyuria. *Urology* 2002;60:344.
- Spital A. Diuretic-induced hyponatremia. *American Journal of Nephrology* 1999;19:447-452.
- Swanson AG, Iseri OA. Acute encephalopathy due to water intoxication. *The New England Journal of Medicine* 1958;258:831.
- Thomas A, Verbalis JG. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with drug therapy in psychiatric patients. *CNS Drugs* 1995;4:357.
- Welli W. Delirium with low serum sodium. *Archives of Neurology and Psychiatry* 1956;76:559.
- Whitten JR, Ruchter VL. Risperidone and hyponatremia: a case report. *Annals of Clinical Psychiatry* 1997;9:181-183.

261 Hipopotasemia

La hipopotasemia de cualquier causa puede producir, cuando tiene gravedad suficiente, debilidad, obnubilación y, en una minoría de los casos, delirium. Los pacientes con anorexia o bulimia nerviosas que emplean diuréticos o laxantes o que se inducen vómitos de forma repetida representan un claro grupo de riesgo de hipopotasemia.

INICIO

La edad de inicio viene determinada por la etiología de base. La disminución aguda del nivel de potasemia causa síntomas agudos, pero si se llega al mismo nivel reducido de forma gradual, se produce un inicio mucho más gradual con síntomas más leves.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

En general, los pacientes con potasemia inferior a 3 mEq/l pueden presentar fatiga, debilidad muscular y calambres musculares. Cuando el nivel desciende por debajo de 2,5 mEq/l se acentúa la debilidad y aparece hiporreflexia; también pueden aparecer obnubilación y delirium. Si el nivel baja todavía más, se produce parálisis respiratoria y la muerte. El electrocardiograma muestra una reducción progresiva de la altura de la onda T, que es paralela a la aparición y aumento de tamaño progresivo de la onda U. Pueden producirse extrasístolas auriculares o ventriculares y fibrilación ventricular.

CURSO CLÍNICO

La evolución depende de la etiología de base.

COMPLICACIONES

Las complicaciones del delirium se describen en el capítulo correspondiente.

ETIOLOGÍA

La ingesta inadecuada de potasio se observa en pacientes con anorexia nerviosa o sometidos a dietas de ayuno. Se puede producir una pérdida excesiva con los vómitos de repetición, la aspiración gástrica o la diarrea, por ejemplo, en casos de abuso de laxantes o de adenomas vellosos.

Puede aparecer hipopotasemia en el síndrome de Cushing (incluidos los casos asociados al tratamiento con corticoides), en el hiperaldosteronismo, en el tratamiento con mineralcorticoides (como la fludrocortisona) o con la ingesta crónica de regaliz.

Diversos fármacos pueden producir hipopotasemia como efecto secundario, destacando entre ellos los diuréticos de asa y tiazídicos, aunque también se incluyen en este grupo la acetazolamida, la insulina, los agonistas beta-adrenérgicos, la teofilina, la penicilina (y sus derivados), la gentamicina y la anfotericina B. La inhalación de tolueno también es causa de hipopotasemia.

Otros trastornos que producen hipopotasemia son la hipomagnesemia, el tratamiento de la deficiencia de vitamina B₁₂ con esta vitamina, la parálisis periódica hipopotasémica, la ingesta de arcilla y el síndrome de Gitelman, que es un trastorno hereditario poco frecuente que afecta a adultos y cursa con hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia.

También puede aparecer hipopotasemia en pacientes agitados, por ejemplo, con una exacerbación de la esquizofrenia.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El delirium de la hipopotasemia se puede confundir con otras encefalopatías metabólicas y como la diferenciación entre ellos es difícil desde el punto de vista clínico, cuando se sospecha que un paciente presenta una encefalopatía metabólica se acostumbra a medir los niveles no sólo de potasio, sino también de sodio, calcio, magnesio y glucosa.

TRATAMIENTO

Si el paciente está sintomático o sufre alteraciones electrocardiográficas, se deben administrar suplementos de potasio. Es preferible el tratamiento oral, que se puede realizar con cloruro potásico líquido (10%), en dosis diarias totales de 30 a 60 mEq, que se administran divididas. Para los alcohólicos se han de emplear comprimidos efervescentes, porque el elixir contiene alcohol. Cuando los pacientes no pueden tolerar el sabor del líquido, se puede utilizar potasio microencapsulado, disponible en dosis de 8 y 10 mEq. En situaciones de riesgo para la vida se administra potasio intravenoso en soluciones de salino normal al 25% que no deben contener más de 40 mEq/l de potasio y que se han de administrar a menos de 10 mEq a la hora: en estos casos hay que vigilar de forma estrecha los niveles de potasio, a veces cada hora, para evitar la hiperpotasemia.

Como ya se ha comentado antes, cuando la hipopotasemia se produce de forma gradual y crónica, puede ser asintomática; se han descrito casos de buena tolerancia de niveles de tan sólo 1,6 mEq/l en enfermos con anorexia nerviosa. En estos casos, la reposición se realiza de forma conservadora.

BIBLIOGRAFÍA

- Barakat AJ, Rennert OM. Gitelman's syndrome (familial hypokalemia-hypomagnesemia). *Journal of Nephrology* 2001;14:43-47.
- Bonne OB, Bloch M, Berry EM. Adaptation to severe chronic hypokalemia in anorexia nervosa: a plea for conservative management. *The International Journal of Eating Disorders* 1993;13:125-128.
- Greenfeld D, Mickley D, Quinlan DM, et al. Hypokalemia in outpatients with eating disorders. *The American Journal of Psychiatry* 1995;152:60-63.
- Hatta K, Takahashi T, Nakamura H, et al. Hypokalemia and agitation in acute psychotic patients. *Psychiatry Research* 1999;86:85-88.
- Kim GH, Han JS. Therapeutic approach to hypokalemia. *Nephron* 2002; 92(Suppl 1):28-32.

262 Hipermagnesemia

La hipermagnesemia es un proceso relativamente raro, que puede cursar con delirium, además de con otros signos y síntomas. Se suele deber a la ingesta de medicamentos con magnesio y, aunque por lo general se produce sólo en enfermos con mayor o menor grado de disfunción renal, también se ha descrito en personas con una función renal normal.

INICIO

La mayor parte de los enfermos son ancianos y suele ser un proceso de inicio subagudo, que se produce en días.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Cuando el nivel de magnesio sérico supera los 5 mEq/l, aparecen signos de obnubilación, debilidad generalizada y delirium y se deprimen los reflejos tendinosos profundos. Si los niveles de magnesio superan los 15 mEq/l, estos síntomas empeoran, la presión arterial cae, aparece depresión respiratoria y se observan alteraciones cardíacas, como bradicardia, retraso de la conducción, ondas U ocasionales y taquiarritmias ventriculares; al final se produce coma e incluso parada respiratoria o cardíaca.

El magnesio suprime la liberación de hormona paratiroidea y es frecuente que a la hipermagnesemia se asocie hipocalcemia.

CURSO CLÍNICO

La evolución de este cuadro depende de la causa subyacente.

COMPLICACIONES

Las complicaciones del delirium se describen en el correspondiente capítulo.

ETIOLOGÍA

Diversos medicamentos sin receta contienen magnesio, como los laxantes (leche de magnesia), los antiácidos (hidróxido de magnesio) y las sales Epsom (sulfato de magnesio), que se utilizan a veces para hacer gárgaras. Como el magnesio se excreta principalmente por los

riñones, el fallo renal hace que los pacientes que toman estos fármacos tengan riesgo de acumulación del mismo; sin embargo, se debe recordar que el estreñimiento también aumenta el riesgo, al incrementar la absorción de magnesio.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Puede resultar difícil distinguir la hipermagnesemia de la hipopotasemia por las características clínicas; siempre que se sospeche la presencia de una encefalopatía metabólica en un paciente, se debe solicitar la medición de los niveles de magnesio, pero también de los de potasio, sodio, glucosa, BUN y amoníaco.

TRATAMIENTO

En general sólo hay que eliminar el exceso de ingesta de magnesio. Sin embargo, en casos de urgencia se puede administrar calcio por vía intravenosa como antagonista del magnesio en un plazo de media hora (unos 10-20 ml de solución de gluconato cálcico al 10%). Además, si la insuficiencia renal no es un factor significativo, la adición de furosemida intravenosa y salino normal al 50% puede también facilitar la excreción de magnesio. Cuando la furosemida no resulta eficaz por la insuficiencia renal, se puede aplicar hemodiálisis.

BIBLIOGRAFÍA

- Birrer RB, Shallash AJ, Totten V. Hypermagnesemia-induced fatality following epsom salt gargles. *The Journal of Emergency Medicine* 2002;22:185-188.
- Choist IN, Steinberg SF, Tropper PJ, et al. The influence of hypermagnesemia on serum calcium and parathyroid hormone levels in human subjects. *The New England Journal of Medicine* 1984;1310:1221-1225.
- Clark BA, Brown RS. Unsuspected morbid hypermagnesemia in elderly patients. *American Journal of Nephrology* 1992;12:336-343.
- McLaughlin SA, McKinney PE. Antacid-induced hypermagnesemia in a patient with normal renal function and bowel obstruction. *The Annals of Pharmacotherapy* 1998;32:312-315.
- Qureshi T, Melonakos TK. Acute hypermagnesemia after laxative use. *Annals of Emergency Medicine* 1996;28:552-555.

INICIO

La aparición de los síntomas suele ser gradual y pasan semanas o meses antes de que se produzca hipomagnesemia cuando se ingiere una dieta pobre en magnesio.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los síntomas aparecen cuando el nivel de magnesio sérico desciende a 1 mEq/l o menos. Los pacientes pueden estar apáticos e irritables y presentar fatiga o debilidad generalizada. Con disminuciones aún mayores, se producen delirium con confusión, desorientación y a veces alucinaciones; pueden aparecer mioclonías, fasciculaciones o convulsiones de gran mal.

Son posibles varios tipos de arritmias, como fibrilación ventricular, y los pacientes muestran una mayor sensibilidad a la digital.

Como se ha comentado antes, la hipomagnesemia provoca una liberación deficiente de hormona paratiroidea y se puede producir una tetania hipocalcémica. También es frecuente la aparición de hipopotasemia.

CURSO CLÍNICO

La evolución de este trastorno está determinada por el curso de la etiología subyacente.

COMPLICACIONES

Las complicaciones del delirium se describen en el capítulo correspondiente.

ETIOLOGÍA

La causa más frecuente, según se ha comentado antes, es el alcoholismo. Otros trastornos asociados a una menor ingesta o absorción de magnesio son la anorexia nerviosa, la alimentación intravenosa prolongada sin suplementos de magnesio, distintos síndromes de malabsorción, como la insuficiencia pancreática o el esprúe, y los vómitos prolongados, la aspiración nasogástrica o la diarrea. Muchos medicamentos pueden reducir los niveles de magnesio y entre ellos los que lo hacen con más frecuencia son los diuréticos, sobre todo de tipo tiazida; entre otros fármacos con este efecto se incluyen la gentamicina, la pentamidina, la anfotericina B, la ciclosporina, el cisplatino y el foscarnet.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Salvo que se midan los niveles de magnesio, este trastorno se puede confundir con una hipocalcemia por las características clínicas.

TRATAMIENTO

El magnesio para uso parenteral se comercializa como sulfato de magnesio; existe una solución al 10% (0,812 mEq/ml) para uso intravenoso y otra al 50% (4,06 mEq/ml) para uso intramuscular.

En situaciones de urgencia, como cuando existen convulsiones o arritmias graves, se pueden añadir 20 cc de una solución al 10% a 80 cc de glucosado al 5%, e infundir la solución resultante de 100 cc en unos 10 minutos. Con esto se administran 16,2 mEq, lo que suele servir para evitar el riesgo de muerte en estos casos.

En situaciones graves, pero no de urgencia, se puede emplear la solución al 10% para conseguir una concentración final entre 8,1 y 48,6 mEq/1.000 cc, que se debe infundir en 24 horas. El sulfato de magnesio se puede administrar también por vía intramuscular y algunos autores consideran esta vía más segura, aunque resulte dolorosa. La solución al 50% se emplea para administración intramuscular y se pueden dar entre 2 ml (8,12 mEq) y 4 ml (16,2 mEq) cada 6 horas por esta vía.

Sea cual sea la vía de administración elegida (intramuscular o intravenosa), se debe reducir la dosis en casos de insuficiencia renal. Además, hay que controlar el nivel de magnesio, bien directamente mediante la determinación de las concentraciones séricas del mismo o bien explorando de forma seriada los reflejos tendinosos profundos, ya que la depresión de éstos es un indicio de hipermagnesemia.

Cuando no resulta posible interrumpir las pérdidas mantenidas de magnesio, se pueden aportar suplementos por vía oral administrando gluconato u óxido de magnesio.

BIBLIOGRAFÍA

- Barton CH, Vaziri ND, Martin DC, et al. Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in renal transplant recipients receiving cyclosporine. *The American Journal of Medicine* 1987;83:693-699.
- Hall RCW, Joffe JR. Hypomagnesemia: physical and psychiatric symptoms. *Journal of the American Medical Association* 1973;224:1749-1751.
- Martin BJ, Milligan K. Diuretic-associated hypomagnesemia in the elderly. *Archives of Internal Medicine* 1987;147:1768-1771.
- Palla B, Litt IF. Medical complications of eating disorders in adolescents. *Pediatrics* 1988;81:613-623.
- Shils ME. Experimental human magnesium depletion. *Medicine* 1969;48:61-85.
- Whang R. Magnesium deficiency: pathogenesis, prevalence and clinical implications. *The American Journal of Medicine* 1987;82(Suppl 3):24-29.

264 Hipercalcemia

La hipercalcemia, que puede asociarse a algunos tumores malignos o a hiperparatiroidismo, puede producir delirium, además de otros síntomas.

INICIO

El inicio, que depende de la causa de base, puede ser agudo o insidioso y gradual, extendiéndose muchos años.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los valores normales de calcio sérico oscilan entre 8,9 y 10,1 mg/dl y los síntomas no suelen aparecer hasta que dichos niveles superan los 12 mg/dl; en este punto puede haber apatía, fatiga, depresión e irritabilidad, además de náuseas, vómitos, estreñimiento y dolores abdominales cólicos. Los pacientes pueden referir cefaleas y también se pueden producir debilidad muscular proximal y disminución de los reflejos tendinosos profundos. Con niveles entre 14 y 16 mg/dl aparece delirium y, en menos casos, convulsiones de gran o pequeño mal. Niveles más elevados causan somnolencia y culminan en el coma, y se produce la muerte con niveles superiores a 18 mg/dl.

Hay que recordar que la correlación entre el calcio sérico total y los síntomas no es muy estable. El calcio se liga a la albúmina y la forma importante es el calcio libre ionizado, por lo que un nivel de calcio sérico total «normal» puede causar síntomas en pacientes con hipoalbuminemia.

El ECG típico muestra un acortamiento del intervalo QT y el electroencefalograma un enlentecimiento generalizado.

En los casos de larga evolución se pueden producir nefrocalcinosis, nefrolitiasis y posiblemente un incremento de la incidencia de úlcera péptica. También existe una asociación con la pancreatitis.

CURSO CLÍNICO

La evolución depende de la causa de base. En algunos casos de hiperparatiroidismo el curso clínico puede extenderse durante muchos años.

COMPLICACIONES

Las complicaciones del delirium se describen en el capítulo correspondiente.

ETIOLOGÍA

La mayoría de los casos de hipercalcemia con repercusión clínica se deben a hiperparatiroidismo o a procesos malignos, y las elevaciones graves de la calcemia se asocian sobre todo a tumores malignos. Las

enfermedades granulomatosas, como la sarcoidosis, pueden ser otra causa significativa, al igual que la intoxicación por vitamina D o, en los niños, la inmovilización prolongada.

La hipercalcemia puede ser secundaria a muchos trastornos, pero no suele ser lo bastante grave como para originar síntomas. Entre estos trastornos destacan los producidos por los diuréticos de tipo tiazida y por el litio, el síndrome de leche y alcalinos, el hiper o el hipotiroidismo y la insuficiencia adrenocortical.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Otras encefalopatías metabólicas pueden parecerse a la hipercalcemia, por lo que se debe solicitar siempre una «detección selectiva» con la medición de los niveles de sodio, potasio, glucosa, calcio, BUN y amoníaco.

TRATAMIENTO

La hipercalcemia leve o asintomática se controla mediante el tratamiento del proceso de base.

La hipercalcemia con niveles de 13 mg/dl o superiores o que supere los 12 mg/dl y se asocie a síntomas necesita tratamiento sintomático urgente, además del tratamiento de la enfermedad de base. Tras corregir posibles déficit de volumen, se puede forzar la diuresis con salino normal, administrando suplementos de potasio en caso de necesidad y furosemda intravenosos para conseguir una diuresis de unos 3 litros/día. Cuando el nivel de calcio disminuye y el paciente no presenta ya síntomas, se puede empezar el tratamiento oral con furosemda, comprimidos de cloruro sódico y una elevada ingesta de líquidos, hasta conseguir un tratamiento más definitivo. Durante el tratamiento agudo, el paciente debe mantenerse deambulando para evitar el efecto hipercalcémico de la inmovilización.

BIBLIOGRAFÍA

- Edelson GW, Kleerekoper M. Hypercalcemic crisis. *The Medical Clinics of North America* 1995;79:79-92.
- Karpati G, Frame B. Neuropsychiatric disorders in primary hyperparathyroidism: clinical analysis with review of the literature. *Archives of Neurology* 1964;10:387-397.
- Reinfrank RE. Primary hyperparathyroidism with depression. *Archives of Internal Medicine* 1961;108:162-166.
- Watson LC, Marx CE. New onset of neuropsychiatric symptoms in the elderly: possible primary hyperparathyroidism. *Psychosomatics* 2002;43:413-417.
- Weizman A, Eldar M, Schoenfeld Y, et al. Hypercalcemia-induced psychopathology in malignant disease. *The British Journal of Psychiatry* 1979;135:363-366.

265 Hipocalcemia

Sea cual sea la causa, una hipocalcemia de suficiente gravedad puede causar cambios del estado de ánimo y delirium. Además, la hipocalcemia crónica, si es secundaria a hipoparatiroidismo, puede producir calcificaciones cerebrales o cerebelosas y demencia o trastornos del movimiento.

INICIO

La edad y el modo de presentación dependen de la etiología de base; se pueden observar cuadros de inicio subagudo tras una paratiroidectomía, mientras que en el hipoparatiroidismo idiopático son posibles inicios muy graduales.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El grado de hipocalcemia que produce síntomas dependerá de la agudeza en la disminución del nivel de calcio sérico; una caída rápida a sólo 8 mg/dl puede causar síntomas obvios, mientras que una pérdida gradual hasta 7 mg/dl puede ser asintomática; sin embargo, cuando se llega a 6 mg/dl, todos los pacientes desarrollan síntomas sin importar si la caída de los niveles es gradual.

Entre los cambios del estado de ánimo se incluyen depresión, irritabilidad y sobre todo ansiedad. Si aparece delirium, puede caracterizarse por alucinaciones. Otros síntomas son los calambres musculares, sobre todo en la espalda y en las piernas, las parestesias difusas, que afectan a los dedos de los pies y las manos y a la cara, y la tetania, que puede oscilar en intensidad desde un espasmo leve del carpo (fig. 265-1) hasta opistótonos, aunque también puede ser origen de laringoespasmo. No son raras las convulsiones, de gran mal o con menos frecuencia parciales, que se pueden asociar o no a tetania;

en raras ocasiones se puede producir estatus epiléptico secundario a hipocalcemia.

La tetania «oculta» se puede poner de manifiesto con el signo de Chvostek (contracción de la boca cuando se golpea el nervio facial anterior al trago) o de Trousseau (espasmo del carpo cuando se infla un manguito de presión en el antebrazo muy por encima de la presión sistólica durante un máximo de 3 minutos).

El intervalo QT está prolongado en la hipocalcemia y es un indicador fiable de su gravedad.

Cuando existe una hipocalcemia crónica secundaria a hipoparatiroidismo se pueden producir calcificaciones. La TC o la RM pueden mostrarlas en los ganglios basales (fig. 265-2), el cerebelo y en ocasiones en la corteza cerebral. Aunque pueden ser asintomáticas y constituir hallazgos incidentales, estas calcificaciones pueden ser origen de un síndrome de Fahr, caracterizado por demencia o movimientos anormales, por ejemplo, combinaciones variadas de parkinsonismo, corea, distonía o ataxia. La calcificación también puede localizarse en el cristalino, con la aparición de cataratas.

CURSO CLÍNICO

La evolución depende de la causa subyacente. La relativamente frecuente situación de hipoparatiroidismo tras una tiroidectomía puede ser transitoria y autolimitada, pero a veces es crónica.

COMPLICACIONES

Las complicaciones del delirium o la demencia se describen en los capítulos correspondientes.

ETIOLOGÍA

Las causas más significativas de hipocalcemia son el hipoparatiroidismo, la deficiencia de vitamina D, el fallo renal, la hipomagnesemia, la pancreatitis aguda, la malnutrición, el embarazo y la lactancia; algunos medicamentos, como el foscarnet, también son causa de hipocalcemia.



FIG. 265-1. Espasmo del carpo en la hipocalcemia. (De Hall R, Evered DC. *Color atlas of endocrinology*, 2.ª ed., Londres, 1990, Wolfe.)

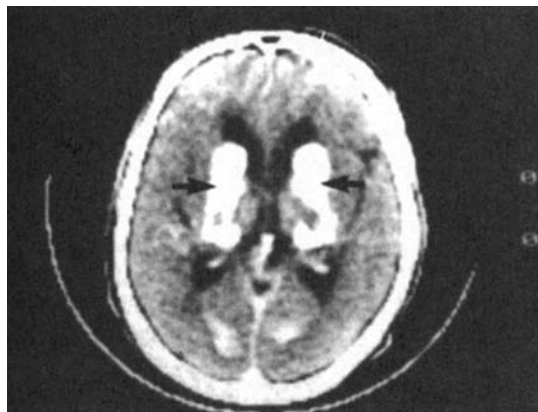


FIG. 265-2. Calcificación de los ganglios basales en la hipocalcemia crónica secundaria a hipoparatiroidismo. (De Hall R, Evered DC. *Color atlas of endocrinology*, 2.ª ed., Londres, 1990, Wolfe.)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los niveles de calcio sérico ionizado o libre suelen ser paralelos a los de calcio total. Se produce una excepción en la hipoalbuminemia, en la que aunque el nivel de calcio total está bajo, el calcio ionizado se mantiene normal, por lo que no se producen síntomas. Por el contrario, en cualquier trastorno acompañado por alcalosis, como la hiperventilación, se produce una disminución del nivel de calcio ionizado, aunque el total siga normal, con el riesgo de síntomas extremos como la tetania.

TRATAMIENTO

Los síntomas agudos, como el delirium, la tetania o las convulsiones, se tratan con 10-20 ml de una solución al 10% de gluconato cálcico, que se administra con lentitud por vía intravenosa en 10-20 minutos; aunque este tratamiento suele resultar eficaz, pueden ser necesarias dosis repetidas cada 2 o 3 horas. Los pacientes que toman digitálicos deben ser controlados con ECG durante la infusión de forma continua. El tratamiento posterior se dirige al proceso de base. El tratamiento crónico con calcio oral, en general con vitamina D, es necesario en algunos casos.

Aunque los pacientes delirantes o con demencia pueden necesitar antipsicóticos, estos fármacos se deben emplear con precaución, porque dichos enfermos tienen más riesgo de efectos secundarios de

tipo extrapiramidal; se prefieren los fármacos de segunda generación o los de primera generación de baja potencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Cheek JC, Riggs JE, Lilly RL. Extensive brain calcification and progressive dysarthria and dysphagia associated with chronic hypoparathyroidism. *Archives of Neurology* 1990;47:1038-1039.
- Eraut D. Idiopathic hypoparathyroidism presenting as dementia. *British Medical Journal* 1974;1:429-430.
- Kline CA, Esekogwu VI, Henderson SO, et al. Non-convulsive status epilepticus in a patient with hypocalcemia. *The Journal of Emergency Medicine* 1998;16:715-718.
- Lawlor BA. Hypocalcemia, hypoparathyroidism, and organic anxiety syndrome. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1988;49:317-318.
- Reber PM, Heath H. Hypocalcemic emergencies. *The Medical Clinics of North America* 1995;79:93-106.
- Slyter H. Idiopathic hypoparathyroidism presenting as dementia. *Neurology* 1979;29:393-394.
- Tambyah PA, Ong BKC, Lee KO. Reversible parkinsonism and asymptomatic hypocalcemia with basal ganglia calcification from hypoparathyroidism 26 years after thyroid surgery. *The American Journal of Medicine* 1993;94:444-445.
- Tohme JF, Bilezikian JP. Hypocalcemic emergencies. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1993;22:363.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se deben descartar determinadas enfermedades que pueden producir una insuficiencia renal y también lesionar directamente al cerebro, como la poliarteritis nudosa, el lupus eritematoso sistémico y la hipertensión maligna con una encefalopatía hipertensiva secundaria.

La hipocalcemia y la hipopotasemia son frecuentes en los enfermos con insuficiencia renal y pueden contribuir de forma independiente al delirium en estos casos.

Determinados fármacos (sobre todo el litio) que se suelen excretar por vía renal se pueden acumular en la insuficiencia renal, produciendo delirium por sí mismos.

TRATAMIENTO

Si la causa de base de la insuficiencia renal no se puede tratar y no cabe esperar una mejoría espontánea, la encefalopatía urémica es una indicación para la diálisis. Cuando ésta se inicia, el delirium mejora con rapidez, en 1 o 2 días.

Si se necesitan antipsicóticos, el tratamiento debe iniciarse con dosis muy bajas, que se incrementan de forma lenta. El litio está contraindicado en general en la insuficiencia renal y si se necesita una alternativa, se puede optar por carbamazepina o valproato, que son más seguros.

BIBLIOGRAFÍA

- Chadwick D, French AT. Uremic myoclonus: an example of reticular reflex myoclonus? *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1979; 42:52-55.
- Fraser CL, Arieff AA. Nervous system complications in uremia. *Annals of Internal Medicine* 1988;109:143-149.
- Moe SM, Sprague SM. Uremic encephalopathy. *Clinical Nephrology* 1994;42:251-256.
- Okada Y, Yoshikawa K, Matsue H, et al. Reversible MRI and CT findings in uremic encephalopathy. *Neuroradiology* 1991;33:524-526.
- Raskin NH, Fishman RA. Neurologic disorders in renal failure. *The New England Journal of Medicine* 1976;294:143-148,204-210.
- Schmidt M, Sitter T, Lederer SR, et al. Reversible MRI changes in a patient with uremic encephalopathy. *Journal of Nephrology* 2001;14:424-427.

268 Encefalopatía hepática y degeneración hepatocerebral adquirida

Cuando se produce una derivación significativa de la sangre portal que evita el hígado y pasa directamente a la circulación sistémica, como puede suceder, por ejemplo, en la hepatitis, la cirrosis o tras la creación de una derivación quirúrgica, las toxinas que suelen ser eliminadas por el hígado alcanzan el cerebro. Si esta agresión tóxica es relativamente breve, el resultado es un delirium reversible por completo, que se denomina encefalopatía hepática o portal sistémica. Sin embargo, cuando la agresión tóxica es grave y repetida o prolongada, puede producirse un daño cerebral irreversible, que se asocia a un trastorno permanente denominado degeneración hepatocerebral adquirida.

INICIO

El inicio de la encefalopatía hepática es agudo o gradual según la rapidez con que se desarrolla la enfermedad de base. Por ejemplo, la hepatitis viral aguda puede producir un delirium de inicio fulminante, mientras que una cirrosis alcohólica de desarrollo lento puede cursar con un delirium de comienzo muy insidioso.

El inicio de la degeneración hepatocerebral adquirida suele ser gradual, a menudo con una serie de episodios puntuales intercurrentes de encefalopatía hepática.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los síntomas iniciales de la encefalopatía hepática suelen consistir en alteraciones de la capacidad de juicio y dificultades del pensamiento abstracto, quizá también con cierta confusión leve y evanescente. Al progresar el trastorno cambia el estado de ánimo, con frecuencia hacia la euforia, y en casos raros se producen síntomas maníacos claros. Acaba apareciendo un delirium, que con frecuencia se asocia a obnubilación, inversión del patrón del sueño, asterixis, mioclonías y apraxia de la construcción; una pequeña minoría de los enfermos tiene convulsiones o signos focales, como hemiparesia. El fetor hepático, que es un típico olor dulzón desagradable del aliento, aparece en algunos casos. Al progresar el cuadro, el paciente entra en estupor y coma, que se asocian a rigidez y a signo de Babinski bilateral.

El EEG en la encefalopatía hepática muestra inicialmente un enlentecimiento generalizado; sin embargo, con la progresión aparecen a menudo ondas delta trifásicas. En una pequeña minoría de los casos se desarrollan alteraciones epileptiformes.

Aunque el nivel de amoníaco sérico está elevado en casi todos los casos, el grado de elevación no es un indicador fiable de la gravedad de la encefalopatía; de hecho, aunque son raros, se han descrito casos de pacientes que evolucionaron a coma con una concentración de amoníaco normal.

La degeneración hepatocerebral adquirida se caracteriza por demencia y/o por un trastorno del movimiento a veces complejo con elementos de parkinsonismo, distonía, temblor, corea y ataxia. La RM puede mostrar, en las imágenes potenciadas en T1, un aumento de intensidad de la señal en el globo pálido.

CURSO CLÍNICO

La tasa de mortalidad de la encefalopatía hepática aumenta al agravarse la encefalopatía, de forma que la mayor parte de los pacientes que progresan al coma fallecen por la enfermedad. Los enfermos que

sobreviven se suelen recuperar por completo, aunque según la enfermedad hepática de base y la ausencia o presencia de factores precipitantes, se pueden producir recaídas.

La degeneración hepatocerebral adquirida es irreversible por su propia naturaleza y va empeorando de forma progresiva al producirse brotes repetidos de encefalopatía aguda intercurrente.

COMPLICACIONES

Las complicaciones del delirium y la demencia se comentan en los capítulos correspondientes a estos trastornos.

ETIOLOGÍA

Como ya se ha comentado en la introducción, tanto la encefalopatía hepática como la degeneración hepatocerebral adquirida son resultado de la acción de las toxinas encontradas en la sangre portal sobre el encéfalo. Aunque no se ha determinado la identidad de la toxina o toxinas implicadas, se han propuesto varias candidatas, como el amoníaco, los mercaptanos, diversos aminoácidos aromáticos, los ácidos grasos de cadena corta y el ácido gamma aminobutírico.

Las causas más frecuentes de derivación portosistémica son la cirrosis alcohólica y la hepatitis viral. En muchos casos, el inicio de un episodio de encefalopatía determinado se relaciona con un incremento de la carga de nitrógeno intestinal que supera la capacidad de desintoxicación del hígado residual. Entre los ejemplos de esta situación destacan la ingesta de dietas ricas en proteínas, la presencia de sangre, por ejemplo, procedente de unas varices esofágicas o de una úlcera péptica, y el estreñimiento. Otros posibles factores precipitantes son los diuréticos, la hipopotasemia, la azoemia, la anestesia, las intervenciones quirúrgicas, diversas infecciones y la exposición a alcohol o a sedantes hipnóticos.

Los cambios histológicos en la encefalopatía hepática se limitan a la rotura parcial de la barrera hematoencefálica con un aumento en el número de astrocitos de tipo II de Alzheimer. En los casos mortales se encuentra edema.

La etiología de la degeneración hepatocerebral adquirida, aunque se relaciona claramente con episodios repetidos de encefalopatía hepática, no se comprende bien; existen ciertas evidencias de acumulación de manganeso. A nivel histológico se produce un cambio espongiiforme disseminado por toda la corteza cerebral y los ganglios basales.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La encefalopatía hepática se debe distinguir de la encefalopatía de Wernicke, del delirium tremens, de la hipoglucemia y del hematoma subdural, sobre todo en alcohólicos.

La degeneración hepatocerebral adquirida se debe diferenciar de la demencia alcohólica por la presencia de movimientos involuntarios patológicos, y de la enfermedad de Wilson por unos niveles normales de cobre y ceruloplasmina.

TRATAMIENTO

La encefalopatía hepática se trata realizando un control de la causa de base y de los posibles factores precipitantes, y también reduciendo

la carga de proteínas a nivel intestinal. Los pacientes deben recibir una dieta pobre en proteínas (20 g); se administra una dosis de 30 a 45 ml de lactulosa cada hora hasta que el paciente tenga una deposición y luego se ajusta la dosis para lograr 3 o 4 deposiciones diarias (se suele conseguir con 30-45 ml de lactulosa 3 o 4 veces al día). En los casos graves se pueden administrar de 4 a 8 g de neomicina diarios en dosis divididas. Sin embargo, cuando el paciente mejora se interrumpe la administración de este fármaco por el peligro de nefro u ototoxicidad. A diferencia de lo que sucede con otros tipos de delirium, los antipsicóticos y las benzodiazepinas se consideran en general contraindicados porque pueden agravar la clínica; sin embargo, si no se consigue controlar con medidas físicas al paciente agitado, se puede emplear haloperidol, pero en dosis bajas. Algunos enfermos experimentan una mejoría sintomática con flumacénilo intravenoso, aunque en general éste se debe reservar para situaciones de urgencia.

Cuando la insuficiencia hepática es crónica, se pueden prevenir los episodios repetidos de encefalopatía hepática evitando los factores precipitantes, por ejemplo, ingiriendo una dieta con un contenido en proteínas moderado (60 g/día) y administrando una dosis suficiente de lactulosa (30-40 ml/día) como para garantizar dos deposiciones diarias.

La degeneración hepatocerebral adquirida puede mejorar mucho tras un trasplante hepático.

BIBLIOGRAFÍA

- Burkhard PR, Delavelle J, Du Pasquier R, et al. Chronic parkinsonism associated with cirrhosis: a distinct subset of acquired hepatocerebral degeneration. *Archives of Neurology* 2003;60:521-528.
- Cadranel JF, Lebiez E, Di Martino V, et al. Focal neurological signs in hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: an underestimated entity. *The American Journal of Gastroenterology* 2001;96:515-518.
- Ficker DM, Westmoreland BF, Sharbrough FW. Epileptiform abnormalities in hepatic encephalopathy. *Journal of Clinical Neurophysiology* 1997;14:230-234.
- Finlayson MH, Superville B. Distribution of cerebral lesions in acquired hepatocerebral degeneration. *Brain* 1981;104:79-95.
- Fraser CL, Arieff AI. Hepatic encephalopathy. *The New England Journal of Medicine* 1985;313:865-873.
- Hernandez-Avila CA, Shoemaker WJ, Ortega-Soto HA. Plasma concentrations of endogenous benzodiazepine-receptor ligands in patients with hepatic encephalopathy: a comparative study. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 1998;23:217-222.
- Jog MS, Lange AE. Chronic acquired hepatocerebral degeneration: case reports and new insights. *Movement Disorders* 1995;10:714-722.
- Krieger D, Drieger S, Jansen O, et al. Manganese and chronic hepatic encephalopathy. *Lancet* 1995;346:274.
- Laccetti M, Manes G, Uomo G, et al. Flumazenil in the treatment of acute hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: a double-blind randomized placebo controlled study. *Digestive and Liver Disease* 2000;32:335-338.
- Read AE, Laidlaw J, Sherlock S. Neuropsychiatric complications of portocaval anastomosis. *Lancet* 1961;1:961-964.
- Summerskill WHJ, Davidson EA, Sherlock S, et al. The neuropsychiatric syndrome associated with hepatic cirrhosis and an extensive portal collateral circulation. *Quarterly Journal of Medicine* 1956;25:245-266.
- Victor M, Adams RD, Cole M. The acquired "non-Wilsonian" type of chronic hepatocerebral degeneration. *Medicine* 1965;44:345-396.

seudo-seudohipoparatiroidismo. Los casos idiopáticos o de enfermedad de Fahr se pueden producir de forma esporádica o ser heredados de modo autosómico dominante; en una de estas familias se estableció relación con el cromosoma 14q.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como principal aspecto del diagnóstico diferencial, hay que recordar que es frecuente encontrar una calcificación asintomática de los ganglios basales, que aparece de forma incidental hasta en un 0,6% de las TC cerebrales. Por tanto, el diagnóstico de síndrome de Fahr no se puede realizar sólo por la presencia de calcificaciones en la TC y se debe reservar para pacientes que tienen también el cuadro clínico típico. Si las características clínicas son atípicas, se debe descartar que el paciente padezca otro proceso asociado a la calcificación de los ganglios basales de forma casual.

TRATAMIENTO

En los casos secundarios el tratamiento se dirige a la causa de base; la enfermedad de Fahr carece de tratamiento específico por el momento.

El tratamiento general de la demencia se ha comentado en el capítulo correspondiente; si se emplean antipsicóticos, se debe tratar de no agravar el parkinsonismo. Éste puede responder a la levodopa o no.

BIBLIOGRAFÍA

- Chabot B, Roulland C, Dolifus S. Schizophrenia and familial idiopathic basal ganglia calcification: a case report. *Psychological Medicine* 2001;31:741-747.
- Geschwind DH, Loginov M, Stern JM. Identification of a locus on chromosome 14q for idiopathic basal ganglia calcification (Fahr disease). *American Journal of Human Genetics* 1999;65:764-772.
- Koller WC, Cochran JW, Klawans HL. Calcification of the basal ganglia: computerized tomography and clinical correlation. *Neurology* 1979;29:328-333.
- Lopez-Villegas D, Kulisevsky J, Deus J, et al. Neuropsychological alterations in patients with computed tomography-detected basal ganglia calcification. *Archives of Neurology* 1996;53:251-256.
- Trautner RJ, Cummings JL, Read SL, et al. Idiopathic basal ganglia calcification and organic mood disorder. *The American Journal of Psychiatry* 1988;145:350-353.

En los ataques de porfiria aguda intermitente, la RM puede presentar múltiples áreas de aumento de intensidad de la señal a nivel cerebral.

CURSO CLÍNICO

La duración de los ataques varía desde unos pocos días hasta varias semanas. Aunque la mayor parte de los pacientes se recuperan, la muerte puede producirse por insuficiencia respiratoria o arritmias cardíacas. Como se ha comentado antes, suelen tener lugar ataques repetidos.

COMPLICACIONES

Las complicaciones se describen en el capítulo sobre el delirium.

ETIOLOGÍA

La porfiria intermitente aguda, la variegata y la coproporfiria hereditaria se deben a mutaciones en los genes que codifican distintas enzimas de la vía de síntesis del hemo: la porfobilinógeno deaminasa (también conocida como hidroximetilbilano sintetasa) en el cromosoma 11 en el caso de la porfiria intermitente aguda; la protoporfirinógeno oxidasa en el cromosoma 1 en la porfiria variegata; y la coproporfirinógeno oxidasa en el cromosoma 3 en la coproporfiria hereditaria. Aunque estos tres trastornos son autosómicos dominantes, como se dijo antes, dichas deficiencias de enzimas no suelen ser sintomáticas hasta que la vía de síntesis del hemo sufre una tensión a causa de un factor precipitante específico, de forma que muchos individuos con la mutación son siempre meros portadores asintomáticos.

Entre los factores precipitantes de un ataque agudo de porfiria hepática se incluyen las infecciones, la menstruación, el embarazo, el ayuno (o una dieta pobre en hidratos de carbono) o cualquiera de una larga lista de fármacos, como los barbituratos, el meprobamato, el metiprilón, el etanol, los derivados ergotamínicos, los compuestos con progesterona, el danazol, la difenilhidantoína, el valproato, la carbamazepina, la nortriptilina, la metildopa, la glutetimida, la clorpropamida, la cloroquina, la griseofulvina y las sulfonamidas. Es importante recordar los fármacos que parecen seguros: el propranolol, la clorpromacina, la trifluoperacina, la difenhidramina, el diazepam, la gabapentina, la aspirina y el paracetamol.

El mecanismo de producción del delirium no está claro. Una teoría es que el ácido aminolevulínico es un agonista sobre los receptores para el ácido gamma-aminobutírico (GABA), lo que da lugar a un estado hipergabaérgico. En las autopsias algunos cerebros muestran pequeñas áreas de isquemia focal, que sin embargo pueden ser secundarias a hipertensión durante el ataque.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La combinación de delirium y dolor abdominal es muy sugestiva de este cuadro; también resulta bastante distintiva la adición de polineuropatía motora o de convulsiones.

La poliarteritis nudosa puede originar un cuadro parecido, pero en general en este caso existe una pronunciada leucocitosis y también proteinuria y aumento de la VSG.

TRATAMIENTO

Los ataques agudos se pueden tratar con una dieta rica en hidratos de carbono o, si el paciente está en ayunas, mediante glucosa intravenosa hasta llegar a una dosis diaria total de 300 g. Aunque en los casos leves estos cambios en la dieta pueden resultar suficientes, la mayoría de los pacientes necesita tratamiento con hematina intravenosa, que suprime de forma eficaz la vía de síntesis del hemo. El tratamiento con hematina se suele asociar a una resolución de todos los síntomas en 4 días, salvo la polineuropatía motora, que puede tardar meses e incluso 1 año en resolverse.

Se pueden emplear varias medidas respecto a los síntomas, como la administración de 25 a 50 mg de clorpromacina cada 4 o 6 horas, que puede controlar el delirium y también disminuir el dolor abdominal. Se administra meperidina para el dolor abdominal mantenido y dosis diarias de propranolol entre 20 y 200 mg para controlar la hipertensión y la taquicardia. El hidrato de cloral ayuda a dormir, la gabapentina controla las convulsiones y el diazepam sirve para el estado epiléptico.

Para la prevención del cuadro se deben evitar los fármacos enumerados antes, mantener una dieta rica en hidratos de carbono y tratar las infecciones de forma enérgica. Cuando los ataques se asocian a la menstruación, la hormona liberadora de hormona luteinizante puede prevenirlos. Si a pesar de estas medidas se producen crisis, se puede valorar la administración profiláctica de hematina.

BIBLIOGRAFÍA

- Becker DM, Kramer S. The neurological manifestations of porphyria: a review. *Medicine* 1977;56:411-423.
- Goldberg A. Acute intermittent porphyria. *Quarterly Journal of Medicine* 1959;28:183-209.
- Hierons R. Changes in the nervous system in acute porphyria. *Brain* 1957;80:176-192.
- King PH, Bragdon AC. MRI reveals multiple reversible cerebral lesions in an attack of acute intermittent porphyria. *Neurology* 1991;41:1300-1302.
- McAlpine I, Hunter R. The "insanity" of King George III: a classic case of porphyria. *British Medical Journal* 1966;1:65-71.
- Menawat AS, Panwar RB, Kochar DK, et al. Propranolol in acute intermittent porphyria. *Postgraduate Medical Journal* 1979;55:546-547.
- Muhlbauser JE, Pathak MA, Tishler PV, et al. Variegate porphyria in New England. *The Journal of the American Medical Association* 1982;247:3095-3102.
- Suarez JJ, Cohen ML, Larkin J, et al. Acute intermittent porphyria: clinicopathologic correlation. Report of a case and review of the literature. *Neurology* 1997;48:1678-1683.
- Tatum WO, Zachariah SB. Gabapentin treatment of seizures in acute intermittent porphyria. *Neurology* 1995;45:1216-1217.

271 Insuficiencia respiratoria

La insuficiencia respiratoria se caracteriza por hipoxemia y, cuando existe hipoventilación (algo frecuente), hipercapnia. Tanto la hipoxemia como la hipercapnia pueden causar delirium, ya sea por separado o en combinación. Además, la hipoxemia grave puede asociarse a una demencia por anoxia.

INICIO

La aparición del delirium es paralela al inicio de la insuficiencia respiratoria y puede ser aguda, por ejemplo, en un paciente con EPOC sedado en exceso o que sufre una neumonía por aspiración, o gradual, como en los casos de EPOC lentamente progresiva.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

En la hipoxemia se producen síntomas de forma típica cuando la PaO_2 llega a 50 mmHg. Aparecen falta de atención, insomnio y mareo, aunque también puede observarse fatiga y los pacientes presentan un tiempo de reacción lento, con dificultad para realizar cualquier tarea motora compleja. Al final el paciente sufre un delirium, que puede estar acompañado de agitación, alucinaciones o ideas delirantes. La cianosis no se considera un signo útil, ya que muchos clínicos no reconocen su presencia hasta que la PaO_2 desciende por debajo de 50 mmHg. Los niveles inferiores a 30 producen coma y los que son aún menores pueden causar muerte neuronal; es posible que los supervivientes queden con una demencia postanoxia.

En la hipercapnia de aparición aguda los síntomas suelen aparecer con niveles de PaCO_2 arteriales en torno a 70 mmHg. Por el contrario, en los casos de aparición gradual, se produce adaptación y algunos pacientes siguen asintomáticos con niveles de PaCO_2 de 90 mmHg o superiores. Puede observarse ansiedad y obnubilación y también es muy frecuente la cefalea. Cuando la PaCO_2 aumenta aún más aparece un delirium con alucinaciones. Estos pacientes delirantes suelen parecer intoxicados, un dato que explica el antiguo nombre de «narcosis por CO_2 ». Pueden observarse asterixis y mioclonías y respuestas extensoras plantares bilaterales o, en raros casos, convulsiones; también se describe en ocasiones edema de papila. Cuando aumentan los niveles todavía más, el paciente entra en coma.

CURSO CLÍNICO

La evolución depende de la etiología subyacente.

COMPLICACIONES

Las complicaciones del delirium y la demencia se describen en los capítulos correspondientes.

ETIOLOGÍA

Entre las causas frecuentes de insuficiencia respiratoria se encuentran la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el asma, la neumonía, el edema de pulmón, el síndrome de Pickwick, la miastenia grave, el síndrome de Guillain-Barré y la esclerosis lateral amiotrófica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El delirium secundario a insuficiencia respiratoria se identifica con facilidad a la vista de la dificultad respiratoria más o menos evidente del enfermo. Sin embargo, a menudo la causa del delirium en pacientes con insuficiencia respiratoria es multifactorial y contribuyen la sepsis, la fiebre, los trastornos electrolíticos y varios medicamentos.

TRATAMIENTO

El tratamiento se dirige no sólo a la causa de base, sino también a garantizar una oxigenación adecuada. Sin embargo, la administración de oxígeno se debe hacer con mucho cuidado en pacientes con hipercapnia crónica. En estos casos la hipercapnia se convierte por mecanismo adaptativo en un estimulante respiratorio ineficaz y los pacientes sólo respiran por la «estimulación hipóxica». Si se administra demasiado oxígeno y se elimina este estímulo, el paciente puede entrar en una insuficiencia respiratoria con riesgo para su vida.

El tratamiento general del delirium se comenta en el capítulo correspondiente. Se debe tener especial cuidado al emplear cualquier medicamento que pueda sedar a los enfermos, como las benzodiazepinas y la mayoría de los antipsicóticos.

BIBLIOGRAFÍA

- Grant I, Heaton RK, McSweeney AJ, et al. Brain dysfunction in COPD. *Chest* 1980;77(Suppl 2):308-309.
- Grant I, Heaton RK, McSweeney AJ, et al. Neuropsychologic findings in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Archives of Internal Medicine* 1982;142:1470-1476.
- Grant I, Prigatano GP, Heaton RK, et al. Progressive neuropsychiatric impairment and hypoxemia. Relationship in chronic obstructive pulmonary disease. *Archives of General Psychiatry* 1987;44:999-1006.
- Meissner HH, Franklin C. Extreme hypercapnia in a fully alert patient. *Chest* 1992;102:1298-1299.
- Mouallem M, Wolf I. Olanzapine-induced respiratory failure. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 2001;9:304-305.

272 Antidepresivos tricíclicos

Todos los antidepresivos tricíclicos comparten una estructura de tres anillos. En el anillo intermedio se origina una cadena lateral de carbonos, con un átomo de nitrógeno en su extremo terminal. Los tricíclicos se dividen en dos grupos según el número de grupos metilo unidos a este átomo de nitrógeno. Las aminas terciarias, que tienen dos grupos metilo, son amitriptilina, imipramina, trimipramina y doxepina, mientras que las secundarias, que sólo tienen un grupo metilo, son nortriptilina, desipramina, protriptilina y maprotilina. La clomipramina y la amoxapina, aunque son tricíclicos, se comentan en otros capítulos por sus efectos terapéuticos y secundarios característicos en el caso de la primera, y por la actividad antipsicótica de uno de los metabolitos de la segunda.

El mecanismo mediante el cual los tricíclicos consiguen su acción antidepresiva no resulta claro. Todos estos fármacos bloquean, en grados variables, la recaptación de la serotonina y la noradrenalina en la hendidura sináptica: las aminas terciarias son principalmente serotoninérgicas y las secundarias (así como la maprotilina) noradrenérgicas. Al principio se creyó que este bloqueo de la recaptación era el mecanismo de actividad, pero como se produce de forma inmediata y su efecto antidepresivo tarda semanas en aparecer, ahora se piensa que se producen cambios compensadores a largo plazo con el tratamiento prolongado. En concreto, estos fármacos regulan a la baja en grado variable los receptores postsinápticos de serotonina, los receptores beta postsinápticos y los receptores alfa pre y postsinápticos. Como la evolución temporal de estos cambios reguladores y del efecto antidepresivo es similar, se cree que estos dos cambios están relacionados de forma mecánica. Los estudios actuales están analizando esta posibilidad.

Las indicaciones más importantes de los tricíclicos son las siguientes: episodio depresivo de una depresión mayor o del trastorno bipolar o trastorno esquizoafectivo, distimia, una depresión «pospsicótica» en la esquizofrenia, síndrome premenstrual, trastorno por estrés postraumático, trastorno de pánico, trastorno por ansiedad generalizada, bulimia, varias depresiones secundarias (como la depresión de la enfermedad de Parkinson) y profilaxis de la migraña. Otras indicaciones son la enuresis, el trastorno de ansiedad de separación, el trastorno por deficiencia de atención/hiperactividad y la dependencia de la nicotina. La protriptilina se ha empleado en la forma obstructiva de apnea del sueño y varios tricíclicos pueden aliviar la cataplejía de la narcolepsia. Es interesante el hecho de que los tricíclicos del tipo nortriptilina se han empleado para reducir la risa y el llanto patológicos de la parálisis pseudobulbar.

Una indicación muy importante de los antidepresivos tricíclicos es cualquier proceso doloroso crónico que no responda al tratamiento médico o quirúrgico convencional. Hay que recordar que estos fármacos son eficaces tanto si los enfermos tienen síntomas

depresivos como si no los tienen; su efecto analgésico es independiente de cualquier efecto antidepresivo. Se han empleado tanto amitriptilina como nortriptilina y pueden ser eficaces a dosis bajas (p. ej., 75 mg de la primera), aunque en ocasiones pueden requerirse dosis antidepresivas. Si la respuesta a este tratamiento no fuera intensa, se podría añadir un antipsicótico. Se han empleado tradicionalmente dosis de flufenacina de 2,5-5 mg/día, que pueden conseguir que un paciente «no respondedor» empiece a «responder». Se deben medir los niveles sanguíneos de los tricíclicos antes y después de empezar el tratamiento con antipsicóticos porque su introducción puede determinar un incremento de los mismos y obligar a reducir la dosis.

Las pautas para elegir un tricíclico para una indicación específica se comentan en «Utilización terapéutica». En este momento interesa recordar que la mayor parte de los tricíclicos terciarios tienen una actividad serotoninérgica destacada, mientras que los secundarios son más adrenérgicos. En general, los pacientes con agitación psicomotora suelen responder mejor, al menos inicialmente, a las aminas terciarias, mientras que los que tienen retraso psicomotor evolucionan mejor con las aminas secundarias.

FARMACOCINÉTICA

Todos los tricíclicos se absorben bien tras la administración oral; todos alcanzan sus niveles máximos en sangre a las 2-8 horas y se ligan fuertemente a proteínas. El metabolismo se produce a nivel hepático mediante demetilación del anillo lateral o hidroxilación de la estructura en anillo; la demetilación se realiza por la citocromo P450 2D6, mientras que la hidroxilación se produce a través de varias enzimas de la citocromo P450, incluidas 3A4, 1A2 y 2C19. Existe una extraordinaria variabilidad interindividual en la actividad de estas enzimas y, con la misma dosis, se reconocen variaciones de hasta 40 veces en los niveles sanguíneos.

La estimación de la semivida varía de un estudio a otro. Sin embargo, a efectos clínicos se pueden emplear las siguientes pautas: 6-36 horas para amitriptilina, doxepina, imipramina y desipramina; 1-2 días para nortriptilina y maprotilina, y 3 días para protriptilina. Hay que recordar que una pequeña parte de los pacientes, quizá el 10% de los de raza blanca o menos, son «hidroxiladores lentos» y pueden tener niveles sanguíneos muy altos con dosis relativamente bajas.

La amitriptilina tiene un metabolito principal, la nortriptilina, que se hidroxila a 10-hidroxinortriptilina, que tiene actividad farmacológica. La imipramina se metaboliza a desipramina, que se hidroxila a su vez a 2-hidroxidesipramina, también activa a nivel farmacológico. La doxepina también tiene como metabolito la desmetildoxepina, que es activa asimismo a nivel farmacológico.

EFFECTOS SECUNDARIOS

La sedación es prominente con amitriptilina, trimipramina, doxepina y algo menos con imipramina. Se producen grados leves de sedación con nortriptilina y maprotilina. La desipramina y la protriptilina pueden tener un efecto sedante ligero o nulo, e incluso a veces pueden llegar a ser estimulantes.

Los efectos anticolinérgicos se pueden observar con todos los antidepresivos tricíclicos en grado variable. Consisten en sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento y dificultad urinaria. A veces se produce retención urinaria y, aunque esta complicación tiene lugar sobre todo en pacientes con hipertrofia prostática, en ocasiones afecta a varones sin alteraciones prostáticas e incluso a mujeres, principalmente a las que tienen una infección asociada de la vía urinaria baja. Los efectos anticolinérgicos son muy llamativos con amitriptilina y protriptilina, algo menos con imipramina, doxepina, desipramina y nortriptilina, y aún menores con maprotilina.

El incremento de peso es un efecto secundario muy problemático, sobre todo porque el tratamiento puede ser a largo plazo. Los principales responsables son amitriptilina, doxepina y, en menor medida, imipramina. Aunque algunos pacientes sólo aumentan unos kilos, otros llegan a coger 5-10 kg o más. Este incremento de peso es ligero o no se produce en los pacientes que toman maprotilina o nortriptilina; los que toman desipramina pueden incluso perder algo de peso.

Otros efectos secundarios son temblor fino, enrojecimiento y aumento de la sudoración, exantemas alérgicos y, en la esfera sexual, disfunción eyaculadora, eyaculación precoz, eyaculación dolorosa, anorgasmia, disminución de la libido y menor lubricación. Se pueden producir bloqueos del lenguaje, aunque el paciente no suele referirlo de forma espontánea.

Los efectos cardiovasculares son un motivo importante de preocupación, sobre todo en ancianos o cardiopatas. La hipotensión ortostática es frecuente con amitriptilina, doxepina e imipramina, y menos con desipramina, protriptilina y maprotilina; es especialmente rara con nortriptilina. Los pacientes ancianos deben ser vigilados de forma especial porque los mareos hipotensivos pueden tener como consecuencia caídas y fracturas de cadera.

Todos los tricíclicos retrasan la conducción cardíaca, con la consiguiente prolongación del intervalo PR, de la duración del QRS y del intervalo QT corregido. En pacientes sanos, estas prolongaciones carecen de importancia, pero pueden ser origen de complicaciones en los cardiopatas. Se puede producir un bloqueo AV de segundo grado o superior, así como bloqueos de rama. Todos los tricíclicos tienen un efecto parecido a la quinidina, de forma que en algunos casos pueden ser antiarrítmicos, como sucede con frecuencia con los niveles sanguíneos terapéuticos. Sin embargo, cuando estos niveles superan los 500 ng/ml (e incluso menos en cardiopatas) pueden producirse arritmias ventriculares.

La contractilidad cardíaca puede estar deprimida o no.

Es posible observar cambios benignos en el ECG con todos los tricíclicos, que corresponden a aplanamiento o inversión de la onda T.

Todos los tricíclicos reducen el umbral de las convulsiones, aunque este efecto sólo tiene importancia clínica en el caso de maprotilina, clomipramina y amoxapina; el riesgo de sufrir convulsiones cuando se toma maprotilina empieza con dosis de 75 mg y se hace significativo con dosis superiores a 200 mg diarios.

Los efectos secundarios menos frecuentes son la hiponatremia secundaria a SIADH (síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética), agranulocitosis, ictericia y lo que se ha denominado «toxicidad comportamental» con falta de memoria, confusión y agitación. Esta «toxicidad» es poco habitual cuando los niveles totales de tricíclicos son inferiores a 450 ng/ml.

Hay que recordar que todos los tricíclicos pueden desencadenar manía en los pacientes con trastorno bipolar o esquizoafectivo de tipo bipolar y exacerbar los síntomas de esquizofrenia.

Todos los tricíclicos se excretan en la leche materna, aunque la cantidad que se encuentra en el lactante suele ser despreciable. No se sabe si los tricíclicos son teratógenos.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Una serie de fármacos pueden incrementar los niveles de tricíclicos en sangre al inhibir las enzimas hepáticas microsomales. La mayoría de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina alteran la desmetilación e hidroxilación de los tricíclicos porque inhiben la enzima CYP2D6. Los ISRS se pueden clasificar en función de su potencia como inhibidores de la CYP2D6, dentro de los cuales destacan la fluoxetina y la paroxetina, seguidas de sertralina, y por último citalopram y escitalopram, que tienen poco efecto sobre CYP2D6. La fluvoxamina básicamente no ejerce ningún efecto, pero inhibe las enzimas citocromo P450 3A4, 1A2 y 2C19, por lo que altera la hidroxilación y aumenta los niveles de tricíclicos. Otros fármacos que pueden incrementar los niveles sanguíneos de tricíclicos son metilfenidato, anfetaminas, antipsicóticos, cimetidina, metadona y, en menor grado, los anticonceptivos orales. La elevación producida por fluoxetina, paroxetina o metilfenidato puede alcanzar el 100%, aunque la observada con los antipsicóticos es sustancialmente menor.

Otras sustancias, como los barbitúricos, la carbamazepina, el humo del tabaco y, en menor grado, la difenilhidantoína inducen las enzimas hepáticas y pueden reducir los niveles de tricíclicos.

Los tricíclicos pueden inhibir el metabolismo de la difenilhidantoína e incrementar sus niveles.

Los tricíclicos y los agonistas del autorreceptor alfa-2 pueden tener efectos farmacodinámicos antagonistas entre ellos. Los antihipertensivos, clonidina y guanabenz, producen su efecto hipotensor mediante la estimulación de los receptores alfa-2, de forma que los tricíclicos inhiben este efecto y se puede perder el control de la presión arterial.

Los tricíclicos pueden inhibir la captación de guanetidina por las neuronas presinápticas y bloquear su acción hipotensora.

Es posible observar efectos aditivos entre los tricíclicos y otros fármacos de tipo «quinidina», como los antiarrítmicos de clase I quinidina, disopiramida y procainamida. Si se utiliza un tricíclico al tiempo que un antiarrítmico de clase I, la dosis de este último deberá reducirse para conservar su efecto antiarrítmico y no desencadenar una arritmia.

Como se comenta en detalle en el capítulo sobre inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), los tricíclicos no se deben añadir a un régimen de IMAO previo. Sin embargo, en los pacientes que no responden al tratamiento se puede añadir un IMAO con cuidado a los tricíclicos sin que aumente el riesgo de crisis hipertensiva de forma significativa.

La combinación de tricíclicos sedantes con hipnóticos, sedantes o alcohol produce una mayor depresión del sistema nervioso central. La adición de un tricíclico anticolinérgico a un antipsicótico de primera generación de baja potencia, o a anticolinérgicos como la atropina, la escopolamina, la benzotropina, etc., provoca un mayor efecto anticolinérgico.

SOBREDOSIS

Las sobredosis de 1-2 g o niveles de tricíclicos totales superiores a 1.000 ng/ml se suelen asociar con síntomas. Es frecuente el delirium por anticolinérgicos, que se describe en el capítulo correspondiente. Es posible que se llegue al coma y que aparezcan convulsiones, sobre todo con maprotilina.

Pueden producirse hipotensión y depresión respiratoria.

Los efectos cardíacos son frecuentes. Como podría esperarse, la conducción cardíaca se retrasa; de hecho, en pacientes con un sistema de conducción normal, un QRS de más de 0,1 segundos de duración es muy sugestivo de sobredosis grave. La taquicardia es habitual y se pueden producir arritmias, entre las que se incluyen la taquicardia ventricular y la torsades de pointes sobre todo cuando el QRS dura más de 0,16 segundos.

Los pacientes deben ser ingresados en una unidad de cuidados intensivos y sometidos a monitorización cardíaca durante al menos 1 día. Si se ve al paciente en las primeras 8 horas tras la sobredosis, se debe realizar un lavado gástrico con carbón activado. Como se produce recirculación enterohepática, puede resultar útil administrar carbón activado de forma prolongada a través de una sonda nasogástrica. Pueden requerirse también la intubación, el soporte respiratorio y la administración de antiarrítmicos, aunque están contraindicados los de clase I.

Es posible tratar las convulsiones con lorazepam intravenoso; la difenilhidantoína puede prevenirlas o no.

Aunque la fisostigmina, según se describe en el capítulo sobre el delirium colinérgico, puede revertir de forma espectacular el delirium o el coma, tiene escasos efectos sobre la arritmia y puede precipitar convulsiones.

UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA

La amitriptilina se comercializa en comprimidos de 10, 25, 50, 75, 100 y 150 mg; la imipramina en comprimidos de 10, 25 y 50 mg; la trimipramina en cápsulas de 25, 50 y 100 mg; la doxepina en cápsulas de 10, 25, 50, 75, 100 y 150 mg; la nortriptilina en cápsulas de 10, 25, 50 y 75 mg; la desipramina en comprimidos de 10, 25, 50, 75 y 150 mg; la protriptilina en cápsulas de 5 y 10 mg, y la maprotilina en comprimidos de 25, 50 y 75 mg.

A la hora de elegir un tricíclico para tratar un episodio depresivo, la distimia, la depresión psicótica o el síndrome premenstrual, es preciso guiarse por lo siguiente: consecuencia de los posibles efectos secundarios en un determinado paciente; tipo de cambio psicomotor presente, si existe alguno, y antecedentes de respuesta previa a un tricíclico. Como se ha comentado antes, la capacidad de los diferentes tricíclicos de producir distintos efectos secundarios, como sedación, efectos anticolinérgicos, incremento de peso o hipotensión ortostática, varía mucho de unos a otros. En general, el tricíclico con un perfil de efectos secundarios más favorable es la nortriptilina, seguido de cerca por la desipramina. Los efectos secundarios de la amitriptilina, la imipramina y la doxepina son considerables. La prolongada semivida de la protriptilina dificulta su uso y el riesgo de convulsiones por maprotilina obliga a tener cuidado al usarla.

Como se ha comentado en la introducción, algunos pacientes con agitación psicomotora parecen responder mejor a una amina terciaria, y en estos casos la doxepina parece una buena opción. Por el contrario, los que tienen retraso psicomotor pueden responder mejor a una amina secundaria, como la nortriptilina o la desipramina. Sin embargo, estas recomendaciones no son reglas infalibles, ya que incluso el más agitado de los pacientes puede responder bien a una amina secundaria, como la nortriptilina.

Los antecedentes de buen resultado con un tricíclico determinado son un buen predictor de respuesta. Sin embargo, esta regla puede omitirse por el riesgo de efectos secundarios. Así, si un paciente aumentó 30 kg con amitriptilina, podría ser mejor emplear en esta ocasión su metabolito de amina secundaria, la nortriptilina.

Los pacientes deben ser informados con claridad de que cuando se llega a la dosis óptima, se tardan al menos 1-2 semanas en conseguir un beneficio claro. También se les debe animar a aguantar los efectos secundarios que puedan aparecer de forma inmediata y espe-

rar hasta obtener la respuesta terapéutica, antes de tomar la decisión de que los efectos secundarios «merecen la pena». Se les debe recordar que los tricíclicos no actúan si se toman a demanda, ya que sólo lo hacen si se sigue una pauta regular.

Cuando se elige un tricíclico determinado, se anota la dosis media «óptima» y se suele empezar con un cuarto o un tercio de la misma, realizando incrementos similares cada 3-5 días hasta llegar a la dosis óptima o hasta que aparezcan efectos secundarios limitantes. Este aumento gradual de la dosis se puede acelerar en los pacientes ingresados, que se monitorizan de forma estrecha. Las dosis medias «óptimas» son las siguientes: 150-200 mg de amitriptilina, imipramina, desipramina y doxepina; 50-75 mg de nortriptilina; 20-60 mg de protriptilina, y 150 mg de maprotilina. Como ya se ha comentado en la sección sobre efectos secundarios, cuando se utiliza maprotilina puede resultar prudente aumentar la dosis con intervalos más largos y menores incrementos. La dosis máxima recomendada en este caso es 225 mg.

No suele ser necesario partir la dosis de un tricíclico en varias tomas; en casi todos los casos resulta satisfactoria la administración de una sola dosis antes de acostarse. Una excepción a esta regla se produce cuando la desipramina o protriptilina provocan estimulación, en cuyo caso la dosis se puede dividir o, lo que es más sencillo, administrar una vez al día, pero por las mañanas. Otra excepción sería que la administración nocturna causara efectos secundarios limitantes, mientras que las dosis divididas se toleraran mejor.

Se ha escrito mucho sobre los niveles sanguíneos «terapéuticos» de los tricíclicos. Por desgracia, con la excepción de la nortriptilina, los datos sobre la existencia o no de una curva dosis-respuesta («ventana terapéutica») son contradictorios. De todos los tricíclicos, sólo se ha demostrado ventana terapéutica para la nortriptilina. Los niveles de este fármaco inferiores a 50 ng/ml o superiores a 150 ng/ml se asocian con una mala respuesta, por lo que la dosis se debe ajustar para mantener niveles en sangre de unos 100 ng/ml.

Para el resto de los tricíclicos, sólo es posible realizar una estimación aproximada del nivel sanguíneo mínimo por debajo del cual no se observaría respuesta terapéutica. Si el nivel total de tricíclico es inferior a 100-200 ng/ml, resulta poco probable que se consiga respuesta. En el caso de las aminas terciarias, amitriptilina, imipramina y doxepina, este nivel «total» de tricíclicos equivale al nivel de la amina terciaria y de su metabolito activo desmetilado: nortriptilina, desipramina y desmetildoxepina, respectivamente. Tampoco se ha confirmado un nivel terapéutico máximo o ventana terapéutica para ningún tricíclico distinto de la nortriptilina.

Tras alcanzar la dosis «óptima» media, sólo se deben solicitar niveles séricos de forma habitual en el caso de la nortriptilina. En los demás tricíclicos se puede reclamar si se desea; sin embargo, en situaciones dudosas se puede hacer para asegurarse de que el paciente no es un metabolizador rápido, en cuyo caso el nivel sería inferior a 100 ng/ml. También se pueden pedir niveles cuando se sospeche cardiotoxicidad, aunque en estos casos deberá hacerse de forma simultánea un ECG y compararlo con el basal previo al tratamiento. Es preciso medir los niveles en sangre tras pasar al menos 4-5 semividas y obtener la muestra 8-12 horas después de la última dosis nocturna.

Cuando la aparición de efectos adversos impida llegar a valores medios «óptimos», es posible comprobar los niveles sanguíneos antes de cambiar de fármaco. Determinados pacientes son metabolizadores lentos y pueden tener niveles elevados con dosis bajas. Por ejemplo, algunos consiguen niveles de tricíclicos totales superiores a 150 ng/ml con una dosis de 75 mg de doxepina. Cuando los niveles sanguíneos son bajos pero el paciente presenta importantes efectos secundarios, éstos pueden tratarse directamente para que sea posi-

ble aumentar la dosis. El estreñimiento se trata con psyllium, la visión borrosa con gafas para leer y la boca seca con caramelos de limón sin azúcar. Además, todos los efectos secundarios de tipo colinérgico se pueden tratar, en caso necesario, con betanecol en dosis de unos 10 mg tres veces al día. La sedación diurna se trata dando toda la dosis o la mayor parte de la misma por la noche. El temblor fino se alivia con propranolol. Sin embargo, en los casos en que no se puede incrementar la dosis por efectos secundarios o en que los niveles en sangre son bajos, no tendrá sentido seguir dando el fármaco y se debe cambiar a otro con un perfil de efectos secundarios más favorable.

Tras alcanzar la dosis «óptima» y un nivel sanguíneo adecuado, en el caso de que se mida, se deben esperar al menos 1-2 semanas para valorar si se produce respuesta inicial. Hay que recordar que muchos pacientes tardan 6 semanas en conseguir una respuesta significativa con una dosis determinada y que un número no despreciable de enfermos necesita 3-4 meses para alcanzar la respuesta completa. Se debe informar al enfermo de que, tras una respuesta inicial, cabe esperar algún retroceso hasta llegar a una respuesta sólida.

Cuando sólo se consigue una respuesta parcial a pesar del tratamiento adecuado en cuanto a duración y a niveles sanguíneos, se puede incrementar la dosis del tricíclico de forma gradual (salvo la nortriptilina) hasta que aparezcan efectos secundarios limitantes. En ocasiones se pueden necesitar y tolerar dosis de hasta 500-600 mg de doxepina, imipramina o desipramina. Cuando se utilizan estos tratamientos a «dosis altas», es preciso controlar clínicamente de forma estrecha al paciente y solicitar niveles sanguíneos y ECG. Los niveles de 450 ng/ml o superiores no son siempre una contraindicación para mantener el tratamiento, siempre que el enfermo esté monitorizado y no sea un cardiópata, que el ritmo cardíaco no se ralentice de forma intolerable y que no se produzcan evidencias de «toxicidad conductual», como se ha descrito antes. Cuando se duda sobre el estado cardiológico del paciente, se debe consultar con el cardiólogo.

Se puede utilizar cualquiera de los tricíclicos para tratar los episodios depresivos de la depresión mayor, el trastorno bipolar, el trastorno esquizoafectivo o la distimia. Sin embargo, para otras indicaciones algunos antidepresivos tienen ciertas ventajas, como se comenta en los capítulos correspondientes.

Cuando se interrumpe el tratamiento con tricíclicos, es importante reducir la dosis en 3-4 días para evitar el «rebote colinérgico», que se describe en el capítulo correspondiente.

BIBLIOGRAFÍA

- Bigger JT, Giardina EG, Perel JM, et al. Cardiac antiarrhythmic effect of imipramine hydrochloride. *The New England Journal of Medicine* 1977;296:206-208.
- Boehnert MT, Lovejoy FH. Value of the QRS duration versus the serum drug level in predicting seizures and ventricular arrhythmias after an acute overdose of heterocyclic antidepressants. *The New England Journal of Medicine* 1985;313:474-479.
- Boyce P, Judd F. The place for the tricyclic antidepressants in the treatment of depression. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 1999;33:323-327.
- Garner EM, Kelly MW, Thompson DF. Tricyclic antidepressant withdrawal syndrome. *The Annals of Pharmacotherapy* 1993;27:1068-1072.
- Giardina EGB, Barnard T, Johnson L, et al. The antiarrhythmic effect of nortriptyline in cardiac patients with ventricular premature depolarizations. *Journal of the American College of Cardiology* 1986;7:1363-1369.
- Glauser J. Tricyclic antidepressant poisoning. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2000;67:704-706, 709-713, 717-719.
- Jabbari B, Bryan GE, Marsh EE, et al. Incidence of seizures with heterocyclic and tetracyclic antidepressants. *Archives of Neurology* 1985;42:480-481.
- Max MB, Lynch SA, Muir J, et al. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *The New England Journal of Medicine* 1992;326:1250-1256.
- Meador-Woodruff JH, Akil M, Wisner-Carlson R, et al. Behavioral and cognitive toxicity related to elevated plasma heterocyclic antidepressant levels. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1988;8:28-32.
- Perry JP, Zeilman C, Arndt S. Tricyclic antidepressant concentrations in plasma: an estimate of their sensitivity as a predictor of response. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1994;14:230-240.
- Preskom SH, Jerkovich GS. Central nervous system toxicity of heterocyclic antidepressants: phenomenology, course, risk factors, and role of therapeutic drug monitoring. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1990;10:88-95.
- Schatzberg AF, Cole JO, Blumer DP. Speech blockage: a heterocyclic side effect. *The American Journal of Psychiatry* 1978;135:600-601.

metilclomipramina varía entre 54 y 77 horas. Sin embargo, con dosis superiores a 150 mg, la semivida y las concentraciones en estado de equilibrio tanto de clomipramina como de su metabolito aumentan, incluso varias veces.

EFECTOS SECUNDARIOS

Es frecuente que se produzcan sedación y efectos anticolinérgicos, como la sequedad de boca, la visión borrosa o el estreñimiento. Puede aparecer dificultad miccional o retención urinaria. También se han descrito mareos, náuseas y vómitos, temblor y aumento de la sudoración.

Son habituales la disfunción eréctil, la eyaculación retrasada y la anorgasmia, que causan una grave preocupación, como también lo hace el incremento de peso.

Se han descrito elevaciones transitorias leves de GOT y GPT. En raras ocasiones puede producirse una hepatotoxicidad grave e incluso mortal.

El electrocardiograma muestra cambios en el segmento ST y la onda T; se puede prolongar el intervalo QT y a veces aparecen extrasístoles ventriculares.

Como sucede con todos los antidepresivos, la clomipramina puede ocasionar manía en los pacientes bipolares.

Las convulsiones son más frecuentes con clomipramina que con todos los demás antidepresivos tricíclicos, salvo la maprotilina. La incidencia global con dosis de 250 mg o menores parece del 0,5%, aunque con dosis superiores aumenta hasta superar el 1,5%.

No se conoce la teratogenicidad de clomipramina; se excreta en la leche materna.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

El haloperidol aumenta los niveles de clomipramina. Por analogía con otros tricíclicos, se debe esperar que fluoxetina, paroxetina, sertralina y metilfenidato aumenten también estos niveles. La fluvoxamina incrementa los niveles de clomipramina y la clomipramina eleva los niveles de fluvoxamina. El tabaquismo reduce los niveles de clomipramina y ésta aumenta los niveles de fenobarbital y modafinilo. La combinación de clomipramina con un inhibidor de la monoaminooxidasa puede provocar hiperpirexia, convulsiones e incluso la muerte. Por analogía con otros tricíclicos, cabe esperar que la clomipramina y los bloqueantes alfa-2, como la clonidina, se antagonicen mutuamente.

SOBREDOSIS

Pueden causar estupor, coma, depresión respiratoria, hipotensión, síntomas anticolinérgicos graves, convulsiones, arritmias y fiebre.

El tratamiento es de soporte, con monitorización cardíaca y soporte respiratorio en caso de ser necesario. Está indicado el ingreso en la UCI. Los líquidos, los agentes presores, como la dopamina, y una manita de enfriamiento también pueden ser útiles.

UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA

La clomipramina se comercializa en comprimidos de 25, 50 y 75 mg.

El tratamiento de la depresión o del trastorno obsesivo compulsivo comienza con 25-50 mg y después se va incrementando la dosis a razón de 50 mg a la semana, hasta llegar a los 150 mg. En el trastorno de pánico la dosis inicial es de 25 mg y se incrementa 25 mg cada vez. Durante el ajuste inicial, la dosis diaria total se puede dividir y administrar tres veces al día para reducir el riesgo de náuseas y vómitos. Tras conseguir el ajuste, los pacientes deben ser cambiados a un régimen de administración dos veces al día o a una dosis única nocturna. Si los pacientes no responden transcurrido 1 mes de tratamiento, se deberá incrementar la dosis de forma gradual, sin superar los 250 mg. Como la cinética no es lineal, según se ha comentado antes, los incrementos de dosis por encima de 150 mg se deberían realizar en aumentos de 25 mg y se debe medir el nivel total de clomipramina más desmetilclomipramina; los niveles superiores a 150 ng/ml producen respuesta.

BIBLIOGRAFÍA

- Balant-Gorgia AE, Gex-Fabry M, Balant LP. Clinical pharmacokinetics of clomipramine. *Clinical Pharmacokinetics* 1991;20:447-462.
- Kuss HJ, Jungkunz G. Non-linear pharmacokinetics of clomipramine after infusion and oral administration in patients. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry* 1986;10:739-748.
- McTavish D, Benfield P. Clomipramine: an overview of its pharmacological properties and a review of its therapeutic use in obsessive compulsive disorder and panic disorder. *Drugs* 1990;39:136-153.
- Panerai AE, Monza G, Movilia P, et al. A randomized, within-patient, cross-over, placebo-controlled trial on the efficacy and tolerability of the tricyclic antidepressants clomipramine and nortriptyline in central pain. *Acta Neurologica Scandinavica* 1990;82:34-38.
- Schacter M, Parkes JD. Fluvoxamine and clomipramine in the treatment of cataplexy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1980;43:171-174.

FARMACOCINÉTICA

La amoxapina alcanza su nivel máximo en sangre en 1 hora y media y se liga en un 90% a las proteínas. Este fármaco se metaboliza casi por completo en el hígado con una semivida de unas 8 horas; sus dos metabolitos con actividad antipsicótica, la 8-hidroxiamoxapina y la 7-hidroxiamoxapina, tienen semividas de 30 y 8 horas, respectivamente.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Los efectos secundarios más frecuentes de este fármaco son la sedación y los efectos anticolinérgicos, como sequedad de boca, estreñimiento y visión borrosa. También pueden aparecer mareos posturales.

La amoxapina reduce el umbral convulsivante y puede causar convulsiones a dosis altas.

Los efectos secundarios observados con los antipsicóticos también se producen con la amoxapina y consisten en parkinsonismo, síndrome maligno por neurolepticos, discinesia tardía e hiperprolactinemia.

Aunque en comparación con los tricíclicos, como la imipramina y la amitriptilina, la amoxapina es un fármaco relativamente no cardiotoxicógeno, se han descrito casos de flúter auricular.

No se sabe si la amoxapina es teratogénica; se excreta en la leche materna.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La amoxapina puede potenciar los efectos secundarios sedantes y anticolinérgicos de otros fármacos y, al igual que otros tricíclicos, la combinación de IMAO y amoxapina puede causar una crisis hipertensiva.

SOBREDOSIS

La sobredosis de amoxapina provoca una alta mortalidad, superior a la de otros tricíclicos, posiblemente por la mayor incidencia de crisis de gran mal; también puede ser origen de insuficiencia renal. La cardiotoxicidad no es una característica de la sobredosis y, a diferencia de lo que sucede con otros tricíclicos, la anchura del comple-

jo QRS no es una guía fiable sobre la gravedad de la sobredosis de este fármaco.

Los pacientes deben ser ingresados en la UCI. Se debe realizar el tratamiento descrito en el capítulo sobre los tricíclicos, con especial atención a la función renal.

UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA

La amoxapina se comercializa en comprimidos de 25, 50, 100 y 150 mg.

En adultos sanos, el tratamiento comienza con dosis de 100-150 mg diarios y se aumentan 50 mg cada pocos días hasta que se produzcan efectos secundarios o limitantes o se llegue a la dosis de 300 mg. Si no se obtiene respuesta con 300 mg en varias semanas y el paciente no presenta riesgo de sufrir convulsiones, se puede aumentar la dosis de forma gradual hasta un máximo de 600 mg.

Con dosis totales inferiores a 300 mg, es posible administrar una dosis única en el momento de acostarse o dividirla en varias, pero cuando se supera este valor, se deben dividir y la dosis más grande no ha de superar los 300 mg.

BIBLIOGRAFÍA

- Anton RF, Burch EA. Amoxapine versus amitriptyline combined with perphenazine in the treatment of psychotic depression. *The American Journal of Psychiatry* 1990;147:1203-1208.
- Calvo B, Garcia MJ, Pedraz JL, et al. Pharmacokinetics of amoxapine and its active metabolites. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy, and Toxicology* 1985;23:180-185.
- Giannini AJ, Price WA. Amoxapine-induced seizures: case reports. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1984;45:385-389.
- Jennings AE, Levy AS, Harrington JT. Amoxapine-associated acute renal failure. *Archives of Internal Medicine* 1983;143:1525-1527.
- Litovitz TL, Troutman WG. Amoxapine overdose: seizures and fatalities. *Journal of the American Medical Association* 1983;250:1069-1071.
- Taylor NE, Schwartz HI. Neuroleptic malignant syndrome following amoxapine overdose. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1988;176:249-251.
- Thornton JE, Stahl SM. Case report of tardive dyskinesia and parkinsonism associated with amoxapine therapy. *The American Journal of Psychiatry* 1984;141:704-705.

episodios depresivos) se ha demostrado la eficacia de todos los ISRS, no siempre sucede así, y en algunas situaciones sólo se pueden aplicar uno o unos pocos ISRS según los resultados de estudios doble ciego. Por tanto, aunque es posible que muchos de los ISRS tengan la misma eficacia, el lector será dirigido a los capítulos correspondientes en cada indicación para que pueda saber cuál es el ISRS más adecuado para cada indicación específica.

FARMACOCINÉTICA

Los cinco ISRS se absorben bien tras su administración oral y sus niveles máximos se alcanzan en 1-8 horas. La fluoxetina, la paroxetina y la sertralina se unen en un 95% a las proteínas, mientras que el citalopram y el escitalopram lo hacen en un 50%. Todos sufren un extenso metabolismo hepático y sólo la fluoxetina tiene un metabolito con actividad importante. La fluoxetina, que es secuestrada en el pulmón, tiene una semivida de 2-3 días y su metabolito activo, la norfluoxetina, posee una semivida mucho más larga, de 7-10 días. La semivida de los demás ISRS oscila entre 1 y 1½ días.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Todos los ISRS producen náuseas, vómitos, diarrea y anorexia. Se pueden producir pérdidas de peso, pero sólo en pacientes con sobrepeso antes de iniciar el tratamiento. Sin embargo, existen excepciones a esta regla, sobre todo entre los ancianos, que pueden perder kilos aunque su peso antes del tratamiento fuera normal. Algunos pocos pacientes pueden aumentar de peso. Se producen disfunciones sexuales en casi la mitad de los pacientes, que pueden consistir en reducción de la libido, disfunción eréctil, eyaculación retrasada o anorgasmia; la paroxetina parece ser el ISRS que más produce estos efectos. Pueden aparecer ansiedad, insomnio y temblor. Por el contrario, algunos pacientes sufren sedación o la necesidad imperiosa de echar una cabezada, necesidad que coincide con el nivel máximo en sangre del fármaco. Una minoría de pacientes sufren acatisia, que en ocasiones es grave y se puede asociar con incremento de la agitación existente o con ideas suicidas. Estos síntomas se alivian fácilmente con propranolol, según se describe en el capítulo correspondiente. Pueden producirse casos de distonía o parkinsonismo, por lo general leves; en los pacientes con una enfermedad de Parkinson de base, los ISRS pueden agravar el parkinsonismo. Puede haber una ligera disminución de la frecuencia cardíaca y en casos raros una bradiarritmia. En los pacientes bipolares se puede precipitar una manía. En una pequeña minoría de los pacientes pueden aumentar las enzimas hepáticas y, aunque este incremento es en general benigno y transitorio, se han descrito casos de hepatotoxicidad mortales. Los ISRS también aumentan el riesgo de hemorragia digestiva, sobre todo cuando se utilizan AINE o ácido acetilsalicílico. En ocasiones se observa un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) con hiponatremia. Es raro que se precipite una vasculitis sistémica por los ISRS.

Todos se excretan en la leche materna.

Ninguno se ha asociado con malformaciones graves en lactantes, aunque puede aumentar el riesgo de aborto con fluoxetina.

La fluoxetina se ha asociado en pocos casos con vasculitis sistémica, que puede resultar mortal.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Aunque todos los ISRS analizados inhiben la citocromo P450 2D6 (CYP2D6), su potencia en este sentido varía mucho; así, la fluoxetina y la paroxetina son las más potentes, la sertralina sólo ejerce un efecto leve y el efecto del citalopram y el escitalopram es inapreciable. Entre los numerosos fármacos metabolizados por CYP2D6 cuyos niveles séricos pueden aumentarse si ésta se inhibe, los más im-

portantes son los antidepresivos tricíclicos, cuyos niveles alcanzan rango tóxico cuando se toma paroxetina o fluoxetina.

Los ISRS, sobre todo la paroxetina y la fluoxetina, pueden incrementar los niveles de warfarina, con el consiguiente riesgo de hemorragia; también pueden incrementar la difenilhidantoína y el metoprolol.

El uso simultáneo de ISRS y un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) está contraindicado porque puede producir un «síndrome serotoninérgico» con confusión, mioclonías, agitación, hipertermia, signos de vía larga e incluso la muerte. Si el paciente estaba recibiendo un IMAO, se deberán dejar pasar 2 semanas desde su suspensión antes de empezar la administración del ISRS para que se pueda regenerar la monoaminoxidasa. Si el paciente estaba tomando ISRS, se deben dejar pasar al menos 2 semanas desde la suspensión de paroxetina o sertralina antes de empezar el IMAO. En el caso de la fluoxetina, su semivida más prolongada y la existencia de un metabolito activo de larga semivida obligan a dejar pasar 7 semanas antes de empezar el IMAO.

En algunos casos, la adición de ciproheptadina a un ISRS en pacientes deprimidos puede determinar una recidiva de los síntomas depresivos.

SOBREDOSIS

Todos los ISRS son bastante seguros en caso de sobredosis. Sólo producen náuseas, vómitos y agitación; las convulsiones son raras.

Se puede realizar lavado gástrico y administrar carbón activado y, en caso de convulsiones, se administra lorazepam.

UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA

La fluoxetina se comercializa en comprimidos de 10 mg y cápsulas de 10 y 20 mg; también hay una cápsula de 90 mg, pensada para una administración semanal; la paroxetina se comercializa en comprimidos de 10, 20, 30 y 40 mg y en compuestos de liberación «controlada» de 12,5, 25 y 37,5 mg; la sertralina se vende en comprimidos de 25, 50 y 100 mg; el citalopram en comprimidos de 10, 20 y 40 mg, y el escitalopram en comprimidos de 10 y 20 mg. Todos estos ISRS, salvo el escitalopram, se presentan también en forma líquida.

Estos cinco ISRS se pueden administrar en una sola dosis diaria, por la noche al acostarse o por la mañana, en función de la conveniencia del enfermo y de que se produzca sedación o insomnio como efecto secundario.

La dosis para un episodio depresivo será 20-80 mg de fluoxetina, 10-50 mg de paroxetina, 50-200 mg de sertralina, 10-40 mg de citalopram y 5-20 mg de escitalopram. Las dosis para otras indicaciones se recogen en los capítulos correspondientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Beasley CM, Masica DM, Heiligenstein JH, et al. Possible monoamine oxidase inhibitor-serotonin uptake inhibitor interaction. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1993;13:312-320.
- DeVane CL. Pharmacokinetics of the selective serotonin reuptake inhibitors. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1992;53(suppl):13-20.
- Feder R. Reversal of antidepressant activity of fluoxetine by cyproheptadine in three patients. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1991;52:163-164.
- Feighner JP, Boyer WF, Tyler DL, et al. Adverse consequences of fluoxetine-MAOI combination therapy. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1990;51:222-225.
- Jimenez-Jimenez FJ, Tejeiro J, Martinez-Junquera G, et al. Parkinsonism exacerbated by paroxetine. *Neurology* 1994;44:2406.
- Lane RM. Pharmacokinetic drug interaction potential of selective serotonin reuptake inhibitors. *International Clinical Psychopharmacology* 1996;11(Suppl 5):31-61.

- Leo RJ. Movement disorders associated with the serotonin selective reuptake inhibitors. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1996;57:449-454.
- Montejo-Gonzalez AL, Llorca G, et al. SSRI-induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. *Journal of Sex & Marital Therapy* 1997;23:176-194.
- Rothschild AJ, Locke CA. Reexposure to fluoxetine after serious suicide attempts by three patients: the role of akathisia. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1991;52:491-493.
- van Harten J. Clinical pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clinical Pharmacokinetics* 1993;24:203-220.

- Liu BA, Mittmann N, Knowles SR, et al. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: a review of spontaneous reports. *Canadian Medical Association Journal* 1996;155:519-527.
- Lu ML, Lane HY, Chen KP, et al. Fluvoxamine reduces the clozapine dosage needed in refractory schizophrenic patients. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2000;61:594-599.
- Mamiya K, Kojima K, Yukawa E, et al. Phenytoin intoxication induced by fluvoxamine. *Therapeutic Drug Monitoring* 2001;23:75-77.
- Perucca E, Gatti G, Spina E. Clinical pharmacokinetics of fluvoxamine. *Drugs* 1994;27:175-190.
- Reeves RR, Mark JE, Beddingfield JJ. Neurotoxic syndrome associated with risperidone and fluvoxamine. *The Annals of Pharmacotherapy* 2002;36:440-443.
- van Harten J. Overview of the pharmacokinetics of fluvoxamine. *Clinical Pharmacokinetics* 1995;29(Suppl 1):1-9.

dasa; por el contrario, si un paciente que toma venlafaxina se pasa a un IMAO, se deberán dejar pasar 7 días para que se «elimine» la venlafaxina.

BIBLIOGRAFÍA

- Harvey AT, Rudolph RL, Preskorn SH. Evidence of the dual mechanism of action of venlafaxine. *Archives of General Psychiatry* 2000;57:503-509.
- Lessard E, Yessine MA, Hamelin BA, et al. Diphenhydramine alters the disposition of venlafaxine through inhibition of CYP2D6 activity in humans. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2001;21:175-184.
- Loprinzi CL, Pisansky TM, Fonseca R, et al. Pilot evaluation of venlafaxine hydrochloride for the therapy of hot flushes in cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology* 1998;16:2377-2381.
- Morton WA, Sonne SC, Verga MA. Venlafaxine: a structurally unique and novel antidepressant. *The Annals of Pharmacotherapy* 1995;29:387-395.
- Pan JJ, Shen WW. Serotonin syndrome induced by low-dose venlafaxine. *The Annals of Pharmacotherapy* 2003;37:209-211.
- Reeves RR, Mack JE, Beddingfield JJ. Shock-like sensations during venlafaxine withdrawal. *Pharmacotherapy* 2003;23:678-681.
- Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, et al. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2003;60:1284-1289.
- Thase ME. Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data from 3744 depressed patients. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1998;59:502-508.
- Whyte IM, Dawson AH, Buckley NA. Relative toxicity of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors in overdose compared to tricyclic antidepressants. *Quarterly Journal of Medicine* 2003;96:369-374.

279 Mirtazapina

La mirtazapina es un antidepresivo único a nivel estructural, que por su antagonismo con los auto y heterorreceptores alfa-2 presinápticos y los receptores postsinápticos 5-HT₂ y 5-HT₃ ejerce un prominente efecto sobre la transmisión serotoninérgica y noradrenérgica. La mirtazapina es un potente antagonista de los receptores H₁, lo que puede justificar la sedación y el aumento de peso observados durante su uso. También se produce antagonismo a nivel de los receptores alfa 1 postsinápticos periféricos, lo que explica su efecto secundario de mareo. Puede tener cierto efecto anticolinérgico, pero suele ser leve.

La mirtazapina está indicada en el tratamiento de la depresión mayor.

FARMACOCINÉTICA

La biodisponibilidad es de un 50% y alcanza niveles máximos en unas 2 horas. Se une en un 85% a proteínas y su semivida oscila entre 20 y 40 horas. Se metaboliza por las enzimas 2D6, 1A2 y 3A4 de la citocromo P450 y uno de sus metabolitos, aunque es activo, sólo tiene un 10-20% de la potencia del compuesto de origen.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Los principales efectos secundarios son sedación, mareo, aumento del apetito e incremento de peso. Pueden observarse sequedad de boca y estreñimiento, pero suelen ser mínimos; es posible que se incrementen los niveles de triglicéridos y colesterol.

Los niveles de transaminasas pueden aumentar en un pequeño porcentaje de los enfermos, pero se normalizan independientemente de que se interrumpa el fármaco.

Cuando se administra a pacientes con enfermedad de Parkinson, este fármaco puede precipitar un trastorno del comportamiento del sueño REM.

No se sabe si la mirtazapina es teratogénica, ni tampoco si se excreta en la leche materna o no.

En cuanto a sus efectos secundarios, una de las principales ventajas de la mirtazapina es la baja incidencia de disfunción sexual.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Tanto la difenilhidantoína como la carbamazepina reducen los niveles de mirtazapina al inducir las enzimas.

La fluvoxamina puede incrementar en varias veces los niveles de mirtazapina.

La cimetidina aumenta los niveles sanguíneos de este fármaco, al elevar su biodisponibilidad sin modificar su semivida.

La utilización simultánea de mirtazapina e IMAO puede producir síndrome serotoninérgico.

La clonidina ejerce su efecto terapéutico mediante la estimulación de los autorreceptores alfa-2 presinápticos y, como cabía espe-

rar, la adición de mirtazapina puede impedir el efecto antihipertensivo de este fármaco.

La adición de mirtazapina a levodopa causó psicosis en un caso.

La mirtazapina no inhibe las enzimas de la citocromo P450 y tiene poco efecto sobre el metabolismo de otros fármacos.

SOBREDOSIS

La mirtazapina se considera segura en general cuando se ingiere una sobredosis y suele ser suficiente con el lavado gástrico y el tratamiento de soporte.

UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA

La mirtazapina se comercializa en comprimidos de 15, 30 y 45 mg, y en comprimidos para disolverse en la boca de la misma potencia.

Se administra en una única dosis diaria a la hora de acostarse, y en adultos sanos se suele empezar con una dosis de 15 mg, que se aumenta con incrementos de 15 mg cada 1-2 semanas hasta que aparecen efectos secundarios limitantes o se alcanza una dosis máxima de 60 mg; la mayor parte de los pacientes responden a una dosis de entre 15 y 45 mg. En pacientes hospitalizados se puede ajustar la dosis con mayor rapidez.

La dosis se debe reducir en ancianos y en pacientes con hepatopatía o insuficiencia renal importantes.

BIBLIOGRAFÍA

- Abo-Zena RA, Bobek MB, Dweik RA. Hypertensive urgency induced by an interaction of mirtazapine and clonidine. *Pharmacotherapy* 2000; 20:476-478.
- Anttila AK, Rasanen L, Leinonen EV. Fluvoxamine augmentation increases serum mirtazapine concentrations three- to four-fold. *The Annals of Pharmacotherapy* 2001;35:1221-1223.
- Bremner JD, Wingard P, Walshe TA. Safety of mirtazapine in overdose. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1998;59:233-235.
- Normann C, Hesslinger B, Frauenknecht S, et al. Psychosis during chronic levodopa therapy triggered by the new antidepressive drug mirtazapine. *Pharmacopsychiatry* 1997;30:263-265.
- Onofrj M, Luciano AL, Thomas A, et al. Mirtazapine induces REM sleep behavior disorder (RBD) in parkinsonism. *Neurology* 2003;60: 113-115.
- Sitsen JM, Maris FA, Timmer CJ. Concomitant use of mirtazapine and cimetidine: a drug-drug interaction study in healthy male subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2000;56:389-394.
- Spaans E, van den Heuvel MW, Schnabel PG, et al. Concomitant use of mirtazapine and phenytoin: a drug-drug interaction study in healthy male subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2002;58: 423-429.
- Timmer CJ, Sitsen JM, Delbressine LP. Clinical pharmacokinetics of mirtazapine. *Clinical Pharmacokinetics* 2000;38:461-474.

La nefazodona es similar a nivel estructural a la trazodona y parece ejercer su efecto antidepresivo mediante el bloqueo de la recaptación de serotonina y noradrenalina en las neuronas presinápticas y mediante el bloqueo de la serotonina a nivel postsináptico (receptores 5HT₂). Aunque la nefazodona también bloquea los receptores alfa 1, no tiene actividad significativa sobre los receptores de tipo alfa 2, de acetilcolina, beta-adrenérgicos y dopaminérgicos.

La nefazodona está indicada en el tratamiento de los episodios depresivos de la depresión mayor; es importante recordar que, a diferencia de otros antidepresivos, la nefazodona no retrasa en los pacientes deprimidos la aparición del sueño REM ni lo suprime; en las personas sanas, este fármaco apenas afecta al patrón del sueño. La nefazodona casi no se utiliza por su hepatotoxicidad, que se describe luego.

FARMACOCINÉTICA

La nefazodona sufre un importante metabolismo del primer paso y su biodisponibilidad sólo es del 20%. Los niveles máximos en sangre se obtienen en 1-2 horas y un 99% se liga a proteínas. La nefazodona se metaboliza mucho a nivel hepático y su semivida oscila entre 2 y 4 horas. Se han identificado tres de los numerosos metabolitos de nefazodona: hidroxinefazodona, un metabolito triazol-diona y meta-clorofenilpiperacina (mCPP). La hidroxinefazodona se parece mucho a nivel farmacológico al compuesto de origen y su semivida es de 1½-4 horas. El metabolito triazol-diona está peor caracterizado a nivel farmacológico, pero parece que bloquea los receptores 5HT₂ y tiene una semivida de 18 horas. mCPP es un agonista-antagonista mixto de los receptores 5HT₂ con una semivida de 4-8 horas.

El alimento retrasa el máximo de nefazodona y reduce la biodisponibilidad en un 20%.

Tanto la nefazodona como la hidroxinefazodona muestran una cinética no lineal con dosis múltiples, lo que se debe posiblemente a la saturación del efecto de primer paso. Cuando se administran múltiples dosis, aumenta tanto la semivida como los niveles sanguíneos máximos. En la práctica los niveles del equilibrio no se alcanzan en 3-5 días.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Se pueden producir náuseas, sedación, sequedad de boca, visión borrosa, mareo postural, estreñimiento, confusión, escotomas visuales, «estelas» visuales, insomnio, agitación y temblor y se ha publicado un caso de priapismo clitoridiano.

Puede producirse una bradicardia sinusal e hipotensión ortostática.

El efecto secundario más grave de la nefazodona es la hepatotoxicidad, que parece idiosincrática y, aunque poco frecuente, ha resultado mortal. La mayor parte de los casos se producen durante el primer medio año de tratamiento.

La nefazodona se excreta en la leche materna y se ignora si es teratogénica para el ser humano.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La nefazodona inhibe a la citocromo P450 3A4 e incrementa los niveles sanguíneos de todas las benzodiazepinas, salvo lorazepam, temazepam y oxazepam, todas las cuales sufren una glucuronidación directa.

La nefazodona aumenta los niveles de digoxina, carbamazepina y haloperidol.

Se ha descrito síndrome serotoninérgico secundario a una combinación de nefazodona y paroxetina.

SOBREDOSIS

La sobredosis de nefazodona suele ser benigna; algunos pacientes no sufren síntomas, mientras que otros sólo presentan náuseas, vómitos o sedación.

El tratamiento es de soporte y se puede hacer un lavado gástrico.

UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA

La nefazodona se comercializa en comprimidos de 50, 100, 150, 200 y 250 mg.

El tratamiento se suele empezar con 200 mg/día y después se va aumentando la dosis 100-200 mg cada vez cada 7 días hasta un máximo de 600 mg/día. La mayoría de los enfermos responden con dosis de entre 300 y 600 mg diarios. En los pacientes ancianos, debilitados o con insuficiencia hepática la dosis inicial y cualquier incremento posterior de la misma deben ser menores, y los intervalos entre dosis han de ser más largos. En todos los casos la dosis diaria total se debe administrar en una pauta dividida dos veces al día.

Las pruebas de función hepática se deben pedir antes de iniciar el tratamiento y se realizarán de forma periódica durante los 6 primeros meses. Se deben controlar en todos los casos síntomas sugestivos de una posible hepatopatía.

BIBLIOGRAFÍA

- Benson BE, Mathiason M, Dahl B, et al. Toxicities and outcomes associated with nefazodone poisoning: an analysis of 1,338 exposures. *The American Journal of Emergency Medicine* 2000;18:587-592.
- Brodie-Meijer CC, Diemont WL, Buijs PJ. Nefazodone-induced clitoral priapism. *International Clinical Psychopharmacology* 1999;14: 257-258.
- Dockens RC, Greene DS, Barbhuiya RH. Assessment of pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions between nefazodone and digoxin in healthy volunteers. *Journal of Clinical Pharmacology* 1996; 36:160-167.
- Greene DS, Barbhuiya RH. Clinical pharmacokinetics of nefazodone. *Clinical Pharmacokinetics* 1997;33:260-275.
- John L, Perreault MM, Tao T, et al. Serotonin syndrome associated with nefazodone and paroxetine. *Annals of Emergency Medicine* 1997;29: 287-289.
- Kaul S, Shukla UA, Barbhuiya RH. Nonlinear pharmacokinetics of nefazodone after escalating single and multiple oral doses. *Journal of Clinical Pharmacology* 1995;35:830-839.
- Kroboth PD, Folan MM, Lush RM, et al. Coadministration of nefazodone and benzodiazepines: I. Pharmacodynamic assessment. *Journal of Clinical Pharmacology* 1995;15:306-319.
- Rush AJ, Armitage R, Gillin JC, et al. Comparative effects of nefazodone and fluoxetine on sleep in outpatients with major depressive disorder. *Biological Psychiatry* 1998;44:3-14.
- Stewart DE. Hepatic adverse reactions associated with nefazodone. *Canadian Journal of Psychiatry* 2002;47:375-377.
- Vogal G, Cohen J, Mullis D, et al. Nefazodone and REM sleep: how do antidepressant drugs decrease REM sleep? *Sleep* 1998;21:70-77.

El mecanismo de acción de la trazodona no está claro, pero posiblemente implica bloqueo de la recaptación de serotonina por los receptores presinápticos y antagonismo sobre los receptores postsinápticos para la misma. No bloquea la recaptación de noradrenalina.

La trazodona no bloquea los receptores colinérgicos postsinápticos, pero sí los receptores alfa-1 postsinápticos, acción que puede ser el origen de alguno de sus efectos secundarios.

Este fármaco es eficaz en los episodios depresivos de la depresión mayor, en el trastorno por ansiedad generalizada, en la bulimia y en la agitación o agresividad de la demencia. También es un hipnótico eficaz, que aumenta el sueño de ondas lentas sin suprimir el sueño REM ni prolongar su latencia.

FARMACOCINÉTICA

La trazodona se absorbe bien por vía oral y presenta una biodisponibilidad del 80%. Tomada en ayunas, tarda 1 hora en llegar al máximo de concentración, pero en presencia de alimento la absorción se retrasa y este máximo se alcanza en unas 2 horas; sin embargo, la cantidad total absorbida es algo mayor. La unión a proteínas supera el 90%. Se metaboliza casi por completo en el hígado con una semivida de 6 horas. Tiene un metabolito activo, m-clorofenilpiperacina, que se comporta como agonista-antagonista mixto de los receptores de serotonina postsinápticos y, como ya se ha comentado, puede agravar los síntomas de los pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo.

EFFECTOS SECUNDARIOS

La sedación y el mareo postural son dos efectos frecuentes, que pueden ser tan graves como para impedir la administración de dosis completas. Otros efectos secundarios habituales son náuseas, cefalea, sequedad de boca y visión borrosa. Algunos pacientes refieren dificultades para concentrarse e irritabilidad.

Aunque el efecto de la trazodona sobre la conducción cardíaca no es relevante, en ocasiones puede causar extrasístoles ventriculares. También se han descrito casos de bradicardia sinusal.

En los varones ha habido casos de priapismo y se ha publicado un caso de priapismo clitoridiano; en las mujeres aumenta la libido.

Otros efectos secundarios poco frecuentes son la palinopsia, el parkinsonismo y el daño hepático.

No está clara la teratogenicidad de este compuesto; se excreta en la leche materna.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Puede reducir los efectos antihipertensivos de la metildopa y la clonidina e incrementar los niveles de digoxina y difenilhidantoína. Hay trabajos que sugieren que aumenta también los de la warfarina.

El ritonavir puede incrementar los niveles de trazodona y la carbamazepina puede reducirlos.

Se ha descrito síndrome serotoninérgico cuando se combina trazodona con bupiriona, paroxetina o un IMAO.

SOBREDOSIS

Puede causar vómitos, coma, depresión respiratoria, convulsiones, priapismo, bloqueo AV completo y taquicardia ventricular.

UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA

Se comercializa en comprimidos de 50, 100 y 150 mg.

Actualmente la indicación más frecuente de la trazodona es el insomnio, y en este caso se utilizan con eficacia dosis de 50 a 100 mg al acostarse. Si se emplea para la depresión, en adultos sanos se utilizan dosis iniciales de 100-150 mg diarios, que se incrementan a razón de 50-100 mg cada 3-4 días hasta llegar a una dosis de 400-600 mg, o hasta que aparezcan efectos secundarios inaceptables. Se puede incrementar la dosis con mayor rapidez en el caso de los pacientes hospitalizados. Las dosis muy inferiores a 400 mg no suelen causar efecto y, cuando se consigue sedación con estas cantidades tan bajas, sería mejor recurrir a otro antidepresivo. Aunque su corta semivida haría recomendable el uso de dosis divididas a lo largo del día, la mayoría de los pacientes responden bien a la administración de una dosis única al acostarse. No se ha establecido el intervalo terapéutico de los niveles sanguíneos de este fármaco.

Los varones deben ser advertidos de que una erección prolongada puede ser preludio de la aparición de un priapismo y que deben consultar al médico de forma inmediata si esto les sucede.

BIBLIOGRAFÍA

- Dorn JM. A case of phenytoin toxicity possibly precipitated by trazodone. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1986;47:89-90.
- Fernandes NF, Martin RR, Schenker S. Trazodone-induced hepatotoxicity: a case report with comments on drug-induced hepatotoxicity. *The American Journal of Gastroenterology* 2000;95:532-535.
- Fukunishi I, Kitaoka T, Shirai T, et al. A hemodialysis patient with trazodone-induced parkinsonism. *Nephron* 2002;90:222-223.
- Gartrell N. Increased libido in women receiving trazodone. *The American Journal of Psychiatry* 1986;143:781-782.
- Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, et al. Short-term exposure to low-dose ritonavir impairs clearance and enhances adverse effects of trazodone. *Journal of Clinical Pharmacology* 2003;43:414-422.
- Hughes MS, Lessell S. Trazodone-induced palinopsia. *Archives of Ophthalmology* 1990;108:399-400.
- Nierenberg AA, Adler LA, Peselow E, et al. Trazodone for antidepressant-associated insomnia. *The American Journal of Psychiatry* 1994;151:1069-1072.
- Otani K, Ishida M, Kaneko S, et al. Effects of carbamazepine on plasma concentrations of trazodone and its active metabolite, m-chlorophenylpiperazine. *Therapeutic Drug Monitoring* 1996;18:164-167.
- Pescatori ES, Engelman JC, Davis G, et al. Priapism of the clitoris: a case report following trazodone use. *The Journal of Urology* 1993;149:1557-1559.
- Small NL, Giomanna KA. Interaction between warfarin and trazodone. *The Annals of Pharmacotherapy* 2000;34:734-736.
- Sultzer DL, Gray KE, Gunay I, et al. Does behavioral improvement with haloperidol or trazodone treatment depend on psychosis or mood symptoms in patients with dementia? *Journal of the American Geriatrics Society* 2001;49:1294-1300.
- Warner MD, Peabody CA, Whiteford HA, et al. Trazodone and priapism. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1987;48:244-245.
- Yamadera H, Nakamura S, Suzuki H, et al. Effects of trazodone hydrochloride and imipramine on polysomnography in healthy subjects. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 1998;52:439-443.

No se conoce con claridad el mecanismo de acción del bupropión. En un principio se pensó que tenía un efecto relativamente selectivo sobre la transmisión de la dopamina con escaso efecto sobre otros neurotransmisores. Sin embargo, en estudios recientes se sugiere que uno de sus metabolitos, el hidroxibupropión, influye sobre la transmisión noradrenérgica. Se produce un efecto mínimo sobre el metabolismo de la serotonina, la acetilcolina o la histamina. El bupropión está indicado en la depresión, sobre todo la asociada con retraso psicomotor e hipersomnia. También resulta eficaz en el trastorno por deficiencia de atención con hiperactividad y en el tratamiento de la dependencia nicotínica. A diferencia de la mayoría de los antidepresivos, no resulta eficaz en el trastorno del pánico. Es importante destacar que, según se acaba de demostrar, esta sustancia también sirve para el tratamiento de las polineuropatías dolorosas.

FARMACOCINÉTICA

Los niveles sanguíneos máximos se alcanzan a las 2 horas en los compuestos de liberación inmediata, a las 3 horas en los de liberación mantenida y a las 5 horas en los de liberación ampliada. Se une a proteínas en más del 80%. Este fármaco se metaboliza casi por completo en el hígado y menos del 1% se excreta en la orina sin modificaciones; su semivida oscila entre 6 y 24 horas, con una media de 12 horas. Tiene tres metabolitos activos, el hidroxibupropión, el treohidrobupropión y el eritrohidrobupropión, todos los cuales tienen una semivida más larga que el compuesto de origen y alcanzan niveles sanguíneos en equilibrio que pueden ser hasta 10 veces mayores que los del bupropión mismo. Existen grandes variaciones entre las personas en los niveles sanguíneos de bupropión y de sus metabolitos activos, y se observan diferencias de entre 2 y 5 veces con la misma dosis. Es interesante el hecho de que los niveles elevados de metabolitos activos se han asociado con un efecto terapéutico negativo.

EFFECTOS SECUNDARIOS

La ansiedad, la agitación y el insomnio producen problemas al enfermo y son frecuentes. También se han descrito náuseas, vómitos, sequedad de boca, estreñimiento y mareos. La presión arterial en supino puede aumentar ligeramente y en algunos enfermos se produce una disminución ortostática de la misma, aunque en general sin importancia clínica. No parece afectar a la función ventricular izquierda ni a la conducción cardíaca y no se originan arritmias. Se han descrito incrementos y pérdidas de peso, aunque la mayor parte de las veces el peso no se modifica con este tratamiento. La disfunción sexual es menos frecuente que con otros antidepresivos, salvo la nefazodona o la mirtazapina, que tampoco afectan la función sexual. En los pacientes con trastorno bipolar, el bupropión puede causar manía, aunque con menos frecuencia que otros antidepresivos.

Este fármaco puede ocasionar convulsiones. La incidencia de esta complicación es de 0,4% con los compuestos de liberación inmediata y 0,1% para los de liberación mantenida. Sin embargo, el riesgo aumenta al administrar dosis superiores a 450 mg/día y cuando la dosis se incrementa con rapidez. Otros factores que pueden intervenir en la aparición de convulsiones son los antecedentes de episodios bulímicos, tanto bulimia como anorexia nerviosa; los antecedentes

de convulsiones; los antecedentes de traumatismo craneal; cualquier lesión potencialmente epileptógena, y la abstinencia del alcohol o de los hipnóticos-sedantes. Aunque la mayor parte de las convulsiones se producen a los pocos días o a la semana de empezar el tratamiento o incrementar la dosis, esto no siempre es así y pueden transcurrir semanas antes de que aparezcan.

La psicosis, el delirium y la distonía son otros efectos secundarios menos frecuentes.

No se conoce su potencial teratogénico; se excreta en la leche materna.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

El bupropión inhibe CYP P450 2D6 y puede incrementar los niveles de tricíclicos en sangre.

En un artículo se ha descrito que redujo los niveles de ciclosporina.

La carbamazepina reduce claramente los niveles de bupropión, treohidrobupropión y eritrohidrobupropión y aumenta los niveles de hidroxibupropión.

La combinación de esta sustancia con otros dopaminérgicos, como levodopa, amantadina, bromocriptina, pergolida y metilfenidato se debe realizar con mucho cuidado porque puede provocar discinesias y confusión.

SOBREDOSIS

La sobredosis puede ocasionar taquicardia, hipertensión, náuseas, vómitos y convulsiones hasta en un tercio de los pacientes; también se han descrito casos de agitación, estupor o coma.

El tratamiento es de soporte. Se puede realizar un lavado gástrico si el paciente acude pronto y se debe administrar carbón activado; si el paciente tiene convulsiones, se le puede administrar lorazepam.

UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA

El bupropión se comercializa en comprimidos de liberación inmediata con 75 y 100 mg, en comprimidos de liberación mantenida de 100, 150 o 200 mg y en comprimidos de liberación ampliada con 150 o 300 mg.

En el caso de la depresión se puede iniciar el tratamiento con 100 mg dos veces diarias en comprimidos de liberación inmediata, que se pueden incrementar a 100 mg tres veces al día pasados 4 días como mínimo. Si no se observa respuesta en 1 mes, se debe aumentar la dosis a 150 mg tres veces al día. Cuando se utilizan compuestos de liberación mantenida, se debe empezar con una sola dosis de 150 mg por la mañana y aumentarla pasados 4 días o más a 150 mg dos veces al día; si no hay respuesta en 1 mes, se debe aumentar la dosis a 200 mg dos veces al día. En general, la última dosis se debe administrar a última hora de la tarde o primera de la noche para reducir el riesgo de insomnio. Cuando se utilizan compuestos de liberación ampliada se empieza con 150 mg por la mañana, y transcurridos 4 días o más se aumenta la dosis a 350 mg por la mañana; si en 1 mes no se observa respuesta, se puede incrementar la dosis a 450 mg por la mañana.

No se recomiendan dosis de bupropión superiores a 450 mg por el riesgo de convulsiones; por otra parte, los pacientes con antece-

dentes de episodios de bulimia no deben recibir este compuesto. Se debe disminuir la dosis también en ancianos y hepatópatas.

BIBLIOGRAFÍA

- Balit CR, Lynch CN, Isbister GK. Bupropion poisoning: a case series. *The Medical Journal of Australia* 2003;178:61-63.
- Dager SR, Heritch AJ. A case of bupropion-associated delirium. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1990;51:307-308.
- Detweiller MB, Harpold GJ. Bupropion-induced acute dystonia. *The Annals of Pharmacotherapy* 2002;36:251-254.
- Golden RN, James SP, Sherer MA, et al. Psychoses associated with bupropion treatment. *The American Journal of Psychiatry* 1985;142:1459-1462.
- Horne RL, Ferguson JM, Pope HG, et al. Treatment of bulimia with bupropion: a multicenter controlled trial. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1988;49:262-266.
- Johnston JA, Lineberry CG, Ascher AJ, et al. A 102-center prospective study of seizures in association with bupropion. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1991;52:450-456.
- Ketter TA, Jenkins JB, Schroeder DH, et al. Carbamazepine but not valproate induces bupropion metabolism. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1995;15:327-333.
- Lai AA, Schroeder DH. Clinical pharmacokinetics of bupropion: a review. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1983;44(suppl 5):82-85.
- Laizure SC, DeVane CL, Stewart JT, et al. Pharmacokinetics of bupropion and its major basic metabolites in normal subjects after a single dose. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1985;38:586-589.
- Lewis BR, Aoun SL, Bernstein GA, et al. Pharmacokinetic interactions between cyclosporine and bupropion or methylphenidate. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2001;11:193-198.
- Semenchuk MR, Sherman S, Davis B. Double-blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain. *Neurology* 2001;13:1583-1588.

por estrés postraumático. También es útil para el tratamiento de los episodios depresivos de la depresión mayor y algunos estudios indican que en esta indicación resulta tan útil como los antidepresivos tricíclicos. También está indicada para la bulimia, la narcolepsia y la cefalea en racimos, pero en todas ellas será un fármaco de segunda elección. Esta segunda alternativa es evidente sobre todo en el caso de la bulimia, ya que estos enfermos pueden tener grandes dificultades para seguir la estricta dieta de IMAO libre de tiramina, que se describe en la sección sobre efectos secundarios.

La administración de dosis de selegilina de 30 mg o más resulta eficaz en la depresión y la de 20 mg en la narcolepsia; las dosis bajas están indicadas en la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y la demencia por SIDA.

La tranilcipromina resulta eficaz para la depresión (y puede ser mejor que la fenelzina en los pacientes con retraso psicomotor) y el trastorno por deficiencia de atención/hiperactividad. Este fármaco es único entre los IMAO porque se parece a nivel estructural a las anfetaminas y puede ejercer cierto efecto estimulante. Aunque no es habitual, algunos pacientes han abusado de este fármaco cuando se usan dosis altas y, por su parecido a las anfetaminas, han llegado a depender de él.

Los IMAO no selectivos no tienen mucha fama en clínica. La dieta IMAO resulta muy difícil de seguir y es muy alto el riesgo de posibles interacciones farmacológicas potencialmente mortales, de forma que los médicos y los pacientes optan por buscar antidepresivos más nuevos y seguros, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Sin embargo, la fenelzina puede tener una eficacia muy grande para la depresión atípica y la fobia social generalizada y ha disfrutado de un cierto renacer en estas indicaciones. Además, la fenelzina y la tranilcipromina son alternativas posibles cuando otros tratamientos antidepresivos fracasan o están contraindicados.

FARMACOCINÉTICA

Todos estos IMAO alcanzan sus niveles sanguíneos máximos en 1/2-4 horas y los tres se metabolizan en el hígado; los metabolitos de la fenelzina son el ácido fenilacético y el ácido parahidroxifenilacético; los de la selegilina, la L-anfetamina y L-metanfetamina, y el de la tranilcipromina, la D-anfetamina.

Aunque la semivida de los IMAO es corta, la inhibición que consiguen de la MAO es prolongada. Los IMAO disponibles se ligan de forma irreversible a la monoaminooxidasa y se suele tardar unas 2 semanas en recuperar sus niveles. Por eso, aunque se interrumpa la administración del IMAO, la inhibición de la monoaminooxidasa persistirá.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Los efectos secundarios más frecuentes de los IMAO son hipotensión ortostática y mareo, que pueden no resultar clínicamente evidentes hasta varias semanas después. Otros efectos secundarios son sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento, disminución de la libido, anorgasmia, eyaculación retrasada y disfunción eréctil.

La fenelzina puede incrementar el peso y, en casos raros, puede asociarse con una deficiencia de piridoxina y una neuropatía periférica. Otros efectos secundarios poco frecuentes son el delirium y las mioclonías.

La tranilcipromina se asocia menos con aumento de peso, pero puede ser causa de insomnio si se administra a última hora del día, y también produce inquietud y agitación.

En pocos casos, la fenelzina produce hepatotoxicidad, que también se observa, aunque con una frecuencia aún inferior, con tranilcipromina.

El efecto secundario más temido de los IMAO no selectivos (y de las dosis de selegilina superiores a 10 mg) es la crisis hipertensiva. Como se ha comentado antes, este efecto se produce cuando los pacientes con una inhibición de la monoaminooxidasa de tipo A ingieren tiramina. La crisis hipertensiva cursa con un intenso dolor de cabeza, que a menudo se inicia en la región occipital y se irradia a la frontal, y que se asocia con taquicardia, palpitaciones, hipertensión, náuseas, diaforesis y fotofobia. Se puede producir fiebre y, en casos raros, hemorragia intracraneal.

La lista de alimentos que contienen tiramina es muy extensa. En el recuadro de esta página se recogen los que tienen mayor cantidad de esta sustancia.

La crisis hipertensiva se puede observar también como interacción farmacológica, según se describe después.

No se conoce la teratogenicidad de los IMAO. La tranilcipromina se excreta en la leche materna, pero no se sabe si los demás IMAO también lo hacen.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Muchos fármacos pueden desencadenar una crisis hipertensiva si se administran a un enfermo con inhibición de la monoaminooxidasa de tipo A. Entre ellos destacan los simpaticomiméticos indirectos, como pseudoefedrina, efedrina, etc; los estimulantes, como las anfetaminas, dextroanfetamina, metilfenidato y cocaína; los anorexígenos, dietilpropión y fentermina, y algunos antihipertensivos, como reserpina, alfa-metildopa y guanetidina. La respuesta presora observada con fármacos de acción simpaticomimética directa, como adrenalina e isoproterenol, también puede estar aumentada.

Los antidepresivos tricíclicos y la amoxapina pueden precipitar asimismo una crisis hipertensiva si se administran a un paciente que toma IMAO (aunque en general se considera más seguro si la secuencia es inversa y se prescribe IMAO a un paciente que recibe tricíclicos, como se comenta en la sección sobre utilización terapéutica). Se producen reacciones similares cuando se administran carbamazepina o ciclobenzapina, sustancias ambas parecidas a los tricíclicos en su estructura química, a pacientes que reciben IMAO.

Es interesante destacar que cuando se cambia inmediatamente un inhibidor de la monoaminooxidasa por otro, se puede desencadenar una crisis hipertensiva; por eso, si fuera preciso realizar este cambio, se deberían esperar 2 semanas antes de empezar a administrar el segundo fármaco.

Se puede producir un síndrome serotoninérgico secundario a la combinación de un IMAO y un ISRS, un tricíclico, venlafaxina, meperidina o dextrometofano.

Alimentos que contienen tiramina

- Quesos curados
- Crema
- Yogur
- Arenque
- Salchichas
- Carnes «curadas»
- Hígado
- Vinos rojos
- Algunas cervezas
- Levaduras concentradas
- Aguacates maduros
- Vainas de las judías

Los IMAO pueden potenciar la acción hipoglucemiante de las sulfonilureas.

Algunos «triptanos» empleados para la migraña, como sumatriptán, rizatriptán y zolmitriptán, se metabolizan por la MAO-A y no se deben emplear en pacientes que toman fenelzina, tranilcipromina o selegilina (en dosis superiores a 10 mg). El resto de los triptanos disponibles, naratriptán, almotriptán y frovatriptán, son metabolizados por el sistema de la citocromo P450 y se pueden asociar con IMAO de manera segura.

Para valorar las posibles interacciones farmacológicas, se debe recordar que la inhibición de la monoaminoxidasa persiste al menos 2 semanas tras la interrupción de los IMAO, y que durante ese tiempo el paciente seguirá siendo vulnerable a posibles interacciones.

SOBREDOSIS

Los síntomas de sobredosis pueden no aparecer hasta 12 horas después y consisten en agitación, delirium, fiebre, convulsiones, incremento o disminución de la presión arterial y coma.

El lavado gástrico resulta útil, incluso varias horas después de la sobredosis. El tratamiento es de soporte y pueden ser necesarias mantas para enfriar al paciente. Los fármacos presores deben emplearse con mucho cuidado. La acidificación de la orina y la diuresis pueden acelerar la eliminación del fármaco.

UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA

La fenelzina se comercializa en comprimidos de 15 mg, la tranilcipromina en comprimidos de 10 mg y la selegilina en cápsulas de 5 mg.

El tratamiento de la depresión se puede empezar con 15 mg de fenelzina dos veces al día, y aumentar cada pocos días 15-30 mg hasta alcanzar una dosis mínima de 60 mg; algunos pacientes precisan dosis de 90 mg para conseguir efecto terapéutico. Hay pacientes que se pueden controlar con una sola dosis, que se toma al acostarse. La tranilcipromina comienza a administrarse con dosis de 10 mg dos veces al día y la última no se debe recibir más tarde del mediodía. Después se aumenta la dosis cada pocos días hasta 30-40 mg; algunos pacientes pueden requerir dosis de hasta 60 mg. No es práctico administrar la dosis por la noche, ya que esta sustancia puede provocar insomnio. Cuando se emplea selegilina para la depresión, se debe empezar con 5 mg dos veces al día, de forma que la segunda dosis no se tome después de mediodía. Posteriormente se incrementan 10 mg cada pocos días, hasta un máximo de 30 mg.

Puede ser necesario reducir la dosis en ancianos e incrementar los intervalos entre las dosis. Cuando se consigue la dosis óptima del

IMAO, pueden ser necesarias varias semanas para observar su efecto clínico. El paciente debe recibir una lista de todos los alimentos y fármacos que le están prohibidos y es preciso decirle que informe a su médico de que toma IMAO. Además, se le recordará que no debe tomar ninguno de estos fármacos ni alimentos hasta que hayan transcurrido 2 semanas desde la última dosis cuando abandone la medicación. En cualquier caso, no se deben recetar IMAO no selectivos a pacientes no fiables, que tengan un feocromocitoma o que padezcan procesos patológicos como el asma, que se tratan con simpaticomiméticos.

Los IMAO no se deben interrumpir de repente. Son eficaces supresores del REM y una interrupción repentina de los mismos podría causar un «REM de rebote», con insomnio, agitación y alucinaciones.

Si se produce una crisis hipertensiva, se debe tratar con nitroprusiato, fentolamina o nifedipina. Algunos médicos dan a sus pacientes una pequeña cantidad de comprimidos de 10 mg de nifedipina que podrían triturar e ingerir por vía oral en caso de sospecha de crisis hipertensiva.

Para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, la selegilina se administra en dosis de 5 mg por la mañana y 5 mg a mediodía. Cuando se añade este fármaco a la L-dopa, pueden aparecer discinesias con la dosis máxima varios días después, que obligarían a reducir la dosis de levodopa un 10-30%.

BIBLIOGRAFÍA

- Briggs NC, Jefferson JW, Koenecke FH. Tranylcypromine addiction: a case report and review. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1990;51:426-429.
- Halle MT, Dilsaver SC. Tranylcypromine withdrawal phenomena. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 1993;18:49-50.
- Liskin B, Roose SP, Walsh BT, et al. Acute psychosis following phenelzine discontinuation. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1985;5:46-47.
- Mahmood I. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of selegiline. An update. *Clinical Pharmacokinetics* 1997;33:91-102.
- Mann JJ, Aarons SF, Wilner PJ, et al. A controlled study of the antidepressant efficacy and side effects of (-)-deprenyl. A selective monoamine oxidase inhibitor. *Archives of General Psychiatry* 1989;46:45-50.
- Robinson DS, Nies A, Ravaris CL, et al. Clinical pharmacology of phenelzine. *Archives of General Psychiatry* 1978;35:629-635.
- Shulman KI, Walker SE, MacKenzie S, et al. Dietary restriction, tyramine, and the use of monoamine oxidase inhibitors. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1989;9:397-402.
- Stewart JW, Harrison W, Quitkin F, et al. Phenelzine-induced pyridoxine deficiency. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1984;4:225-226.
- White PD. Myoclonus and episodic delirium associated with phenelzine: a case report. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1987;48:340-341.

gunos casos de depresión mayor, principalmente como agente potenciador en los casos que no responden a tricíclicos o al ISRS, o como tratamiento profiláctico en pacientes que por alguna razón no toleran el tratamiento a largo plazo con antidepresivos. Una de las principales ventajas del litio en el tratamiento a largo plazo de los trastornos del estado de ánimo es que reduce el riesgo de suicidio o intentos de suicidio, un efecto que hace muy recomendable su uso.

El litio limita los comportamientos violentos, sobre todo los impulsivos. En los pacientes con trastornos de conducta que muestran una impulsividad muy marcada, también puede resultar útil el litio. Los trabajos preliminares indican asimismo su posible utilidad en el trastorno por deficiencia de atención/hiperactividad.

El litio alivia o previene la manía secundaria a los corticoides y resulta útil para prevenir las cefaleas en racimos y las migrañas. En ocasiones se emplea para tratar la neutropenia y, con menos frecuencia, el hipertiroidismo.

Aunque algunos autores apoyan la utilización de litio en pacientes esquizofrénicos, las evidencias a favor de esta indicación no son muy sólidas y algunos pacientes con esquizofrenia hebefrénica pueden empeorar con este tratamiento.

A pesar de que se ignoran los mecanismos mediante los cuales el litio ejerce sus numerosos efectos en el sistema nervioso central, se han postulado algunas teorías, con grados variables de soporte experimental. El litio sustituye al sodio y podría afectar seriamente la formación de potenciales de acción en las neuronas. El litio también modifica el funcionamiento de las proteínas G, de forma que altera la transducción de señales a través de la membrana. Por último, también altera el funcionamiento de los sistemas de segundos mensajeros adenilato ciclasa y fosfoinositol, lo que puede determinar asimismo importantes repercusiones sobre la transducción de señales.

FARMACOCINÉTICA

El litio se absorbe por completo y cuando se utilizan compuestos de liberación inmediata se consiguen niveles máximos en 1-2 horas, mientras que cuando se emplean compuestos de liberación lenta o controlada se tardan 4-4 ½ horas. El litio no se une a proteínas ni sufre ningún metabolismo. El «cociente de litio» o cociente entre la concentración intra y extracelular de litio medida en los hematíes es de 0,4; sin embargo, el valor de este cociente varía mucho de un paciente a otro y pueden observarse niveles elevados de litio en sangre al tiempo que los intracelulares son bajos, y viceversa. Un 95% del litio se excreta por vía renal y el resto se elimina en las heces o el sudor.

El litio se filtra libremente en el glomérulo. En el túbulo proximal compite con el sodio por la reabsorción, y cuando los niveles de sodio son normales se reabsorbe un 80% del litio. Los grados leves de hipernatremia determinan una ligera reducción de la cantidad de litio que se reabsorbe y una disminución en sus niveles sanguíneos, pero poco significativa, mientras que la hiponatremia provoca importantes cambios en estos niveles. En la hiponatremia se reabsorbe una cantidad muy superior de litio y los niveles se incrementan como para causar toxicidad.

En los adultos sanos, la semivida del litio oscila entre 18 y 24 horas, de forma que son necesarios entre 4 y 6 días para conseguir niveles estables en sangre. Con la edad se produce una disminución normal del aclaramiento de la creatinina y en los pacientes mayores de 60 años la semivida del litio puede llegar a las 36 horas. En casos de insuficiencia renal, tiene lugar un incremento parecido en la semivida del litio.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Los efectos secundarios más importantes del litio son el incremento de peso, el hipotiroidismo, la diabetes insípida nefrogénica, un tem-

blor fino, la caída de cabello, el acné, una ligera falta de coordinación y una laxitud evidente, aunque difícil de definir.

Se produce incremento de peso en más de la mitad de los pacientes, que puede ser ligero, de tan sólo unos kilos, pero que en ocasiones puede llegar a 10-20 kg e incluso más. Se ignora el mecanismo de este incremento de peso, pero no parece deberse a la retención de agua ni a un aumento del apetito.

La liberación de hormonas tiroideas en el tiroides disminuye con el litio. En un tercio de los pacientes, la consiguiente disminución de los niveles de hormona tiroidea es suficiente como para producir un incremento de TSH. En la mayor parte de los casos este incremento es transitorio y se normaliza al seguir el tratamiento, pero en un 4% de los casos, a pesar de los niveles altos de TSH, los niveles de hormona tiroidea disminuyen por debajo de los considerados normales estadísticamente. Estos casos son más frecuentes en las mujeres y en pacientes con anticuerpos antimicrosomales. El bocio puede producirse o no. Además de sus consecuencias clínicas directas, cualquier grado de hipotiroidismo, aunque sólo se traduzca en un incremento de TSH, resulta muy importante, ya que puede amortiguar la respuesta al litio, los antidepresivos o la carbamazepina.

Se observa poliuria y polidipsia, secundarias a los efectos nefrogénicos del litio, en aproximadamente la mitad de los pacientes; sin embargo, sólo en una pequeña parte de los mismos estos síntomas producen problemas. Aunque la inmensa mayoría de los casos de poliuria y polidipsia observados mejoran al interrumpir el tratamiento con litio, parece que en una pequeña minoría persisten, lo que indica una disfunción renal permanente.

Sin embargo, más que la poliuria preocupa el riesgo de que el litio cause insuficiencia renal. El litio produce fibrosis intersticial renal en un pequeño porcentaje de pacientes y también se ha asociado con lesiones específicas en el túbulo renal; además, se han publicado casos bien demostrados de acidosis tubular renal distal y síndrome nefrótico por litio. Sin embargo, a pesar de estos hallazgos no se conoce con claridad si el litio puede provocar insuficiencia renal crónica. Aunque el tratamiento prolongado con litio puede producir un incremento de la creatinina en una minoría de pacientes, no está claro que esta asociación sea causal, ya que la función renal empeora con la edad y la edad en sí misma aumenta el riesgo de sufrir distintas nefropatías.

En algo menos de la mitad de los enfermos aparece un fino temblor en las manos. En la mayoría de los casos no plantea problemas y muchos pacientes ni siquiera lo notan. Sin embargo, se debe diferenciar del temblor grosero que aparece en la sobredosis de litio, según se describe más adelante.

Se produce una pérdida gradual del pelo telógeno en una pequeña minoría de los pacientes, los cuales se quejan de que su cabello se vuelve más fino y frágil. Pueden encontrarse más cabellos en la almohada y en los cepillos.

Una minoría de los pacientes sufre acné. La mayoría refiere antecedentes de este problema, aunque en algunos casos aparece de novo. Algunos casos son leves, pero en otros se produce un acné quístico. Otro efecto secundario cutáneo es la psoriasis, que suele afectar a pacientes con antecedentes de este problema y es menos frecuente de novo.

La falta de coordinación no es habitual y suele ser bastante leve. Se debe distinguir de la ataxia evidente de la sobredosis. La mayoría de los pacientes no la perciben, aunque pueden referirla los tenistas y bailarines.

La laxitud afecta a un número pequeño pero no despreciable de enfermos y causa muchas molestias. Los pacientes se quejan de su falta de creatividad, energía, chispa o entusiasmo.

Las náuseas y el incremento de los movimientos intestinales también están descritos, pero se deben distinguir de los vómitos y la diarrea de la sobredosis.

Otros efectos secundarios mucho menos frecuentes son edema de tobillo, rigidez ligera en rueda dentada, grados insignificantes de hipermagnesemia, casos muy poco habituales de pseudotumor cerebral, nistagmo descendente o polineuropatía periférica y aplanamiento benigno o inversión de las ondas T. El litio también puede originar un incremento de los niveles de hormona paratiroidea, que suelen producir sólo un ligero aumento de los niveles de calcio sérico, aunque en casos muy raros se asocian con adenomas de paratiroides secundarios al litio, que deben ser extirpados quirúrgicamente. El litio produce a veces disfunción del nódulo sinusal. En ocasiones se produce un incremento leve y benigno del número de neutrófilos circulantes. También puede determinar una ralentización generalizada del EEG, agravar las crisis de pequeño mal y, con una frecuencia mucho menor, las convulsiones parciales complejas. Se han descrito agravamientos de la miastenia grave durante el tratamiento con litio.

Aunque el litio es teratogénico durante el primer trimestre del embarazo, parece que las estimaciones realizadas inicialmente sobre la incidencia de malformaciones, sobre todo de la malformación de Ebstein, eran demasiado elevadas. El tratamiento con litio durante la gestación puede provocar bocio e hipotiroidismo fetal. El litio se excreta en la leche materna.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los diuréticos de tipo tiacida y, en menor medida, los inhibidores de la ECA pueden incrementar los niveles de litio. La mayor parte de los antiinflamatorios no esteroideos, incluidos los inhibidores de COX-2, aumentan los niveles de litio, con la notable excepción del sulindac. La aspirina no aumenta el nivel de litio, algo que sí hace el metronidazol. La teofilina puede reducirlo. Como la carbamazepina es capaz de provocar un hipotiroidismo terciario con disminución de TSH, puede «enmascarar» el incremento previsible de TSH que indica un hipotiroidismo inducido por litio. La combinación de fluvoxamina y litio ha producido sedación y posiblemente convulsiones, y hay algunos casos aislados de síndrome serotoninérgico por la combinación de litio e ISRS, venlafaxina o clomipramina.

Ha habido gran preocupación acerca de si el uso combinado de haloperidol y litio pudiera causar neurotoxicidad grave. Sin embargo, una revisión de los casos publicados indica que algunos de los pacientes recibieron una sobredosis de litio, y habrían desarrollado esa toxicidad independientemente del tratamiento con haloperidol. De hecho, esa combinación se utiliza con frecuencia y parece ser bastante segura.

El litio puede potenciar la acción de los bloqueantes neuromusculares, como la succinilcolina o el curare.

La combinación de litio y sales yodadas incrementa el riesgo de hipotiroidismo.

SOBREDOSIS

Los niveles de litio de entre 2 y 2,5 mEq/l producen con frecuencia náuseas, vómitos, diarrea, temblor grosero, disartria, ataxia, nistagmo, delirium o estupor. Al aumentar los niveles de litio se pueden producir coma, convulsiones, arritmias e incluso la muerte. Los pacientes que sobreviven a esta intoxicación grave pueden sufrir lesiones cerebrales permanentes, que afectan de forma especial al cerebelo.

Se debe realizar un lavado gástrico si el paciente consulta pronto e iniciar medidas de soporte generales. El objetivo del tratamiento es reducir los niveles de litio y, aunque se discute su efecto, algunos autores recomiendan la diuresis forzada con furosemida y salino isotónico. En cualquier caso, se debe iniciar la hemodiálisis en los casos de toxicidad grave y en pacientes cuyos ni-

veles de litio superen los 2,5 mEq/l y presenten manifestaciones neurológicas.

UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA

El litio se comercializa en EE.UU. en forma de carbonato como comprimidos de liberación inmediata de 300 mg y como cápsulas de liberación inmediata de 150, 300 y 600 mg; también existe un compuesto líquido, el citrato de litio, que contiene el equivalente a los comprimidos de 300 mg. Se vende asimismo en comprimidos de liberación lenta de 300 mg y de «liberación controlada» de 450 mg.

En adultos sanos con una función renal normal, el tratamiento comienza con una dosis diaria total de 900-1.200 mg de carbonato de litio, que se divide en 2-3 dosis. Las dosis menores están indicadas en casos de insuficiencia renal, deshidratación, enfermedades debilitantes, pacientes ancianos y uso de diuréticos u otros medicamentos que se han mencionado antes y que pueden aumentar los niveles de litio. Se debe tener especial cuidado en los ancianos, ya que algunos alcanzan niveles terapéuticos con sólo 150 mg/día de litio. Se recomiendan dosis más altas cuando el paciente es grande o tiene sobrepeso y en casos de manía aguda o delirante. Es preciso estar atento a los posibles signos de sobredosis, y reducirla si éstos aparecen. Cuando el paciente lleve 4 días tomando la misma dosis, se debe solicitar un nivel de litio.

Existen dudas sobre el nivel «terapéutico» de litio en pacientes con una manía aguda. Está estandarizado que el nivel se debe medir 12 horas después de la última dosis y resulta más cómodo hacerlo al día siguiente de la última dosis nocturna. La mayoría de los autores recomiendan que los niveles estén entre 0,8 y 1,2 mEq/l, aunque debe prevalecer el buen juicio clínico. Si se recuerda que los niveles del cociente de litio pueden ser distintos de un paciente a otro, el médico deberá conformarse con niveles bajos si los mayores producen toxicidad, ya que en estos casos el cociente de litio puede estar elevado y, aunque el nivel en sangre sea bajo, el nivel intracelular útil a nivel terapéutico puede resultar adecuado. Por el contrario, y esto es aún más importante, si el paciente no responde al tratamiento a pesar de mostrar niveles altos, pero no sufre efectos secundarios, se podrá incrementar la dosis con cuidado.

Tras medir el primer nivel de litio, se deben ajustar las dosis cada 4 días, aproximadamente, en función de la respuesta clínica, de los efectos secundarios y de los niveles de litio medidos. Como ya se ha comentado, algunos pacientes responden bien con dosis bajas, mientras que otros, como por ejemplo jóvenes de gran tamaño con manía, pueden necesitar dosis «hercúleas» de hasta 2.700-3.000 mg de carbonato de litio.

Tras conseguir dosis óptimas, se debe recordar que el litio tiene un importante «período de retraso» hasta que se produce su efecto antimaníaco, con frecuencia pasados 7-10 días. Como se comenta en el capítulo sobre trastorno bipolar, la mayoría de los pacientes maníacos necesitan un tratamiento temporal con antipsicóticos o benzodiazepinas durante ese período. La manía acaba remitiendo con frecuencia, y en ese momento se produce un incremento del nivel de litio, aunque no se haya modificado la dosis. Este incremento suele ser pequeño y carece de repercusión clínica, pero a veces es tan importante que produce toxicidad y obliga a reducir la dosis.

Cuando se empieza el tratamiento por indicaciones menos urgentes, como el trastorno bipolar con una depresión actual, se puede seguir un paso más lento, comenzando con dosis más bajas y dejando pasar 1 semana entre los niveles de litio y el ajuste de dosis posterior.

Cuando el litio consigue controlar la enfermedad aguda, y según evolucione, se podrá empezar un tratamiento preventivo. Aunque se

discute cuál es el nivel adecuado para este tratamiento, se recomienda en general 0,6-1 mEq/l. Si se decide suspender el litio por completo, se debe ir reduciendo la dosis de forma gradual durante un mínimo de 2-4 semanas, ya que una disminución más rápida se asocia con riesgo de recidiva posterior.

En este punto, algunos clínicos podrían optar por la pauta de dosificación en 1 dosis diaria, para mejorar el cumplimiento. Aunque se puede cambiar también de un fármaco de liberación inmediata a otro de liberación lenta controlada cuando se elige esta pauta, manteniendo el mismo número de miligramos totales al día, también es posible dar toda la dosis diaria en una sola toma empleando compuestos de liberación inmediata, y la mayoría de los enfermos lo tolera sin mostrar más efectos secundarios.

Resulta esencial que se realice un control de laboratorio cuando se administra litio. Antes de empezar el tratamiento se deben seguir las siguientes determinaciones: pruebas de función tiroidea, que incluyan TSH; electrolitos séricos, BUN, creatinina y análisis de orina. Salvo el recuento de leucocitos, todas estas pruebas se deben repetir cada 3-12 meses, o según venga indicado por la clínica. En ancianos y en pacientes con sospecha de enfermedad del nódulo sinusal se debe pedir también un electrocardiograma.

Es preciso advertir al paciente sobre el riesgo de interacciones medicamentosas y se le debe pedir que llame al médico cuando desarrolle una enfermedad con diarrea o vómitos, ya que podría determinar una pérdida de sodio y el consiguiente aumento de los niveles de litio. La dieta pobre en sal puede tener el mismo efecto, y cuando ésta es necesaria, será preciso controlar el nivel del fármaco. Antes se advertía a los pacientes de que no debían sudar en exceso porque se temía que pudieran incrementarse los niveles de litio. Sin embargo, siempre que no se produzca un golpe de calor ni una deshidratación, no existe motivo para preocuparse, ya que el litio se excreta a una concentración mayor en el sudor que el sodio, de forma que los niveles de litio pueden disminuir cuando el paciente realiza un ejercicio vigoroso.

Cuando los pacientes acaban tomando litio de forma crónica, se debe prestar atención a los efectos secundarios. La evidencia de hipotiroidismo mantenido obliga a iniciar tratamiento con levotiroxina y se debe mantener al paciente con una dosis de este fármaco que normalice la T4 libre (o índice de tiroxina libre) y la TSH, al menos mientras siga tomando el litio.

En ocasiones se pueden aliviar la polidipsia y la poliuria tomando toda la dosis de litio por la noche y empleando un compuesto de liberación sostenida. Si la diabetes insípida nefrogénica sigue representando un problema, se puede añadir un diurético tiazídico o amiloride, que suele mejorar la situación. Cuando se añade un diurético, se deberá reducir en general la dosis de litio para evitar un incremento de sus niveles y el riesgo de toxicidad.

El temblor se puede tratar con un betabloqueante, como el propranolol, el nadolol o el atenolol, salvo que existan contraindicaciones, según se comenta en el capítulo sobre propranolol; la dosis de

este fármaco oscila entre 60 y 240 mg. La primidona también resulta eficaz.

El acné leve se puede tratar con peróxido de benzoilo, y a veces con tetraciclina o eritromicina. Sin embargo, cuando es grave en ocasiones no causa efecto y puede obligar a interrumpir el tratamiento con litio. La psoriasis puede responder o no a los tratamientos convencionales de este cuadro.

Las náuseas se pueden reducir tomando el litio con las comidas; el incremento de los movimientos intestinales se puede tratar limitando la ingesta de fibra o con loperamida.

El aumento de peso puede responder o no a la dieta y ejercicio, y en ocasiones se convierte en un efecto secundario limitante. Cuando la pérdida de cabello causa problemas, también puede obligar a buscar tratamientos alternativos. Sin embargo, cuando se producen cualquiera de estos problemas, lo primero es descartar un hipotiroidismo.

BIBLIOGRAFÍA

- Batlle DC, von Rott AB, Gaviria M, et al. Amelioration of polyuria by amiloride in patients receiving long-term lithium therapy. *The New England Journal of Medicine* 1985;312:408-414.
- Bocchetta A, Mossa P, Velluzzi F, et al. Ten-year follow-up of thyroid function in lithium patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2001;21:594-598.
- Cade JFJ. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *The Medical Journal of Australia* 1949;36:349-352.
- Chan HH, Wing Y, Su R, et al. A control study of the cutaneous side effects of chronic lithium therapy. *Journal of Affective Disorders* 2000;57:107-113.
- Finley PR, O'Brien JG, Coleman RW. Lithium and angiotensin-converting enzyme inhibitors: evaluation of a potential interaction. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1996;16:68-71.
- Gitlin M. Lithium and the kidney: an updated review. *Drug Safety* 1999;20:231-243.
- Jefferson JW. Lithium carbonate-induced hypothyroidism: its many faces. *Journal of the American Medical Association* 1979;242:271-272.
- Jefferson JW, Greist JH, Ackerman DL, et al. *Lithium encyclopedia for clinical practice*, 2/e, Washington, DC, 1987, American Psychiatric Press.
- Lenox RH, Hahn CG. Overview of the mechanism of action of lithium in the brain: fifty-year update. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2000; 61(Suppl 9):5-15.
- Meckler G, Woggon B. A case of serotonin syndrome caused by venlafaxine and lithium. *Pharmacopsychiatry* 1997;30:272-273.
- Meltzer E, Steinlauf S. The clinical manifestations of lithium intoxication. *The Israel Medical Association Journal* 2002;4:265-267.
- Perlis RH, Sachs GS, Lafer B, et al. Effect of abrupt change from standard to low serum levels of lithium: a reanalysis of double-blind lithium maintenance data. *The American Journal of Psychiatry* 2002;159:115-119.

285 Carbamazepina

La carbamazepina está relacionada a nivel estructural con los anti-depresivos tricíclicos y resulta útil para el tratamiento de la manía en pacientes con trastorno bipolar y en algunos casos de depresión bipolar. Es uno de los fármacos de primera elección para las convulsiones parciales, tanto simples como complejas, y para las convulsiones generalizadas tónico-clónicas. También sirve para tratar la abstinencia alcohólica y de benzodiazepinas y para la agitación en la demencia; algunos estudios no controlados han sugerido que puede resultar útil en el trastorno explosivo intermitente. A pesar de esta amplia eficacia terapéutica, la carbamazepina cada vez se usa menos, en parte por sus numerosos efectos secundarios y por las abundantes interacciones farmacológicas con importancia clínica.

FARMACOCINÉTICA

La absorción de la carbamazepina es variable y su biodisponibilidad supera el 70% en general, aunque puede estar reducida cuando se toma con alimentos. Los niveles máximos se alcanzan a las 4-8 horas, aunque un pequeño porcentaje de casos no lo consiguen hasta incluso 26 horas después de la dosis. Se une en un 75% a proteínas. Se metaboliza en el hígado, sobre todo por la enzima CYP 3A4. Su principal metabolito, el 10-11 epóxido, es activo y puede justificar muchos de los efectos secundarios de este compuesto; la semivida de este epóxido es de unas 6 horas. Cuando se administran dosis repetidas de carbamazepina de forma crónica, esta sustancia induce su propio metabolismo, y este proceso de autoinducción tarda 1 mes en completarse. La semivida al comienzo del tratamiento es de 18-63 horas, pero cuando se completa la autoinducción llega a 2-26 horas.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Son frecuentes la sedación, la ataxia, la diplopía y el mareo, que se pueden reducir si se aumenta lentamente la dosis. Pueden aparecer náuseas y vómitos, y los pacientes se quejan a veces de sequedad de boca, visión borrosa y estreñimiento.

Se produce una leucopenia leve, que suele resolverse en pocos meses de tratamiento continuado, hasta en el 10% de los pacientes. Sin embargo, una minoría de los enfermos sufre agranulocitosis o anemia aplásica. Es prudente realizar determinaciones periódicas del recuento sanguíneo, aunque como la agranulocitosis se puede producir de forma súbita, se debe pedir al paciente que informe a su médico de la aparición de fiebre, dolor de garganta o fatiga grave. Es rara la trombopenia durante las primeras semanas de tratamiento y puede cursar con petequias.

En una décima parte de los pacientes aparecen exantemas cutáneos, que pueden ser graves en una minoría de los mismos y se suelen producir en las 2 primeras semanas de tratamiento.

Un 5-10% de los pacientes sufre una elevación leve y transitoria de las enzimas hepáticas. La hiponatremia no es infrecuente y se puede tratar con demeclociclina en dosis de 600 mg.

Tampoco es raro que disminuyan los niveles de tiroxina libre y se pueden acompañar de un incremento o una disminución transitoria de los niveles de TSH, aunque su importancia clínica no resulta clara.

La carbamazepina puede aumentar en pocos casos la frecuencia de convulsiones, sobre todo en pacientes con epilepsia de pequeño mal.

Este fármaco reduce los niveles de folato, con el consiguiente descenso de los niveles de homocisteína, pero tampoco se conoce la importancia clínica de estos cambios.

La carbamazepina es teratogénica y se excreta en la leche materna.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La carbamazepina reduce los niveles sanguíneos de numerosos fármacos, como la difenilhidantoína, la primidona, el fenobarbital, el ácido valproico, el lamotrigeno, el topiramato, la tiagabina, los antidepresivos tricíclicos, la trazodona, el haloperidol, la risperidona (y la 9-hidroxisisperidona), la clozapina, el clonazepam, el alprazolam, la warfarina, la teofilina, la doxiciclina, el indinavir, la ciclosporina y los anticonceptivos orales; en este último caso puede ser necesario aumentar la dosis para asegurar la anticoncepción.

Los niveles de carbamazepina aumentan cuando se utilizan de forma simultánea medicamentos como la fluoxetina, la fluvoxamina, la risperidona, la eritromicina, la claritromicina, el metronidazol, el ketoconazol, el fluconazol, la isoniazida, la acetazolamida, el alopurinol, el propoxifeno, la cimetidina, el omeprazol, el verapamilo o el diltiazem.

El nivel del metabolito 10,11-epóxido aumenta por el ácido valproico y la quetiapina, sin que se produzcan cambios en el nivel de la propia carbamazepina.

Parece que la clonidina antagoniza el efecto anticonvulsivante de este fármaco.

Dado el parecido estructural entre la carbamazepina y los antidepresivos tricíclicos, se debe tener cuidado al combinarla con inhibidores de la monoaminoxidasa.

SOBREDOSIS

La sobredosis puede causar coma, convulsiones y depresión respiratoria. Conforme van disminuyendo lentamente los niveles en sangre, los pacientes se despertarán en una situación de delirium, que se puede asociar con alucinaciones y corea. Al recuperarse un poco más, los pacientes aumentan su nivel de atención, pero pueden presentar signos cerebelosos. Cuando mejoran, es posible que presenten una recaída debida a la absorción de fármaco que había quedado atrapado en el intestino paralizado por efecto anticolinérgico. Pueden aparecer trastornos de la conducción cardíaca y arritmias. El tratamiento consiste en lavado gástrico y carbón activado, pero la hemoperfusión también puede resultar eficaz.

UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA

La carbamazepina se comercializa en comprimidos de 100 y 200 mg de liberación inmediata, en comprimidos de 100, 200 o 400 mg de liberación ampliada y en cápsulas de 200 y 300 mg.

Para el tratamiento no urgente de adultos con depresión o epilepsia se puede empezar el tratamiento con una dosis diaria total de 100-400 mg, que se va aumentando en incrementos similares una vez a la semana hasta conseguir un objetivo de los siguientes: efectos secundarios inaceptables, una dosis máxima de 200 mg o efecto terapéutico. La mayoría de los pacientes responden a dosis de entre 600 y 1.200 mg. Se debe utilizar un compuesto de liberación mantenida y dividir la dosis en dos tomas diarias. Se discute si se debe empezar el tratamiento con pequeños incrementos de dosis o si es mejor reali-

zarlos más deprisa, con aumentos de 400 mg. Parece evidente que cuanto más lentos son, mejor se tolera el fármaco, aunque en algunos cuadros clínicos no es posible llevar a cabo un incremento tan pausado.

En situaciones de urgencia, como por ejemplo la manía o la abstinencia alcohólica, se debe conseguir un incremento de la dosis mucho más rápido, y parece que los pacientes en estas situaciones toleran mejor estos incrementos rápidos con escasas molestias, de forma que puede ser adecuado administrar una dosis de 600-1.000 mg el primer día.

Antes del tratamiento se deben realizar un recuento, enzimas hepáticas, niveles de sodio, tiroxina libre y TSH basales, y después se repetirán de forma periódica, según sea necesario.

En el tratamiento de la epilepsia, los niveles terapéuticos de carbamazepina son de 4-12 µg/ml. Aunque este rango también se usa en el tratamiento de la manía, no se han realizado estudios prospectivos para comprobarlo. Se deben evaluar los niveles en sangre antes de ajustar la dosis inicial y después de la autoinducción, ya que serán necesarios incrementos de la dosis en la mayor parte de los casos para asegurar el efecto terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

Albani F, Riva R, Baruzzi A. Carbamazepine clinical pharmacology: a review. *Pharmacopsychiatry* 1995;28:235-244.

Arroyo S, Sander JW. Carbamazepine in comparative trials: pharmacokinetic characteristics too often forgotten. *Neurology* 1999;53:1170-1174.

Fitzgerald BJ, Okos AJ. Elevation of carbamazepine-10,11 epoxide by quetiapine. *Pharmacotherapy* 2002;22:1500-1503.

Furukori H, Otani K, Yasui N, et al. Effect of carbamazepine on the single dose pharmacokinetics of alprazolam. *Neuropsychopharmacology* 1998;18:364-369.

Gansaeuer M, Alsaadi TM. Carbamazepine-induced seizures: a case report and review of the literature. *Clinical Electroencephalography* 2002;33:174-177.

Hesslinger B, Normann C, Langosch JM, et al. Effects of carbamazepine and valproate on haloperidol plasma levels and on psychopathologic outcome in schizophrenic patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1999;19:310-315.

Mula M, Monaco F. Carbamazepine-risperidone interactions in patients with epilepsy. *Clinical Neuropharmacology* 2002;25:97-100.

Ono S, Mihara K, Suzuki A, et al. Significant pharmacokinetic interactions between risperidone and carbamazepine: its relationship with CYP2D6 genotypes. *Psychopharmacology* 2002;162:50-54.

Spina E, Pisani F, Perucca E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine. An update. *Clinical Pharmacokinetics* 1996;31:198-214.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La oxcarbazepina ejerce poco efecto sobre el sistema enzimático P450, salvo en el caso de las enzimas 3A4 y 3A5, que son inducidas. Se pueden reducir los niveles de estrógenos y progesterona en pacientes que toman anticonceptivos orales, lo que reduce su eficacia.

La oxcarbazepina incrementa los niveles de difenilhidantoína.

Los niveles de MDH pueden disminuir cuando se utiliza de forma simultánea difenilhidantoína, carbamazepina, valproato o verapamilo.

Es importante que cuando un paciente que tomaba carbamazepina comienza a tomar oxcarbazepina se reduzca la inducción enzimática de forma gradual, por lo que los niveles sanguíneos de los fármacos que consume pueden aumentar de forma significativa, como se ha demostrado con haloperidol y clozapina.

SOBREDOSIS

La oxcarbazepina es relativamente segura en sobredosis. Suele ser suficiente con el lavado gástrico, el carbón activado y el tratamiento de soporte.

UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA

La oxcarbazepina se comercializa en comprimidos de 150, 300 y 600 mg y en suspensión de 300 mg/5 ml.

En adultos con función renal normal se administran dosis iguales divididas en dos tomas, empezando con una dosis diaria total de 600 mg. Posteriormente se va aumentando 600 mg a la semana (cuando se usa como «complemento» a otros antiepilépticos) o cada 2-4 días (cuando se emplea en monoterapia). En el tratamiento de la epilepsia, la dosis oscila entre 600 y 3.000 mg, aunque cuando se usa como «complemento» la mayoría de los pacientes responden a 1.200 mg y en monoterapia lo hacen con 2.400 mg.

Los niveles sanguíneos de MDH se pueden usar como guía aproximada para ajustar las dosis; en la epilepsia la respuesta terapéutica se ha producido con niveles de 10-25 µg/ml.

En los pacientes de edad avanzada o con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 10-30 ml) se deben re-

ducir las dosis a la mitad y aumentar el intervalo para el incremento de dosis. No están claros los ajustes de dosis en la insuficiencia renal grave.

BIBLIOGRAFÍA

- Baruzzi A, Albani F, Riva R. Oxcarbazepine: pharmacokinetic interactions and their clinical relevance. *Epilepsia* 1994;35(Suppl 3):14-19.
- Bill PA, Vigonius U, Pohlmann H, et al. A double-blind controlled trial of oxcarbazepine versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. *Epilepsy Research* 1997;27:195-204.
- Christe W, Kramer G, Vigonius U, et al. A double-blind controlled trial: oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Research* 1997;26:451-460.
- Dam M, Ekberg R, Loyning V, et al. A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. *Epilepsy Research* 1989;3:70-76.
- Dickinson RG, Hooper WD, Dunstan PR, et al. First dose and steady-state pharmacokinetics of oxcarbazepine and its 10-hydroxy metabolite. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1989;37:69-74.
- Hellewell JS. Oxcarbazepine (Trileptal) in the treatment of bipolar disorders: a review of efficacy and tolerability. *Journal of Affective Disorders* 2002;72(Suppl 1):23-34.
- Isojarvi JI, Turkka J, Pakarinen AJ, et al. Thyroid function in men taking carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate for epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:930-934.
- Lloyd P, Flesch G, Dieterle W. Clinical pharmacology and pharmacokinetics of oxcarbazepine. *Epilepsia* 1994;35(Suppl 3):10-13.
- Raitasuo V, Lehtovarra R, Huttunen MO. Effect of switching carbamazepine to oxcarbazepine on the plasma levels of neuroleptics. A case report. *Psychopharmacology* 1994;116:115-116.
- Rouan MC, Lecaillon JB, Godbillon J, et al. The effect of renal impairment on the pharmacokinetics of oxcarbazepine and its metabolites. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1994;47:161-167.
- Sachdeo R, Beydoun A, Schacter S, et al. Oxcarbazepine (Trileptal) as monotherapy in patients with partial seizures. *Neurology* 2001;57:864-871.
- Sachdeo RC, Wasserstein A, Mesenbrink PJ, et al. Effects of oxcarbazepine on sodium concentration and water handling. *Annals of Neurology* 2002;51:613-620.
- Tecoma ES. Oxcarbazepine. *Epilepsia* 1999;40(Suppl 5):37-46.

completo a nivel hepático y uno de sus principales metabolitos, el ácido 2-propil-pentoico, es casi dos veces más potente que el propio valproato.

La semivida de esta sustancia es de 14-15 horas, aunque puede variar desde 6 hasta 17.

EFFECTOS SECUNDARIOS

No son infrecuentes las náuseas, los vómitos, los dolores cólicos abdominales, la diarrea o el estreñimiento y otros efectos secundarios de tipo digestivo, aunque su frecuencia se reduce cuando se utiliza valproato con cubierta entérica. La sedación también puede ser un factor limitante. Algunos pacientes pueden referir un ligero temblor, aunque a veces presentan ataxia y en pocos casos se produce corea. El uso crónico puede asociarse con aumento de peso y pérdida del cabello. Un efecto secundario poco habitual, pero que puede ser mortal, es la pancreatitis aguda, que parece más frecuente en las personas con retraso mental que en las de inteligencia normal. Pueden producirse trombopenia y tromboastenia, con petequias y hematomas.

En los primeros meses de tratamiento se puede producir un incremento de las enzimas hepáticas (SGOT, SGPT y LDH) hasta en la mitad de los enfermos, pero sin repercusión clínica. A pesar de todo se han descrito casos poco frecuentes de hepatotoxicidad mortal, en cuyo caso los pacientes presentan náuseas, vómitos, debilidad y obnubilación, que pueden no precederse de la elevación de las enzimas hepáticas que se ha comentado antes. La hepatotoxicidad suele aparecer a los 2 meses de haber comenzado el tratamiento, aunque este intervalo es amplio y puede oscilar entre pocos días y 6 meses. Parece ser más frecuente en niños pequeños que reciben varios anticonvulsivantes y el riesgo aumenta también en presencia de una hepatopatía previa. Si se produce esta hepatotoxicidad, se deberá plantear el tratamiento con carnitina oral o intravenosa.

Puede presentarse hiperamoniemia, que en ocasiones se asocia con delirium, estupor y coma. Es interesante destacar que esta complicación se puede vincular o no con un incremento de las enzimas hepáticas y parece más probable en pacientes con trastorno hereditario del metabolismo de la urea, como la deficiencia de ornitina transcarbamilasa.

No es habitual que el valproato cause atrofia cortical y demencia, pero este síndrome tiene un inicio insidioso y puede no aparecer hasta que el paciente lleve 2 años o más tomándolo. También se puede producir parkinsonismo asociado con demencia o de forma independiente. Tanto la demencia como el parkinsonismo suelen resolverse o mejorar al interrumpir el tratamiento con valproato, aunque pueden pasar muchos meses, o incluso 1 año o más, hasta que se produce la recuperación completa.

El valproato es teratogénico y se excreta en la leche materna.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La combinación de valproato con otros antiepilépticos puede causar efectos significativos. La combinación con fenobarbital reduce el nivel de valproato y aumenta el de fenobarbital de forma evidente. La asociación de valproato y lamotrigina reduce los niveles de valproato y puede duplicar los de lamotrigina. Con carbamazepina también se reducen los niveles de valproato y aumentan los de 10,11-epóxido de carbamazepina. Por último, si se combina con difenilhidantoína, los niveles totales de ésta pueden reducirse, pero la difenilhidantoína libre aumenta.

Los niveles de valproato se incrementan por amitriptilina, fluoxetina y guanfacina.

El valproato puede aumentar los niveles de amitriptilina, clomipramina y zidovudina.

La aspirina desplaza al valproato de las proteínas plasmáticas y este incremento de su fracción libre ha causado toxicidad en algunos casos. El efecto tromboasténico añadido de la aspirina se suma al del valproato y aumenta el riesgo de hemorragia. El valproato puede desplazar al diazepam de las proteínas plasmáticas, lo que incrementa la sedación.

El uso simultáneo de clonazepam y valproato en pacientes sin convulsiones puede precipitar un estado de ausencia.

SOBREDOSIS

La sobredosis de valproato puede causar coma y muerte en casos graves. Además del lavado gástrico, el carbón activado y las medidas de soporte, será necesaria la administración de naloxona para revertir el coma; en los pacientes epilépticos, sin embargo, este fármaco puede causar convulsiones. La hemodiálisis puede resultar eficaz.

Hay que recordar que si se recibe una sobredosis de valproex, los niveles máximos pueden tardar hasta 8 horas en producirse, de forma que estos pacientes deben ser controlados a nivel clínico y con niveles en sangre hasta que pase este máximo.

UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA

Como se ha comentado antes, el valproato se comercializa en forma de ácido valproico o de valproato sódico y existen varios compuestos. El ácido valproico se vende en cápsulas de 250 mg y en jarabe con el equivalente a 250 mg en 5 cc. También existe un compuesto con ácido valproico y valproato sódico combinados que se conoce como valproex y que contiene cantidades equimolares de ambas sustancias; el valproex se comercializa en comprimidos de 125, 250 y 500 mg y en una cápsula para «goteo» de 125 mg; también existe una forma de valproex de liberación ampliada en comprimidos de 500 mg para utilizar en una sola dosis diaria. El valproato sódico se comercializa para uso intravenoso en solución con 100 mg de fármaco por cada cc.

Dados los efectos digestivos del ácido valproico, se prefiere el valproex. En situaciones no urgentes, se puede iniciar el tratamiento con una dosis diaria total de unos 15 mg/kg/día, que se va incrementando a razón de 5-10 mg/kg/día una vez a la semana hasta conseguir el efecto deseado, hasta que aparecen efectos secundarios o hasta llegar a la dosis máxima de 60 mg/kg/día. En general, es deseable conseguir un nivel mínimo en sangre de 50-100 µg/ml. En situaciones de urgencia, como la manía aguda, se puede realizar un ajuste de dosis más rápido, con dosis iniciales de carga de 20 mg/kg/día e incrementos diarios hasta conseguir un nivel sérico de 50-100 mg/ml; en estos casos se necesitan unas dosis de 2.000 mg/día. La dosis diaria total se suele administrar en dos o tres dosis divididas, y cuando los pacientes se encuentran estables con dos dosis, se puede mantener esta pauta o cambiar a un compuesto de liberación ampliada para administrar sólo una diaria.

Es preciso solicitar de forma basal un nivel de enzimas hepáticas y un recuento plaquetario, que se deben repetir en función de la clínica. Durante los 6 primeros meses de tratamiento se puede optar por realizar controles regulares de estos parámetros. Sin embargo, como ya se ha comentado, la hepatotoxicidad puede aparecer de repente y no siempre se asocia con elevaciones previas leves de las enzimas hepáticas.

BIBLIOGRAFÍA

- Armon C, Shin C, Miller P, et al. Reversible parkinsonism and cognitive impairment with chronic valproate use. *Neurology* 1996;47:626-635.
- Bohan TP, Helton E, McDonald I, et al. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. *Neurology* 2001;56:1405-1409.

- Chatham Showalter PE, Kimmel DN. Agitated symptom response to divalproex following acute brain injury. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2000;12:195-197.
- DeToledo JC, Haddad H, Ramsay RE. Status epilepticus associated with the combination of valproic acid and clomipramine. *Therapeutic Drug Monitoring* 1997;19:71-73.
- Feil D, Chuang K, Sultzer DL. Valproate-induced hyperammonemia as a cause of altered mental status. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2002;10:476-478.
- Gunal DI, Guleryuz M, Bingol CA. Reversible valproate-induced choreiform movements. *Seizure* 2002;11:205-206.
- Oechsner M, Steen C, Tturenburg HJ, et al. Hyperammonaemic encephalopathy after initiation of valproate therapy in unrecognized ornithine transcarbamylase deficiency. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1998;64:680-682.
- Onofrj M, Thomas A, Paci C. Reversible parkinsonism induced by prolonged treatment with valproate. *Journal of Neurology* 1998;245:794-796.
- Papazian O, Canizales E, Alfonso I, et al. Reversible dementia and apparent brain atrophy during valproate therapy. *Annals of Neurology* 1995;38:687-691.
- Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2002;16:695-714.
- Wassef AA, Dott SG, Harris A, et al. Randomized, placebo-controlled pilot study of divalproex sodium in the treatment of acute exacerbations of chronic schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2000;20:357-361.
- Wong SL, Cavanaugh J, Shi H, et al. Effects of divalproex sodium on amitriptyline and nortriptyline pharmacokinetics. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1996;60:48-53.

rios limitantes o se observe respuesta; la mayoría de los pacientes tratados en monoterapia responden a dosis de 200-400 mg en dos dosis divididas.

En ancianos o en pacientes con insuficiencia hepática se debe reducir la dosis y prolongar los intervalos de incremento de las mismas.

BIBLIOGRAFÍA

- Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Archives of General Psychiatry* 2003;60:392-400.
- Brodie MJ, Chadwick DW, Anhut H, et al. Gabapentin versus lamotrigine monotherapy: a double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 2002;43:993-1000.
- Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, et al. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1999;60: 7988.
- Frank LM, Enlow T, Holmes GL, et al. Lamictal (lamotrigine) monotherapy for typical absence seizures in children. *Epilepsia* 1999;40:973-979.
- Kaufman KR, George R. Lamotrigine toxicity secondary to sertraline. *Seizure* 1998;7:163-165.
- Marcellin P, de Bony F, Garret C, et al. Influence of cirrhosis on lamotrigine pharmacokinetics. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2001;51: 410-414.
- Rambeck B, Wolf P. Lamotrigine clinical pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetics* 1993;25:433-443.
- Sabers A, Buchholt JM, Uldall P, et al. Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. *Epilepsy Research* 2001;47:151-154.
- Sotero de Menezes MA, Rho JM, Murphy P, et al. Lamotrigine-induced tic disorder: report of five pediatric cases. *Epilepsia* 2000;41:862-867.
- Steiner TJ, Dellaportas CI, Findley LJ, et al. Lamotrigine monotherapy in newly diagnosed untreated epilepsy: a double-blind comparison with phenytoin. *Epilepsia* 1999;40:601-607.
- Verma A, Miller P, Carwile ST, et al. Lamotrigine-induced blepharospasm. *Pharmacotherapy* 1999;19:877-880.

- Brodie MJ, Chadwick DW, Anhut H, et al. Gabapentin versus lamotrigine monotherapy: a double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 2002;43:993-1000.
- Fisher RS, Sachdeo RC, Pellock J, et al. Rapid initiation of gabapentin: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2001;56:743-748.
- Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA, et al. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2000;20:607-614.
- Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, et al. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study. *Neurology* 2002;59:1573-1579.
- Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, et al. Randomized, double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Archives of Internal Medicine* 1999;159:1931-1937.
- Pande AC, Crockatt JG, Janney CA, et al. Gabapentin in bipolar disorder: a placebo-controlled trial of adjunctive therapy. *Bipolar Disorders* 2000;2:249-255.
- Rice AS, Maton S. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Pain* 2001;94:215-224.
- Trinka E, Niedermuller U, Thaler C, et al. Gabapentin-induced mood changes with hypomanic features in adults. *Seizure* 2000;9:505-508.

fármaco, puede ser necesario reducir la dosis de topiramato posteriormente para evitar toxicidad.

La dosis también se debe reducir en caso de insuficiencia hepática o renal.

BIBLIOGRAFÍA

- Bourgeois BF. Drug interaction profile of topiramate. *Epilepsia* 1996; 37(Suppl 2):14-17.
- Connor GS. A double-blind placebo-controlled trial of topiramate for essential tremor. *Neurology* 2002;59:132-134.
- McIntyre RS, Mancini DA, McCann S, et al. Topiramate versus bupropion SR when added to mood stabilizer therapy for the depressive phase of bipolar disorder: a preliminary single-blind study. *Bipolar Disorders* 2002;4:207-213.
- Mula M, Trimble MR, Lhatoo SD, et al. Topiramate and psychiatric adverse events in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2003;44:659-663.
- Mula M, Trimble MR, Thompson P, et al. Topiramate and word-finding difficulties in patients with epilepsy. *Neurology* 2003;60:1104-1107.
- Privitera MD, Broide MJ, Mattson RH, et al. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica* 2003;107:165-175.
- Storey JR, Calder CS, Hart DE, et al. Topiramate in migraine prevention: a double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2001;41: 968-975.
- Suppes T. Review of the use of topiramate for treatment of bipolar disorders. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2002;22:599-609.
- Van Ameringen M, Mancini C, Pipe B, et al. Topiramate treatment for SSRI-induced weight gain in anxiety disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2002;63:981-984.

Antipsicóticos

Fenotiazinas
 Alifática
 Clorpromazina*
 Piperidina
 Tioridazina*
 Mesoridazina*
 Piperazina
 Perfenazina†
 Trifluoperazina†
 Flufenazina†
 Tioxantinas
 Tiotixeno†
 Butirofenonas
 Haloperidol†
 Dibenzoxazepinas
 Loxapina†
 Dihidroindolona
 Molindona†

*Fármaco de baja potencia.

†Fármaco de alta potencia.

‡Fármaco de alta potencia, aunque algunos los consideran de «potencia intermedia».

pan los antipsicóticos en de «baja potencia» y de «alta potencia», según la dosis media necesaria para obtener efectos terapéuticos. Los fármacos de baja potencia se deben administrar en dosis relativamente altas y producen con más frecuencia sedación, hipotensión y efectos anticolinérgicos, aunque menos efectos extrapiramidales. Por otro lado, los antipsicóticos de «alta potencia» se administran en dosis menores y producen menos sedación, hipotensión y efectos anticolinérgicos, pero se asocian con mayor riesgo de efectos extrapiramidales.

Algunos autores consideran que la loxapina y la molindona son un grupo separado, que se denomina de «potencia intermedia» porque su tendencia a producir efectos secundarios de todos los tipos se halla en un punto medio entre los fármacos de alta y baja potencia. Sin embargo, en la práctica los dos se parecen más a los fármacos de alta potencia tradicionales y se pueden incluir dentro de este subgrupo.

Dos antipsicóticos de alta potencia se comercializan en forma inyectable de larga acción: la flufenazina y el haloperidol. En ambos casos se esterifica la molécula original con una molécula de decanoato, lo que da lugar al decanoato de flufenazina y de haloperidol, respectivamente.

Los antipsicóticos ejercen su acción terapéutica, al menos inicialmente, mediante el bloqueo competitivo de los receptores postsinápticos de dopamina. De las tres vías dopaminérgicas principales, el bloqueo de la nigroestriatal justifica los efectos extrapiramidales, mientras que el bloqueo de las vías mesolímbica y mesocortical explica los efectos terapéuticos en la esquizofrenia y en la mayor parte de las demás indicaciones.

FARMACOCINÉTICA

La biodisponibilidad se sitúa en el 20-70% y siempre es mayor cuando se usan compuestos líquidos que con los comprimidos. La unión a proteínas oscila entre el 90 y el 99% y los niveles máximos se alcanzan en 1-4 horas. La variabilidad interpaciente en los niveles sanguíneos para la misma dosis oral administrada puede ser importante y asciende a 10 veces en el caso de la clorpromacina. El

metabolismo se realiza por las enzimas hepáticas y su semivida varía entre 8 y 36 horas, con una media de 18-24 horas. La mayor parte de estos compuestos tienen metabolitos activos; la clorpromacina posee más de 50 y, en el caso de la tioridacina, uno de sus metabolitos activos se comercializa como mesoridacina. En el haloperidol no existen metabolitos activos; el haloperidol «reducido» puede ser activo o no por sí mismo, pero en cualquier caso puede sufrir un metabolismo inverso para generar el compuesto de origen, el haloperidol.

Dada la biodisponibilidad limitada de la mayor parte de los antipsicóticos, la administración intramuscular de dosis equivalentes a las orales consigue niveles en sangre más elevados, a veces 2-3 veces superiores, e incluso más.

EFECTOS SECUNDARIOS

Como se ha comentado antes, aunque los antipsicóticos de primera generación pueden causar sedación, hipotensión y efectos anticolinérgicos, éstos se producen más con los de baja potencia. La hipotensión suele ser postural y puede causar mareo o síncope. Entre los efectos anticolinérgicos destacan la sequedad de boca, la visión borrosa, el estreñimiento, la dificultad o retención urinaria, la taquicardia y, si se administra una dosis suficientemente grande, delirium colinérgico como se describe en el capítulo correspondiente.

Los efectos extrapiramidales agudos, que se asocian sobre todo a los compuestos de elevada potencia, consisten en parkinsonismo, bradicinesia y bradifrenia, acatisia, distonía, crisis oculogiras y una disforia difícil de definir, pero clara e incómoda.

El parkinsonismo puede manifestarse con algunos de estos síntomas o con todos: temblor en pildorero, cara de máscara, exceso de salivación, postura en flexión, festinación y rigidez en rueda de carro. La bradifrenia y la bradicinesia, que también forman parte de este síndrome parkinsoniano, aparecen por lo general aisladas y merecen un comentario especial. Aunque no suelen tener rigidez, los pacientes se mueven lentamente (como si estuvieran «pastosos») y se quejan de lentitud del pensamiento, cuando tienen alguno. Con frecuencia la bradicinesia y la bradifrenia se confunden con una depresión con retraso psicomotor. El parkinsonismo inducido por antipsicóticos aparece a los días o semanas de empezar el tratamiento o de incrementar la dosis de forma considerable y persiste hasta que se reduce la dosis o se inicia un tratamiento antiparkinsoniano eficaz.

La acatisia suele manifestarse como una incapacidad de quedarse sentado o tumbado quieto. Los pacientes se quejan de tener las piernas «inquietas», y esa inquietud empeora cuando se tumban o sientan y se alivia en parte cuando se ponen de pie y dan paseos. En ocasiones esta acatisia se confunde con agitación. Además de esta inquietud motora, muchos pacientes refieren pensamientos acelerados e intranquilidad. A veces la acatisia sólo se manifiesta como una intranquilidad cognitiva, lo que puede causar gran confusión diagnóstica. Los pacientes pueden parecer más psicóticos; su lenguaje puede ser más desorganizado y su comportamiento más fragmentado. En ciertos casos, estos enfermos con acatisia cognitiva pueden aparecer retraídos, casi en mutismo, en vez de agitados, y el diagnóstico sólo se confirma cuando el paciente responde de forma espectacular a propranolol o benzotropina. Si no se llega al diagnóstico correcto, estos pacientes pueden ser tratados con dosis crecientes de antipsicóticos, lo que empeorará cada vez más su estado clínico. La acatisia, motora, cognitiva o ambas, tiene una aparición gradual y se produce 1-8 semanas después del inicio del tratamiento o tras un incremento importante de la dosis. Igual que el parkinsonismo, la acatisia es crónica y persiste hasta que se reduce la dosis o se empieza un tratamiento con propranolol o un anticolinérgico antiparkinsoniano.

Las manifestaciones distónicas son, en orden de frecuencia decreciente, tortícolis, lengua gruesa (que puede ser causa de disartria), posición distónica de los miembros superiores o menos habitualmente de los inferiores, distonía por torsión que afecta al tronco y las extremidades y, en menos casos, posición de opistótonos. Es muy poco frecuente la distonía laríngea, que puede ser causa de aspiración. Las crisis oculógiras, que se consideran una distonía extraocular, son suficientemente especiales como para comentarlas aparte. Estas distonías son relativamente habituales y se presentan como desviaciones involuntarias de los dos ojos hacia arriba. Los pacientes se quejan a menudo de no poder mirar hacia abajo y se caen por las escaleras. Aunque todas las distonías se asocian con molestias, las crisis oculógiras a veces son dolorosas. Las distonías suelen aparecer antes que el parkinsonismo o la acatisia, por lo general en días y son episódicas, más que crónicas. En la mayor parte de los casos remiten de forma espontánea, con frecuencia en horas aunque no se haga nada. Sin embargo, la mayoría de los pacientes no están dispuestos a esperar y reciben con alivio la mejoría que se consigue con benzotropina o difenhidramina.

El último de los efectos agudos extrapiramidales que se debe considerar no tiene un nombre uniforme y posiblemente sea igual de bueno «disforia inducida por antipsicóticos» que cualquier otro. Los pacientes pueden referir que se sienten mal o como si no fueran ellos mismos. Algunos, que se expresan peor que otros, pueden limitarse a decir que no les gusta el fármaco, que no les hace bien. La disforia inducida por antipsicóticos puede aparecer en días y suele ser crónica. Se debe preguntar a los pacientes si la medicina «les hace bien», ya que esta disforia puede responder a benztropina o propranolol.

El aumento del peso es otro importante efecto secundario de los antipsicóticos de primera generación, que se observa con mayor frecuencia en fármacos de baja potencia, aunque puede aparecer también en los de alta. La molindona parece ser una excepción, que produce escaso o nulo incremento de peso.

Todos los antipsicóticos provocan un aumento de la prolactina, lo que puede ocasionar hipertrofia mamaria y galactorrea. No parece que estos niveles elevados de prolactina se asocien con un mayor riesgo de cáncer de mama. Los antipsicóticos pueden causar alteraciones menstruales o amenorrea, y pueden originar falsos resultados positivos en las pruebas de embarazo en orina, pero no en la sangre.

Puede disminuir el umbral para las convulsiones, sobre todo con los fármacos de baja potencia. Sin embargo, la epilepsia no es una contraindicación para los antipsicóticos. En estos casos se pueden controlar las convulsiones aumentando la dosis del anticonvulsivante empleado.

Los antipsicóticos de primera generación, sobre todo los de baja potencia, pueden predisponer al golpe de calor, posiblemente por una combinación de factores, que incluyen una menor sudoración (efecto anticolinérgico) y una tendencia a la poiquiloterma, que es más notable con los fármacos de baja potencia.

Los cambios del ECG son más frecuentes con los fármacos de baja potencia y consisten en prolongación del intervalo QT corregido, depresión del segmento ST, ondas T deprimidas o invertidas y aparición ocasional de ondas U. La tioridacina parece tener una actividad bloqueante de los canales de calcio única entre los antipsicóticos, lo que explica que se asocie más a menudo con estos trastornos. Pueden aparecer arritmias ventriculares graves y la incidencia de muerte súbita cardíaca es más elevada con este compuesto que con otros antipsicóticos de primera generación. En raras ocasiones se puede producir una supresión con repercusión clínica de la contractilidad cardíaca.

Los trastornos de la función sexual son habituales en los pacientes que toman estos fármacos, sobre todo los de baja potencia. Consisten en disfunción eréctil, eyaculación retrasada, anorgasmia y disminución de la libido. Puede producirse una eyaculación retrógrada,

sobre todo en el caso de la tioridacina, que afecta aproximadamente a la mitad de los varones que la toman. También se produce eyaculación dolorosa.

La tioridacina puede provocar una incómoda sequedad nasal y congestión.

La fotosensibilidad es más frecuente con los fármacos de baja potencia y puede producir quemaduras solares graves. En los pacientes tratados durante períodos prolongados con altas dosis de clorpromacina o tioridacina, puede aparecer en casos raros una pigmentación azul grisácea, más llamativa en regiones expuestas.

La tioridacina puede ser causa en pocos pacientes de una retinopatía pigmentaria, que se suele asociar con tratamiento crónico con dosis altas de 1 g diario, o más. Las dosis de 800 mg o menos se consideran seguras.

Todos los antipsicóticos empleados de forma crónica pueden originar depósitos de partículas en la córnea o el cristalino, que son poco frecuentes, se reconocen con la lámpara de hendidura y no suelen determinar síntomas.

Otro efecto secundario poco frecuente de los antipsicóticos es la hiponatremia secundaria a SIADH.

Pueden observarse manifestaciones alérgicas, como por ejemplo exantemas, ictericia y agranulocitosis. Los exantemas se suelen producir en las primeras fases del tratamiento y la ictericia colestásica en el primer mes, mientras que la agranulocitosis puede aparecer en cualquier momento del tratamiento. Todas estas manifestaciones alérgicas son poco frecuentes y aparecen más con los fármacos de baja potencia.

La discinesia tardía y el síndrome maligno por neurolepticos se comentan en sus correspondientes capítulos.

No se conoce la teratogenicidad de los antipsicóticos, pero se considera baja. Todos ellos parecen excretarse en la leche.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La mayoría de los antipsicóticos de primera generación, aunque no todos, inhiben la CYP2D6 y pueden causar un incremento significativo de los niveles de antidepresivos tricíclicos en sangre. El haloperidol puede aumentar los niveles de fluvoxamina y la carbamazepina puede reducir los niveles de haloperidol. La eficacia de la L-dopa o de los agonistas dopaminérgicos, como la bromocriptina o la pergolida, es reducida por los antipsicóticos.

Otras interacciones de dudosa importancia clínica son: reducción de los niveles de antipsicóticos por los antiácidos, los anticolinérgicos o el fenobarbital; incremento de los mismos por el propranolol y disminución de los niveles de ácido valproico o anticoagulantes orales por la administración simultánea de antipsicóticos.

SOBREDOSIS

Una sola sobredosis de antipsicóticos no suele ser mortal. En casos graves aparece coma e hipotensión. Pueden producirse convulsiones y arritmias, que se observan más en casos tratados con tioridacina.

En general están indicados el lavado gástrico y el carbón activado. No se debe intentar inducir el vómito. La hipotensión se puede tratar con líquidos; si fueran necesarios fármacos presores, se deben evitar la adrenalina y el isoproterenol porque pueden agravar la hipotensión.

UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA

Los distintos compuestos comercializados de antipsicóticos de primera generación se presentan en la tabla 291-1.

El tratamiento de la esquizofrenia, de los trastornos esquizoafectivos, de la paranoia, de la alucinosis alcohólica y de la paranoia al-

■ **TABLA 291-1.** Compuestos de primera generación

	Potencia (mg)	Preparados líquidos	Injectables
Clorpromazina	10, 25, 50, 100, 200	100 mg/ml	S
Tioridazina	10, 25, 50, 100, 200	N	N
Mesoridazina	10, 25, 50, 100	25 mg/ml	N
Perfenazina	2, 4, 8, 16	16 mg/5 ml	S
Trifluoperazina	1, 2, 5, 10	10 mg/ml	S
Flufenazina	1, 2,5, 5, 10	2,5 mg/5 ml	S
Tiotixeno	1, 2, 5, 10, 20	5 mg/ml	S
Haloperidol	0,5, 1, 2, 5, 10, 20	2 mg/ml	S
Loxapina	5, 10, 25, 50	25 mg/ml	S
Molindona	5, 10, 25, 50, 100	20 mg/ml	N

cohólica con antipsicóticos se puede empezar de la forma en que se detalla en el párrafo siguiente. La elección entre los distintos antipsicóticos dependerá de los siguientes factores: antecedentes personales o familiares de respuesta al tratamiento previo; necesidad esperada de usar compuestos de acción prolongada de tipo decanoato y respuesta anticipada de los efectos secundarios en cada paciente concreto.

Suponiendo que no hay antecedentes de buena respuesta y que no se espera tener problemas con el cumplimiento por parte del paciente, lo que podría hacer recomendable el uso de un decanoato, la elección dependerá de los efectos secundarios. Por tanto, en términos generales se debe elegir primero entre un fármaco de baja o alta potencia. Por ejemplo, los pacientes que deben conservar su nivel de alerta y no pueden tolerar la hipotensión o los efectos anticolinérgicos no deberían recibir un fármaco de baja potencia, mientras que los pacientes que no toleran los efectos extrapiramidales no deberían recibir uno de alta potencia. En los casos en los que no existen contraindicaciones claras para ninguno de los dos tipos de antipsicóticos, se suele optar por los de alta potencia. Si se producen efectos secundarios extrapiramidales, se podrán tratar, mientras que la sedación, la hipotensión y los efectos anticolinérgicos son menos susceptibles de tratamiento y pueden obligar a reducir la dosis, con la consiguiente disminución de la eficacia.

Si se opta por un antipsicótico de alta potencia, se debe elegir haloperidol o flufenazina porque permiten cambiar con facilidad a un decanoato si hiciera falta, como sucede muchas veces. Entre los dos, el más empleado con gran diferencia es el haloperidol. Cuando se opte por un fármaco de baja potencia, la elección deberá ser clorpromazina.

Una vez que se ha elegido el fármaco, se comenzará con la dosis «media». En el caso de los fármacos de alta potencia, ésta suele ser 5-15 mg, y en los de baja oscila entre 100 y 300 mg. Este intervalo de dosis será 50-100 mg para loxapina y molindona. El tamaño corporal grande y la presencia de síntomas muy graves hacen aconsejable usar una dosis en la parte alta de este intervalo, mientras que un tamaño pequeño, la edad avanzada, las enfermedades debilitantes, la insuficiencia hepática o el temor a efectos secundarios deberán llevarnos a elegir dosis en la parte baja de los mismos. En algunos ancianos débiles se pueden elegir dosis de 0,5-1 mg de un fármaco de alta potencia. La mayoría de las veces se puede administrar una sola dosis al acostarse, aunque se puede producir una excepción si se desea conseguir cierto grado de sedación durante el día. Cuando se necesitan dosis intramusculares, dada la baja biodisponibilidad de estos fármacos, se podrá emplear una dosis equivalente al 50-75% de la oral.

En general hay que esperar 3-5 días antes de subir la dosis, ya que no se suele observar respuesta significativa antes de ese momento; incluso puede ser necesario esperar 6-8 semanas para obtener una

respuesta completa a una dosis determinada. La excepción sería la presencia de agitación grave, ya que en este caso se puede emplear el protocolo de tratamiento rápido, que se presenta en el capítulo correspondiente.

El objetivo es emplear la mínima dosis posible que consiga una remisión óptima de los síntomas. Antes se empleaban dosis elevadas (p. ej., 60-100 mg de haloperidol o 2-3 g de clorpromazina) como tratamiento inicial, pero esta práctica se ha abandonado porque no consigue mejores resultados que las dosis menores comentadas antes, y aumenta los efectos secundarios.

La sedación, los efectos anticolinérgicos, la hipotensión y los efectos extrapiramidales dependen todos de la dosis y se pueden reducir cuando alcancen una gravedad suficiente disminuyendo la dosis. Además, incluso si se mantiene el tratamiento con la misma dosis, la sedación y los efectos anticolinérgicos suelen mejorar a lo largo de los días o semanas. Cuando no resulte práctico reducir la dosis, se debe plantear el tratamiento de los efectos secundarios. En el caso de la sedación, se debe administrar la mayor parte de la dosis diaria o toda ella por la noche, y durante el resto del día la cafeína puede ser de ayuda. Los pacientes hipotensos deben ser advertidos de que deberán levantarse lentamente; además, deben llevar medias de compresión, que pueden ayudarles aunque sean incómodas. La sequedad de boca se alivia chupando caramelos sin azúcar, la visión borrosa con gafas para lectura, el estreñimiento con psyllium o laxantes a demanda y la dificultad urinaria con betanecol.

Los efectos extrapiramidales se pueden tratar. El parkinsonismo se alivia con anticolinérgicos, como se describe en el capítulo correspondiente. En general se debe mantener la dosis eficaz del anticolinérgico hasta que se reduzca la dosis del antipsicótico, momento en el cual también se puede intentar reducirla.

La acatisia se trata con propranolol, que es mejor que los anticolinérgicos en este caso; las dosis medias diarias son 60-240 mg. Como sucede con el parkinsonismo, el tratamiento es crónico y la dosis se debe ajustar tras realizar los ajustes pertinentes en la dosis del antipsicótico. Si el propranolol no es eficaz o no se tolera, se puede administrar ciproheptadina en dosis de unos 8 mg 2 veces/día.

Las distonías responden muy bien a la inyección intramuscular de 2 mg de benzotropina o a la inyección intravenosa de 50 mg de difenhidramina. Cuando se produce la primera distonía, la mayoría de los clínicos empiezan a administrar una dosis profiláctica de benzotropina para prevenir las recaídas.

El tratamiento de la disforia inducida por antipsicóticos no está claramente definido todavía. Algunos pacientes parecen responder a benzotropina, pero otros pueden hacerlo a propranolol.

También se pueden tratar otros efectos secundarios. Los pacientes que reciben fármacos de baja potencia deben utilizar protectores solares para evitar las quemaduras fotosensibles y deben abstenerse de realizar actividades que les predispongan a sufrir un golpe de ca-

lor. El tratamiento de los efectos secundarios de tipo sexual no está definido; se puede plantear un tratamiento de prueba con sildenafil en la disfunción eréctil, pero teniendo cuidado por el posible riesgo de hipotensión aditiva. La ginecomastia se puede tratar con amantadina.

Si se producen efectos secundarios que impiden emplear la dosis «media», se deberá optar por otro antipsicótico que se asocie menos estadísticamente con el efecto secundario responsable de la suspensión del anterior.

Si se asume que el paciente recibe una dosis «media», el tratamiento de prueba con este antipsicótico debe durar un período de tiempo «adecuado» antes de valorar su eficacia. En la mayoría de los casos se produce una respuesta inicial en 1 semana, pero la respuesta completa puede tardar 6-8 semanas para una dosis determinada.

La utilidad de los niveles sanguíneos resulta dudosa. La existencia de múltiples metabolitos activos de muchos antipsicóticos (salvo el haloperidol) hace que la correlación entre la respuesta clínica y el nivel del compuesto original sea muy difícil. Recordando esta limitación, hay que destacar que se han obtenido respuestas terapéuticas con niveles de clorpromacina de entre 30 y 100 ng/ml, de 0,2-2 ng/ml de flufenacina y de 2-15 ng/ml de haloperidol. No está claro si las cifras recogidas en cada caso corresponden al nivel más alto de una verdadera «ventana terapéutica» o si corresponden a un nivel a partir del cual se producen efectos secundarios inaceptables, como disforia inducida por antipsicóticos.

Si la dosis «media» de un antipsicótico convencional no consigue respuesta clínica tras una prueba de duración adecuada, se puede aumentar la dosis o cambiar a otro antipsicótico. En general, siempre que los efectos secundarios no resulten limitantes, un límite alto razonable de la dosis de un antipsicótico de baja potencia es 1-2 g, y 30-50 mg para los de alta potencia (en el caso de loxapina y molindona, unos 200 mg). Si se opta por cambiar a otro antipsicótico, se deberá elegir uno de una clase distinta. Así, si el paciente no responde a una fenotiacina, se optará por un tioxanteno o butirofenona. No existen evidencias de que la combinación de dos o más antipsicóticos de primera generación funcione mejor que cualquiera por separado, de forma que se recomienda evitar la «polifarmacia».

Cuando el paciente esquizofrénico no responde al tratamiento indicado, algunos autores recomiendan administrar «megadosis». Así, los pacientes pueden recibir dosis de clorpromacina superiores a 3 g o de haloperidol superiores a 100 mg. Aunque parece que algunos pacientes responden a estas «megadosis», la respuesta no se puede predecir y los efectos secundarios pueden ser intolerables.

El cumplimiento del tratamiento suele ser un problema, y en estos casos se debe plantear la utilización de un decanoato. Se puede usar flufenacina o haloperidol, ya que parecen igualmente eficaces. Con independencia del decanoato elegido, se debe demostrar primero con un compuesto oral que el paciente no es alérgico ni tiene tendencia a presentar efectos secundarios limitantes. Algunos autores recomiendan demostrar primero respuesta con el fármaco oral, aunque en muchos pacientes que no siguen los tratamientos esta premisa no puede llevarse a cabo por la falta de cumplimiento. A la hora de elegir la dosis inicial, no resulta práctico extrapolar la dosis oral a la de decanoato. Muchos autores han tratado de desarrollar fórmulas para convertir la dosis oral a la de decanoato, pero estas fórmulas no son fiables en la práctica. El decanoato de flufenacina se suele administrar cada 2 semanas y la dosis inicial oscila entre 12,75 y 50 mg, mientras que el decanoato de haloperidol se administra cada 4 semanas y la dosis inicial es 100-300 mg.

La decisión sobre la administración de una dosis en el extremo inferior o superior del rango habitual depende de las mismas pautas enumeradas para el tratamiento oral. En ancianos o pacientes

que no toleran las dosis «medias», se debe administrar inicialmente 5 mg de decanoato de flufenacina o 50 mg de decanoato de haloperidol. Después se ajustan las dosis cada 2 semanas en el caso del primero y cada 4 en el segundo, en función de la respuesta clínica. Se debe mantener el compuesto oral durante unos pocos días tras la primera inyección del decanoato porque se tarda un tiempo en obtener respuesta con ella. Posteriormente, los compuestos orales se podrán administrar a demanda y la necesidad de la misma se puede emplear como criterio para ajustar la dosis de decanoato en la siguiente inyección. Aunque existen claras excepciones, en general una dosis de decanoato de flufenacina superior a 150 mg o de decanoato de haloperidol superior a 500 mg no consigue mejorar la respuesta. En algunos casos se produce una disminución de la eficacia clínica antes del final del intervalo «medio» entre las inyecciones; en esos casos será preciso reducir el intervalo (1 semana en el caso de flufenacina o 2-3 para haloperidol). Por el contrario, si el paciente responde bien, se puede prolongar el intervalo, que puede llegar a ser 4 semanas para flufenacina y hasta 8 para haloperidol.

A la hora de valorar la eficacia de una dosis determinada de un decanoato, se debe recordar que no se consiguen niveles estables en sangre hasta 4-5 dosis. Por tanto, en la práctica, cuando resulte posible, se administrarán 4 dosis antes de realizar esta valoración para ajuste de la dosis de «mantenimiento». Cuando el paciente lleva respondiendo mucho tiempo, estará indicada una reducción gradual de la dosis. La dosis mínima de decanoato de flufenacina es 5 mg y la de decanoato de haloperidol 50 mg.

Entre los dos compuestos es preferible el decanoato de haloperidol, ya que precisa menos inyecciones y menos consultas, lo que mejora el cumplimiento. Los decanoatos se usan muy poco, aunque previenen claramente las recaídas y van muy bien a los pacientes que los utilizan.

El tratamiento de la manía, como se comentó en el capítulo correspondiente, suele iniciarse con un antipsicótico hasta que termina el período de desfase entre el inicio del tratamiento con el antimaniaco y aparece el efecto terapéutico. En general, se puede seguir el protocolo de tratamiento farmacológico rápido de la agitación que se recoge en ese capítulo.

En cuanto a las otras indicaciones enumeradas en la introducción, se siguen en líneas generales los mismos criterios indicados para la esquizofrenia. Sin embargo, en el trastorno de personalidad límite, el síndrome de Tourette y los síndromes de dolor crónico, se necesitan dosis menores. En la porfiria se recomiendan dosis relativamente bajas de clorpromacina. Cuando se interrumpa un tratamiento de baja potencia, se debe reducir la dosis en 3-4 días para evitar un rebote colinérgico. Este ajuste también se debe hacer cuando se cambie un fármaco de baja potencia por otro de alta potencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Adler LA, Angrist B, Peselow E, et al. Efficacy of propranolol in neuroleptic-induced akathisia. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1985;5: 164-166.
- Compton MT, Miller AH. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia and sexual dysfunction. *Psychopharmacology Bulletin* 2002;36:143-164.
- Gardos G, Cole JO. Weight reduction in schizophrenia by molindone. *The American Journal of Psychiatry* 1977;134:302-304.
- Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, et al. Thioridazine and sudden unexplained death in psychiatric inpatients. *The British Journal of Psychiatry* 2002;180:515-522.
- Remington GJ, Adams ME. Depot neuroleptic therapy: clinical considerations. *Canadian Journal of Psychiatry* 1995;40(Suppl 1):5-11.
- Tonda ME, Guthrie SK. Treatment of acute neuroleptic-induced movement disorders. *Pharmacotherapy* 1994;14:543-560.

VanPutten T, May PRA. "Akinetic depression" in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 1978;35:1101-1107.

Wiles DH, McCreadie RG, Whitehead A. Pharmacokinetics of haloperidol and fluphenazine decanoates in chronic schizophrenia. *Psychopharmacology* 1990;101:274-281.

Wirshing WC. Movement disorders associated with neuroleptic treatment. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2001;62(Suppl 21):15-18.

Yeung PK, Hubbard JW, Korchinski ED, et al. Pharmacokinetics of chlorpromazine and key metabolites. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1993;45:563-569.

La clozapina es un antipsicótico de segunda generación, cuya principal indicación es el tratamiento de la esquizofrenia resistente, indicación para la cual es mejor que los demás antipsicóticos de primera y segunda generación. Además de ser eficaz frente a los síntomas «positivos» de la esquizofrenia, también muestra un potente efecto frente a los «negativos», a diferencia de la mayoría de los demás antipsicóticos. Sin embargo, por desgracia la clozapina se asocia, como se comenta en la sección sobre efectos secundarios, con un número importante de los mismos, como la agranulocitosis, por lo que se debe reservar para los pacientes esquizofrénicos que no responden a ensayos adecuados con otros dos antipsicóticos al menos (uno de los cuales debe ser risperidona u olanzapina) o que no toleran los efectos adversos de otros antipsicóticos.

La clozapina también se está empleando como tratamiento del trastorno esquizoafectivo resistente y de la manía bipolar resistente, aunque también para estas indicaciones, como sucede con la esquizofrenia, se debería reservar hasta que los ensayos agresivos con agentes más seguros hayan fracasado.

Otra indicación de la clozapina es la enfermedad de Parkinson complicada por una psicosis. En este caso, la clozapina reduce la psicosis, pero a diferencia de otros antipsicóticos no agrava el parkinsonismo; de hecho, muchos síntomas motores, como el temblor, mejoran con este tratamiento.

El efecto único de la clozapina deriva posiblemente de su unión intensa a receptores de serotonina; aunque se liga a los receptores de dopamina, tiene preferencia por los receptores D4 y muestra escasa afinidad relativa por los D2 de los ganglios basales, lo que puede explicar la ausencia de efectos extrapiramidales.

FARMACOCINÉTICA

La biodisponibilidad de la clozapina es del 50%, sus niveles máximos se alcanzan en 1-4 horas y se une a proteínas en más del 95%. Se metaboliza por las enzimas hepáticas y su semivida es de 12 horas, aunque el intervalo es amplio entre 4 y 66 horas. La clozapina tiene metabolitos activos, entre los cuales destacan la desmetilclozapina y la clozapina N-óxido.

EFFECTOS SECUNDARIOS

La agranulocitosis o recuento de granulocitos inferior a 500 se produce en el 1,3% de los pacientes. La mayor parte de los casos aparecen a las 6-18 semanas de iniciar el tratamiento, aunque se han descrito casos durante el primer mes e incluso después de años de tratamiento crónico. La granulocitopenia puede empezar de forma súbita, en días, y la primera evidencia es un catarro con obnubilación, fiebre, «gripe» u otra infección. Parece que la agranulocitosis es más frecuente entre los descendientes de judíos asquenazíes, sobre todo los que tienen el fenotipo HLA-B38.

La sedación es muy frecuente, aunque suele desaparecer con el tratamiento continuado, pero puede ser muy grave. Puede haber estreñimiento y es habitual que se produzca un incremento de peso, que puede ser importante. Existen datos que sugieren una relación causal entre el tratamiento con clozapina y trastornos como la diabetes mellitus y la hiperlipidemia, aunque esta asociación no está del todo demostrada aún. Los pacientes pueden referir náuseas y vómitos, cefaleas, sequedad de boca, sudoración y sueños vívidos.

También se produce polaquiuria con urgencia miccional, retención urinaria y disfunción eréctil, y hay casos publicados de priapismo poco frecuentes. Una minoría de los enfermos sufre incontinencia nocturna, que puede causar graves problemas. Este efecto secundario suele responder a efedrina con una dosis diaria total de 150 mg.

La clozapina produce también una salivación excesiva, incluso en ausencia de síndrome parkinsoniano. Algunos pacientes se quejan de que encuentran sus almohadas empapadas de saliva cuando se levantan por la mañana. Cuando este efecto les plantea problemas, se debe tratar con dosis bajas de bencotropina, trihexifenidilo o clonidina.

En una minoría de los pacientes se pueden producir obsesiones y compulsiones de novo y se pueden agravar las que existían antes de empezar el tratamiento; además, unos pocos pacientes desarrollan una ansiedad social generalizada, parecida a la que se produce en la fobia social de tipo generalizado.

Puede observarse hipotensión y mareo postural. Es interesante destacar que también se puede producir una taquicardia no postural mantenida, con un incremento de la frecuencia cardíaca dependiente de la dosis, que oscila entre 10 y 25 latidos por minuto. Se han comunicado casos de tromboembolia pulmonar y venosa y de miocarditis. Estos episodios de miocarditis, que puede ser mortal, se suelen presentar durante las primeras 6 semanas de tratamiento y los pacientes sufren un cuadro de tipo pseudogripal con dolor torácico, fiebre, taquicardia e insuficiencia cardíaca congestiva. La miocarditis puede ser de naturaleza autoinmunitaria y su aparición obliga al ingreso hospitalario del enfermo y a administrar corticoides.

Pueden producirse convulsiones de tipo gran mal en 1-5% de los pacientes tratados con clozapina y parece que el riesgo es mayor en los que tienen antecedentes de epilepsia, lesiones del SNC o utilizan dosis mayores. Otros efectos secundarios son las mioclonías y el síndrome maligno por neurolépticos (SMN). Cuando este síndrome se produce asociado con clozapina es algo atípico, porque suele presentarse con delirium, diaforesis y taquicardia, en tanto que la rigidez y el temblor son escasos. Por último, se han publicado casos aislados de discinesias tardías secundarias a clozapina.

Un 10-15% de los pacientes sufre febrícula en las primeras semanas del tratamiento. La temperatura sólo se eleva 1 °C y se suele resolver de forma espontánea en 3-8 días. El diagnóstico diferencial de esta febrícula incluye no sólo la agranulocitopenia, sino también el síndrome maligno por neurolépticos.

Se puede observar una eosinofilia benigna y transitoria durante las semanas 3-5 de tratamiento. En algunos casos se produce una hipertrofia transitoria de las glándulas salivales, que puede ser uni o bilateral.

A diferencia de otros antipsicóticos, la clozapina no eleva los niveles de prolactina, o lo hace sólo de forma leve y transitoria.

Se desconoce la teratogenicidad de este compuesto, que se excreta en la leche materna.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los niveles de clozapina son aumentados de forma significativa por la fluvoxamina y la fluoxetina; los datos sobre una posible elevación de sus niveles cuando se toma sertralina o paroxetina son contradic-

torios, aunque parece que el citalopram no afecta los niveles de este fármaco. Dichos niveles se incrementan con la eritromicina, la ciprofloxacin, el ketoconazol, la cimetidina y el valproato.

Los niveles de clozapina se reducen por difenilhidantoína, valproato y carbamazepina.

El tabaco disminuye los niveles de este fármaco, y cuando se ingresa al paciente en un servicio hospitalario donde no se permite fumar cabe esperar cambios importantes de los mismos.

La clozapina no se debe usar con ningún otro fármaco de acción mielosupresora, como la carbamazepina.

Existen algunos casos publicados de apnea secundaria a la combinación de clozapina con una benzodiazepina, así como de delirium al combinarla con lorazepam o clonazepam.

SOBREDOSIS

Se puede producir estupor, coma, hipotensión, depresión respiratoria y convulsiones, aunque a veces aparece también taquicardia, otras arritmias o bloqueo cardíaco.

No se debe administrar adrenalina para la hipotensión ni quinidina o procainamida para las arritmias.

UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA

La clozapina se comercializa en comprimidos de 25 y 100 mg.

Se deben solicitar recuentos de granulocitos antes de comenzar el tratamiento, semanalmente durante los primeros 6 meses de tratamiento, y luego cada dos semanas durante toda la duración del mismo. Si se interrumpe el tratamiento en los primeros 6 meses, se deberían seguir realizando recuentos leucocitarios semanales durante 4 semanas, y si la interrupción se produce pasados 6 meses de tratamiento, se deberían realizar recuentos cada 2 semanas durante 1 mes. Si el recuento leucocitario fuera inferior a 3.500 o si los granulocitos fueran menos de 1.500 se debería proceder como se indica en la tabla 293-1. Si el recuento de granulocitos fuera inferior a 1.000 se debería ingresar al paciente en el hospital y proceder al aislamiento e inicio de la antibioterapia adecuadas. Estos pacientes no deberían volver a tomar clozapina. Si el paciente sobrevive, el recuento leucocitario se suele normalizar en 2-4 semanas tras la interrupción del tratamiento con clozapina, aunque esta recuperación se puede acelerar administrándole factor estimulador de las colonias de granulocitos.

El tratamiento se empieza con 25-50 mg/día, que se incrementan 25-50 mg cada día hasta que el enfermo sufre efectos secundarios inaceptables o se alcanza una dosis de 300-450 mg. En este ajuste inicial, la dosis diaria total se reparte en 3 tomas, aunque posteriormente se pueden dar sólo 2. Los incrementos posteriores de la dosis pueden ser de 50-100 mg una vez a la semana hasta llegar a 900 mg,

como dosis máxima. Sin embargo, la mayoría de los pacientes esquizofrénicos responden a dosis de entre 300 y 600 mg. A veces son útiles los niveles sanguíneos, ya que los inferiores a 350 ng/ml no resultan eficaces.

Parece que la respuesta de un paciente a una dosis determinada no aparece hasta que hayan transcurrido 8 semanas de tratamiento con ella. Por tanto, si el paciente con una dosis óptima tolerada no mejora tras 8 semanas, es preferible incrementar la dosis o interrumpir el tratamiento en vez de someter al enfermo al riesgo de sufrir una agranulocitosis. Aunque se suele producir una reacción parcial en 8 semanas, la respuesta completa puede tardar hasta 3 meses; con frecuencia, una vez conseguida esta respuesta completa se puede reducir la dosis, a veces hasta 300 mg, sin que se pierda el efecto terapéutico.

Cuando se utiliza clozapina en la enfermedad de Parkinson, se suelen emplear dosis menores, de 6,25-50 mg.

Si aparecen convulsiones, se debe interrumpir el tratamiento o, si la respuesta clínica lo recomienda así, seguirlo con dosis menores. Algunos pacientes han sido tratados exitosamente con una combinación de clozapina y valproato.

Si se debe interrumpir el tratamiento con clozapina, habrá que hacerlo de forma gradual, ya que las suspensiones bruscas se han asociado, en pacientes esquizofrénicos, con una reaparición rápida y grave de la psicosis; este fenómeno de privación se ha descrito con el cambio de la clozapina de marca por otra genérica. Además de psicosis, una suspensión brusca de este fármaco puede causar movimientos anormales, como distonías. Si fuera precisa una suspensión rápida, se podría prevenir la psicosis por privación empezando la administración inmediata de otro antipsicótico de segunda generación, como la olanzapina.

La retirada rápida de la clozapina en pacientes con enfermedad de Parkinson se ha asociado con un síndrome serotoninérgico, con estupor, mioclonías, temblor, rigidez e hiperreflexia. Parece que este síndrome se puede tratar con éxito con ciproheptadina, como se comenta en el capítulo sobre síndrome serotoninérgico.

BIBLIOGRAFÍA

Ahmed S, Chengappa KN, Naidu VR, et al. Clozapine withdrawal-emergent dystonias and dyskinesias: a case series. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1998;59:472-477.

Bak TH, Bauere M, Schaub RT, et al. Myoclonus in patients treated with clozapine: a case series. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1995;56:418-422.

Baker RW, Chengappa KN, Baird JW. Emergence of obsessive compulsive symptoms during treatment with clozapine. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1992;53:439-442.

Banov MD, Tohen M, Friedberg J. High risk of eosinophilia in women treated with clozapine. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1993;54:466-469.

Barnas C, Zwiersina H, Hummer M, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) treatment of clozapine-induced agranulocytosis: a case report. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1992;53:245-247.

Centorrino F, Baldessarini RJ, Frankenburg FR, et al. Serum levels of clozapine and norclozapine in patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *The American Journal of Psychiatry* 1996;153:820-826.

Cohen LG, Chesley S, Eugenio L, et al. Erythromycin-induced clozapine toxic reaction. *Archives of Internal Medicine* 1996;156:675-677.

Cohen S, Chiles J, MacNaughton A. Weight gain associated with clozapine. *The American Journal of Psychiatry* 1990;147:503-504.

Conley RR, Carpenter WT, Tamminga CA. Time to clozapine response in a standardized trial. *The American Journal of Psychiatry* 1997;154:1243-1247.

Dave M. Clozapine-related tardive dyskinesia. *Biological Psychiatry* 1994;35:886-887.

■TABLA 293-1. Control de los recuentos leucocitarios durante el tratamiento con clozapina

Recuento leucocitario		Recuento de granulocitos	Frecuencia	Acción
>3.500	y	>1.500	Semanal	Continuar con clozapina
<3.500	y	>1.500	2 veces/sem	Continuar con clozapina
<3.000	o	<1.000	2 veces/sem	Interrumpir con clozapina y reiniciarlo sólo cuando los leucocitos >3.500
<2.000	o	<1.000	Diaria	Interrumpir con clozapina e ingresar al paciente; no volver a reiniciarlo

- Fuller MA, Borovicka MC, Jaskiw GE, et al. Clozapine-induced urinary incontinence: incidence and treatment with ephedrine. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1996;57:514-518.
- Hagg S, Spigset O, Soderstrom TG. Association of venous thromboembolism and clozapine. *Lancet* 2000;355:1155-1156.
- Hagg S, Spigset O, Bate A, et al. Myocarditis related to clozapine treatment. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2001;21:382-388.
- Hummer M, Kurz M, Kurzthaler I, et al. Hepatotoxicity of clozapine. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1997;17:314-317.
- Jackson CW, Markowitz JS, Brewerton TD. Delirium associated with clozapine and benzodiazepine combinations. *Annals of Clinical Psychiatry* 1995;7:139-141.
- Jann MW, Grimsley SR, Gray EC, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of clozapine. *Clinical Pharmacokinetics* 1993;24:161-176.
- Karagianis JL, Phillips LC, Hogan KP, et al. Clozapine-induced neuroleptic malignant syndrome: two new cases and a review of the literature. *The Annals of Pharmacotherapy* 1999;33:623-630.
- Kluznik JC, Walbek NH, Farnsworth MG, et al. Clinical effects of a randomized switch from Clozaril to generic clozapine. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2001;62(Suppl 5):14-17.
- Koller E, Schneider B, Bennett K, et al. Clozapine-associated diabetes. *The American Journal of Medicine* 2001;111:716-723.
- Kronig MH, Munne RA, Szymanski S, et al. Plasma clozapine levels and clinical response for treatment-refractory schizophrenic patients. *The American Journal of Psychiatry* 1995;152:179-182.
- Lieberman JA, Yunis J, Egea E, et al. HLA-B38, DR4, DQw3 and clozapine-induced agranulocytosis in Jewish patients with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 1990;47:945-948.
- Lund BC, Perry PJ, Brooks JM, et al. Clozapine use in patients with schizophrenia and the risk of diabetes, hyperlipidemia, and hypertension: a claims-based approach. *Archives of General Psychiatry* 2001;58:1172-1176.
- Miller DD. Effect of phenytoin on plasma clozapine concentrations in two patients. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1991;52:23-25.
- Pacia SV, Devinsky O. Clozapine-related seizures. *Neurology* 1994;44:2247-2249.
- Pallanti S, Quercioli L, Rossi A, et al. The emergence of social phobia during clozapine treatment and its response to fluoxetine augmentation. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1999;60:819-823.
- Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine* 1999;340:757-763.
- Raaska K, Neuvonen PJ. Ciprofloxacin increases serum clozapine and N-desmethylclozapine: a study in patients with schizophrenia. *European Journal of Clinical Psychopharmacology* 2000;56:585-589.
- Spina E, Avenoso A, Facciola G, et al. Effect of fluoxetine on the plasma concentrations of clozapine and its major metabolites in patients with schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology* 1998;13:141-145.
- Spina E, Avenoso A, Salemi M, et al. Plasma concentrations of clozapine and its major metabolites during combined treatment with paroxetine or sertraline. *Pharmacopsychiatry* 2000;33:213-217.
- Spivak B, Adlersberg S, Rosen L, et al. Trihexyphenidyl treatment of clozapine-induced hypersalivation. *International Clinical Psychopharmacology* 1997;12:213-215.
- Szymanski S, Libermann JA, Picou D, et al. A case report of cimetidine-induced clozapine toxicity. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1991;52:21-22.
- Taylor D, Ellison Z, Ementon Shaw L, et al. Co-administration of citalopram and clozapine: effect on plasma clozapine levels. *International Clinical Psychopharmacology* 1998;13:19-21.
- Than JC, Dickson RA. Clozapine-induced fevers and 1-year clozapine discontinuation rate. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2002;63:880-884.
- Tollefson GD, Deliva MA, Mattler CA, et al. Controlled, double-blind investigation of the clozapine discontinuation symptoms with conversion to either olanzapine or placebo. The Collaborative Crossover Study Group. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1999;19:435-443.
- Wetzel H, Anghelescu I, Szegedi A, et al. Pharmacokinetic interactions of clozapine with selective serotonin reuptake inhibitors: differential effects of fluvoxamine and paroxetine in a prospective study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1998;18:2-9.
- Zesiewicz TA, Borra S, Hauser RA. Clozapine withdrawal symptoms in a Parkinson's disease patient. *Movement Disorders* 2002;17:1365-1367.

9-hidroxirisperidona. En el caso de los metabolizadores lentos, los incrementos de los niveles de risperidona se compensan con la disminución de su metabolito, de forma que la suma total equivale a la observada en los pacientes con una actividad de la citocromo P450 2D6 normal. Además, como la prolongada semivida de la risperidona en los metabolizadores lentos equivale a la de su metabolito, no se producen tampoco cambios significativos en el tiempo que se tarda en conseguir la fase de equilibrio de la actividad antipsicótica.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Si se empieza el tratamiento con una dosis completa de risperidona, se producirá un riesgo significativo de sedación e hipotensión ortostática, con mareos y posibles caídas. Estos problemas se evitan realizando un ajuste gradual de la dosis.

Otros efectos secundarios son sedación, dificultad para concentrarse, ansiedad, insomnio, náuseas, dolor abdominal o estreñimiento; puede producirse congestión nasal y algunos enfermos refieren un ligero incremento del peso, una disminución de la libido, alteraciones de la función eréctil, eyaculación tardía o anorgasmia. Los niveles de prolactina están aumentados en varones y mujeres, y pueden asociarse con galactorrea. En un pequeño porcentaje de pacientes se observa prolongación del intervalo QT corregido.

Los efectos extrapiramidales, como acatisia, parkinsonismo y distonía, son raros con la risperidona, siempre que se usen dosis inferiores a 6 mg, ya que con dosis mayores parece que el riesgo de que esta sustancia produzca este tipo de efectos es igual que con los antipsicóticos de primera generación de alta potencia, como el haloperidol. Sin embargo, en los pacientes con enfermedad de Parkinson parece que la risperidona tiene un mayor riesgo de exacerbar el parkinsonismo y puede provocar delirium en algunos enfermos. Es poco habitual que la risperidona produzca una discinesia tardía o el síndrome maligno por neurolepticos. También hay casos, poco frecuentes, de obsesiones y compulsiones secundarias a este fármaco.

La risperidona se excreta en la leche materna y se desconoce su potencial teratogénico en el ser humano.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La fluvoxamina y la fluoxetina incrementan los niveles de risperidona sin modificar de forma significativa los de 9-hidroxirisperidona.

La carbamazepina reduce los niveles de risperidona y su metabolito, mientras que la risperidona incrementa el nivel de carbamazepina.

La risperidona aumenta el efecto hipotensor de la prazosina.

SOBREDOSIS

La sobredosis puede producir sedación, distonía, hipotensión, taquicardia y, cuando se prolonga el intervalo QT corregido, arritmias; también se han descrito convulsiones. Se debe realizar una monitorización cardíaca y las arritmias no se deben tratar con sustancias que puedan prolongar aún más el intervalo QT. La hipotensión se trata con líquidos; no se debe administrar adrenalina ni dopamina.

UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA

La risperidona se comercializa en comprimidos de 0,25, 0,5, 1, 2, 3 y 4 mg y en forma líquida con 1 mg/ml. Se ha desarrollado un compuesto intramuscular de acción prolongada, que debería estar ya en el mercado cuando se publique este libro.

El tratamiento de la esquizofrenia o los trastornos esquizoafectivos se realiza con dosis de 2-4 mg diarios, mientras que el tratamiento agudo de la manía suele precisar 2-6 mg. Aunque algunos pacientes necesitan dosis más altas, se debe recordar que las dosis superiores a 6 mg se asocian con un riesgo de efectos extrapiramidales parecido a los antipsicóticos de primera generación de alta potencia, como el haloperidol. Si se plantean problemas por falta de cumplimiento terapéutico, se puede administrar la forma de acción prolongada en dosis de 25-50 mg i.m. cada 2 semanas.

Para reducir el riesgo de hipotensión postural se puede empezar el tratamiento con 0,5-1 mg dos veces al día e incrementar la dosis 1-2 mg cada día hasta llegar a la dosis diana. Sin embargo, hay que recordar que los adultos sanos suelen tolerar dosis iniciales de 2-3 mg desde el primer día. Cuando se consigue la dosis óptima, la mayoría de los enfermos se pueden cambiar a una sola toma diaria, que se da por la noche.

En pacientes ancianos o debilitados, así como en los que padecen insuficiencia hepática o renal, resultan más adecuadas dosis menores y se debe prolongar el intervalo para aumentarla.

Aunque los esquizofrénicos pueden responder al tratamiento en las 2 primeras semanas, la respuesta completa con una dosis determinada no se suele observar hasta que han pasado 8 semanas, o más.

En las otras indicaciones se utilizan dosis menores, como 0,25-2 mg para el trastorno de personalidad esquizotípica, 1-3 mg para el autismo o 1-2 mg para la demencia; en este último caso se prefieren dosis pequeñas, porque los pacientes tienen especial riesgo de sufrir efectos secundarios. Si se emplea la risperidona para tratar la psicosis en la enfermedad de Parkinson, se deben elegir dosis bajas, porque las altas se asocian con exacerbación del parkinsonismo y, en algunos casos, delirium.

BIBLIOGRAFÍA

- Aciri AA, Henretig FM. Effects of risperidone in overdose. *The American Journal of Emergency Medicine* 1998;16:498-501.
- Alevizos B, Lykouras L, Servas IM, et al. Risperidone-induced obsessive-compulsive symptoms: a series of six cases. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2002;22:461-467.
- Bajjoka I, Patel T, O'Sullivan T. Risperidone-induced neuroleptic malignant syndrome. *Annals of Emergency Medicine* 1997;30:698-700.
- Fontaine CS, Hyman LS, Koch K, et al. A double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the acute treatment of dementia-related behavioral disturbances in extended care facilities. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2003;64:726-730.
- Huang ML, Van Peer A, Woestenborghs R, et al. Pharmacokinetics of the novel antipsychotic agent risperidone and the prolactin response in healthy subjects. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1993;54:257-268.
- Kane JM, Eerdekens M, Lindenmayer JP, et al. Long-acting injectable risperidone: efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic. *The American Journal of Psychiatry* 2003;160:1125-1132.
- Kleinberg DL, Davis JM, de Coster R, et al. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1999;19:57-61.
- Koenigsberg HW, Reynolds D, Goodman M, et al. Risperidone in the treatment of schizotypal personality disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2003;64:628-634.
- Kumar S, Malone DM. Risperidone implicated in the onset of tardive dyskinesia in a young woman. *Postgraduate Medical Journal* 2000;76:316-317.
- Leopold NA. Risperidone treatment of drug-related psychosis in patients with parkinsonism. *Movement Disorders* 2000;15:301-304.
- Merlo MC, Hofer H, Gekle W, et al. Risperidone, 2 mg/day vs. 4 mg/day, in first-episode, acutely psychotic patients: treatment efficacy and effects

- on fine motor functioning. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2002; 63:885-891.
- Mula M, Monaco F. Carbamazepine-risperidone interactions in patients with epilepsy. *Clinical Neuropharmacology* 2002;25:97-100.
- Ono S, Mihara K, Suzuki A, et al. Significant pharmacokinetic interaction between risperidone and carbamazepine: its relationship with CYP2D6 genotypes. *Psychopharmacology* 2002;162:50-54.
- Rich SS, Friedman JH, Ott BR. Risperidone versus clozapine in the treatment of psychosis in six patients with Parkinson's disease and other akinetic-rigid syndromes. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1995;56:556-559.
- Scordo MG, Spina E, Facciola G, et al. Cytochrome P450 2D6 genotype and steady state plasma levels of risperidone and 9-hydroxyrisperidone. *Psychopharmacology* 1999;147:300-305.
- Spina E, Avenoso A, Facciola G, et al. Plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone during combined treatment with paroxetine. *Therapeutic Drug Monitoring* 2001;23:223-227.
- Spina E, Avenoso A, Scordo MG, et al. Inhibition of risperidone metabolism by fluoxetine in patients with schizophrenia: a clinically relevant pharmacokinetic drug interaction. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2002;22:419-423.

La ziprasidona es un antipsicótico de segunda generación indicado para el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo. Aunque la ziprasidona es claramente mejor que el placebo en estos trastornos, todavía no está claro que resulte más eficaz que los fármacos de primera generación. La ziprasidona también resulta útil para la manía aguda, y algunos trabajos preliminares indican que es eficaz en el síndrome de Tourette.

La ziprasidona es un antagonista de los receptores 5HT_{2A}, 5HT_{2D} y los D₂ dopaminérgicos, aunque también funciona como agonista de los receptores 5HT_{1A}. A diferencia de otros antipsicóticos, también inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina por las neuronas presinápticas, y en este aspecto tiene una potencia similar al antidepresivo tricíclico, imipramina.

FARMACOCINÉTICA

La ziprasidona es muy liposoluble y su farmacocinética varía mucho según se la tome en ayunas o con las comidas. La biodisponibilidad es del 30% en ayunas y del 60% con la comida. Los niveles máximos se alcanzan en 2-6 horas en ayunas, y en 6-8 horas en estado de saciedad. La semivida en ayunas es de unas 7 horas, pero si se toma con las comidas es de apenas 5 horas. La ziprasidona sufre un extenso metabolismo hepático, sin producción de metabolitos activos; se une mucho a proteínas, por encima del 99%.

EFFECTOS SECUNDARIOS

La ziprasidona se tolera bien en general. Una minoría de pacientes sufren mareos, náuseas, estreñimiento y dolor abdominal. A diferencia de otros antipsicóticos, no induce aumento de peso y, a diferencia de otros fármacos de segunda generación, no incrementa los lípidos, sino que tiende a reducirlos. Los efectos secundarios extrapiramidales, como acatisia, parkinsonismo y distonía, son muy poco frecuentes con este compuesto.

Se han descrito algunos casos esporádicos en los que la ziprasidona precipitó manía en pacientes con trastorno bipolar.

Este fármaco prolonga el intervalo QT corregido (QTc), pero muy poco y nunca tanto como el antipsicótico de primera generación tioridacina. Inicialmente se produjo cierta preocupación por el riesgo de arritmias ventriculares, como la torsade de pointes, pero esto no se ha confirmado todavía.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los niveles de ziprasidona se reducen por carbamazepina y aumentan por ketoconazol.

Cabría esperar un efecto aditivo sobre la duración de QTc si se usan otros fármacos capaces de prolongarlo, como quinidina y sus análogos.

SOBREDOSIS

La ziprasidona parece segura en sobredosis. Suele ser suficiente con un lavado gástrico, carbón activado y medidas de soporte. La posibilidad de que QTc se extienda mucho en la sobredosis obliga a realizar ECG de control periódicos y monitorización cardíaca si éste se prolonga más de 500 mseg.

UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA

La ziprasidona se comercializa en cápsulas de 20, 40, 60 y 80 mg, y en inyección.

Cuando se administra con las comidas, el tratamiento se inicia con 20 mg dos veces al día, y se va aumentando una cantidad similar cada 2-3 días hasta obtener respuesta, observar efectos secundarios limitantes o conseguir una dosis máxima de 120 mg dos veces/día. La mayoría de los pacientes responden bien con 60-80 mg dos veces/día.

Cuando se administra en ayunas, la dosis debe aumentarse un 50-100%.

Independientemente de que la ziprasidona se tome con la comida o no, es importante que siempre se siga la misma pauta para evitar oscilaciones en los niveles sanguíneos.

La preocupación por la prolongación del intervalo QT corregido hace recomendable evitar situaciones que prolonguen aún más este intervalo (hipopotasemia, hipomagnesemia), así como fármacos que lo hagan, como los antiarrítmicos de clase IA (quinidina, procainamida, disopiramida) o de clase III (bretilio, sotalol, amiodarona, ibutilida), antibióticos del grupo de los macrólidos, tricíclicos y antipsicóticos de primera generación (especialmente tioridacina y pimozida). En los casos dudosos, puede resultar adecuado obtener un ECG basal y repetirlo durante el tratamiento.

La dosis se debe reducir en ancianos y en pacientes con insuficiencia hepática.

BIBLIOGRAFÍA

- Baldassano CF, Ballas C, Datto SM, et al. Ziprasidone-associated mania: a case series and review of the mechanism. *Bipolar Disorders* 2003;5: 72-75.
- Gunasekara NS, Spencer CM, Keating GM. Ziprasidone: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Drugs* 2002;62: 1217-1251.
- Hamelin BA, Allard S, Laplante L, et al. The effect of timing of a standard meal on the pharmacokinetics of the novel atypical antipsychotic ziprasidone. *Pharmacotherapy* 1998;18:9-15.
- Keck PE, Versiani M, Potkin S, et al. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *The American Journal of Psychiatry* 2003;160: 741-748.
- Kingsbury SJ, Fayek M, Trufasiu D, et al. The apparent effects of ziprasidone on plasma lipids and glucose. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2001;62:347-349.
- Miceli JJ, Anziano RJ, Robarge L, et al. The effect of carbamazepine on the steady-state pharmacokinetics of ziprasidone in healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2000;49(Suppl 1):56-70.
- Miceli JJ, Smith M, Robarge L, et al. The effects of ketoconazole on ziprasidone pharmacokinetics—a placebo-controlled crossover study in healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2000; 49(Suppl 1):71-76.
- Schmidt AW, Lebel LA, Howard HR, et al. Ziprasidone: a novel antipsychotic agent with a unique receptor binding profile. *European Journal of Pharmacology* 2001;425:197-201.
- Taylor D. Ziprasidone in the management of schizophrenia: the QT interval issue in context. *CNS Drugs* 2003;17:423-430.

La quetiapina es un antipsicótico de segunda generación, indicado para la esquizofrenia; aunque se tolera más que los de primera generación, todavía no se ha demostrado que sea mejor que el haloperidol o la clorpromacina. Se ha demostrado su utilidad en el tratamiento de la manía aguda y otros estudios apoyan su uso en la demencia, el delirium, la psicosis de la enfermedad difusa por cuerpos de Lewy y la psicosis inducida por dopaminérgicos en la enfermedad de Parkinson, en cuyo caso parece tan eficaz como la clozapina. Sin embargo, a diferencia de esta última, la quetiapina puede aumentar el parkinsonismo que se observa en estos dos trastornos, aunque en un grado leve.

La quetiapina tiene una amplia actividad farmacológica y se une a los receptores 5HT_{1A}, 5HT₂, dopaminérgicos D₁ y D₂, H₁, y tanto alfa 1 como alfa 2.

FARMACOCINÉTICA

Se ignora la biodisponibilidad de la quetiapina; los niveles máximos en sangre se alcanzan en 1-2 horas y se une a proteínas en un 83%. La semivida es de unas 6 horas y sufre un extenso metabolismo hepático, que genera al menos 11 metabolitos, dos de los cuales muestran una actividad mínima.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Los más frecuentes son somnolencia y mareo postural, pero suelen desaparecer si se mantiene el tratamiento; también se han descrito sequedad de boca y estreñimiento. Se puede producir un ligero incremento de peso y un 5% de los enfermos sufren una elevación ligera de las transaminasas.

Los efectos secundarios extrapiramidales, como el parkinsonismo o la acatisia, son muy raros, salvo en pacientes con una enfermedad de Parkinson de base u otro trastorno parkinsoniano.

Es muy raro que la quetiapina provoque el síndrome maligno por neurolepticos.

Los niveles de tiroxina libre pueden disminuir ligeramente, y en un pequeño porcentaje de pacientes este efecto se asocia con un incremento de TSH.

La administración de quetiapina a perros en trabajo experimental preclínico ha provocado la formación de cataratas, aunque este efecto no se ha confirmado en el ser humano.

La quetiapina se excreta en la leche materna, y se ignora su potencial teratogénico.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los niveles de quetiapina disminuyen por la acción de la tioridacina, la carbamazepina y la difenilhidantoína, que puede reducirlos hasta 5 veces.

Los niveles aumentan por el ketoconazol.

La quetiapina incrementa los niveles del metabolito 10,11 epóxido de la carbamazepina.

SOBREDOSIS

Se produce sedación, mareo y taquicardia, y se puede prolongar el intervalo QT corregido. En las sobredosis graves se puede desarrollar coma con rapidez.

El tratamiento consiste en lavado gástrico, carbón activado y tratamiento de mantenimiento.

UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA

La quetiapina se comercializa en comprimidos de 25, 100, 200 y 300 mg.

El tratamiento de la esquizofrenia en adultos sanos se puede empezar con una dosis diaria total de 100 mg; se realizan luego incrementos del mismo valor todos los días hasta que se observen efectos secundarios inaceptables o se llegue a una dosis de 400-500 mg; aunque la mayoría de los pacientes responden con esta dosis, se pueden necesitar hasta 800 mg en algunos casos. La dosis diaria total se debe dividir en dos tomas, ya que aunque unos pocos pacientes responden con una sola toma, la inmensa mayoría no lo hacen.

La demencia, el delirium y la psicosis de los pacientes con trastornos parkinsonianos se empiezan a tratar con dosis menores, que se van aumentando de forma más gradual. La mayoría de los pacientes se pueden tratar con dosis de 25-150 mg.

La dosis se debe reducir en ancianos y en pacientes con una insuficiencia hepática significativa.

BIBLIOGRAFÍA

- Arvanitis LA, Miller BG. Multiple fixed doses of "Seroquel" (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. *Biological Psychiatry* 1997;42:233-246.
- Copolov DL, Link CG, Kowalczyk B. A multicentre, double-blind, randomized comparison of quetiapine (ICI 204,636, "Seroquel") and haloperidol in schizophrenia. *Psychological Medicine* 2000;30:95-105.
- DeVane CL, Nemeroff CG. Clinical pharmacokinetics of quetiapine: an atypical antipsychotic. *Clinical Pharmacokinetics* 2001;40:509-522.
- Fernandez HH, Trieschman ME, Burke MA, et al. Quetiapine for psychosis in Parkinson's disease versus dementia with Lewy bodies. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2002;63:513-515.
- Fitzgerald BJ, Okos AJ. Elevation of carbamazepine-10,11-epoxide by quetiapine. *Pharmacotherapy* 2002;22:1500-1503.
- Hatch CD, Lund BC, Perry PJ. Failed challenge with quetiapine after neuroleptic malignant syndrome with conventional antipsychotics. *Pharmacotherapy* 2001;21:1003-1006.
- Hustey FM. Acute quetiapine poisoning. *The Journal of Emergency Medicine* 1999;17:995-997.
- Kim KY, Bader GM, Kotlyar V, et al. Treatment of delirium in older adults with quetiapine. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 2003; 16:29-31.
- Morgante L, Epifanio A, Spina E, et al. Quetiapine versus clozapine: a preliminary report of comparative effects on dopaminergic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neurological Sciences* 2002; 23(Suppl 2):89-90.
- Peuskens J, Link CG. A comparison of quetiapine and chlorpromazine in the treatment of schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1997;96:265-273.
- Wong YW, Yeh C, Thyrum PT. The effects of concomitant phenytoin administration on the steady-state pharmacokinetics of quetiapine. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2001;21:89-93.

El aripiprazol es un antipsicótico de segunda generación indicado para la esquizofrenia; aunque se tolera mejor que los de primera generación, todavía no se ha demostrado que sea mejor a nivel terapéutico que el haloperidol. El aripiprazol resulta útil para tratar la manía aguda y el trastorno esquizoafectivo.

Este fármaco funciona como agonista parcial del receptor D2 de la dopamina, sobre el cual muestra algunas propiedades interesantes, ya que en situaciones hipodopaminérgicas se comporta como un agonista D2, pero en situaciones hiperdopaminérgicas es un antagonista. El aripiprazol también es un agonista parcial de los receptores 5HT1A y un antagonista de los receptores 5HT2A.

FARMACOCINÉTICA

La biodisponibilidad de aripiprazol es del 83%, alcanza sus niveles máximos en 3-5 horas y se une a proteínas más del 99%. El metabolismo se produce en el hígado, principalmente por la enzima de la citocromo P450 2D6 y 3A4. Su principal metabolito, el dehidro-aripiprazol, es casi tan activo como el compuesto de origen. La semivida del aripiprazol es de 75 horas, y la de su metabolito de 94 horas.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Se produce cefalea, sedación, insomnio y mareo postural en un pequeño porcentaje de pacientes; los efectos extrapiramidales, como la acatisia, son muy poco frecuentes.

No aumenta los niveles de prolactina y produce escasa o nula prolongación de QT e incremento de peso.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los niveles de aripiprazol aumentan por los inhibidores de CYP 2D6, como la quinidina, la fluoxetina o la paroxetina, y también de CYP 3A4, como el ketoconazol.

Los niveles de aripiprazol disminuyen por los inductores de CYP 3A4, como la carbamazepina.

SOBREDOSIS

Se pueden producir sedación y vómitos, pero en general resulta adecuado el lavado gástrico, el carbón activado y el tratamiento de mantenimiento habitual.

UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA

El aripiprazol se comercializa en comprimidos de 5, 10, 15, 20 y 30 mg.

La dosis diaria total se debe administrar en una sola toma, por la mañana o al acostarse; la mayoría de los enfermos responden con dosis de 15 mg.

Cuando se utiliza un inhibidor de CYP 2D6 o 3A4 se debe reducir la dosis a la mitad. Por el contrario, si se utiliza carbamazepina se debe aumentar al doble aproximadamente.

BIBLIOGRAFÍA

- Bowles TM, Levin GM. Aripiprazole: a new atypical antipsychotic drug. *The Annals of Pharmacotherapy* 2003;37:687-694.
- Burris KD, Molski TF, Xu C, et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human D2 receptors. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2002;302:381-389.
- Kane JM, Carson WH, Saha AR, et al. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2002; 63:763-771.
- Keck PE, Marcus R, Tourkodimitris S, et al. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2003;160: 1651-1658.
- McGavin JK, Goa KL. Aripiprazole. *CNS Drugs* 2002;16:779-786.
- Pigott TA, Carson WH, Saha AR, et al. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2003; 64:1048-1056.

24 horas; la prociclidina tiene una semivida inferior a 12 horas, y en el caso del trihexifenidilo es de unas 4 horas. Se desconoce la semivida de la benztropina, pero se sospecha que es bastante larga.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Los más frecuentes son sequedad de boca, visión borrosa con midriasis y estreñimiento. En algunos casos se produce anhidrosis, y la consiguiente incapacidad de perder calor puede predisponer a estos enfermos al golpe de calor. Las secreciones pulmonares se pueden secar y resulta difícil eliminarlas. En algunos casos hay dificultad para la micción, y los varones con prostatismo pueden llegar a la retención urinaria. Es menos común la retención en mujeres, pero se produce sobre todo en las que tienen una infección urinaria simultánea.

En los pacientes predispuestos se puede precipitar un glaucoma de ángulo cerrado agudo por anticolinérgicos.

Otro efecto secundario importante es la pérdida de memoria, que resulta más llamativa en las personas con alteraciones previas de la memoria, como sucede en la demencia parkinsoniana, aunque puede detectarse también en un grado más leve en pacientes jóvenes y sanos, como los que reciben tratamiento por esquizofrenia.

Se desconoce el potencial teratogénico de estos fármacos y no se sabe si se excretan en la leche materna.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Se producen efectos aditivos cuando se combinan estos fármacos con otros de acción anticolinérgica, como los antidepresivos tricíclicos, los antipsicóticos de baja potencia y otros parecidos. La adición de amantadina puede potenciar sus efectos anticolinérgicos.

SOBREDOSIS

Las consecuencias y tratamiento de la sobredosis se describen en el capítulo sobre delirium anticolinérgico.

UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA

El biperidén se comercializa en comprimidos de 2 mg, la prociclidina en comprimidos de 5 mg, el trihexifenidilo en comprimidos de

2 mg y también como elixir oral con 2 mg/5 ml, y la benztropina en comprimidos de 0,5, 1 y 2 mg y en una solución con 1 mg/ml para la inyección intravenosa o intramuscular.

En la práctica psiquiátrica, la benztropina es el fármaco más utilizado de este grupo. Se puede emplear una dosis o dos al día, y la dosis total diaria oscila entre 0,5 y 6 mg. En situaciones de emergencia se pueden administrar 1-2 mg intramusculares y no parece que la vía intravenosa consiga una respuesta más rápida.

El biperidén se puede administrar en una o dos tomas diarias, con dosis de 2-16 mg/día. La prociclidina se emplea en 2-3 dosis divididas y la dosis diaria total es 10-30 mg. El trihexifenidilo se utiliza en 2-3 dosis divididas y la dosis diaria total es de 2-20 mg.

Cuando se administra cualquiera de estos fármacos de forma crónica, es importante no interrumpirlo súbitamente. Es preciso ajustar la dosis en varios días para evitar el rebote colinérgico, que se describe en el capítulo correspondiente.

En general, existen pocas diferencias clínicas entre estos fármacos y parece razonable elegir cualquiera de ellos y familiarizarse con él. La benztropina es una buena opción. En cualquier caso, la dosis inicial se elige en función de la gravedad de los síntomas, de la edad y de la reacción del paciente ante los posibles efectos adversos que se produzcan. La dosis se debe ajustar según esté indicado.

BIBLIOGRAFÍA

- Burke RE, Fahn S. Pharmacokinetics of trihexyphenidyl after short-term and long-term administration to dystonic patients. *Annals of Neurology* 1985;18:35-40.
- Burke RE, Fahn S, Marsden CD. Torsion dystonia: a double-blind, prospective trial of high-dosage trihexyphenidyl. *Neurology* 1986;36:160-164.
- Friedman JH, Koller WC, Lannon MC, et al. Benztropine versus clozapine for the treatment of tremor in Parkinson's disease. *Neurology* 1997;48:1077-1088.
- Gelenberg AJ, Van Putten T, Lavori PW, et al. Anticholinergic effects on memory: benztropine versus amantadine. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1989;9:180-185.
- Zemishlany Z, Aizenberg D, Weiner Z, et al. Trihexyphenidyl (Artane) abuse in schizophrenic patients. *International Clinical Psychopharmacology* 1996;11:199-202.

El donepezilo y la galantamina son ambos inhibidores reversibles de la acetilcolinesterasa, mientras que la rivastigmina se considera un inhibidor «seudoirreversible», ya que aunque se une de forma irreversible a la acetilcolinesterasa, se puede separar gradualmente y metabolizarse por la misma enzima.

FARMACOCINÉTICA

Existen notables diferencias en la farmacocinética de estos tres compuestos, que se recogen en la tabla 300-1. Desde un punto de vista práctico, las más importantes son su semivida y su vía metabólica. Como se comenta luego, el donepezilo se puede administrar en una sola toma diaria debido a su prolongada semivida, mientras que los otros dos se deben tomar en dosis divididas. Además, como se describe en las interacciones farmacológicas, la dependencia del metabolismo del donepezilo y la galantamina respecto de las enzimas CYP 2D6 y 3A4 las hace más susceptibles a sufrir interacciones.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Los más frecuentes son anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, fatiga e insomnio. Puede producirse bradicardia y bloqueo AV cardíaco; se han descrito casos aislados de mareo y síncope. Las secreciones bronquiales aumentan y los pacientes con asma o EPOC pueden ver empeorada su enfermedad. También se incrementan las secreciones gástricas ácidas y esto eleva el riesgo de hemorragia digestiva en pacientes que toman aspirina o AINE.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Todos estos fármacos pueden aumentar el efecto de la succinilcolina y antagonizar el de los anticolinérgicos. Como el donepezilo y la galantamina se metabolizan por las enzimas CYP 2D6 y 3A4, sus niveles pueden aumentar cuando se utilizan algunos fármacos, como ketoconazol, fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina o quinidina, y este efecto se ha demostrado en el caso de la galantamina. Aunque no se ha comprobado para donepezilo, parece prudente asumir que se produce.

SOBREDOSIS

La sobredosis puede producir una crisis colinérgica, con vómitos, diarrea, diaforesis, bradicardia, depresión respiratoria, debilidad y convulsiones. Además de un intenso tratamiento de mantenimiento, se debe administrar atropina intravenosa en dosis de 0,5-2 mg, que se repetirá en caso de ser necesario.

■ TABLA 300-1. Perfiles farmacocinéticos de los inhibidores de la colinesterasa

	Donepezilo	Galantamina	Rivastigmina
Biodisponibilidad	7*	90%	40%
Tiempo en alcanzar máximo	3-4 h	1 h	1 h
Unión a proteínas	96%	18%	40%
Semivida	70 h	7 h	1,5 h
Vía metabólica	CYP 2D6 CYP 3A4	CYP 2D6 CYP 3A4	acetilcolinesterasa**

*Aunque la biodisponibilidad absoluta del donepezilo se ignora, su biodisponibilidad por vía oral es casi 100% en comparación con la intravenosa.
**El metabolismo de rivastigmina por la acetilcolinesterasa no es lineal con las dosis superiores a 6 mg (es decir, si se duplica la dosis de 6 a 12 mg, se produce un incremento superior al triple en el ABC –área bajo la curva plasmática–).

UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA

El donepezilo se comercializa en comprimidos de 5 y 10 mg. El tratamiento comienza con 5 mg dos veces al día por la mañana o por la tarde y, si se tolera, se puede aumentar a 10 mg a las 4-6 semanas. Aunque se puede obtener cierto efecto con 5 mg, en general una dosis de 10 mg resulta más eficaz. La galantamina se comercializa en comprimidos de 4, 8 y 12 mg y en solución oral de 4 mg/ml. El tratamiento se inicia con una dosis total de 8 mg diarios y se va incrementando en cifras similares cada 4 semanas hasta que se observen efectos secundarios limitantes o se llegue a una dosis total máxima de 32 mg; la mayoría de los pacientes necesitan al menos 16 mg para responder y parece que la máxima eficacia se consigue con dosis de 24 a 32 mg. En todos los casos la dosis diaria se divide en dos tomas.

La rivastigmina se comercializa en cápsulas de 1,5, 3, 4,5 y 6 mg, y en solución oral la concentración es de 2 mg/ml. El tratamiento se inicia mediante una dosis diaria total de 3 mg y se van realizando incrementos similares cada 2 semanas hasta observar los efectos secundarios limitantes o llegar a una dosis máxima de 12 mg; en general, la dosis necesaria que permite obtener un efecto terapéutico es de 6-12 mg. Igual que en el caso de la galantamina, esta dosis se divide en 2 tomas. La dosis de donepezilo y galantamina se debe reducir en pacientes con insuficiencia hepática, pero como la rivastigmina no depende del hígado para su degradación metabólica, no será necesario ajustar la dosis.

Las implicaciones que tiene «olvidar» una dosis durante unos días varían mucho de un fármaco a otro. En el caso de la galantamina y la rivastigmina, que tienen semividas cortas, unos pocos días sin tratamiento permiten que se regulen al alza los receptores de acetilcolina, y en estos casos reiniciar el tratamiento con la misma dosis que antes se toleraba suele causar graves efectos secundarios de tipo colinérgico; por eso, al reiniciar el tratamiento con estos fármacos tras un olvido de dosis, se deberá ajustar la dosis de forma gradual. Sin embargo, en el caso del donepezilo su larga semivida permite reiniciar el tratamiento con 10 mg sin observar efectos secundarios.

Los cambios de un inhibidor de la colinesterasa por otro se pueden realizar de distintas formas, según el que se esté empleando. Por ejemplo, cuando los pacientes reciben donepezilo, no se puede interrumpir y cambiar por otra dosis completa de galantamina o rivastigmina sin que se produzca un claro incremento del tono colinérgico general. Dada la prolongada semivida del donepezilo, se tendría que ir aumentando la dosis de galantamina o rivastigmina de forma lenta, en unas dos semanas. Por el contrario, al tratar de cambiar galantamina o rivastigmina por donepezilo, se puede en general empezar con 5 mg de esta sustancia al día siguiente de retirar las primeras y aumentar a 10 mg al día siguiente si el paciente los tolera.

BIBLIOGRAFÍA

Aarsland D, Laake K, Larsen JP, et al. Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomized controlled study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2002;72:708-712.
Erkinjuntti T, Kurz A, Gautier S, et al. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomized trial. *Lancet* 2002;359:1283-1290.
Feldman H, Gautier S, Hecker J, et al. A 24-week, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57:13-20.
Hossain M, Jhee SS, Shiovitz T, et al. Estimation of the absolute bioavailability of rivastigmine in patients with mild to moderate dementia of the Alzheimer's type. *Clinical Pharmacokinetics* 2002;41:225-234.

- Lillienfeld S. Galantamine—a novel cholinergic drug with a unique dual mode of action for the treatment on patients with Alzheimer’s disease. *CNS Drug Reviews* 2002;8:159-176.
- McKeith I, Del Ser T, Spano R, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomized, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000;356:2031-2036.
- Maelicke A, Samochoki M, Jostock R, et al. Allosteric sensitization of nicotinic receptors by galantamine, a new treatment strategy for Alzheimer’s disease. *Biological Psychiatry* 2001;49:279-288.
- Rockwood K, Mintzer J, Truyen L, et al. Effects of a flexible galantamine dose in Alzheimer’s disease: a randomized, controlled trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2001;71:589-595.
- Rosier M, Anand R, Cicin-Sain A, et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer’s disease: international randomized controlled trial. *British Medical Journal* 1999;318:633-638.
- Tiseo PJ, Rogers SL, Friedhoff LT. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of donepezil HCL following evening administration. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1998;46(Suppl 1):13-18.

- Ing TS, Mahurkar SD, Dunea G, et al. Removal of amantadine hydrochloride by dialysis in patients with renal insufficiency. *Canadian Medical Association Journal* 1976;115:515.
- Krupp LB, Coyle PK, Doscher C, et al. Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. *Neurology* 1995;45:1956-1961.
- McNamara P, Durso R. Reversible jealousy (Othello syndrome) associated with amantadine. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 1991;4:157-159.
- Metman LV, Del Dotto P, LePoole K, et al. Amantadine for levodopa-induced dyskinesias: a 1-year follow-up study. *Archives of Neurology* 1999;56:1383-1386.
- Meythaler JM, Brunner RC, Johnson A, et al. Amantadine to improve neurorecovery in traumatic brain-injury-associated diffuse axonal injury: a pilot double-blind randomized trial. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation* 2002;17:300-313.
- Postma JU, Van Tilburg W. Visual hallucinations and delirium during treatment with amantadine. *Journal of the American Geriatrics Society* 1975;23:212-215.
- Rego MD, Giller EL. Mania secondary to amantadine treatment of neuroleptic-induced hyperprolactinemia. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1989;50:143-144.
- Sartori M, Pratt CM, Young JB. Torsade de pointe. Malignant cardiac arrhythmia induced by amantadine poisoning. *The American Journal of Medicine* 1984;77:388-391.
- Siever LJ. The effect of amantadine on prolactin levels and galactorrhea on neuroleptic-treated patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1981;1:2-7.
- Simpson DM, Davis GC. Case report of neuroleptic malignant syndrome associated with withdrawal from amantadine. *The American Journal of Psychiatry* 1984;141:796-797.
- Speeg KV, Leighton JA, Maldonado AL. Toxic delirium in a patient taking amantadine and trimethoprim-sulfamethoxazole. *The American Journal of the Medical Sciences* 1989;298:410-412.
- Verhagen Metman L, Morris MJ, Farmer C, et al. Huntington's disease: a randomized, controlled trial using the NMDA-antagonist amantadine. *Neurology* 2002;59:694-699.
- Wilson TW, Rajput AH. Amantadine-Dyazide interaction. *Canadian Medical Association Journal* 1983;129:974-975.

UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA

El propranolol se comercializa en compuesto de liberación inmediata en forma de comprimidos de 10, 20, 40 y 80 mg, o de solución oral con 20, 40 u 80 mg por 5 cc. Existe un compuesto de liberación mantenida en forma de cápsulas de 60, 80, 120 y 160 mg.

Las dosis varían en función de las indicaciones que se han comentado antes y se recogen en los capítulos correspondientes. En el caso del temblor esencial y de la profilaxis de la migraña oscilan entre 60 y 240 mg. En general se considera prudente empezar con un compuesto de liberación inmediata a una dosis total diaria de 20-40 mg y administrar la dosis en al menos dos tomas. Los incrementos posteriores de la dosis se deben hacer con la misma magnitud administrada cada día o cada dos días hasta obtener un efecto terapéutico adecuado. Tras conseguir la dosis óptima, en la mayor parte de los casos (salvo en el subtipo circunscrito de fobia social) resulta adecuado cambiar a un preparado de liberación mantenida, que se puede administrar una vez al día. Al cambiar a este tipo de compuesto, con frecuencia será necesario incrementar la dosis total diaria un 30-50%, dado su importante efecto de primer paso.

En los pacientes con hipertensión o coronariopatía no se debe interrumpir la administración de propranolol de forma abrupta por el riesgo de angina, infarto o hipertensión de rebote: es preferible reducir la dosis de forma gradual en un período de 2 semanas.

BIBLIOGRAFÍA

- Bailly D, Servant D, Blandin N, et al. Effects of beta-blocking drugs in alcohol withdrawal: a double-blind comparative study with propranolol and diazepam. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 1992;46:419-424.
- Gelenberg AJ, Jefferson JW. Lithium tremor. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1995;56:283-287.
- Gironell A, Kulisevsky J, Barbanoj M, et al. A randomized placebo-controlled comparative trial of gabapentin and propranolol in essential tremor. *Archives of Neurology* 1990;56:475-480.
- Hartley LR, Ungapen S, Davie I, et al. The effect of beta adrenergic blocking drugs on speakers' performance and memory. *The British Journal of Psychiatry* 1983;142:512-517.
- Henderson JM, Portmann L, Van Melle G, et al. Propranolol as an adjunct therapy for hyperthyroid tremor. *European Neurology* 1997;37:182-185.
- Jenkins SC, Maruta T. Therapeutic use of propranolol for intermittent explosive disorder. *Mayo Clinic Proceedings* 1987;62:204-214.
- Kramer MS, Gorkin R, DiJohnson C. Treatment of neuroleptic-induced akathisia with propranolol: a controlled replication study. *Hillside Journal of Clinical Psychiatry* 1989;11:107-119.
- Lapierre YD. Control of lithium tremor with propranolol. *Canadian Medical Association Journal* 1976;114:619-620.
- Mattes JA. Comparative effectiveness of carbamazepine and propranolol for rage outbursts. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 1990;2:159-164.
- Meilbach RC, Dunner D, Wilson LG, et al. Comparative efficacy of propranolol, chlorthalidopoxide, and placebo in the treatment of anxiety: a double-blind trial. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1987;48:355-358.
- Nace GS, Wood AJ. Pharmacokinetics of long acting propranolol. Implications for therapeutic use. *Clinical Pharmacokinetics* 1987;13: 51-64.
- Ravaris CL, Friedman MJ, Hauri PJ, et al. A controlled study of alprazolam and propranolol in panic-disordered and agoraphobic outpatients. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1991;11:344-350.
- Silver JM, Yudofsky SC, Slater JA, et al. Propranolol treatment of chronically hospitalized aggressive patients. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 1999;11:328-335.

Cuando disminuye, pueden estar indicados líquidos y, si no resultan suficientes, dopamina; la bradicardia se puede tratar con atropina.

UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA

La clonidina se comercializa en comprimidos de 0,1, 0,2 y 0,3 mg, y en un sistema de administración transdérmico, que se aplica una vez a la semana y que puede aportar diariamente 0,1, 0,2 o 0,3 mg.

En el capítulo correspondiente se comenta el tratamiento más adecuado para cada trastorno; en general, la dosis se debe reducir en ancianos y en pacientes con insuficiencia renal o hepática importantes. Los pacientes que reciben clonidina de forma crónica se pueden beneficiar del uso de parches transdérmicos en vez de comprimidos.

Tras un uso crónico, la clonidina se debe reducir de forma gradual en 3-7 días para evitar la abstinencia. En una minoría de los pacientes, la interrupción brusca produce a las 18-36 horas temblor, ansiedad, diaforesis, taquicardia e hipertensión. Este síndrome es peor cuando el paciente recibe de forma simultánea un betabloqueante; por tanto, en los pacientes que reciben esta combinación, el betabloqueante se debe reducir de forma gradual e interrumpir antes para después ir reduciendo la dosis de clonidina.

Además del rebote «simpático», los pacientes con síndrome de Tourette que interrumpen de forma súbita la clonidina presentan en ocasiones un importante agravamiento de sus tics, que puede tardar meses en resolverse, incluso si se reinicia el tratamiento.

Parece que el síndrome de abstinencia es menos probable si se usa el sistema transdérmico, ya que los niveles sanguíneos se van reduciendo de forma gradual en días tras retirarlo.

BIBLIOGRAFÍA

- Anavekar SN, Howes LG, Jarrott B, et al. Pharmacokinetics and antihypertensive effects of low dose clonidine during chronic therapy. *Journal of Clinical Pharmacokinetics* 1989;29:321-326.
- Briant RH, Reid JL, Dollery CT. Interaction between clonidine and desipramine in man. *British Medical Journal* 1973;1:522-523.
- Domino LE, Domino SE, Stockstill MS. Relationship between plasma concentrations of clonidine and mean arterial pressure during an accidental clonidine overdose. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1986;21:71-74.
- Fankhauser MP, Karumanchi VC, German ML, et al. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of transdermal clonidine in autism. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1992;53:77-82.
- Fauler J, Verner L. The pharmacokinetics of clonidine in high dosage. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1993;45:165-167.
- Frye CB, Vance MA. Hypertensive crisis and myocardial infarction following massive clonidine overdose. *The Annals of Pharmacotherapy* 2000;34:611-615.
- Jasinski DR, Johnson RE, Kocher DR. Clonidine in morphine withdrawal: differential effects on signs and symptoms. *Archives of General Psychiatry* 1985;42:1063-1066.
- Leckman JF, Ort S, Caruso KA, et al. Rebound phenomena in Tourette's syndrome after abrupt withdrawal of clonidine. Behavioral, cardiovascular, and neurochemical effects. *Archives of General Psychiatry* 1986;43:1168-1176.
- Leckman JF, Hardin MT, Riddle MA, et al. Clonidine treatment of Gilles de la Tourette's syndrome. *Archives of General Psychiatry* 1991;48:324-328.
- Singer HS, Brown J, Quaskey S, et al. The treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in Tourette's syndrome: a double-blind, placebo-controlled study with clonidine and desipramine. *Pediatrics* 1995;95:74-81.

puesta, observar efectos secundarios limitantes o alcanzar la dosis máxima de 4 mg. Aunque se puede intentar una administración en una sola toma diaria, en muchos casos habrá que dividirla en dos tomas para mantener el control todo el día.

No es preciso ajustar la dosis en la insuficiencia renal.

La suspensión abrupta de la guanfacina produce en ocasiones rebote simpático, aunque de menor gravedad que la clonidina. Se puede observar temblor, agitación, cefalea, taquicardia, hipertensión y diaforesis.

BIBLIOGRAFÍA

- Ambrosini PJ, Sheikh RM. Increased plasma valproate concentrations when coadministered with guanfacine. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 1998;8:143-147.
- Carchman SH, Crowe JT, Wright GJ. The bioavailability and pharmacokinetics of guanfacine after oral and intravenous administration to healthy volunteers. *Journal of Clinical Pharmacology* 1987;27:762-767.
- Horrigan JP, Barnhill LJ. Guanfacine and secondary mania in children. *Journal of Affective Disorders* 1999;54:309-314.
- Kirch W, Kohler H, Braun W, et al. The influence of renal function on plasma concentration, urinary excretion and antihypertensive effect of guanfacine. *Clinical Pharmacokinetics* 1980;5:476-483.
- Scahill L, Chappell PB, Kin YS, et al. A placebo-controlled study of guanfacine in the treatment of children with tic disorders and attention deficit hyperactivity disorder. *The American Journal of Psychiatry* 2001;158:1067-1074.
- Taylor FB, Russo J. Comparing guanfacine and dextroamphetamine for the treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2001;21:223-228.
- Yamadera H, Ferber G, Matejcek M, et al. Electroencephalographic and psychometric assessment of the CNS effects of single doses of guanfacine hydrochloride (Estulic) and clonidine (Catapres). *Neuropsychobiology* 1985;14:97-107.

paciente que toma de forma crónica benzodiazepinas puede ser cambiado a buspirona, pero la dosis de las primeras se deberá reducir de manera gradual para evitar síntomas de abstinencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Catalano G, Catalano MC, Hanley PF. Seizures associated with buspirone overdose: case report and literature review. *Clinical Neuropharmacology* 1998;21:347-350.
- Hammerstead JP, Carter J, Nutt JG, et al. Buspirone in Parkinson's disease. *Clinical Neuropharmacology* 1986;9:556-560.
- Lamberg TS, Kivisto KT, Laitila J, et al. The effect of fluvoxamine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of buspirone. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1998;54:761-766.
- LeWitt PA, Walters A, Hening W, et al. Persistent movement disorders induced by buspirone. *Movement Disorders* 1993;8:331-334.
- Lieghio NE, Yeragani VK, Moore NC. Buspirone-induced jitteriness in three patients with panic disorder and one patient with generalized anxiety disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1988;49:165-166.
- Lilja JJ, Kivisto KT, Backman JT, et al. Grapefruit juice substantially increases plasma concentrations of buspirone. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1998;64:655-660.
- Mahmood I, Sahajwalla C. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of buspirone, an anxiolytic drug. *Clinical Pharmacokinetics* 1999;36:277-287.
- Manos GH. Possible serotonin syndrome associated with buspirone added to fluoxetine. *The Annals of Pharmacotherapy* 2000;34:871-874.
- Meltzer HY, Maes M. Effects of buspirone on plasma prolactin and cortisol levels in major depressed and normal subjects. *Biological Psychiatry* 1994;35:316-323.
- Ritchie EC, Bridenbaugh RH, Jabbari B. Acute generalized myoclonus following buspirone administration. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1988;49:242-243.
- Salazar DE, Frackiewicz EF, Dockens R, et al. Pharmacokinetics and tolerability of buspirone during oral administration to children and adolescents with anxiety disorder and normal healthy adults. *Journal of Clinical Pharmacology* 2001;41:1351-1358.
- Strauss A. Oral dyskinesia associated with buspirone use in an elderly woman. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1988;49:322-323.
- Trouillas P, Xie J, Adeleine P, et al. Buspirone, a 5-hydroxytryptamine 1A agonist, is active in cerebellar ataxia. Results of a double-blind drug placebo study in patients with cerebellar cortical atrophy. *Archives of Neurology* 1997;54:749-752.

efecto. Por ejemplo, como lorazepam, temazepam y oxazepam carecen de metabolitos activos, sus semividas permiten una estimación aproximada de la duración de su efecto clínico. En el caso de diazepam, cloracepato, clordiacepóxido y flurazepam, la existencia de metabolitos activos con semividas largas sugiere que su efecto terapéutico es más extenso que el esperable por la semivida del compuesto de origen. Estazolam y triazolam tienen ambos metabolitos activos, pero la semivida de los mismos es corta, de forma que no añaden mucha actividad a la esperable por la semivida del compuesto de origen.

El comentario anterior permite sacar ciertas conclusiones prácticas. En primer lugar, en la insuficiencia hepática se produce un retraso del metabolismo intermedio, pero no de la glucuronidación, por lo que en pacientes con este problema será razonable emplear lorazepam, temazepam u oxazepam. En segundo lugar, existen pocos motivos farmacológicos para prescribir el profármaco cloracepato, si es que existe alguno, ya que equivale a prescribir diazepam. Por último, hay que pensar que se puede acumular el fármaco cuando se utilizan los que tienen semividas largas o intermedias o tienen metabolitos de semivida similar.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Todas las benzodiazepinas pueden producir tolerancia y síntomas de abstinencia, incluso con dosis terapéuticas, cuando se toman suficiente tiempo; en algunos casos, esta neuroadaptación se produce en menos de 1 mes. El síntoma de abstinencia más frecuente es el «insomnio de rebote» y los demás se comentan en los capítulos sobre trastornos producidos por hipnóticos, sedantes o ansiolíticos. Los síntomas de abstinencia son más frecuentes y aparecen con mayor rapidez cuando se usan fármacos de semivida corta, ya que parece que los de semivida intermedia o larga pueden sufrir un proceso de «autoajuste» de dosis, de forma que los niveles sanguíneos se reducen tan lentamente que los síntomas de abstinencia se retrasan y son leves o subclínicos.

Los efectos secundarios agudos más importantes consisten en mareo, sedación y tiempo de reacción prolongado. Estos efectos pueden ser peligrosos cuando se emplean fármacos de semivida larga o que tienen metabolitos de semivida larga como hipnóticos, ya que los niveles sanguíneos al día siguiente pueden ser tan altos que el paciente no puede conducir ni manejar maquinaria de forma segura. Si la dosis es demasiado alta, se puede producir ataxia y los ancianos se exponen a sufrir caídas y fracturas o hematomas subdurales.

Se producen alteraciones de la memoria reciente y, cuando la dosis es lo suficientemente alta, amnesia anterógrada que genera un blackout. Este riesgo es mayor con alprazolam que con los demás fármacos.

Salvo alprazolam (que se comenta en el capítulo siguiente), todas las benzodiazepinas parecen empeorar los síntomas depresivos del paciente deprimido o con distimia. Las benzodiazepinas también pueden desinhibir a los pacientes y aumentar su hostilidad, aunque este efecto es menos probable con oxazepam.

Las benzodiazepinas cruzan con facilidad la barrera placentaria, por lo que los recién nacidos pueden sufrir depresión respiratoria y abstinencia. Aunque es un tema discutido, parece que la utilización crónica durante la gestación puede causar un síndrome parecido al del alcohol fetal. Estos fármacos aparecen en la leche materna.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La combinación de una benzodiazepina con otro fármaco de efecto sedante, como el alcohol, puede aumentar el grado de sedación e inestabilidad, entre otros.

En general, lorazepam, temazepam y oxazepam no presentan interacciones farmacológicas, dado que se glucuronizan de forma inmediata. Sin embargo, los demás fármacos o sus metabolitos sufren un importante incremento de los niveles sanguíneos cuando se administran eritromicina, claritromicina, ritonavir, isoniazida, itraconazol, ketoconazol, nefazodona y fluvoxamina; el zumo de uvas también los aumenta. Los niveles sanguíneos pueden disminuir cuando se toma rifampicina o carbamazepina, y en pacientes fumadores.

Las benzodiazepinas incrementan los niveles de digoxina por razones poco claras.

SOBREDOSIS

Las sobredosis de benzodiazepinas no suelen ser mortales. En los casos leves se observa ataxia y obnubilación, mientras que en casos graves se llega al coma con hipotensión y depresión respiratoria.

En general es adecuado el lavado gástrico y la administración de carbón activado, aunque en casos graves se puede administrar flumazenilo, según se describe en el capítulo correspondiente.

UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA

El lorazepam se comercializa en comprimidos marcados de 0,5, 1 y 2 mg y para inyección, el temazepam en cápsulas de 15 y 30 mg, el oxazepam en cápsulas de 10, 15 y 30 mg, el diazepam en comprimidos marcados de 2, 5 y 10 mg y para inyección, el cloracepato en comprimidos de 3,75, 7,5 y 15 mg, el clordiacepóxido en cápsulas de 5, 10 y 25 mg y para inyección, el flurazepam en cápsulas de 15 y 30 mg, el estazolam en comprimidos de 1 y 2 mg y el triazolam en comprimidos de 0,125 y 0,25 mg.

La decisión sobre qué benzodiazepina emplear depende en gran medida del riesgo de interacciones farmacológicas y de su farmacocinética. Los fármacos que sufren glucuronidación directa presentan un riesgo muy inferior de interacciones farmacológicas, por lo que resultan preferibles. En cuanto a la farmacocinética, se prefieren los fármacos que se glucuronizan de forma directa por dos razones. En primer lugar, como se ha comentado ya, su relativa seguridad en casos de insuficiencia hepática, situación en la cual los demás fármacos tendrían una semivida prolongada. En segundo lugar, como la semivida de los compuestos que se glucuronizan directamente es intermedia (6-24 horas), existe menos riesgo de que se acumulen y de que se produzcan efectos secundarios. Por otro lado, la semivida intermedia de estos fármacos determina que se asocien con más frecuencia a síntomas de abstinencia cuando se administran de forma crónica, algo que no sucede en los fármacos que tienen semividas más largas o metabolitos con semivida larga, ya que su lenta disminución en sangre provoca un efecto de «autoajuste de dosis».

En situación de igualdad del resto de las condiciones, parece prudente elegir uno de los fármacos que se glucuronizan directamente, y entre ellos el más popular es el lorazepam, en parte porque existe una forma inyectable. Sin embargo, cuando se desee una acción más prolongada, se puede elegir uno de los otros fármacos. El diazepam o el clordiacepóxido son, en este sentido, una opción razonable.

El tratamiento del insomnio se realiza con 1-2 mg de lorazepam al acostarse. La ansiólisis diurna se consigue con una dosis total de 1-4 mg de lorazepam, 15-25 mg de diazepam o 25-75 mg de clordiacepóxido, y la dosis total se puede administrar en 2-3 tomas. En todos los casos se debe empezar con una dosis baja, que se va aumentando de forma gradual, hasta encontrar la mínima dosis eficaz. El uso de benzodiazepinas en otras indicaciones se comenta en cada capítulo.

Si se administra una benzodiazepina por vía parenteral, se debe optar por lorazepam, que se comercializa para uso intravenoso y se absorbe bien tras la administración intramuscular. Aunque existe diazepam para uso intravenoso, su absorción es errática cuando se administra por vía intramuscular; el clordiacepóxido se absorbe también de forma errática tras la administración intramuscular y no es seguro por vía intravenosa.

En todos los casos se deben reducir la dosis en ancianos, pacientes muy jóvenes o debilitados.

BIBLIOGRAFÍA

Busto U, Sellers EN, Naranjo CA, et al. Withdrawal reaction after long-term therapeutic use of benzodiazepines. *The New England Journal of Medicine* 1986;315:854-859.

Dietch JT, Jennings RK. Aggressive dyscontrol in patients treated with benzodiazepines. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1988;49:184-188.

Laegrid L, Olegard R, Walstrom J, et al. Teratogenic effects of benzodiazepine use during pregnancy. *The Journal of Pediatrics* 1989;114:126-131.

Mohler H, Fritschy JM, Rudolph U. A new benzodiazepine pharmacology. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2002;300:2-8.

Rickels K, DeMartinis N, Rynn M, et al. Pharmacologic strategies for discontinuing benzodiazepine treatment. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1999;19(Suppl 2):12-16.

Sand P, Kavvadias D, Feineis D, et al. Naturally occurring benzodiazepines: current status of research and clinical implications. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2000;250:194-202.

Tanaka E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with benzodiazepines. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 1999;24:347-355.

En los adultos sanos, el tratamiento comienza con una dosis diaria total de 0,75-1,5 mg y se va aumentando la dosis 1 mg o menos cada 4 días o más, hasta observar respuesta terapéutica o efectos secundarios limitantes; la mayoría de los pacientes responden a dosis de entre 2 y 4 mg. Cuando se utiliza el compuesto de liberación inmediata, la dosis diaria total se debe dividir en al menos tres tomas para evitar la aparición de síntomas de abstinencia; si se usa el compuesto de liberación mantenida, la dosis entera se puede administrar en una toma única por la mañana.

En ancianos, enfermos con una hepatopatía importante y obesos se deben emplear dosis menores y prolongar los intervalos para aumentarlas.

BIBLIOGRAFÍA

- Abernathy DR, Greenblatt DJ, Divoll M, et al. Interaction of cimetidine with the triazolobenzodiazepines alprazolam and triazolam. *Psychopharmacology* 1983;80:275-278.
- Abernathy DR, Greenblatt DJ, Divoll M, et al. The influence of obesity on the pharmacokinetics of oral alprazolam and triazolam. *Clinical Pharmacokinetics* 1984;9:177-183.
- Abernathy DR, Greenblatt DJ, Morse DS, et al. Interaction of propoxyphene with diazepam, alprazolam and lorazepam. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1985;19:51-57.
- Busto UE, Kaplan HL, Wright CE, et al. A comparative pharmacokinetic and dynamic evaluation of alprazolam sustained-release, bromazepam, and lorazepam. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2000;20:628-635.
- Elliott RL, Thomas BJ. A case report of alprazolam-induced stuttering. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1985;5:159-160.
- Fleishaker JC, Hulst LK. A pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the combined administration of alprazolam and fluvoxamine. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1994;46:35-39.
- Gardner DL, Cowdry RW. Alprazolam-induced dyscontrol in borderline personality disorder. *The American Journal of Psychiatry* 1985;142:98-100.
- Goodman WK, Charney DS. A case of alprazolam, but not lorazepam, inducing manic symptoms. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1987;48:117-118.
- Gunal DI, Afsar N, Bekiroglu N, et al. New alternative agents in essential tremor therapy: double-blind placebo-controlled study of alprazolam and acetazolamide. *Neurological Sciences* 2000;21:315-317.
- Guyen H, Tuncok Y, Guneri S, et al. Age-related digoxin-alprazolam interaction. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1993;54:42-44.
- Juergens SM, Morse RM. Alprazolam dependence in seven patients. *The American Journal of Psychiatry* 1988;145:625-627.
- Levy AB. Delirium and seizures due to abrupt alprazolam withdrawal: case report. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1984;45:38-39.
- Rosenbaum JE, Woods SW, Groves JE, et al. Emergence of hostility during alprazolam treatment. *The American Journal of Psychiatry* 1984;141:792-793.
- Yuan R, Flockhart DA, Balian JD. Pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of metabolism-based drug interactions with alprazolam, midazolam, and triazolam. *Journal of Clinical Pharmacology* 1999;39:1109-1125.

UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA

El clonazepam se comercializa en comprimidos de 0,5, 1 y 2 mg.

En el trastorno de pánico, la fobia social o la ansiedad generalizada, el tratamiento se inicia con una dosis diaria total de 0,5-1 mg, que se va aumentando en incrementos de 1-2 mg cada semana hasta conseguir un control satisfactorio, observar efectos secundarios limitantes o alcanzar una dosis máxima de 6 mg. La mayoría de los pacientes responden a dosis de 1-4 mg, que se suelen administrar en dos tomas para reducir los efectos secundarios.

Las mioclonías nocturnas se tratan con 0,5-1 mg en una toma al acostarse.

Para controlar las convulsiones, la dosis inicial en adultos es de 1-2 mg, que se puede aumentar en incrementos de 0,5-1 mg cada pocos días hasta conseguir el control, observar efectos secundarios limitantes o llegar a una dosis máxima de 20 mg. La mayoría de los pacientes adultos responden a una dosis diaria total de 3-6 mg, que se suele administrar dividida para reducir los efectos secundarios.

Tras un uso crónico, el clonazepam se debe reducir de forma lenta, a una velocidad de 1 mg/semana para evitar los síntomas de abstinencia o una exacerbación de los síntomas que se estaban tratando.

BIBLIOGRAFÍA

- Binder RL. Three case reports of behavioral disinhibition with clonazepam. *General Hospital Psychiatry* 1987;9:151-153.
- Chataway J, Fowler A, Thompson PJ, et al. Discontinuation of clonazepam in patients with active epilepsy. *Seizure* 1993;2:295-300.

- Crevoisier C, Delisle MC, Joseph I, et al. Comparative single-dose pharmacokinetics of clonazepam following intravenous, intramuscular and oral administration to healthy volunteers. *European Neurology* 2003;49:173-177.
- Goldberb MA, Dorman JD. Intention myoclonus: successful treatment with clonazepam. *Neurology* 1976;26:24-26.
- Lai AA, Levy RH, Cutler RE. Time-course of interaction between carbamazepine and clonazepam in normal man. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1978;24:316-323.
- Mikkelsen B, Birket-Smith E, Holm P, et al. A controlled trial of clonazepam (Ro 5-4023, Rivotrol (R)) in the treatment of focal epilepsy and secondary generalized grand mal epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica* 1975;60:55-61.
- Mikkelsen B, Birket-Smith E, Bradt S, et al. Clonazepam in the treatment of epilepsy. A controlled clinical trial in simple absences, bilateral massive epileptic myoclonus, and atonic seizures. *Archives of Neurology* 1976;33:322-325.
- Mikkelsen B, Berggreen P, Joensen P, et al. Clonazepam (Rivotrol) and carbamazepine (Tegretol) in psychomotor epilepsy: a randomized multicenter trial. *Epilepsia* 1981;22:415-420.
- Nanda RN, Johnson RH, Keogh HJ, et al. Treatment of epilepsy with clonazepam and its effect on other anticonvulsants. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1977;40:538-543.
- Ryan SG, Sherman SL, Terry JC, et al. Startle disease, or hyperekplexia: response to clonazepam and assignment of the gene (5THE) to chromosome 5q by linkage analysis. *Annals of Neurology* 1992;31:663-668.
- Sjo O, Hvidberg EF, Naestoft J, et al. Pharmacokinetics and side-effects of clonazepam and its 7-amino-metabolite in man. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1975;8:249-254.

UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA

El zolpidem se comercializa en comprimidos de 5 y 10 mg. La dosis media para adultos sanos es 10 mg por la noche, pero en ancianos, personas frágiles o con insuficiencia hepática se debe reducir.

BIBLIOGRAFÍA

- Aragona M. Abuse, dependence, and epileptic seizures after zolpidem withdrawal: review and case report. *Clinical Neuropharmacology* 2000; 23:281-283.
- Canady BR. Amnesia possibly associated with zolpidem administration. *Pharmacotherapy* 1996;16:687-689.
- Garnier R, Guerault E, Muzard D, et al. Acute zolpidem poisoning—analysis of 344 cases. *Journal of Toxicology, Clinical Toxicology* 1994;32:391-404.

- Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, et al. Kinetic and dynamic interaction study of zolpidem with ketoconazole, itraconazole, and fluconazole. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1998;64:661-671.
- Liappas IA, Malitas PN, Dimopoulos NP, et al. Zolpidem dependence case series: possible neurobiological mechanisms and clinical management. *Journal of Psychopharmacology* 2003;17:131-135.
- Nowell PD, Mazumdar S, Buysse DJ, et al. Benzodiazepines and zolpidem for chronic insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. *The Journal of the American Medical Association* 1997;278:2170-2177.
- Salva P, Costa J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem. Therapeutic implications. *Clinical Pharmacokinetics* 1995;29:142-153.
- Villikka K, Kivisto KT, Luurila H, et al. Rifampin reduces plasma concentrations and effects of zolpidem. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1997;62:629-634.

311 Difenhidramina

La difenhidramina es un antihistamínico bloqueante H1, que también tiene efectos anticolinérgicos. Se utiliza como hipnótico y también muestra una importante eficacia como tratamiento de las cada vez más frecuentes distonías inducidas por antipsicóticos.

FARMACOCINÉTICA

La biodisponibilidad de la difenhidramina es del 70% y llega a su nivel máximo en sangre en 2-3 horas. Se une a proteínas en un 80%. Se metaboliza en el hígado y su semivida es de 9 horas en adultos sanos.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Son frecuentes la sedación y los mareos, pero se pueden observar asimismo efectos anticolinérgicos, como sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento y dificultad o retención urinaria. También pueden presentarse náuseas y acúfenos. Las secreciones bronquiales se pueden espesar y se debe utilizar con cuidado en pacientes con BNCO o neumonía. Puede reducir la lubricación vaginal. El glaucoma agudo de ángulo cerrado se puede exacerbar y en adultos se observa en pocos casos una reacción «paradójica» con agitación e inquietud.

En los ancianos, a menudo la difenhidramina es una causa primaria, o bien contribuye al delirium.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Parece que la difenhidramina inhibe la actividad de CYP 2D6 y, en los metabolizadores extensos, la adición de difenhidramina prolonga la semivida de venlafaxina y metoprolol.

El uso simultáneo de otros sedantes y anticolinérgicos puede aumentar los efectos secundarios de la difenhidramina.

No se sabe si la difenhidramina aparece en la leche o es teratogénica.

SOBREDOSIS

No es raro que se utilice la difenhidramina, que se puede comprar sin receta, en intentos de suicidio. En los casos leves sólo se produce una exageración de los efectos sedantes y anticolinérgicos habituales. Sin embargo, en los casos moderados se pueden producir delirium, asociado a menudo con alucinaciones visuales y agitación, y el complejo QRS se puede ensanchar mucho. En los casos graves se observan convulsiones y coma, y la depresión respiratoria y el colapso circulatorio pueden culminar con la muerte del paciente.

El tratamiento consiste en lavado gástrico y carbón activado, además de enérgicas medidas de mantenimiento.

UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA

La difenhidramina se comercializa en cápsulas de 25 mg, comprimidos de 50 ng, comprimidos masticables de 12,5 mg, en un elixir con 12,5 mg/5 ml de solución y en inyección.

El tratamiento del insomnio se realiza con 50-100 mg de difenhidramina. En algunos casos el efecto sedante puede desaparecer después de varios días de uso regular, aunque se recupera tras varios días de abstinencia.

El tratamiento de la distonía se puede realizar con difenhidramina intravenosa lenta en una dosis de 25-50 mg.

BIBLIOGRAFÍA

- Agostini JV, Leo-Summers LS, Inouye SK. Cognitive and other adverse effects of diphenhydramine use in hospitalized older patients. *Archives of Internal Medicine* 2001;24:2091-2097.
- Blyden GT, Greenblatt DJ, Scavone JM, et al. Pharmacokinetics of diphenhydramine and a demethylated metabolite following intravenous and oral administration. *Journal of Clinical Pharmacology* 1985;26:529-533.
- Cheng KL, Dwyer PN, Amsden GW. Paradoxical excitation with diphenhydramine in an adult. *Pharmacotherapy* 1997;17:1311-1314.
- Hamelin BA, Bouayad A, Mehot J, et al. Significant interaction between the nonprescription antihistamine diphenhydramine and the CYP2D6 substrate metoprolol in healthy men with high or low CYP2D6 activity. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2000;67:466-477.
- Kudo Y, Kurihara M. Clinical evaluation of diphenhydramine hydrochloride for the treatment of insomnia in psychiatric patients: a double-blind study. *Journal of Clinical Pharmacology* 1990;30:1041-1048.
- Lessard E, Yessine MA, Hamelin BA, et al. Diphenhydramine alters the disposition of venlafaxine through inhibition of CYP2D6 activity in humans. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2001;21:175-184.
- Radovanovic D, Meier PJ, Guirguis M, et al. Dose-dependent toxicity of diphenhydramine overdose. *Human & Experimental Toxicology* 2000;19:489-495.
- Sharma AN, Hexdall AH, Chang EK, et al. Diphenhydramine-induced wide complex dysrhythmia responds to treatment with sodium bicarbonate. *The American Journal of Emergency Medicine* 2003;21:212-215.
- Simons KJ, Watson WT, Martin TJ, et al. Diphenhydramine: pharmacokinetics and pharmacodynamics in elderly patients, young adults, and children. *Journal of Clinical Pharmacology* 1990;30:665-671.

La hidroxizina es un antihistamínico que bloquea los receptores H1 y también ejerce cierto efecto anticolinérgico. Se suele emplear como hipnótico y a veces en el tratamiento a corto plazo de la ansiedad.

FARMACOCINÉTICA

La hidroxizina se absorbe bien y alcanza niveles máximos en la sangre en 2 horas. El metabolismo se produce a nivel hepático y la semivida es de unas 20 horas. Tiene un metabolito activo, la cetericina, con una semivida de 25 horas.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Se pueden producir sedación y efectos anticolinérgicos; sin embargo, estos últimos no son tan intensos como con difenhidramina. Se ha publicado un caso de priapismo secundario a hidroxizina.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La cimetidina incrementa los niveles de hidroxizina.

El uso simultáneo con otros sedantes tendrá efecto aditivo.

SOBREDOSIS

La sobredosis de hidroxizina puede causar estupor y delirium anticolinérgico.

El tratamiento debe incluir lavado gástrico, carbón activado y medidas de mantenimiento.

UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA

La hidroxizina se comercializa en cápsulas de 10, 25, 50 y 100 mg, en jarabe con 10 mg/5 ml y en inyección.

El tratamiento ansiolítico se realiza con 50-75 mg diarios y la dosis total se administra en 2-3 tomas. El insomnio se trata con una dosis de 25-100 mg al acostarse.

BIBLIOGRAFÍA

- Llorca PM, Spadone C, Sol O, et al. Efficacy and safety of hydroxyzine in the treatment of generalized anxiety disorder: a 3-month double-blind study. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2002;63:1020-1027.
- Simons FE, Simons KJ, Frith EM. The pharmacokinetics and antihistaminic of the H1 receptor antagonist hydroxyzine. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1984;73:69-75.
- Simons FE, Sussman GL, Simons KJ. Effect of the H2-receptor antagonist cimetidine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the H1-receptor antagonists hydroxyzine and cetirizine in patients with chronic urticaria. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1995;95:685-693.
- Simons KJ, Watson WT, Chen XY, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of the H1-receptor antagonist hydroxyzine in the elderly. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1989;45:9-14.
- Thavundayil JX, Hambalek R, Kin NM, et al. Prolonged penile erections induced by hydroxyzine: possible mechanism of action. *Neuropsychobiology* 1994;30:4-6.

El tratamiento consiste en lavado gástrico, carbón activado y tratamiento de mantenimiento; cuando existen importantes efectos anticolinérgicos se debe realizar el tratamiento que se indica en el delirium anticolinérgico.

UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA

La ciproheptadina se comercializa en un comprimido marcado de 4 mg.

El tratamiento del síndrome serotoninérgico, del trastorno por estrés postraumático y de la anorexia nerviosa se describen en los capítulos correspondientes. El tratamiento de la acatisia por antipsicóticos se realiza con una dosis media total de 16 mg, que se divide al menos en 2 tomas. En los casos de inhibición del orgasmo por ISRS se deben administrar 4-12 mg 1-2 horas antes de la relación sexual.

BIBLIOGRAFÍA

- Aizenberg D, Zemishlany Z, Weizman A. Cyproheptadine treatment of sexual dysfunction induced by serotonin reuptake inhibitors. *Clinical Neuropharmacology* 1995;18:320-324.
- Feder R. Reversal of antidepressant activity of fluoxetine by cyproheptadine in three patients. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1991;52:163-164.
- Fischel T, Hermesh H, Aizenberg D, et al. Cyproheptadine versus propranolol for the treatment of acute neuroleptic-induced akathisia: a comparative double-blind study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2001;21:612-615.
- Goldbloom DS, Kennedy SH. Adverse interaction of fluoxetine and cyproheptadine in two patients with bulimia nervosa. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1991;52:261-262.
- Silverstone T, Schuyler D. The effect of cyproheptadine on hunger, caloric intake and body weight in man. *Psychopharmacologia* 1975;40:335-340.

duce la presión arterial; cuando ésta alcanza niveles peligrosamente altos, se puede administrar nitroprusiato sódico. Las convulsiones se pueden tratar con lorazepam y las arritmias con propranolol.

UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA

La dextroanfetamina se comercializa en comprimidos de liberación inmediata con 5, 10 y 15 mg, y como cápsulas de liberación mantenida de 5, 10 y 15 mg. Se vende también una combinación de sales de dextro y levoanfetamina, que contiene cantidades iguales de sulfato y sacarato de dextroanfetamina y aspartato y sulfato de anfetamina; este compuesto se comercializa en comprimidos de liberación inmediata de 5, 7,5, 10, 12,5, 20 y 30 mg, y en cápsulas de liberación mantenida de 5, 10, 15, 20, 25 y 30 mg.

La utilización de anfetaminas en el trastorno por deficiencia de atención/hiperactividad se comenta en el capítulo correspondiente. La narcolepsia se trata cuando fracasan otros fármacos con dextroanfetaminas de liberación inmediata, empezando con una dosis diaria total de 10-20 mg, que se incrementa 10 mg por semana hasta conseguir un estado de alerta diurna satisfactorio, observar efectos secundarios limitantes o alcanzar una dosis diaria máxima de unos 60 mg. La dosis total se debe dividir en al menos dos tomas, una por la mañana y otra a primera hora de la tarde. Tras conseguir el régimen más adecuado con el fármaco de liberación inmediata, se probará con el de liberación mantenida, cuya dosis se debe administrar toda por la mañana.

En los pacientes que presentan una enfermedad médica sistémica, la dosis se ajusta según su estado general, prestando especial aten-

ción a la función renal; se deben usar dosis bajas y ajustarlas con cuidado.

Si se utiliza dextroanfetamina para la rehabilitación de los pacientes con un ictus, se recomiendan dosis de 5-10 mg. En ese caso se debe prestar especial atención a los incrementos de la presión arterial o la frecuencia cardíaca.

BIBLIOGRAFÍA

- Angrist B, Corwin J, Bartlik B, et al. Early pharmacokinetic and clinical effects of oral D-amphetamine in normal subjects. *Biological Psychiatry* 1987;22:1357-1368.
- Arnold LE, Huestis RD, Smeltzer DJ, et al. Levoamphetamine vs dextroamphetamine in minimal brain dysfunction. Replication, time response, and differential effect by diagnostic group and family rating. *Archives of General Psychiatry* 1976;33:292-301.
- Martinsson L, Wahlgren NG. Safety of dexamphetamine in acute ischemic stroke: a randomized, double-blind, controlled dose-escalation trial. *Stroke* 2003;34:475-481.
- Sonde L, Nordstrom M, Nilsson CG, et al. A double-blind placebo-controlled study of the effects of amphetamine and physiotherapy after stroke. *Cerebrovascular Diseases* 2001;12:253-257.
- Walker-Batson D, Smith P, Curtis S, et al. Amphetamine paired with physical therapy accelerates motor recovery after stroke. Further evidence. *Stroke* 1995;26:2254-2259.
- Walker-Batson D, Curtis S, Natarajan R, et al. A double-blind, placebo-controlled study of the use of amphetamine in the treatment of aphasia. *Stroke* 2001;32:2093-2098.

«acelerón» del crecimiento y llegar a una talla adulta normal. Como este fármaco puede crear dependencia, según se describe en el capítulo sobre los trastornos relacionados con anfetaminas y sustancias afines, no se debe prescribir a alcohólicos, adictos a drogas ni a personas con riesgo de utilizar mal este tipo de sustancias.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

El metilfenidato puede aumentar los niveles en sangre de los antidepresivos tricíclicos, de la fenilbutazona, del fenobarbital, de la difenilhidantoína y de la warfarina. De estas interacciones destaca por su importancia la que afecta a los tricíclicos, cuyos niveles pueden aumentar un 100%, e incluso más. La administración simultánea de metilfenidato y un inhibidor de la monoaminoxidasa puede desencadenar una crisis hipertensiva. El metilfenidato reduce el efecto antihipertensivo de la guanetidina.

SOBREDOSIS

Los efectos de la sobredosis se describen en el capítulo sobre trastornos relacionados con las anfetaminas y sustancias afines. El tratamiento, como se comenta allí, incluye clorpromacina, que se puede administrar intramuscular o por vía oral en concentrado, a una dosis de 50-100 mg por hora. Este fármaco no sólo controla la agitación, sino que también reduce la presión arterial. Si esta presión no se controlara con clorpromacina, se podría emplear nitroprusiato. Las convulsiones se tratan con lorazepam y las arritmias con propranolol.

UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA

El metilfenidato de liberación inmediata se comercializa en comprimidos de 5, 10 y 20 mg. Se venden formas de liberación lenta como comprimidos de 10, 18, 20, 27, 36 y 54 mg y como cápsulas con 20 mg. Hay que recordar que las distintas formas de liberación lenta muestran escasas diferencias en el tiempo que tardan en alcanzar sus niveles máximos y en sus semividas.

La utilización del metilfenidato en el trastorno por deficiencia de atención/hiperactividad y en la narcolepsia se describe en los capítulos correspondientes. En las otras indicaciones, el metilfenidato se suele administrar en dosis divididas, una por la mañana temprano y otra a primera hora de la tarde. La dosis inicial total es de 5-10 mg y se va incrementando en una cantidad similar cada 1-2 días hasta conseguir una buena respuesta, observar efectos secundarios limitantes o llegar a una dosis máxima de 60 mg. En personas frágiles, ancianos

y pacientes con trastornos debilitantes sistémicos suele ser suficiente con una dosis diaria del orden de los 10-20 mg. La respuesta a una dosis determinada se suele producir con rapidez, en 1-2 días.

BIBLIOGRAFÍA

- Challman TD, Lipsky JJ. Methylphenidate: its pharmacology and uses. *Mayo Clinic Proceedings* 2000;75:711-721.
- Denckla MB, Bemporad JR, MacKay MC. Tics following methylphenidate administration. A report of 20 cases. *The Journal of the American Medical Association* 1976;235:1349-1351.
- Fernandez F, Levy JK, Samley HR, et al. Effects of methylphenidate in HIV-related depression: a comparative trial with desipramine. *International Journal of Psychiatry in Medicine* 1995;25:53-67.
- Grade C, Redford B, Chrostowski J, et al. Methylphenidate in early poststroke recovery: a double-blind, placebo-controlled study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 1998;79:1047-1050.
- Hinken CH, Castellon SA, Hardy DJ, et al. Methylphenidate improves HIV-1-associated cognitive slowing. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2001;13:48-54.
- Lazarus LW, Moburg PJ, Langsley PR, et al. Methylphenidate and nortriptyline in the treatment of poststroke depression: a retrospective comparison. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 1994;75:403-406.
- Levy DL, Smith M, Robinson D, et al. Methylphenidate increases thought disorder in recent onset schizophrenics, but not in normal controls. *Biological Psychiatry* 1993;34:507-514.
- Plenger PM, Dixon CE, Castillo RM, et al. Subacute methylphenidate treatment for moderate to moderately severe traumatic brain injury: a preliminary double-blind placebo-controlled study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 1996;77:536-540.
- Plutchik L, Snyder S, Drooker M, et al. Methylphenidate in post liver transplant patients. *Psychosomatics* 1998;39:118-123.
- Rottenhausler HB, Ehrentauf S, von Degenfeld G, et al. Treatment of depression with methylphenidate in patients difficult to wean from mechanical ventilation in the intensive care unit. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2000;61:750-757.
- Rozans M, Dreisbach A, Lertorra JJ, et al. Palliative use of methylphenidate in patients with cancer: a review. *Journal of Clinical Oncology* 2002;20:335-339.
- Wallace AE, Kofoed LL, West AN. Double-blind, placebo-controlled trial of methylphenidate in older, depressed, medically ill patients. *The American Journal of Psychiatry* 1995;152:929-931.
- Weiner WJ, Nausieda PA, Klawans HL. Methylphenidate-induced chorea: case report and pharmacologic implications. *Neurology* 1978;28:1041-1044.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Son frecuentes las náuseas, pero quitando este efecto, la atomoxetina se tolera bien en general; se pueden producir ligeros incrementos de la frecuencia del pulso y la presión arterial y una disminución del apetito, con una consiguiente pérdida de peso de poca importancia.

Se han descrito casos aislados de retención urinaria.

Hasta ahora parece que la capacidad de la atomoxetina de producir dependencia es muy baja.

No se sabe si la atomoxetina se excreta en la leche materna o si es teratogénica para el ser humano.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los inhibidores de CYP 2D6, como fluoxetina, paroxetina, sertralina y quinidina, consiguen que un MB se convierta en un MM, con las consecuencias farmacocinéticas que se han descrito antes y el aumento consiguiente de los efectos secundarios.

La combinación de albuterol y atomoxetina ha producido marcada taquicardia e hipertensión.

No se debe combinar atomoxetina con IMAO ni administrar en las 2 semanas siguientes al abandono de uno, porque existe en teoría un riesgo elevado de crisis hipertensiva.

SOBREDOSIS

Se dispone de escasa información sobre las sobredosis de atomoxetina. El lavado gástrico, el carbón activado y las medidas generales de mantenimiento parecen prudentes.

UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA

La atomoxetina se comercializa en cápsulas de 10, 18, 25, 40 y 60 mg.

Los pacientes que pesan menos de 70 kg deben empezar el tratamiento con dosis diarias totales de unos 0,5 mg/kg y, si no se observa respuesta en 2 semanas, aumentarla a 1,2 mg/kg. Si con esta dosis

tampoco se obtiene respuesta en 2 semanas, se deberá aumentar la dosis hasta un máximo de 1,8 mg/kg. Los pacientes que pesan más de 70 kg pueden empezar con 40 mg/día, que se incrementan a los 3 días a 80 mg/día y se pueden aumentar a las 2 semanas a 100 mg/día si no se obtiene respuesta.

En los malos metabolizadores la dosis debe ser un 25% o más inferior a la que se ha comentado y los intervalos para incrementar la dosis 4 veces más largos.

La mayoría de los pacientes toleran bien una sola administración diaria por la mañana, pero si el efecto clínico disminuye a última hora de la tarde se podrá dividir la dosis en dos partes, una por la mañana y otra a primera hora de la tarde.

En la insuficiencia hepática se debe administrar sólo el 25-50% de la dosis mencionada antes.

BIBLIOGRAFÍA

- Belle DJ, Ernest CS, Sauer JM, et al. Effect of potent CYP2D6 inhibition by paroxetine on atomoxetine. *Journal of Clinical Pharmacology* 2002;42:1219-1227.
- Chalon SA, Desager JP, Desante KA, et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of atomoxetine and its metabolites. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2003;73:178-191.
- Farid NA, Bergstrom RF, Ziege EA, et al. Single-dose and steady-state pharmacokinetics of tomoxetine in normal subjects. *Journal of Clinical Pharmacology* 1985;25:296-301.
- Heil SH, Holmes HW, Bickel WK, et al. Comparison of the subjective, physiological, and psychomotor effects of atomoxetine and methylphenidate in light drug users. *Drug and Alcohol Dependence* 2002;57:149-156.
- Sauer JM, Ponsler GD, Mattiuz EL, et al. Disposition and metabolic fate of atomoxetine hydrochloride: the role of CYP2D6 in human disposition and metabolism. *Drug Metabolism and Disposition* 2003;31:98-107.
- Witcher JW, Long A, Smith B, et al. Atomoxetine pharmacokinetics in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2003;13:53-63.

En un caso publicado, el modafinilo aumentó los niveles de clomipramina.

SOBREDOSIS

La principal manifestación de la sobredosis es la agitación. El lavado gástrico, el carbón activado y las medidas de mantenimiento con un ECG periódico son adecuados.

UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA

El modafinilo se comercializa en comprimidos de 100 mg y de 200 mg marcados.

La mayoría de los pacientes responden a dosis diarias de 200 mg, que se administran por las mañanas, aunque a veces se necesitan 300-400 mg para observar efectos completos.

La dosis se debe reducir a la mitad en ancianos y en pacientes que presenten insuficiencia hepática.

BIBLIOGRAFÍA

- Adler CH, Caviness JN, Hentz JG, et al. Randomized trial of modafinil for treating subjective sleepiness in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2003;18:287-293.
- Grozinger M, Hartter S, Hiemke C, et al. Interaction of modafinil and clomipramine as comedication in a narcoleptic patient. *Clinical Neuropsychopharmacology* 1998;21:127-129.
- MacDonald JR, Hill JD, Tarnopolsky MA. Modafinil reduces excessive somnolence and enhances mood in patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 2002;59:1876-1880.
- Robertson P, Hellriegel ET. Clinical pharmacokinetic profile of modafinil. *Clinical Pharmacokinetics* 2003;42:123-137.
- Taylor FB, Russo J. Efficacy of modafinil compared to dextroamphetamine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2000;10:311-320.
- Wesensten NJ, Belenky G, Kautz MA, et al. Maintaining alertness and performance during sleep deprivation: modafinil versus caffeine. *Psychopharmacology* 2002;159:238-247.

BIBLIOGRAFÍA

- Bachman DS. Pemoline-induced Tourette's disorder: a case report. *The American Journal of Psychiatry* 1981;138:1116-1117.
- Friedmann N, Thomas J, Carr R, et al. Effect on growth in pemoline-treated children with attention deficit disorder. *American Journal of Diseases of Children* 1981;135:329-332.
- Krupp LB, Coyle PK, Doscher C, et al. Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. *Neurology* 1995;45:1956-1961.
- Marotta PJ, Roberts EA. Pemoline hepatotoxicity in children. *The Journal of Pediatrics* 1998;132:894-897.
- Mitler MM, Shafor R, Hajdukovich R, et al. Treatment of narcolepsy: objective studies on methylphenidate, pemoline and protriptyline. *Sleep* 1986;9:260-264.
- Nakamura H, Blumer JL, Reed MD. Pemoline ingestion in children: a report of five cases and review of the literature. *Journal of Clinical Pharmacology* 2002;42:275-282.
- Nausieda PA, Koller WC, Weiner WJ, et al. Pemoline-induced chorea. *Neurology* 1981;31:356-360.
- Safer DJ, Zito JM, Gardner JE. Pemoline hepatotoxicity and postmarketing surveillance. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2001;40:622-629.
- Sallee FR, Stiller RL, Perel JM, et al. Pemoline-induced abnormal involuntary movements. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1989;9:125-129.
- Weinshenker BG, Penman M, Bass B, et al. A double-blind, randomized, crossover trial of pemoline in fatigue associated with multiple sclerosis. *Neurology* 1992;42:1468-1471.

- Hussain IF, Brady CM, Swinn MJ, et al. Treatment of erectile dysfunction with sildenafil citrate (Viagra) in parkinsonism due to Parkinson's disease or multiple system atrophy with observations on orthostatic hypotension. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2001; 71:371-374.
- Kruuse C, Thomson LL, Birk S, et al. Migraine can be induced by sildenafil without changes in middle cerebral artery diameter. *Brain* 2003;126: 241-247.
- Moreira SG, Brannigan RE, Sptiz A, et al. Side-effect profile of sildenafil citrate (Viagra) in clinical practice. *Urology* 2000;56:474-476.
- Muirhead GJ, Wulff MB, Fielding A, et al. Pharmacokinetic interactions between sildenafil and saquinavir/ritonavir. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2000;50:99-107.
- Muirhead GJ, Rance DJ, Walker DW, et al. Comparative pharmacokinetics and metabolism of single-dose oral and intravenous sildenafil. *British Journal of Pharmacology* 2002;53(Suppl 1):13-20.
- Muirhead GJ, Faulkner S, Harness JA, et al. The effects of steady-state erythromycin and azithromycin on the pharmacokinetics of sildenafil in healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2002; 53(Suppl 1):37-43.
- Nurnberg HG, Hensley PL, Gelenberg AJ, et al. Treatment of antidepressant-associated sexual dysfunction with sildenafil: a randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association* 2003;289:56-64.
- Wilner K, Laboy L, LeBel M. The effects of cimetidine and antacid on the pharmacokinetic profile of sildenafil citrate in healthy male volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2002;53(Suppl 1):31-36.

El flumazenil antagoniza de forma competitiva la interacción de las benzodiazepinas con el complejo receptor GABA ionóforo postsináptico, de forma que resulta útil para tratar el estupor y el coma observados en las sobredosis de benzodiazepinas. El flumazenil en sí mismo carece de propiedades agonistas o antagonistas, de manera que no tiene ningún efecto en las personas sanas que no han tomado una benzodiazepina. Sin embargo, es interesante recordar que el flumazenil es un panicógeno eficaz y que su administración a pacientes que no han tomado benzodiazepinas y padecen un trastorno de pánico puede inducir un ataque de pánico.

Al tratar a pacientes que han tomado una sobredosis de benzodiazepinas se debe determinar si el consumo previo de las mismas había sido suficiente como para causar neuroadaptación. Si ésta se ha producido, la administración de flumazenil podrá generar convulsiones. Además, se debe determinar si la sobredosis ha sido mixta y si el paciente tomó además algún fármaco proconvulsivante, como tricíclicos, bupropión o teofilina, ya que en estos casos aumentará aún más el riesgo de sufrir convulsiones.

El flumazenil también está indicado para revertir la anestesia inducida por benzodiazepinas y puede ser útil en el tratamiento sintomático de la encefalopatía hepática.

Puede resultar útil asimismo para revertir el coma inducido por alcohol, pero en este caso son necesarias dosis altas, de 2-5 mg. Igual que sucede en el tratamiento de la sobredosis de benzodiazepinas, se deberá controlar la posible aparición de convulsiones.

FARMACOCINÉTICA

Tras su administración intravenosa, el flumazenil se metaboliza casi por completo a nivel hepático a metabolitos inactivos, con una semivida inferior a 60 minutos como media. Se une a proteínas en un 50%.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Las personas que no han tomado benzodiazepinas y reciben flumazenil pueden sufrir náuseas, vómitos, cefalea, diaforesis, mareo y agitación. En ocasiones refieren dolor en el lugar de la inyección. Es rara la aparición de un bloqueo cardíaco completo.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

No se han descrito interacciones con más fármacos que con las benzodiazepinas.

SOBREDOSIS

No se conocen consecuencias de la sobredosis en pacientes que no hayan tomado benzodiazepinas.

UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA

Se comercializa en solución de 0,1 mg/ml para inyección.

El tratamiento de la sobredosis de benzodiazepinas se realiza con inyecciones secuenciales en bolos, cada uno de los cuales se administra en 30 segundos a través de una vía intravenosa abierta. Los pacientes que sólo han tomado una sobredosis de benzodiazepinas y en los que no se espera síndrome de abstinencia, pueden recibir un bolo inicial de 0,2 mg, y se debe dejar transcurrir 60 segundos antes de administrar otro bolo, de 0,3 mg. Después se esperan otros 60 segundos y se administran 0,5 mg, seguidos de bolos de 0,5 mg cada 60 segundos hasta que el paciente se despierte o se llegue a una dosis total de 3 mg. La mayoría de los pacientes responden a dosis de 3 mg o menos. En algunos casos hay que seguir administrando bolos secuenciales hasta alcanzar una dosis total de 5 mg. La falta de respuesta con esta dosis descarta de forma definitiva que la causa del coma sean las benzodiazepinas.

En los pacientes que tienen riesgo de sufrir abstinencia o que han tomado también tricíclicos u otro fármaco proconvulsivante, la administración de flumazenil se debe realizar con cuidado, bien reduciendo el tamaño del bolo (que no debe superar 0,1 mg), bien incrementando el intervalo entre los mismos (hasta 5 minutos), o con ambas medidas. Si se producen convulsiones, se podrán necesitar dosis altas de benzodiazepinas o fenobarbital.

Cuando el paciente esté lo suficientemente despierto, se pueden necesitar dosis repetidas de entre 0,1 y 1 mg cada 20-60 minutos hasta que se haya «lavado» por completo la benzodiazepina responsable.

El tratamiento de la encefalopatía hepática siempre resulta menos eficaz que el de la sobredosis de benzodiazepinas y se puede realizar con el mismo esquema de bolos que se ha comentado antes. Sin embargo, como la semivida del flumazenil es larga en la insuficiencia hepática, los intervalos entre las dosis repetidas deberán ser más largos.

BIBLIOGRAFÍA

- Barbaro G, Di Lorenzo G, Soldini M, et al. Flumazenil for hepatic encephalopathy grade III and IVa in patients with cirrhosis: an Italian multicenter double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Hepatology* 1998;28:374-378.
- Laccetti M, Manes G, Uomo G, et al. Flumazenil in the treatment of acute hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: a double blind randomized placebo controlled study. *Digestive and Liver Disease* 2000;32:335-338.
- Mintner MZ, Stoller KB, Griffiths RR. A controlled study of flumazenil-precipitated withdrawal in chronic low-dose benzodiazepine users. *Psychopharmacology* 1999;147:200-209.
- Spivey WH. Flumazenil and seizures: analysis of 43 cases. *Clinical Therapeutics* 1992;14:292-305.
- Weinbroum A, Rucick V, Sorkine P, et al. Use of flumazenil in the treatment of drug overdose: a double-blind and open clinical study in 110 patients. *Critical Care Medicine* 1996;24:199-206.

322 Naloxona

La naloxona es un antagonista opioide puro, cuya principal indicación es revertir la sedación, el coma o la depresión respiratoria inducidos por opioides. También se han publicado casos que indican su utilidad en las sobredosis de valproato y dextrometorfán.

FARMACOCINÉTICA

La naloxona se suele administrar por vía intravenosa, aunque se pueden emplear las vías intramuscular y subcutánea, pero con una acción de inicio mucho más lenta. Tras la administración intravenosa, se consigue efecto en 1-2 minutos. La naloxona se metaboliza casi por completo en el hígado, principalmente mediante glucuronidación directa. Su semivida oscila entre 30 minutos y 1¹/₂ horas.

EFFECTOS SECUNDARIOS

En los pacientes que no han tomado opioides, la naloxona carece de efecto alguno. Sin embargo, en los adictos a opioides incluso dosis pequeñas pueden precipitar un síndrome de abstinencia con agitación prominente, hipertensión, taquicardia y, en algunos casos, arritmias ventriculares. No es habitual que la naloxona produzca edema agudo de pulmón.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

No se conocen interacciones farmacológicas, salvo con los opioides.

SOBREDOSIS

No parece producir efecto.

UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA

La naloxona se comercializa en inyección a distintas concentraciones: 0,02 mg/ml, 0,4 mg/ml y 1 mg/ml.

Para revertir la depresión respiratoria de la sobredosis, se puede administrar 0,4-2 mg intravenosos cada 3-5 minutos hasta que el paciente salga de peligro. Como la duración del efecto oscila entre 15 minutos y 1 hora o más, en general habrá que repetir la dosis hasta que se elimine por completo el opioide responsable. Si no se consigue mejorar al paciente con una dosis total de 10 mg, se debe poner en duda el diagnóstico de sobredosis de opioides.

En los adictos a opioides se deben emplear dosis más bajas (0,1-0,4 mg), ya que los pacientes que sufren abstinencia pueden ser muy beligerantes. En estos casos puede ser prudente emplear sistemas de restricción antes de administrar la naloxona.

BIBLIOGRAFÍA

- Alberto G, Erickson T, Popiel R, et al. Central nervous system manifestations of a valproic acid overdose responsive to naloxone. *Annals of Emergency Medicine* 1989;18:889-891.
- Barsan WG, Seger D, Danzl DF, et al. Duration of antagonistic effects of nalmefene and naloxone in opiate-induced sedation for emergency department procedures. *The American Journal of Emergency Medicine* 1989;7:155-161.
- Gaddis GM, Watson WA. Naloxone-associated patient violence: an overlooked toxicity? *The Annals of Pharmacotherapy* 1992;26:196-198.
- Kanof PD, Handelsman L, Aronson MJ, et al. Clinical characteristics of naloxone-precipitated withdrawal in human opioid-dependent subjects. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1992;260:363-366.
- Olsen KS. Naloxone administration and laryngospasm followed by pulmonary edema. *Intensive Care Medicine* 1990;16:340-341.
- Schneider SM, Michelson EA, Boucek CD, et al. Dextromethorphan poisoning reversed by naloxone. *The American Journal of Emergency Medicine* 1991;9:237-238.
- Watson WA, Steele MT, Muelleman RL, et al. Opioid toxicity recurrence after an initial response to naloxone. *Journal of Toxicology and Human Toxicology* 1998;36:11-17.

FARMACOCINÉTICA

La naltrexona sufre un considerable metabolismo hepático de primer paso y su biodisponibilidad es del 60%. Los niveles máximos en sangre se alcanzan en 1 hora y se une a proteínas un 20%. La semivida es 10 horas y se metaboliza en el hígado un 95%, en parte a un débil antagonista de los opioides, la 6-beta naltrexona, con una semivida de unas 13 horas.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Un gran número de pacientes sufre fatiga, disforia, náuseas y cefalea, pero estos efectos suelen desaparecer de forma gradual tras 1-2 meses de tratamiento continuado.

La naltrexona causa una hepatotoxicidad dependiente de la dosis. Con dosis terapéuticas habituales se observan escasas o nulas evidencias de toxicidad hepática, pero con dosis de 300 mg se puede producir una elevación significativa de las transaminasas.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La naltrexona bloquea la actividad no sólo de los analgésicos opioides, sino también de los antitusígenos y antidiarreicos opioides. Los pacientes que van a sufrir una cirugía programada y que necesiten analgesia con opioides deben suspender el tratamiento con naltrexona 3 días antes de la misma.

SOBREDOSIS

Es escasa la experiencia sobre las sobredosis de naltrexona; si se produce, sería prudente monitorizar al paciente y realizar medidas de mantenimiento.

UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA

La naltrexona se comercializa en comprimidos marcados de 50 mg.

En el tratamiento de la dependencia de opioides, la naltrexona no se administra hasta confirmar que el paciente lleva al menos 1 semana sin tomarlos. Las pruebas para detección de drogas en orina pueden ser útiles, aunque no son fiables por completo. Por eso, se suele administrar una dosis de naloxona antes de empezar el tratamiento con naltrexona para estar seguros de que no genera síndrome de abstinencia. La dosis es de 0,2 mg de naloxona intravenosa y, si no se observan síntomas de abstinencia en 30 segundos, se administran otros 0,6 mg. Si el paciente sigue sin síntomas durante otros 20 minutos, se le podrá administrar la primera dosis de naltrexona, que será de 25 mg y se seguirá de otros 25 mg 1 hora después. Las posibles pautas de dosificación posteriores pueden ser: 50 mg cada mañana 7 días durante 1 semana; 50 mg por la mañana de lunes a jueves y 150 mg el viernes por la mañana, o 100 mg los lunes y miércoles por la mañana y 150 mg los viernes por la mañana.

En el tratamiento del alcoholismo la naltrexona se administra en dosis de 50 mg diarios. Es importante que, aunque el alcohólico tenga algún «deslíz» mientras toma la naltrexona, siga con ella.

No está claro cuál es la duración óptima del tratamiento en adictos, aunque se dispone de poca información que hable de beneficios pasados unos pocos meses. Sin embargo, en pacientes muy motivados que no sean capaces de mantener la abstinencia sin esta sustancia se podría plantear el tratamiento crónico. Independientemente de su duración, parece claro que el tratamiento farmacológico de la dependencia alcohólica o de los opioides es poco útil, salvo que se incluya en el seno de un programa más amplio.

En niños autistas la dosis recomendada es de 1 mg/kg/día.

No se han establecido las dosis necesarias para otras indicaciones, pero posiblemente oscilen entre 50 y 250 mg diarios.

No se debe administrar naltrexona a pacientes con insuficiencia hepática o con inflamación hepática activa que se ponga de relieve por un incremento de las transaminasas en 3 veces o más sobre lo normal. En todos los pacientes se deben realizar pruebas de función hepática basales, que se repetirán una vez al mes durante 3 meses, y después cada 3-6 meses; cuando la dosis sea superior a 50 mg, estas pruebas se realizarán con mayor frecuencia.

Por último, se deberá advertir a los adictos a opioides de que, aunque las dosis muy altas de los mismos pueden superar el bloqueo producido por la naltrexona y causar euforia, también pueden conducir a la depresión respiratoria y a la muerte.

BIBLIOGRAFÍA

- Gonzalez JP, Brogden RN. Naltrexone: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of opioid dependence. *Drugs* 1988;35:192-213.
- Grant JE, Kim SW. An open-label study of naltrexone in the treatment of kleptomania. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2002;63:349-356.
- Griengel H, Sendera A, Dantendorfer K. Naltrexone as a treatment of self-injurious behavior—a case report. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2001;103:234-236.
- Guardia J, Case C, Arias F, et al. A double-blind, placebo-controlled study of naltrexone in the treatment of alcohol-dependence disorder: results from a multicenter clinical trial. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 2002;26:1381-1387.
- Kim SW, Grant JE, Adson DE, et al. Double-blind naltrexone and placebo comparison study in the treatment of pathological gambling. *Biological Psychiatry* 2001;49:914-921.
- McCaul ME, Wand GS, Eissenberg T, et al. Naltrexone alters subjective and psychomotor responses to alcohol in heavy drinking subjects. *Neuropsychopharmacology* 2000;22:480-492.
- Marrazzi MA, Bacon JP, Kinzie J, et al. Naltrexone use in the treatment of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *International Clinical Psychopharmacology* 1995;10:163-172.
- Percy AK, Glaze DG, Schultz RJ, et al. Rett syndrome: controlled study of an oral opiate antagonist, naltrexone. *Annals of Neurology* 1994; 35:464-470.
- Willense-Swinkels SH, Buitelaar JK, van Engeland H. The effects of chronic naltrexone treatment in young autistic children: a double-blind, placebo-controlled crossover study. *Biological Psychiatry* 1996;39:1023-1031.

El disulfiram está indicado como tratamiento complementario en el alcoholismo. En general sólo resulta útil en pacientes comprometidos por mantenerse sobrios que siguen bebiendo, incluso asistiendo a las sesiones de Alcohólicos Anónimos. Este fármaco es eficaz porque produce una inhibición irreversible de la acetaldéhid deshidrogenasa. El etanol se metaboliza inicialmente por la alcohol deshidrogenasa a acetaldéhid, una sustancia muy tóxica que se elimina de forma inmediata mediante conversión a ácido acético por la enzima acetaldéhid deshidrogenasa. Cuando esta enzima se inhibe y el paciente bebe, los niveles de acetaldéhid se incrementan 5-10 veces sobre la concentración normal, lo que produce el «síndrome por acetaldéhid», que resulta muy desagradable. Este síndrome se produce a los 5-10 minutos de beber alcohol y se caracteriza inicialmente por enrojecimiento facial intenso, que se extiende con rapidez y se acompaña de una intensa cefalea, diaforesis, vómitos, dolor torácico, palpitaciones, disnea, mareo y vértigo. Cuando se toma una gran cantidad de alcohol, estos síntomas se pueden acompañar de delirium y convulsiones, hipotensión grave que puede culminar en shock, insuficiencia cardíaca congestiva aguda, infarto de miocardio, depresión respiratoria, coma y muerte. Este síndrome suele durar entre 30 minutos y varias horas, según la cantidad de alcohol ingerida. El paciente suele quedar agotado después de este síndrome y se queda dormido durante varias horas.

El temor a esta reacción puede impedir a los pacientes beber hasta que su participación activa en Alcohólicos Anónimos les aporte la protección necesaria para dejar de hacerlo. Los pacientes que no desean dejar de beber no obtienen beneficios con el disulfiram, ya que lo abandonan para volver a beber, o sencillamente beben aunque lo tomen, a veces protegiéndose del síndrome por acetaldéhid mediante la toma de algo de difenhidramina antes de beber alcohol.

FARMACOCINÉTICA

El disulfiram tiene una biodisponibilidad del 80% y alcanza sus niveles máximos en sangre en 1-2 horas. Se metaboliza en el hígado a varios metabolitos activos e inactivos. Entre los primeros destaca por su importancia el dietiltiometilcarbonato, que posiblemente sea el responsable real de la inhibición irreversible de la aldehído deshidrogenasa, en vez del propio disulfiram. Entre los metabolitos inactivos, posiblemente el disulfuro de carbono sea el responsable de la mayor parte de los efectos neurológicos del disulfiram. Este fármaco tiene una semivida larga y se tarda más de 1 semana en metabolizarlo por completo.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Aunque el disulfiram se tolera bien en general, una minoría de pacientes sufre efectos secundarios, como sedación, fatiga, cefalea, mareo, temblor, inquietud e impotencia. Estos efectos suelen reducirse con el tratamiento prolongado. Se pueden producir exantemas acneiformes y también gusto metálico. Es rara la aparición de una hepatitis que puede causar la muerte y que sucede en los 2 primeros meses de tratamiento. Se han descrito efectos secundarios de tipo neurológico, como neuropatía periférica, distonía, parkinsonismo y demencia, que suelen aparecer en los primeros meses de tratamiento, pero que pueden no hacerlo hasta muchos años después. Los pa-

cientes esquizofrénicos pueden tener una exacerbación de los síntomas psicóticos. Se ignora si el disulfiram es teratogénico y si se excreta en la leche materna.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La inhibición de las enzimas hepáticas por disulfiram produce una elevación de los niveles sanguíneos de determinados antidepresivos tricíclicos (como imipramina y desipramina), de algunas benzodiazepinas (como diazepam y clordiacépoído), de fenobarbital, de la difenilhidantoína, de la teofilina, de la rifampicina, de la INH y de la warfarina, y pueden ser necesarios ajustes en la dosis. El uso simultáneo de disulfiram e IHN puede causar ataxia y delirium. La combinación de metronidazol y disulfiram también puede ocasionar delirium.

SOBREDOSIS

Son raras las sobredosis de disulfiram, pero pueden causar encefalopatía grave y cuadriplejía.

UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA

El disulfiram se comercializa en comprimidos de 250 mg.

Como se ha comentado antes, sólo está indicado para pacientes que desean dejar el alcohol y que asisten a las reuniones de Alcohólicos Anónimos. En general son necesarios varios meses de tratamiento en Alcohólicos Anónimos antes de que el paciente pueda permanecer sobrio sin necesidad de tomar disulfiram. Algunos pacientes pueden seguir tomando disulfiram a demanda, por ejemplo cuando viajan o se encuentran en situaciones en las que se agudiza la tentación de beber.

El tratamiento se empieza con dosis de 500 mg/día y después se reduce a 250 mg/día pasadas 1-2 semanas. En general se recomienda al paciente que tome el disulfiram inmediatamente después de levantarse, porque en ese momento es cuando tiene el máximo deseo de seguir sobrio. Sin embargo, cuando la sedación es intensa, se debe tomar la mitad de la dosis por la noche. El disulfiram se debe emplear con mucho cuidado en pacientes cardíopatas o con hipotiroidismo no tratado. En cualquier caso, el tratamiento no se debe iniciar hasta que la alcoholemia en sangre sea 0.

Se debe advertir al paciente de que una cantidad incluso muy pequeña de alcohol puede producir el síndrome por acetaldéhid. Los medicamentos líquidos que contienen alcohol (como algunos antitusígenos o sustancias contra el resfriado), el vinagre, algunas salsas, las colonias, los perfumes y las lociones para después del afeitado deben ser evitados. Además, como la inhibición de la aldehído deshidrogenasa es irreversible y se tarda un tiempo en regenerarla mediante síntesis, los pacientes deben saber que el síndrome por acetaldéhid se puede producir incluso 14 días después de haber interrumpido la toma del fármaco.

Antes se solía administrar una bebida alcohólica al paciente que tomaba disulfiram para provocarle el síndrome por acetaldéhid. Sin embargo, siempre que se le realice una descripción gráfica del mismo, no se considera necesaria la administración de esta dosis de prueba. Además, algunos pacientes podrían no tener ninguna reacción durante la misma.

Si se produce la reacción por acetaldehído, el paciente tendrá que ser vigilado y se iniciarán las medidas de mantenimiento, que suelen resultar suficientes. Si la reacción es grave, pueden ser útiles las siguientes medidas: difenhidramina intravenosa, vitamina C intravenosa y carbógeno (una mezcla de 95% de oxígeno y 5% de dióxido de carbono) inhalado. Si se produce un shock, se debe tratar de la forma habitual.

Se debe controlar la función hepática cada 2 semanas durante los 2 primeros meses de tratamiento por el peligro de hepatitis (poco frecuente), y después cada pocos meses.

BIBLIOGRAFÍA

- Bergouignan FX, Vital C, Henry P, et al. Disulfiram neuropathy. *Journal of Neurology* 1988;235:382-383.
- Borrett D, Ashby P, Bilbao J, et al. Reversible, late-onset disulfiram-induced neuropathy and encephalopathy. *Annals of Neurology* 1985;17:396-399.
- Chick J, Gough K, Falkowski W, et al. Disulfiram treatment of alcoholism. *The British Journal of Psychiatry* 1992;161:84-89.
- Christensen JK, Ronsted P, Vaag UH. Side effects after disulfiram. Comparison of disulfiram and placebo in a double-blind multicentre study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1984;69:265-273.
- Forns X, Caballeria J, Bruguera M, et al. Disulfiram-induced hepatitis. Report of four cases and review of the literature. *Journal of Hepatology* 1994;21:853-857.
- Fuller RK, Branchey L, Brightwell DR, et al. Disulfiram treatment of alcoholism: a Veterans Administration cooperative study. *The Journal of the American Medical Association* 1986;256:1449-1455.
- Krauss JK, Mohadjer M, Wakhloo AK. Dystonia and akinesia due to pallidoputamina lesions after disulfiram intoxication. *Movement Disorders* 1991;6:166-170.
- Laplane D, Attal N, Sauron B, et al. Lesions of basal ganglia due to disulfiram neurotoxicity. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1992;55:925-929.
- Park CW, Riggio S. Disulfiram-ethanol induced delirium. *The Annals of Pharmacotherapy* 2001;35:32-35.
- Wright C, Vafier JA, Lake CR. Disulfiram-induced fulminating hepatitis: guidelines for liver-panel monitoring. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1988;49:430-434.
- Zorzon M, Mase G, Biasutti E, et al. Acute encephalopathy and polyneuropathy after disulfiram intoxication. *Alcohol* 1995;30:629-631.

los pacientes con SIDA que sufren delirium. En este estudio, haloperidol y clorpromacina obtuvieron resultados equivalentes y ambos fueron mejores que lorazepam, que se toleró mal. Como el haloperidol se suele tolerar mejor que la clorpromacina, parece más razonable usarlo en esta indicación. Muchos clínicos, a pesar de que no existen evidencias obtenidas de estudios doble ciego, emplean en estos casos fármacos de segunda generación, como la risperidona, argumentando que es más eficaz que el haloperidol en otras situaciones clínicas y que se tolera mucho mejor.

Cuando la agitación es secundaria a la intoxicación por cocaína, otros estimulantes o fenciclidina, se recomienda el haloperidol, pero cuando se deba a alucinógenos, se recomienda el lorazepam.

Para el tratamiento de la agitación asociada con un trastorno de la personalidad no se dispone de muchas pautas consolidadas, pero en la práctica se emplean haloperidol o risperidona combinados con lorazepam.

TÉCNICA

La manía, la esquizofrenia o el trastorno esquizoafectivo en adultos sanos se tratan con 5-10 mg de haloperidol i.m. y 2 mg de lorazepam i.m. que se administran cada hora hasta conseguir eficacia clínica u observar efectos secundarios limitantes, o bien hasta alcanzar una dosis máxima de 60 mg de haloperidol o 12 mg de lorazepam. La combinación lorazepam-haloperidol también se puede administrar por vía oral, con las mismas dosis, pero los intervalos entre dosis deben ser de 2 horas. La risperidona y el lorazepam se pueden administrar por vía oral, a dosis de 2 mg de cada fármaco cada 2 horas hasta observar alguno de los efectos mencionados antes o llegar a una dosis máxima de 12 mg de cualquiera de los dos. La olanzapina se puede administrar por vía oral en dosis de 10 mg cada 2 horas hasta que se observen los efectos mencionados o se llegue a una dosis máxima de 40 mg. La ziprasidona se administra por vía i.m. en dosis de 10 mg cada 2 horas o de 20 mg cada 4 horas hasta obtener respuesta, efectos secundarios o llegar a una dosis máxima de 40 mg. La clorpromacina se administra por vía i.m. a dosis de 50-100 mg cada hora o por vía oral en dosis iguales cada 2 horas hasta obtener respuesta, efectos adversos o llegar a una dosis máxima de 1.000 mg. En todos los casos de administración oral del antipsicótico, se debe emplear la forma concentrada o líquida.

Las pautas de tratamiento rápido del delirium se abordan en el capítulo correspondiente. Como ya se ha comentado, muchos clínicos sustituyen el haloperidol por risperidona con una relación miligramo:miligramo aproximada de 4:1.

Las intoxicaciones por cocaína, otros estimulantes o fenciclidina se tratan con haloperidol, que se administra según una pauta parecida a la descrita antes para la manía, el trastorno esquizoafectivo o la esquizofrenia; las intoxicaciones por alucinógenos se tratan con lorazepam, según una pauta similar a la descrita antes.

La agitación del trastorno de personalidad se trata igual que se ha descrito en el caso de la manía, la esquizofrenia o el trastorno esquizoafectivo.

El haloperidol se puede administrar por vía intravenosa. Esta vía puede ser mejor en pacientes delirantes, que tienen una vía intravenosa colocada y que protestan por la inyección intramuscular. El haloperidol intravenoso en dosis altas se ha asociado con torsades de pointes, por lo que este tratamiento se debe reservar para situaciones en las que fracasan otras opciones.

Cuando se consigue controlar la situación de forma satisfactoria, se debe empezar a tratar al paciente con una dosis regular del fármaco o fármacos eficaces, que se debe administrar por vía oral en dosis divididas y que debe ser la misma con la que se obtuvo éxito en el control inicial de la agitación. Se debe dejar una orden de administrar dosis suplementarias «según demanda». Cada día se aumenta la dosis oral en una cantidad equivalente al total de dosis suplementarias

necesitadas durante el día anterior. Este proceso se realiza cada día hasta que se consigue el control satisfactorio o se producen efectos secundarios limitantes.

En general, el paciente se mantiene con la dosis oral hasta que la agitación que motivó el tratamiento haya remitido de forma espontánea o se haya controlado por otros medios. Por ejemplo, en el caso de un paciente maniaco, se debe mantener el tratamiento durante 1-2 semanas hasta que el litio, el valproato o la carbamazepina hayan conseguido su efecto. En los esquizofrénicos, una vez controlada la agitación se debe mantener el tratamiento un tiempo similar hasta que los antipsicóticos realicen su efecto, momento en el cual se podrá reducir la dosis de lorazepam (si fue éste el fármaco empleado), para después reducir la dosis de antipsicóticos. En los pacientes con delirium o intoxicación se debe esperar a la evolución natural, mientras que en los trastornos de personalidad se espera hasta que las medidas psicosociales consigan una mayor estabilidad en la vida del paciente.

Esta técnica tiene ciertas limitaciones. En los pacientes ancianos o debilitados, y en los que padecen enfermedades sistémicas importantes, se debe reducir la dosis, a menudo mucho, y prolongar el intervalo entre las mismas; además, en la insuficiencia hepática la dosis del antipsicótico se deberá reducir. Por último, se debe aplicar el buen criterio y los clínicos deben controlar estrechamente a los pacientes durante este tratamiento rápido y prepararse para modificarlo si se producen cambios en la situación clínica.

CONCLUSIONES

El tratamiento farmacológico rápido de la agitación es un procedimiento seguro cuando se realiza de forma adecuada y prudente, que puede evitar un sufrimiento innecesario al paciente y en ocasiones salvarle la vida. Se pueden evitar los sistemas de restricción y el aislamiento, y en algunos casos la hospitalización. Los pacientes cardiopáticos que se encuentran en una unidad de cuidados intensivos y en los que la agitación puede precipitar una arritmia mortal u otro infarto de miocardio pueden evitar el peligro si se inicia a tiempo este tratamiento rápido.

BIBLIOGRAFÍA

- Baker RW, Kinon BJ, Maguire GA, et al. Effectiveness of rapid initial dose escalation of up to 40 mg per day of oral olanzapine in acute agitation. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2003;23:342-348.
- Battaglia J, Moss S, Rush J, et al. Haloperidol, lorazepam, or both for psychotic agitation? A multicenter, prospective, double-blind, emergency department study. *The American Journal of Emergency Medicine* 1997;15:335-340.
- Bienick SA, Ownby RL, Penabver A, et al. A double-blind study of lorazepam versus the combination of haloperidol and lorazepam in managing agitation. *Pharmacotherapy* 1998;18:57-62.
- Breier A, Meehan K, Birkett M, et al. A double-blind, placebo-controlled dose-response comparison of intramuscular olanzapine and haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 2002;59:441-448.
- Breitbart W, Marotta R, Platt MM, et al. A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *The American Journal of Psychiatry* 1996;153:231-237.
- Currier GW, Simpson GM. Risperidone liquid concentrate and oral lorazepam versus intramuscular haloperidol and intramuscular lorazepam for treatment of psychotic agitation. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2001;62:153-157.
- Daniel DG, Potkin SG, Reeves KR, et al. Intramuscular (IM) ziprasidone 20 mg is effective in reducing acute agitation associated with psychosis: a double-blind, randomized trial. *Psychopharmacology* 2001;155:128-134.

- Dubin WR, Waxman HM, Weiss KJ, et al. Rapid tranquilization: the efficacy of oral concentrate. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1985;46:475-478.
- Lenox RH, Newhouse PA, Creelman WL, et al. Adjunctive treatment of manic agitation with lorazepam versus haloperidol: a double-blind study. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1992;53:47-52.
- Lesem MD, Zajecka JM, Swift RH, et al. Intramuscular ziprasidone, 2 mg versus 10 mg, in the short-term management of agitated psychotic patients. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2001;62:12-18.
- Meehan K, Zhang F, David S, et al. A double-blind, randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam, or placebo in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2001;21:389-397.
- Meehan KM, Wang H, David SR, et al. Comparison of rapidly acting intramuscular olanzapine, lorazepam, and placebo: a double-blind, randomized study in acutely agitated patients with dementia. *Neuropsychopharmacology* 2002;26:494-504.
- Neborsky R, Janowsky D, Munson E, et al. Rapid treatment of acute psychotic symptoms with high- and low-dose haloperidol. Behavioral considerations. *Archives of General Psychiatry* 1981;38:195-199.
- Riker RR, Fraser GL, Cox PM. Continuous infusion of haloperidol controls agitation in critically ill patients. *Critical Care Medicine* 1994;22:433-440.
- Salzman C, Solomon D, Miyawaki E, et al. Parenteral lorazepam versus parenteral haloperidol for the control of psychotic disruptive behavior. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1991;52:177-180.
- Wright P, Birkett M, David SR, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of intramuscular olanzapine and intramuscular haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry* 2001;158:1149-1151.

TRATAMIENTO DE ELECTROCHOQUE

326 Tratamiento de electrochoque

El tratamiento de electrochoque (TEC) sigue siendo el más eficaz para los episodios depresivos de la depresión mayor o el trastorno bipolar. Sin embargo, dada la necesidad de ingresar al paciente en el hospital y la mala fama que tiene entre la gente, aunque no sea merecida, no se suele aplicar el TEC, salvo en situaciones de urgencia o cuando otros tratamientos fracasan o producen efectos secundarios inaceptables.

Además de resultar eficaz en la depresión, el TEC también se emplea en el tratamiento del episodio maníaco del trastorno bipolar, de los episodios maníacos o depresivos del trastorno esquizoafectivo, de la esquizofrenia catatónica (de tipo excitado o estuporoso), de la psicosis posparto y de las exacerbaciones agudas de la esquizofrenia paranoide o indiferenciada, sobre todo cuando se asocia con perplejidad e importantes síntomas afectivos. Es interesante recordar que, como se ha comentado en el capítulo sobre enfermedad de Parkinson, el TEC también se puede emplear para los síntomas motores de este proceso, independientemente de que existan síntomas depresivos. Esta indicación no suele conocerse y el TEC se utiliza demasiado poco en los pacientes con enfermedad de Parkinson en estadio terminal que no responda al tratamiento médico. Algunos casos de discinesia tardía también pueden mejorar. El TEC también se ha empleado para el delirium por fenciclidina y el delirium tremens; sin embargo, existen otros tratamientos de estos dos trastornos que son casi siempre satisfactorios y fáciles de usar.

Aunque la mayoría de los clínicos reservan el TEC para los pacientes que no han respondido a un intento de tratamiento farmacológico, existen determinadas situaciones en las que el TEC se debería emplear directamente. Entre ellas destacan los pacientes deprimidos con riesgo de muerte inminente por suicidio, los pacientes malnutridos y debilitados que podrían no sobrevivir suficiente tiempo como para recibir un tratamiento de prueba con otro antidepresivo y los pacientes cuya situación médica general impida usar un antidepresivo.

Se desconoce el mecanismo de acción del TEC. Parece claro que para conseguir efecto terapéutico es necesario una convulsión eléctrica generalizada. La actividad motora clónica y tónica se puede prevenir con succinilcolina sin que se pierda el efecto. Además, la aplicación de un estímulo eléctrico tampoco es necesaria, ya que las convulsiones inducidas con una inyección de alcanfor o la inhalación de flurotilo son igualmente eficaces. Sin embargo, a pesar de las múltiples investigaciones realizadas, no se ha conseguido definir el mecanismo mediante el cual una serie de convulsiones eléctricas generalizadas alivian la depresión.

PREPARACIÓN

Además de la anamnesis y la exploración física completas, en la que se debe prestar especial atención a la tendencia a usar una u otra mano, en todos los pacientes se debe solicitar un electrocardiograma, una bioquímica general y un recuento celular completo. Otras pruebas son una radiografía lumbosacra cuando se sospeche patolo-

gía en la columna vertebral y una RM o TC craneales cuando se sospeche patología intracraneal relevante, como un tumor, infarto o malformación vascular.

Los antidepresivos tricíclicos, que pueden predisponer al paciente a sufrir arritmias, se deben interrumpir. El litio posiblemente también se deba suspender, ya que puede aumentar el grado de confusión tras el TEC. Los pacientes que toman antipsicóticos pueden seguir haciéndolo.

La teofilina reduce el umbral para las convulsiones y se debe solicitar un nivel de teofilina y realizar los ajustes oportunos. Las benzodiazepinas pueden aumentar el umbral de las convulsiones, por lo que en lo posible se deben interrumpir. Los pacientes que las necesitan o que toman anticonvulsivantes deben continuar con sus tratamientos, aunque será necesario un estímulo eléctrico de mayor intensidad para inducir la convulsión.

Como los pacientes hipertensos pueden sufrir un marcado incremento de la presión arterial durante el TEC, se debe conseguir el mejor régimen de tratamiento antihipertensivo posible antes de administrarlo.

Dado que la succinilcolina incrementa la presión intraocular, los pacientes con glaucoma deben recibir un tratamiento óptimo antes del TEC.

Los pacientes debilitados o malnutridos deben ser valorados de forma exhaustiva para descartar cualquier trastorno electrolítico, que se deberá compensar antes del tratamiento. Los dientes flojos se deberían extraer, ya que se podrían romper por la vigorosa contracción del masetero inducida por el estímulo eléctrico y causar riesgo de aspiración. Hay que recordar que los maseteros responden directamente a la corriente eléctrica y que se contraen independientemente de la cantidad de succinilcolina que se emplee.

Los efectos de la succinilcolina se pueden prolongar por varios factores. La succinilcolina se metaboliza por la colinesterasa plasmática y cuando los niveles de ésta son bajos, la semivida de la succinilcolina se prolonga. En uno de cada 2.500 pacientes se produce una deficiencia hereditaria de colinesterasa, pero además los niveles de esta enzima disminuyen durante la gestación y en la insuficiencia hepática. Siempre que se tengan dudas, se deberán medir los niveles plasmáticos de colinesterasa.

Los fármacos anticolinesterasa, como el ecotiofato o el isofluorato, también prolongan la semivida de la succinilcolina. La cimetidina puede prolongar asimismo sus efectos. La respuesta a esta sustancia aumenta en presencia de hipopotasemia, hipocalcemia y cuando se emplean diuréticos de asa o aminoglucósidos.

TÉCNICA

El tratamiento debe ser programado para primera hora de la mañana. La noche anterior se debe lavar bien el cuero cabelludo y no se deberán aplicar lociones ni cremas para el cabello o la piel. El pa-

ciente se mantiene en ayunas desde la medianoche y la mañana del procedimiento puede ir al aseo y se debe vestir con una bata hospitalaria que no le ajuste.

En la sala del tratamiento se deberá disponer de un pulsioxímetro y de monitores para ECG y EEG, y se colocará un manguito para medir la presión arterial en el brazo ipsilateral al hemisferio no dominante. Se debe asegurar una vía venosa en el brazo ipsilateral al hemisferio dominante.

El clínico debe decidir qué carga administrar durante la estimulación, y si debe colocar electrodos bilaterales o unilaterales en el lado no dominante. Aunque la carga eléctrica se puede expresar como los mC realmente administrados, es habitual referirse a ella en función del umbral para las convulsiones del paciente (cuya determinación se comenta más tarde); una carga «baja» es un 50% superior al umbral, una «moderada» un 150% superior y una «alta» 400-500% veces mayor. La carga se puede administrar a través de electrodos colocados bilateralmente o unilaterales en el lado no dominante. Como se comenta más adelante, un efecto secundario frecuente del TEC es la amnesia transitoria, cuya gravedad depende tanto de la carga como de la colocación de los electrodos, de forma que la misma se produce con más frecuencia cuando se administran cargas bajas, medias o altas bilaterales, seguidas de cargas altas en el lado no dominante, de las cargas medias en el lado no dominante y de las cargas bajas en dicha localización. La eficacia del tratamiento también depende de la carga y de la localización de los electrodos; parece que la administración bilateral de cargas altas o medias consigue la mayor eficacia, aunque seguida de cerca por la administración de cargas altas en el hemisferio no dominante. La administración de cargas moderadas en el lado no dominante es menos eficaz que ninguna de las anteriores y la menos eficaz es la carga baja en el lado no dominante. Con todas estas consideraciones, la mayoría de los clínicos empiezan el tratamiento con dosis moderadas sobre el hemisferio no dominante.

Si se opta por la colocación unilateral sobre el hemisferio no dominante, el primer electrodo se debe colocar en dicha zona a unos 2,5 cm por encima del punto medio de la línea que une el canto externo con el trago y el otro 2,5 cm lateral al vértex. Si se opta por la colocación bilateral, ambos electrodos se colocan 2,5 cm por encima del punto medio de la línea entre el canto externo y el trago, uno a cada lado del cráneo. Es fundamental no colocar los electrodos sobre agujeros en el cráneo, como por ejemplo los agujeros de trépanos previos, ni sobre placas de acero. Se pone una generosa cantidad de gel en la zona de aplicación del electrodo y se debe tener cuidado cuando se usen electrodos unilaterales de no dejar una vía de conducción superficial entre los dos electrodos.

Un anticolinérgico reduce las secreciones respiratorias y la bradicardia asociada con los ictus, y muchos clínicos los administran de forma rutinaria. Sin embargo, también pueden predisponer a la taquicardia durante las convulsiones, de forma que otros clínicos sólo los emplean en casos seleccionados. Se prefiere el glucopirrolato, en dosis de 0,2-0,4 mg, pero también se pueden administrar 0,6-1 mg de atropina, ambos por vía intravenosa.

La anestesia se induce con metohexital intravenoso en dosis 0,75-1 mg/kg.

El paciente recibe oxigenación con oxígeno al 100%, que se administra con mascarilla bajo presión positiva desde este momento hasta que se recuperen por completo las respiraciones espontáneas, con la única excepción del período durante el cual se pone un bloqueante de la mordida hasta que se interrumpe cualquier actividad motora ictal que pudiera interferir con las respiraciones.

El manguito para la presión arterial del brazo ipsilateral al lado no dominante del encéfalo se infla por encima de la presión sistólica y se administra una dosis de succinilcolina intravenosa de 1 mg/kg. Cuando es necesaria una relajación completa, como por ejemplo en pacientes con fracturas recientes, se pueden emplear dosis más elevadas. Se observarán fasciculaciones en 60 segundos, que empezarán en los

músculos faciales y se extenderán por el tronco y los brazos, hasta llegar a los pies. Su desaparición indicará que la relajación es completa. Los pacientes con miotonía congénita o distrofia muscular miotónica pueden responder más intensamente a la succinilcolina.

Se introduce un bloqueante de la mordida y se mantiene la mandíbula cerrada con suavidad, tras lo cual se aplica el estímulo.

Es fundamental elegir bien el estímulo adecuado. Los distintos dispositivos de TEC permiten ajustar diferentes parámetros y el clínico debe conocer el dispositivo con el que se trabaja en su hospital. Si se dispone de más de uno, se debe emplear el que administre pulsos cortos más que los de corrientes de ondas sinusales. Aunque la eficacia de ambos es igual, el segundo suele provocar mayor confusión postictal. Como se ha comentado antes, se debe determinar el umbral para las convulsiones, para lo cual se comienza con una dosis que, en la mayor parte de los casos, será inferior al umbral, como por ejemplo 50 mC, y posteriormente se aumenta una cantidad similar cada 30 segundos hasta producir una convulsión generalizada o fracasar dos veces en los intentos de conseguirla con la dosis mayor. Si se llega a esta última situación, se deberá ajustar la máquina para que administre la carga más elevada y así asegurarse de que el paciente sufre una convulsión antes de que desaparezca el efecto del anestésico. Si esto se produjera, la siguiente sesión debería comenzar el ajuste de la carga con la dosis empleada en la tercera estimulación de la sesión previa para empezar a aumentarla desde ésta. Tras determinar el umbral de las convulsiones, se ajusta la carga para posteriores sesiones según este umbral; cuando se utilicen electrodos en el hemisferio no dominante, se deberán ajustar cargas moderadas del 150% del umbral, aproximadamente.

Antes de seguir, se debe decir que este procedimiento de ajuste, aunque defendido por muchos autores, no está exento de controversia. Se ha comentado que las estimulaciones con cargas inferiores al umbral de las convulsiones pueden no causar convulsiones, pero esto ocurre si provocan una descarga vagal y la consiguiente bradicardia, que si no se alivia por la descarga simpática asociada con la convulsión podrá ser bastante prolongada y poner al paciente en riesgo, sobre todo si padece una cardiopatía. Teniendo en cuenta esto y considerando que la máxima carga produce el mayor efecto clínico, algunos clínicos piensan que no se debe ajustar la dosis y que es recomendable empezar directamente con una carga alta «fija» (350-500 mC), que se administra en derivaciones unilaterales colocadas sobre el hemisferio no dominante. La resolución de esta discusión necesita de más estudios; mientras tanto, puede ser prudente reservar el ajuste de la dosis para los pacientes sin una cardiopatía importante y aplicar el método de carga «fija» en aquellos que podrían sufrir riesgos por una bradicardia prolongada.

Independientemente de la carga utilizada en el comienzo y de la colocación de las derivaciones, es fundamental conseguir una convulsión que dure al menos 30 segundos, ya que las de menor duración no suelen tener efecto terapéutico. Si tras administrar el estímulo no se produce la convulsión o ésta tiene una duración inadecuada, se deberá administrar de inmediato un segundo estímulo. Es importante determinar si se ha producido la convulsión o no, porque no se debe confundir la contracción del masetero, que se produce por la estimulación directa local, con la actividad tónica real.

Existen dos métodos para controlar la duración de la convulsión: por un lado, la observación directa de la actividad tónica y clónica en el brazo que lleva el manguito y, por otro lado, la observación del monitor del EEG. Como la convulsión eléctrica dura más que la motora, el monitor del EEG tiene la ventaja de registrar de una forma más exacta la duración de la convulsión. Sin embargo, la derivación de un solo canal de EEG disponible en la mayor parte de los dispositivos no distingue las convulsiones localizadas de las generalizadas, por lo que el método de visualización del manguito tiene la indudable ventaja de que permite valorar la convulsión generalizada cuando se utilizan electrodos unilaterales en el lado no dominante; siempre que el manguito se coloque en el mismo lado que los electrodos,

la actividad motora en el brazo que lo lleva indicará que la descarga ictal ha cruzado la línea media hasta el hemisferio dominante. En la práctica se emplean los dos métodos.

Durante la convulsión es preciso monitorizar la presión arterial y la frecuencia cardíaca. En pocos segundos se debe producir una bradicardia de mecanismo vagal, que en más de la mitad de los enfermos se asocia con un breve período de asistolia, que dura hasta 5 segundos. Posteriormente, se observa una taquicardia de mecanismo simpático e hipertensión, que persisten durante el resto de la convulsión. En este período se pueden producir extrasístoles ventriculares y en ocasiones un patrón bigeminal o trigeminal; es raro que se produzca una taquicardia ventricular. Como se ha comentado antes, la bradicardia se puede prevenir si se trata a los enfermos antes del procedimiento con glucopirrolato, del que pueden requerirse dosis suplementarias. En algunos casos se deben tratar las extrasístoles con antiarrítmicos. Si la presión arterial aumenta mucho, se podrá administrar un beta-bloqueante, como labetalol. El control óptimo de la hipertensión antes del procedimiento suele impedir que esto suceda, y en ocasiones resulta útil el tratamiento previo con nifedipino.

Las convulsiones que duran mucho más de 60 segundos ya no aportan ninguna eficacia terapéutica sobre las de 30-60 segundos. Las que duran más de 2-3 minutos se deben interrumpir con lorazepam intravenoso (1-2 mg) o con otra dosis de metohexital. Es importante distinguir el delirium postictal, que se produce siempre, del infrecuente estatus epiléptico parcial complejo inducido por TEC. En los casos dudosos, el EEG resulta útil, ya que pone de manifiesto una ralentización generalizada en el delirium postictal y una actividad rítmica en el estatus.

Una vez terminada la convulsión y recuperadas las respiraciones espontáneas, el paciente deberá colocarse en posición postoperatoria y ser vigilado de forma estrecha durante al menos 30 minutos. A veces se producen vómitos, que se pueden tratar con 5 mg de procloperacina i.v.

Aunque algunos pacientes se encuentran completamente normales cuando se despiertan, la mayoría sufre un delirium de intensidad variable, que puede durar desde 15 minutos hasta varias horas, e incluso más. Los delirium más largos y graves se observan cuando los electrodos se colocan bilateralmente, cuando se administra una gran carga, cuando las convulsiones son prolongadas, cuando se llevan a cabo muchos tratamientos y cuando estos tratamientos se realizan muy cerca unos de otros. Tras regresar a la planta, el paciente no deberá recibir visitantes ni llamadas hasta que se normalice su actividad sensorial. Una pequeña minoría, aproximadamente el 5% de los pacientes delirantes, sufre una marcada agitación violenta y debe ser tratada con 5-10 mg de diazepam o 1-2 mg de lorazepam.

EVOLUCIÓN

Los tratamientos se suelen administrar tres veces a la semana y en general se necesitan 6-12 tratamientos para conseguir un efecto terapéutico completo. La utilización del TEC monitorizado múltiple, que consiste en inducir varias convulsiones durante un solo período de anestesia, no parece acelerar la respuesta ni tampoco produce más confusión.

En general se observa una reacción inicial tras los 3-4 primeros tratamientos. Si no se obtiene respuesta con un electrodo no dominante con cargas moderadas tras este período, se debería utilizar una carga alta; si ya se estaba empleando una carga alta, se debería optar por un electrodo bilateral con cargas moderada o alta. Si a pesar de conseguir una convulsión de duración adecuada 30-60 segundos después de la estimulación bilateral con dosis altas no se obtuviera respuesta tras 12 tratamientos, será difícil conseguir respuesta ya, y se deberá volver a valorar al paciente de forma exhaustiva.

La mayoría de los pacientes consiguen una respuesta completa tras 6-10 tratamientos. Muchos clínicos administran 1-2 tratamien-

tos «extra» para «asegurar» la respuesta. Aunque no se dispone de datos experimentales que avalen esta práctica, la opinión generalizada entre los clínicos la apoya.

Durante el tratamiento, a menudo es necesario aumentar la carga de forma progresiva para conseguir una convulsión de duración adecuada. Si este incremento de la carga resulta ineficaz o se llega a la máxima carga que administra la máquina, se podrían prolongar las convulsiones mediante la administración intravenosa de cafeína unos 5 minutos antes del estímulo, con dosis de entre 250 y 1.000 mg. Cuando no se consiga efecto con esta medida, se podrá plantear cambiar de anestésico.

En algunos casos aislados es preciso interrumpir el ciclo de tratamiento antes de obtener una respuesta completa. Así sucede en pacientes que sufren complicaciones cardiovasculares inaceptables. Sin embargo, la mayor parte de los tratamientos se interrumpen antes de tiempo porque la confusión postictal persiste a unos niveles graves sin disminución antes de la fecha prevista para la siguiente sesión de tratamiento.

CONTRAINDICACIONES RELATIVAS

Durante la convulsión se produce un incremento de la presión intracraneal, que puede ser origen de una herniación uncal o transtentorial cuando se asocia con una lesión edematosa. Ejemplos de este tipo son algunos tumores, los abscesos, los infartos recientes (4-6 semanas previas) y las hemorragias. Sin embargo, los tumores no se consideran una contraindicación absoluta, ya que las lesiones de crecimiento lento, como el meningioma, que se asocian con escaso o nulo edema, presentan poco o nulo riesgo de esta complicación. Igual sucede en el caso de los infartos antiguos. En los casos límite en los que existe una pequeña cantidad de edema, la administración de prednisona o dexametasona puede reducirla hasta convertir el tratamiento en seguro.

El incremento paroxístico de la presión arterial en los pacientes durante la convulsión puede resultar peligroso para los pacientes con una serie de lesiones, como las malformaciones arteriovenosas cerebrales, los aneurismas cerebrales, los aneurismas aórticos o carotídeos y los infartos de miocardio recientes (4-6 semanas). Puede ser necesario un tratamiento antihipertensivo agresivo.

Aunque los pacientes con arritmias o predispuestos a padecerlas (como los que tienen antecedentes de infarto de miocardio reciente) presentan un riesgo mayor de arritmias durante la convulsión y pueden necesitar un tratamiento antiarrítmico agresivo, en general el riesgo cardiovascular del TEC se considera bajo.

El embarazo no contraindica el TEC, ya que este tratamiento puede resultar incluso más seguro para el feto que los antidepresivos, y durante el primer trimestre es claramente más seguro que el litio, el valproato o la carbamazepina.

Los pacientes con una enfermedad de motoneurona superior o inferior, o con lesiones graves por aplastamiento o quemaduras, pueden sufrir una hiperpotasemia por el tratamiento con succinilcolina, lo suficientemente grave como para provocar una parada cardíaca. En estos casos se deben emplear otros relajantes musculares.

EFFECTOS SECUNDARIOS

El TEC per se resulta seguro en general; la tasa de mortalidad no supera la de otros procedimientos realizados con anestesia. Antes de la introducción de los relajantes musculares, como la succinilcolina, no eran raras las fracturas de huesos largos, pero si se consigue una relajación adecuada, esta complicación desaparece casi por completo.

Se produce una amnesia anterógrada del período de tiempo durante el cual el paciente sufrió delirium tras la convulsión; se puede observar también cierto grado de amnesia de los acontecimientos previos a la administración del tratamiento. Como el delirium cau-

sado por muchos tratamientos puede persistir durante meses, aunque cada vez con una gravedad menor, el período de amnesia puede ser relativamente largo. Sin embargo, a los 6 meses del tratamiento no se detecta ninguna dificultad para retener información nueva. No obstante, cuando estos enfermos tratan de recordar los acontecimientos previos al tratamiento y hasta 1 semana después del último administrado, pueden no conseguirlo. Los acontecimientos acaecidos en los 1-2 meses posteriores al tratamiento se recuerdan de forma parcheada y los posteriores se recordarán igual de bien que los ocurridos antes del tratamiento.

En los pacientes con depresión bipolar el TEC puede causar manía de forma paradójica. Por eso, al tratar a un paciente bipolar deprimido, el primer indicio de manía constituye un criterio para suspender el tratamiento y vigilar al paciente, y seguir con gran precaución.

Es raro que después del tratamiento se produzca una psicosis postictal, que consiste en que los pacientes sufren alucinaciones e ideas delirantes tras resolverse el delirium posictal. Este proceso se suele solucionar de forma espontánea, pero si plantea problemas se puede tratar con un breve ciclo de haloperidol.

TRATAMIENTO POSTERIOR

Igual que los antidepresivos y otros medicamentos empleados en los trastornos del estado de ánimo, el TEC es puramente sintomático y no modifica la evolución a largo plazo de la enfermedad. Los efectos beneficiosos del TEC persisten durante 2-3 meses, e incluso menos. Por tanto, si la historia natural de la enfermedad no ha condicionado una remisión de la misma, cuando se «desvanezca» el efecto del TEC el paciente volverá a desarrollar síntomas. Así pues, si se espera que la enfermedad persista más de unos pocos meses (como sucede en casi todas las indicaciones del TEC, salvo en el delirium asociado con fenciclidina o el delirium tremens), se empezará el tratamiento farmacológico adecuado para la enfermedad según se describe en los capítulos respectivos para cada proceso. En el caso del paciente con depresión mayor, se podrá valorar un antidepresivo único, como la paroxetina, o una combinación de nortriptilina y litio. El paciente con trastorno bipolar podrá recibir litio, valproato, carbamazepina o lamotrigina, y a los esquizofrénicos se les indicarán antipsicóticos.

Cuando el tratamiento farmacológico agresivo no consigue impedir las recaídas, se debe plantear el «TEC de mantenimiento». En este caso, tras un ciclo de tratamientos exitoso, el paciente recibe tratamientos aislados 1 vez a la semana durante unos 2 meses y después se va reduciendo la frecuencia de los mismos de forma gradual, según la tolerancia del enfermo, hasta llegar a un tratamiento mensual. En la mayor parte de los casos se puede interrumpir el TEC de mantenimiento cuando el paciente lleve 6-12 meses libre de síntomas depresivos. Es importante saber que durante este TEC de mantenimiento se producirá cierto grado de amnesia anterógrada, aunque sutil, que obligará a modificar algunas costumbres del enfermo.

BIBLIOGRAFÍA

Andersen K, Balldin J, Gottfries CG, et al. A double-blind evaluation of electroconvulsive therapy in Parkinson's disease with "on-off" phenomena. *Acta Neurologica Scandinavica* 1987;76:191-199.

Burd J, Kettl P. Incidence of asystole in electroconvulsive therapy in elderly patients. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 1998;6:203-211.

Chung KF, Wong SJ. Stimulus dose titration for electroconvulsive therapy. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2001;55:105-110.

Coffey CE, Figiel GS, Weiner RD, et al. Caffeine augmentation of ECT. *The American Journal of Psychiatry* 1990;147:579-585.

Coffey CE, Locke J, Weiner RD, et al. Seizure threshold in electroconvulsive therapy (ECT) II. The anticonvulsant effect of ECT. *Biological Psychiatry* 1995;37:777-788.

Delva NJ, Brunet D, Hawken ER, et al. Electrical dose and seizure threshold: relations to clinical outcome and cognitive effects in bifrontal, bi-temporal, and right unilateral ECT. *The Journal of ECT* 2000;16:361-369.

Griesemer DA, Kellner CH, Beale MD, et al. Electroconvulsive therapy for treatment of intractable seizures. Initial findings in two children. *Neurology* 1997;49:1389-1392.

Hansen-Grant S, Tandon R, Maixner D, et al. Subclinical status epilepticus following ECT. *Convulsive Therapy* 1995;11:134-138.

Janakiramaiah N, Motreja S, Gangadhar BN, et al. Once vs three times weekly ECT in melancholia: a randomized controlled trial. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1998;98:316-320.

Jha AK, Stein GS, Fenwick P. Negative interaction between lithium and electroconvulsive therapy—a case-control study. *The British Journal of Psychiatry* 1996;168:241-243.

Larsen JR, Hein L, Stromgren LS. Ventricular tachycardia with ECT. *The Journal of ECT* 1998;14:109-114.

McCall WV, Reboussin DM, Weiner RD, et al. Titrated moderately suprathreshold vs fixed high-dose right unilateral electroconvulsive therapy: acute antidepressant and cognitive effects. *Archives of General Psychiatry* 2000;57:438-444.

Mayur PM, Gangadhar BN, Jankiramaiah N, et al. Motor seizure monitoring during electroconvulsive therapy. *The British Journal of Psychiatry* 1999;174:270-272.

Patkar AA, Hill KP, Weinstein SP, et al. ECT in the presence of brain tumor and increased intracranial pressure: evaluation and reduction of risk. *The Journal of ECT* 2000;16:189-197.

Penney JF, Dinwiddie SH, Zorumski CF, et al. Concurrent and close temporal administration of lithium and ECT. *Convulsive Therapy* 1990;6:139-145.

Rabheru K, Persad E. A review of continuation and maintenance electroconvulsive therapy. *Canadian Journal of Psychiatry* 1997;42:476-484.

Sackheim HA, Prudic J, Devanand DP, et al. A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities. *Archives of General Psychiatry* 2000;57:425-434.

Salaris S, Szuba MP, Traber K. ECT and intracranial vascular masses. *The Journal of ECT* 2000;16:198-203.

Squire LR, Chace PM. Memory functions six to nine months after electroconvulsive therapy. *Archives of General Psychiatry* 1975;32:1557-1564.

Stromgren LS. ECT in acute delirium and related clinical states. *Convulsive Therapy* 1997;13:10-17.

Swartz CM, Manly DT. Efficiency of the stimulus characteristics of ECT. *The American Journal of Psychiatry* 2000;157:1504-1506.

Tew JD, Mulsant BH, Haskett RF, et al. A randomized comparison of high-charge right unilateral electroconvulsive therapy and bilateral electroconvulsive therapy in older depressed patients who failed to respond to 5 to 8 moderate-charge unilateral treatments. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2002;63:1102-1105.

Troller JN, Sachdev PS. Electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome: a review and report of cases. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 1999;33:650-659.

UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361:799-808.

Wengel SP, Burke WJ, Pfeiffer RF, et al. Maintenance electroconvulsive therapy for intractable Parkinson's disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 1998;6:263-269.

Zwil AS, Pernerant A. Transient postictal psychosis associated with a course of ECT. *Convulsive Therapy* 1997;13:32-36.

Nota: *vs.* hace referencia al diagnóstico diferencial.

- A**
- «abdomen en campo de batalla» 176
 - absceso cerebral 381-382
 - diagnóstico diferencial 382
 - infecciones 382
 - traumatismo 381
 - abstinencia, uso de sustancia 61
 - v. también* alcohol, abstinencia de
 - abulia 2
 - síndrome del lóbulo frontal 299, 300
 - abuso de, sustancias *v.* alcohol, abuso de; drogas, abuso de; sustancias, abuso de
 - abuso de menores
 - autismo *vs.* 40
 - enanismo psicosocial 57
 - retraso mental *vs.* 13-14
 - trastorno afectivo reactivo 56
 - trastorno de personalidad antisocial 251
 - abuso de propulsores de aerosoles en spray 71-72
 - acatisia 123
 - antipsicóticos, como causa de 123, 476, 492
 - tratamiento 478, 492
 - discinesia tardía *vs.* 270
 - síndrome de piernas inquietas *vs.* 224
 - tardía 492
 - aceite de Lorenzo, terapia de adrenoleucodistrofia 340
 - acetazolamida, apnea del sueño 222
 - aciclovir, vasculopatía/encefalitis por herpes zóster 417
 - ácido 5-hidroxiindol acético (5-HIAA) 251, 277, 278
 - ácido fólico, deficiencia de 403
 - deficiencia de vitamina B₁₂ *vs.* 402, 403
 - fármacos anticonvulsivantes 403
 - fenitoína 403
 - fenobarbital 403
 - primidona 403
 - ácido nicotínico, deficiencia de *v.* pelagra
 - ácido quenodesoxicólico, xantomatosis cerebrotendinosa, terapia con 339
 - ácidos grasos omega-3, trastorno de personalidad límite 254
 - acinesia
 - secundaria a antipsicóticos 295
 - terapia, anticolinérgicos 488
 - acné, como efecto colateral, litio 465
 - actividad, trastornos de 1-3
 - actividad física *v.* ejercicio
 - adenomas adrenales, síndrome de Cushing 391
 - adenomas solitarios tóxicos, hipertiroidismo 387
 - adicción 62
 - sintomatología, impulsividad 2
 - v. también* drogas, abuso de; sustancias, abuso de
 - adolescentes
 - buscar emociones fuertes 242
 - trastorno de déficit de atención/hiperactividad 44
 - trastorno de personalidad antisocial 251, 252
 - trastorno de personalidad límite 254
 - trastornos, diagnóstico inicial en 12-51
 - tricotilomanía 245
 - adrenoleucodistrofia 339-340
 - diagnóstico diferencial 340, 342
 - terapia 340
 - aceite de Lorenzo 340
 - adultos, trastorno de déficit de atención/hiperactividad 44
 - afasia 9
 - mutismo *vs.* 10
 - primario progresivo, síndrome 318
 - síndrome de Landau-Kleffner 31
 - afecto
 - afecto inapropiado 6
 - afecto lábil 5-6
 - alteraciones de 6
 - definición 4
 - embotamiento del afecto 6, 118
 - aflicción 137
 - afonía conversiva 179
 - «agarre de la ordeñadora», enfermedad de Huntington 326
 - agarre/manoseo forzado 301, 305
 - demenia frontotemporal 319
 - síndrome de la mano ajena *vs.* 305
 - agente dopaminérgico
 - abstinencia, síndrome neuroléptico maligno debido a 265, 266
 - enfermedad de Parkinson, terapia de 322
 - psicosis secundaria debida a 290
 - agitación 2
 - en enfermedad de Alzheimer 316
 - psicomotora, trastorno depresivo mayor 135
 - terapia
 - antipsicóticos de primera generación 515
 - benzodiazepinas 496
 - clorpromazina 515
 - haloperidol 515, 516
 - lorazepam 515, 516
 - olanzapina 515
 - risperidona 515, 516
 - ziprasidona 515
 - agorafobia 11, 162-163
 - fobia social *vs.* 166
 - agranulocitosis
 - antidepresivos tricíclicos 449
 - clozapina, como causa de 481
 - agresividad
 - trastorno explosivo intermitente 240
 - v. también* violencia
 - aislamiento, tratamiento de anorexia nerviosa 209
 - albuterol, interacción con atomoxetina 507
 - alcohol, abstinencia de 86, 92-94
 - crisis epilépticas 94-95
 - delirium *v.* delirium tremens (delirium por abstinencia alcohólica)
 - hipertiroidismo *vs.* 387
 - hipoglucemia *vs.* 432
 - terapia
 - benzodiazepinas 496
 - propranolol 492
 - trastorno depresivo mayor *vs.* 138
 - alcohol, abuso de 85-88
 - alcoholismo *vs.* 85, 86
 - psicosis secundaria 290
 - trastorno de estrés postraumático 171, 172
 - alcohol, de uso tópico 111
 - alcohol, dependencia de *v.* alcoholismo
 - alcohol, tolerancia a 86
 - alcohol de madera (metanol) 109-110
 - alcohol isopropílico (isopropanol), intoxicación por 111
 - alcohol metílico (metanol) 109-110
 - Alcohólicos Anónimos 87-88, 252
 - alcoholismo 84-87
 - alcohol, abuso de *vs.* 85, 86
 - alcohol isopropílico (isopropanol), intoxicación por 111
 - ambliopía por tabaco-alcohol 109
 - cetoacidosis 112
 - daño hepático 111-112
 - delirium tremens 282
 - encefalopatía de Wernicke 97-98
 - enfermedad de Marchiafava-Bignami 107-108
 - fetopatía alcohólica y 14-15
 - gastritis 111
 - hipoglucemia 112
 - hipomagnesemia 437
 - metanol, intoxicación por 109-110
 - pancreatitis 112
 - riesgo de suicidio 276
 - sintomatología, impulsividad 2
 - tabaquismo y 74, 109
 - terapia 87-88
 - disulfiram 514
 - naltrexona 512, 513
 - trastorno de conducta y 46
 - trastorno de estrés postraumático 171, 172
 - trastorno de personalidad antisocial *vs.* 252
 - trastorno depresivo mayor *vs.* 138
 - traumatismo craneal 111
 - alfa-metildopa, interacciones farmacológicas 463, 504
 - alimento
 - atracción *v.* atracán
 - conteniendo tiramina 463
 - rechazo 13
 - regurgitación, rumia 217
 - «alondras mañaneras» 228
 - alprazolam 498-499
 - interacciones farmacológicas 498
 - síndrome premenstrual 145, 498
 - temblor esencial 498
 - trastorno de ansiedad generalizada 174, 498
 - trastorno depresivo mayor 140
 - trastornos de pánico 161, 498
 - uso terapéutico 498
 - alprostadil, disfunción eréctil, terapia de 195
 - alteración de la capacidad de cálculo 10
 - demenia 284
 - alucinaciones 8-9
 - auditivas 8, 136, 150
 - delirium tremens (delirium por abstinencia alcohólica) 95
 - esquizofrenia 115
 - sintomatología general 8
 - trastorno depresivo mayor 136
 - crisis parciales simples 308
 - de mandatos 8, 115-116
 - en alucinosis alcohólica 101-102
 - en delirium 281
 - en demencia 284
 - en enfermedad de Alzheimer 316
 - en esquizofrenia 115-116
 - en manía confusa 149
 - en psicosis crónica interictal 313
 - en psicosis secundaria 290
 - en trastorno bipolar 149, 150
 - gustativas 9, 150, 308
 - hápticas *v.* alucinaciones táctiles

- alucinaciones (*cont.*)
 hipnagógicas, narcolepsia 219
 olfativas 9, 116, 150, 308
 trastorno depresivo mayor 136
 órdenes 8, 115-116
 síntomas schneiderianos 8
 sintomatología general 8-9
 táctiles 9, 308
 delirium tremens (delirium por abstinencia alcohólica) 95
 esquizofrenia 116
 trastorno depresivo mayor 136
 trastorno psicótico inducido por alcohol con alucinaciones 101-102
 visuales 8, 308
 alucinógeno, uso de 66
 cocaína, intoxicación por 77
 delirium tremens (delirium por abstinencia alcohólica) 95
 esquizofrenia 116
v. también alucinaciones individualmente
 alucinógeno, trastornos relacionados con 66-68
 psicosis 67
 tratamiento 68
 alucinosis alcohólica 101-102, 475, 477
 aluminio, intoxicación por 399
 amantadina 491-492
 interacciones farmacológicas 461, 489, 491
 anticolinérgicos 489, 491
 uso terapéutico
 efectos colaterales extrapiramidales 491
 enfermedad de Huntington 327, 491
 enfermedad de Parkinson 322, 491
 ambivalencia 118
 ambliopía por tabaco-alcohol 109
 amenorrea, anorexia nerviosa 207
 aminoácidos de cadena ramificada, discinesia tardía, terapia de 270
 amiodarona, interacción con pimizida 480
 amitriptilina
 efectos colaterales 449
 farmacocinética 448-449
 indicaciones 448
 uso terapéutico 450
 parálisis pseudobulbar 302, 303
 amnesia 286-288
 anterógrada 287
 TEC 520-521
 características clínicas 287
 crisis epilépticas 309
 diagnóstico diferencial 287-288
 demencia *vs.* 285
 disociada *v.* amnesia disociada
 epiléptica
 amnesia disociada *vs.* 185-186
 pura 359
 etiología 287
 global transitoria 358-360
 amnesia disociada *vs.* 185, 359
 diagnóstico diferencial 359
 psicógena *v.* amnesia disociada
 retrógrada 286, 287
 enfermedad de Alzheimer 315
 «selectiva» 185
 trastorno amnésico persistente inducido por alcohol *v.* síndrome de Korsakoff
v. también defectos de memoria (pérdida)
 amnesia disociada 185-186, 287
 diagnóstico diferencial 185-186
 amnesia global transitoria *vs.* 359
 fuga disociada *vs.* 187
 trastorno de personalidad múltiple *vs.* 188
 «localizada» 185
 «selectiva» 185
 amoxapina 452-453
 efectos colaterales 449
 interacciones con IMAO 453, 463
 uso terapéutico, crisis epilépticas 453
 anemia
 enfermedad de Wilson 329
 perniciosa
 insuficiencia adrenocortical 393
 vitamina B₁₂, deficiencia de 401, 402
 anergia, depresión 5, 135
 anestesia
 conversión 178
 tratamiento electroconvulsivante 519
 anfetaminas 504-505
 interacciones farmacológicas 463, 504
 trastornos relacionados con 75-76
 uso terapéutico
 narcolepsia 504, 505
 trastorno por déficit de atención/hiperactividad 44, 45, 504, 505
 angina 298
 angiomas leptomeningea, síndrome de Sturge-Weber 21
 angiopatía congénita 335-336
 angiopatía por amiloide central 355-356
 enfermedad de Binswanger *vs.* 356
 angitis granulomatosa 353
 arteritis craneal *vs.* 352
 angitis primaria del sistema nervioso central 352, 353
 anhedonia, depresión 1, 5
 «aniquilación de la voluntad» 1, 118
 anorexia nerviosa 206-210
 características clínicas 1, 206-207
 diagnóstico diferencial 208
 insuficiencia adrenocortical *vs.* 393
 trastorno corporal dismórfico *vs.* 184
 trastorno depresivo mayor *vs.* 138
 etiología 207-208
 tratamiento 208-210
 ciproheptadina 503, 504
 anorgasmia femenina (trastorno orgásmico femenino) 195-196, 197
 ansias, uso de sustancia 62
 ansiedad
 ataques de ansiedad precipitados 5
 ataques no precipitados 5
 cafeína, intoxicación por *vs.* 63
 cannabis, intoxicación por 64-65
 como «ataques de pánico» 5
 crónica 5
 secundaria 298-299
 sintomatología 5
 terapia, hidroxizina 503
 ansiólisis diurna 497
 ansiolíticos, adicción a 83-85
 antecedentes delictivos, trastorno de personalidad antisocial y 252
 antiandrógenos, parafilias 202
 antibióticos macrólidos, interacción con pimizida 480
 anticonceptivos orales
 ganancia de peso debida a 213
 interacción con modafinilo 507
 anticuerpo treponémico fluorescente (FTA), prueba de, neurosífilis 405
 anticuerpos anti-doble hebra de ADN, LES 366
 anticuerpos anti-Hu, encefalitis límbica 361
 anticuerpos antineuronales, encefalitis límbica 361
 anticuerpos anti-Ri, encefalitis límbica 361
 anticuerpos antitiroideos, encefalopatía de Hashimoto 367
 antidepresivos
 anorgasmia femenina debida a 195-196
 cambio a 139
 efectos adversos 139
 enfermedad de Parkinson 323
 interacciones farmacológicas 139
 ISRS *v.* inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)
 letalidad con sobredosis 139
 trastorno de déficit de atención/hiperactividad 45
 trastorno de personalidad límite 254
 trastorno depresivo mayor 138-139
 trastorno orgásmico masculino debido a 196
 trastornos de pánico 161
 tratamientos combinados 139
 tricíclicos *v.* antidepresivos tricíclicos
v. también antidepresivos individualmente
 antidepresivos tricíclicos 448-453
 efectos colaterales 449
 estructura 448
 farmacocinética 448-449
 ganancia de peso debida a 213
 indicaciones 448
 interacciones farmacológicas 449
 anfetaminas 504
 anticolinérgicos 489
 disulfiram 514
 inhibidores de monoaminoxidasa 449, 463, 464
 metilfenidato 506
 pimizida 480
 yohimbina 510
 mecanismos 448
 rebote (hiperestimulación) colinérgico debido a 263
 sobredosis 449-450
 tratamiento electroconvulsivante 518
 uso terapéutico 450-451
 depresión secundaria, tratamiento de 295
 enuresis 238
 narcolepsia, terapia de 220
 síndrome de Tourette 50
v. también fármacos individualmente
 antígeno HLA-DQB1*0602 220
 apariencia/porte 1
 apatía, metilfenidato para 505
 apnea del sueño 221-223
 central 221, 222
 diagnóstico diferencial 222
 narcolepsia *vs.* 220
 síndrome de Pickwick *vs.* 223
 mixta 221
 obstructiva 221, 222
 trastorno de terror durante el sueño (terrores nocturnos) y 234
 tratamiento 222
 apolipoproteína E 317
 apomorfina
 disfunción eréctil, terapia de 195
 síndrome neuroléptico maligno, terapia de 267
 aprosodia 6
 arginina vasopresina
 hipernatremia 432-433
 hiponatremia 434
 arilsulfatasa A, leucodistrofia metacromática 341
 aripiprazol 122, 475, 488
 esquizofrenia, terapia de 488
 interacciones farmacológicas 488
 trastorno bipolar, episodio maniaco/maníaco mixto 152
 arsénico, intoxicación por 397
 talio, intoxicación por *vs.* 396, 397
 arteriosclerosis, disfunción eréctil 194
 arteritis craneal (de células gigantes, temporal) 352
 cefaleas 352
 diagnóstico diferencial 352, 366
 terapia, prednisolona 352

- arteritis de células gigantes *v.* arteritis craneal
arteritis de la temporal *v.* arteritis craneal (de células gigantes, temporal)
- aseo personal, entrenamiento de, encopresis 54
aseo personal/apariencia 1
- asfixia autoerótica 201
- asma, insuficiencia respiratoria 447
- aspectos hereditarios, trastorno depresivo mayor 137
- aspectos legales, notificación en casos de conducta violenta 279
- aspergilosis 428
- astasia-abasia 179
- astenia neurocirculatoria *v.* trastorno de pánico
- astenia relacionada con esclerosis múltiple 508
- asterixis, enfermedad de Wilson 329
- astrocitomas 380-381
enfermedad de Recklinghausen 343, 344
- ataque de angina, ataques de pánico *vs.* 160
- ataques catapléjicos 219
- narcolepsia 219
- «ataques de desvanecimiento»
crisis parciales simples/complejas *vs.* 309
- narcolepsia *vs.* 220
- ataques de ira 240
- ataques de pánico 5
crisis parciales simples *vs.* 310
enfermedad de Parkinson 323
intoxicación por cafeína *vs.* 63
nocturnos
trastorno de pesadillas *vs.* 232
trastorno de terror durante el sueño (terrores nocturnos) *vs.* 233
trastorno depresivo mayor 135
- ataques de rabia 240
- «ataques histéricos» 179
- ataques isquémicos transitorios (AIT)
amnesia global transitoria *vs.* 359
crisis parciales complejas *vs.* 310
- ataques narcolépticos 219
- ataxia
cerebelosa autosómica dominante *v.* ataxia, espinocerebelosa (AEC)
conversión 179
degeneración cerebelosa alcohólica 104
encefalopatía de Wernicke 97
espinocerebelosa (AEC) 334
ataxia de Friedreich *vs.* 334
atrofia dentato-rubro-pálido-Luisiana *vs.* 334, 335
atrofia multisistémica *vs.* 334
deficiencia de vitamina B₁₂ *vs.* 334
degeneración cerebelosa alcohólica *vs.* 334
enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker *vs.* 334
hipotiroidismo *vs.* 334
neurosífilis *vs.* 334
trastornos de la conducta del sueño *vs.* 333
- atomoxetina 506-507
interacciones farmacológicas 507
trastorno por déficit de atención/hiperactividad 506
- atracción 211
anorexia nerviosa 207, 208
bulimia nerviosa 211
cuadros asociados 212
- atrofia cortical, enfermedad de Alzheimer 316
- atrofia del lóbulo frontal, enfermedad de Pick 318
- atrofia dentato-rubro-pálido-Luisiana 335
ataxia espinocerebelosa *vs.* 334, 335
enfermedad de Huntington *vs.* 327, 335
«variante Westphal» 327
- atrofia lobar *v.* enfermedad de Pick
- atrofia multisistémica 332-333
demencia 333
diagnóstico diferencial
ataxia espinocerebelosa *vs.* 334
degeneración ganglionar corticobasal *vs.* 325
enfermedad de Parkinson *vs.* 322
manganismo *vs.* 395
disfunción eréctil 194
variante de Shy-Drager 333
variante estriadonígrica 332-333
variante olivopontocerebelosa 333
- aturdimiento, hipersomnia primaria 231
- aura, crisis parciales complejas 310
- autismo 38-41
características clínicas y curso 3, 38-39
diagnóstico diferencial 40
discapacidades del desarrollo *vs.* 29
disfasia del desarrollo *vs.* 31
esquizofrenia *vs.* 122
síndrome de Tourette *vs.* 49
trastorno afectivo reactivo *vs.* 56
trastorno de déficit de atención/hiperactividad *vs.* 44
trastorno de personalidad esquizotípica *vs.* 249
etiología 39-40
grave, retraso mental *vs.* 13
ingestión de objetos no comestibles 216
inicio 38
prevalencia 38
pronóstico 39
sabios 39
secundario 39-40
síndrome de Asperger *v.* síndrome de Asperger
síndrome de Heller 38
terapia 40-41
antipsicóticos de primera generación 475
clonidina 493
naltrexona 512, 513
risperidona 483
- automatismo, crisis parciales complejas 308
- automutilación
bulimia nerviosa 211
esquizofrenia 118
síndrome de Lesch-Nyhan 27, 28
- autorreceptores agonistas alfa-2, interacciones farmacológicas 449
- autorreceptores alfa-2, bloqueantes de
síndrome de Tourette 50
trastorno de déficit de atención/hiperactividad 45
v. también clonidina; guanfacina
- avoliación 1, 118
- azitromicina, interacción con pimozida 480
- azoospermia, síndrome de Klinefelter 17
- B**
- Babinski, signo de 302
crisis convulsivas 179
leucoencefalopatía postanóxica retardada 372
movimientos periódicos de las extremidades en el sueño 227
- baclofeno
abstinencia
psicosis secundaria debida a 290
síndrome neuroléptico maligno *vs.* 266
manía secundaria debida a 297
- baile de San Vito *v.* corea, de Sydenham
- balismo, antipsicóticos de primera generación
terapia 475
- barbitúricos, adicción a 83-85
- benzodiazepinas 496-498
adicción 83-85
efectos colaterales 497
farmacocinética 496-497
- interacciones farmacológicas 455, 459, 482, 497, 514
- síndrome de Tourette 50
- sobredosis, terapia con flumazenil 511
- uso terapéutico 496, 497-498
agitación 496
alcohol, abstinencia de 496
ansiedad secundaria 299
delirium 283
estado epiléptico 496
fobia específica (simple) 164
fobias sociales 496
hipocondria 183
insomnio 496
mioclonía nocturna 496
síndrome de piernas inquietas 496
sonambulismo 496
trastorno de ansiedad generalizada 174, 496
trastorno de personalidad límite 255
trastornos de pánico 161, 496
tratamiento electroconvulsivante, preparación de 518
v. también fármacos individualmente
- benztropina 488
enfermedad de Parkinson, terapia de 322
- beta-amiloide 316
- betabloqueantes, hipoglucemia 431
- biperideno 488
farmacocinética 488
uso terapéutico 489
- blastomycosis 428
- bocio multinodular tóxico 386
- Borrelia burgdorferi* 408
v. también demencia de Lyme
- bradicinesia
antipsicóticos de primera generación, como causa de 476
enfermedad de Parkinson 321
- bradifrenia, antipsicóticos de primera generación, como causa de 476
- bretilio, interacción con pimozida 480
- bromocriptina
bupropión, interacción con 461
enfermedad de Parkinson 322
síndrome neuroléptico maligno terapia 267
terapia de libido disminuida 191
- bulimia nerviosa 210-213
características clínicas 211
diagnóstico diferencial 212
anorexia nerviosa *vs.* 208
etiología 211-212
ganancia de peso 214
tratamiento 212
naltrexona 512
topiramato 474
- buprenorfina 79, 82
mantenimiento 82
- bupropión 461-462
dejar de fumar 74
interacciones farmacológicas 461
uso terapéutico
anorgasmia femenina 196
depresión 461-462
libido disminuida, tratamiento de 191
obesidad, tratamiento de 215
trastorno de déficit de atención/hiperactividad 45
trastorno depresivo mayor 138, 139
trastorno orgásmico masculino 197
- buspirona 495-496
interacciones farmacológicas 460, 495
trastorno de ansiedad generalizada 174, 495
- butirofenonas 475
uso terapéutico 479

C

- cabello
 - pérdida
 - litio, efecto colateral 465
 - tricotilomanía *vs.* 245
 - tirar (tricotilomanía) 245-246
- cabergolina, enfermedad de Parkinson 322
- cabezazos nocturnos 237
- cafeína, trastornos relacionados con 63-64
- cambio de personalidad 288-289
 - de tipo lóbulo frontal, asociación con violencia 279
 - debida a cuadro médico general 288-289
 - demencia 284
 - demencia frontotemporal 319
 - diagnóstico diferencial 288
 - trastorno de personalidad antisocial *vs.* 252
 - encefalitis por herpes simple 419
 - enfermedad de Alzheimer 315
 - enfermedad de Pick 318
 - etiología 288, 289
 - intoxicación por mercurio 398
 - tratamiento 289
 - traumática 373
- cambios hormonales, depresión posparto 146
- candidiasis 428
- cannabis, intoxicación por 65
- cannabis, trastornos relacionados con 64-66
 - v. también* drogas, abuso de
- Capgras, fenómeno de 117, 308
- cara enmascarada, enfermedad de Parkinson 321
- carbamazepina 468-469
 - ganancia de peso debida a 213
 - interacciones farmacológicas
 - alprazolam 498
 - aripiprazol 488
 - bupropión 461
 - clonazepam 499
 - clozapina 482
 - fluvoxamina 455
 - haloperidol 477
 - inhibidores de monoaminooxidasa 463
 - litio 466
 - nefazodona 459
 - olanzapina 485
 - quetiapina 487
 - risperidona 484
 - trazodona 460
 - ziprasidona 486
 - uso terapéutico
 - conducta violenta 279
 - crisis parciales simples/complejas 310
 - demencia 286
 - depresión 468-469
 - enfermedad de Alzheimer 317
 - enuresis 238
 - epilepsia 468-469
 - manía secundaria 297
 - síndrome de piernas inquietas 225
 - trastorno bipolar, episodio maniaco/maníaco mixto 152, 153
 - trastorno de personalidad límite 254
- carboxihemoglobina, niveles de, en intoxicación por monóxido de carbono 371
- carcinomas adrenales, síndrome de Cushing 391
- carcinomas meníngeos 406
- carcinomatosis meníngea 406
- carpología 281
- catalepsia 4, 117-118, 292
- catatonía 2, 292-293
 - características clínicas 292
 - catalepsia 4, 117-118, 292
 - diagnóstico diferencial 293
 - estuporosa 292, 293
 - etiología 292, 293
 - excitada 292
 - letal de Stauder (maligna) 266, 292
 - síndrome neuroléptico maligno *vs.* 266, 293
 - causalgia, síndrome de piernas dolorosas y dedos inquietos *vs.* 226
 - cefaleas
 - arteritis craneal 352
 - v. también* migraña
 - ceguera conversiva 179
 - ceguera psíquica 303
 - cereza flexibilitas (flexibilidad cérica) 4, 117, 292
 - cetoacidosis
 - alcoholismo 112
 - diabética, hiperglucemia 430
 - Chvostek, signo de, hipocalcemia 440
 - cicladores rápidos, trastorno bipolar 151
 - ciclobenzaprina, interacciones con IMAO 463
 - ciclosporina, interacciones farmacológicas
 - bupropión 461
 - fluvoxamina 455
 - ciclotimia (trastorno ciclotímico) 155-156
 - terapia, litio 464
 - trastorno bipolar *vs.* 152, 156
 - trastorno de personalidad histriónica *vs.* 256
 - trastorno de personalidad límite *vs.* 254
 - «cielo azul» 111
 - cimetidina, interacciones farmacológicas
 - alprazolam 498
 - clonazepam 499
 - clozapina 482
 - hidroxizina 503
 - mirtazapina 458
 - propranolol 492
 - sildenafil 509
 - zaleplón 501
 - ciprofloxacino, interacción con clozapina 482
 - ciproheptadina 503-504
 - interacciones farmacológicas, síndrome de serotonina 504
 - uso terapéutico
 - anorexia nerviosa 209, 503, 504
 - pesadillas 503
 - síndrome de serotonina 264, 503
 - trastorno de estrés postraumático 172, 504
 - trastorno de pesadillas 232
 - cirrosis, hiponatremia 434
 - cirrosis alcohólica, encefalopatía hepática 443
 - cirugía, crisis parciales simples/complejas 311
 - citalopram 453
 - farmacocinética 454
 - uso terapéutico 454
 - eyaculación precoz 197
 - parálisis pseudobulbar 302, 303
 - trastorno obsesivo-compulsivo 170
 - citomegalovirus, infección por, diagnóstico diferencial
 - leucoencefalopatía multifocal progresiva *vs.* 426
 - mononucleosis infecciosa *vs.* 413
 - claritromicina, interacciones farmacológicas
 - benzodiazepinas 497
 - pimozida 480
 - cleptomanía 241-242
 - clomipramina 451-452
 - anorgasmia femenina debida a 196
 - efectos colaterales 449
 - interacciones farmacológicas 452, 455
 - uso terapéutico
 - autismo 40
 - eyaculación precoz 197
 - narcolepsia, terapia de 220
 - parafilias 202
 - trastorno de despersonalización 189
 - trastorno obsesivo-compulsivo 170
 - tricotilomanía 246
 - clonazepam 499-500
 - interacciones farmacológicas 499
 - uso terapéutico
 - cabezazos nocturnos 237
 - crisis de gran mal 499
 - crisis epilépticas 500
 - encefalopatía postanóxica 371
 - fobias sociales 166, 499, 500
 - hiperplexia (enfermedad del sobresalto) 499
 - mioclonía intencional 499
 - mioclonía nocturna 499, 500
 - movimientos periódicos de las extremidades en el sueño 227
 - síndrome de piernas inquietas 225, 499
 - síndrome de Tourette 499
 - sonambulismo 235
 - trastorno de ansiedad generalizada 499, 500
 - trastorno de la conducta en el sueño REM 236
 - trastornos de pánico 161, 499, 500
 - clonidina 493-494
 - interacciones farmacológicas 493, 510
 - uso terapéutico
 - autismo 40, 493
 - discinesia tardía 493
 - opioides, abstinencia de 493
 - opioides, trastornos relacionados con 81
 - síndrome de piernas inquietas 225, 493
 - síndrome de Tourette 493
 - trastorno por déficit de atención/hiperactividad 493
 - clorazepato
 - farmacocinética 496
 - uso terapéutico 497
 - clordiazepóxido
 - farmacocinética 496
 - interacciones farmacológicas, disulfiram 514
 - uso terapéutico 497
 - ansiedad secundaria 299
 - ansiolisis diurna 497
 - clorpromazina 122, 123
 - farmacocinética 476
 - interacciones farmacológicas, propranolol 492
 - uso terapéutico 478
 - agitación 515
 - delirium 283
 - síndrome neuroléptico maligno 267
 - clostebol 113
 - clozapina 122, 123, 475, 481-483
 - ganancia de peso debida a 213
 - interacciones farmacológicas 455, 481, 482
 - rebote (hiperestimulación) colinérgico debido a 263
 - riesgo de suicidio, reducción de 277
 - uso terapéutico
 - enfermedad de Parkinson 323, 481, 482
 - esquizofrenia 481
 - trastorno bipolar 481
 - trastornos esquizoafectivos 481
 - cobalamina, deficiencia de *v.* vitamina B₁₂, deficiencia de
 - cocaína
 - «base libre» 77
 - interacciones con IMAO 463
 - intoxicación, tratamiento rápido 516
 - «roca» 77
 - trastorno psicótico inducido por 77
 - trastornos relacionados con 77-79
 - trastorno bipolar, precipitación de manía 151
 - Cocaína Anónimos 78-79
 - anfetamina (trastornos de tipo anfetamina) 76
 - coccidioidomicosis 428

- codeína 79
v. también opioides, trastornos relacionados con colecistocinina (CCK), bulimia nerviosa, etiología de 211-212
- colestanolosis *v.* xantomatosis cerebrotendinosa
- colestipol, interacción con propranolol 492
- colestiramina, interacción con propranolol 492
- coloración en vino de Oporto (nevos flameados), síndrome de Sturge-Weber 20, 21
- coma conversivo 179-180
- coma mixedematoso, hipotiroidismo 388-389, 389
- comer hielo 216
- complementos nutritivos, anorexia nerviosa 209
- compulsiones 168
 general 11
v. también trastorno obsesivo-compulsivo
- conducta atípica 3
 esquizofrenia 3, 118
- conducta automática, narcolepsia 219
- conducta criminal, inicio 252
- conducta de utilización 301
- conducta hipermetamórfica 303
- conducta hiperoral 303
 demencia frontotemporal 319
- conducta ritualista, demencia frontotemporal 319
- conducta sexual
 alterado, síndrome de Kleine-Levin 59
 trastorno de personalidad histriónica 256
- conducta suicida 276-278
 tratamiento 277
- conducta violenta 278-280
- confusión 10, 149
 en delirium 281
- contabilidad doble, esquizofrenia 118
- coordinación del desarrollo trastorno de 36-37
- coprofilia 201
- coproporfiria hereditaria 445
- «corazón de esfuerzo» *v.* trastorno de pánico
- corea 3
 de Sydenham 58-59
 discinesia tardía *vs.* 269
 terapia con antipsicóticos de primera generación 475
 trastorno obsesivo-compulsivo y 169
- Huntington *v.* enfermedad (corea) de Huntington
- maníaca, corea de Sydenham 58
- mayor *v.* enfermedad (corea) de Huntington
- reumática (corea de Sydenham) *v.* corea, de Sydenham
- senil
 discinesia tardía *vs.* 269
 enfermedad de Huntington *vs.* 327
 terapia, antipsicóticos de primera generación 475
- corea-acantocitosis *v.* neuroacantocitosis
- coreoatetosis, en discinesia tardía 268
- corticoides
 efectos colaterales, lupus inducido por fármacos 366
 uso terapéutico, esclerosis múltiple 364
- «crack» 77
- criptococosis 428
- crisis
 amnésicas 309
 asociación con delirium 282
 atónicas (astáticas) 309
 narcolepsia *vs.* 220
 ausencia de 309
 conversivas 179
 de gran mal 309
 clozapina, como causa de 481
 conversión 179
 terapia, clonazepam 499
 de pequeño mal 309
- esclerosis tuberosa 22, 23
 no epilépticas 179
- parciales 308
 ataques de pánico *vs.* 160
- parciales complejas *v.* crisis parciales complejas
- parciales simples 308-311
 características clínicas 308
 despersonalización 189
 diagnóstico diferencial 309, 310
 etiología 309
 tratamiento 310-311
- psicógenas 310
- síndrome de Sturge-Weber 20, 21
- terapia
 amoxapina 453
 clonazepam 500
 gabapentina 473
 topiramato 474
- tonicoclónicas, generalizadas 309
- crisis parciales complejas 308-311
 asociación con violencia 279
 aura 310
 características clínicas 308-309
 conversión 179
 diagnóstico diferencial 309-310
 fuga disociada *vs.* 187
 trastorno de personalidad múltiple *vs.* 188
 trastorno explosivo intermitente *vs.* 241
 etiología 309
- nocturno
 sonambulismo *vs.* 235
 trastorno de la conducta en el sueño REM *vs.* 236
 trastorno de terror durante el sueño (terrores nocturnos) *vs.* 233
 tratamiento 310-311
- crisis de ausencia 309
- crisis hipertensiva
 inhibidores de monoaminooxidasa 462, 463-464
 interacciones farmacológicas 504, 506
- crisis oculógiras, terapia anticolinérgica 488
- cromosoma X, anomalías de
 síndrome de Klinefelter 17-18
 síndrome de Rett 42
 síndrome de X frágil 15-17
- cronoterapia, trastorno del ritmo circadiano del sueño 229
- cuarto de entrevistas, tratamiento de conducta violenta 279
- cuerpo calloso
 degeneración, enfermedad de Marchiafava-Bignami 107-108
 lesiones, síndrome de la mano ajena 304
- cuerpo de Lewy, formación 321
- D**
- dantroleno, síndrome neuroléptico maligno, terapia de 267
- daño axonal difuso (AEC)
 síndrome conmocional 375
 terapia, inhibidores de colinesterasa 489
- traumático 373
- daño cerebral 370-379
 asociación con delirium 282
 cambio de personalidad debido a 289
 diagnóstico diferencial 374, 375
 lesiones, disfunción eréctil 193-194
v. también infarto cerebral; *trastornos individuales*
- daño hepático, alcoholismo 111-112
- darse cabezazos
 autismo 38
 nocturno 237
- Datura*, género, delirium anticolinérgico 262
- de difusión del pensamiento 7, 116-117
- de interrupción del pensamiento 7, 116-117
- defectos cognitivos 10-11
 alteración de la capacidad de cálculo 10, 284
- alteraciones de memoria *v.* defectos de memoria (pérdida)
- confusión 10, 149
- desorientación 10, 315
- introspección 10-11
- juicio 10-11
- pensamiento abstracto 10
- pensamiento concreto 10
- pensamiento distorsionado en depresión 4-5
- defectos de memoria (pérdida) 10
 anticolinérgicos, como causa de 489
- apnea del sueño 222
- demencia frontotemporal 319
- enfermedad de Alzheimer 315
- memoria a corto plazo
 demencia 284
 enfermedad de Alzheimer 315
 pérdida debida a benzodiazepinas 497
 pruebas de 284
- olvidos benignos de la senectud 285, 288
- retrograda 185
- síndrome de Korsakoff 98-99
v. también amnesia
- degeneración asociada con pantotenato cinasa *v.* enfermedad de Hallervorden-Spatz
- degeneración cerebelosa, alcohólica 104-105, 334
- ataxia espinoocerebelosa *vs.* 334
- degeneración gangliónica cortico-basal 325
- enfermedad de Hallervorden-Spatz *vs.* 343
- enfermedad de Parkinson *vs.* 322
- manganismo *vs.* 395
- degeneración hepatocelular *v.* enfermedad de Wilson
- degeneración hepatocerebral adquirida 443-444
- delirium 281-283
 anticolinérgico 262-263
 asociación con violencia 278-279
 características clínicas 281
 demencia multiinfarto 346-347
 diagnóstico diferencial 282-283
 amnesia disociada *vs.* 185
 amnesia *vs.* 287
 conducta de utilización *vs.* 301
 demencia *vs.* 285
 fuga disociada *vs.* 187
 intoxicación por cannabis *vs.* 65
 psicosis secundaria *vs.* 291
- en síndrome de serotonina 264
- en síndrome neuroléptico maligno 265
- encefalopatía de Wernicke 97
- enfermedad de Marchiafava-Bignami 107-108
- etiología 282
- febril 306-307
- ingestión de objetos no comestibles 216
- postictal 312
- postoperatorio 262, 282
- tratamiento 283
 antipsicóticos de primera generación 475
 quetiapina 487
 tratamiento rápido 516
- delirium tremens (delirium por abstinencia alcohólica) 95-96, 282
- diagnóstico diferencial
 encefalopatía hepática *vs.* 443
 hipoglucemia *vs.* 432
- terapia, antipsicóticos de primera generación 475
- demencia 283-286
 alcohólica 100
 degeneración hepatocerebral adquirida *vs.* 443
 enfermedad de Alzheimer *vs.* 317
 paresia general *vs.* 406

- demencia (*cont.*)
 asociación con violencia 279
 atrofia multisistémica 333
 características clínicas 284
 impulsividad 2-3
 de Lyme 408
 esclerosis múltiple *vs.* 364, 408
 Jarisch-Herxheimer, reacción de 408
 de tipo Alzheimer *v.* enfermedad de Alzheimer
 diagnóstico diferencial 285
 amnesia disociada *vs.* 185
 amnesia *vs.* 287
 cambio de personalidad *vs.* 288
 delirium *vs.* 282, 285
 fuga disociada *vs.* 187
 psicosis secundaria *vs.* 291
 retraso mental *vs.* 14
 trastorno de ideas delirantes *vs.* 130
 trastorno de personalidad antisocial *vs.* 252
 diálisis 399
 en enfermedad de Parkinson 321, 322, 323
 enfermedad de Huntington 326
v. también enfermedad de Huntington
 enfermedad de Marchiafava-Bignami 107-108
 esclerosis múltiple 362, 364
 etiología 284-285, 300
 frontotemporal *v.* demencia frontotemporal
 frontotemporal y parkinsonismo ligado al
 cromosoma 17 (FTDP-17) *v.* demencia
 frontotemporal
 ingestión de objetos no comestibles 216
 lacunar 348-349
 diagnóstico diferencial 349, 406
 leucodistrofia metacromática 341
 multiinfarto 285, 346-347
 demencia lacunar *vs.* 349
 enfermedad de Alzheimer *vs.* 347
 esclerosis múltiple *vs.* 364
 infartos de zona marginal 347
 trombosis *vs.* 347
 parafilias 202
 paralítica *v.* paresia general (neurosifilis)
 persistente inducida por alcohol *v.* demencia,
 alcohólica
 por cuerpos de Lewy *v.* enfermedad de cuerpos
 de Lewy difusos
 por diálisis 399
 por SIDA 423-425
 deficiencia de vitamina B₁₂ *vs.* 424
 encefalitis por citomegalovirus *vs.* 427
 neurosifilis *vs.* 424
 paresia general *vs.* 406
 precoz *v.* esquizofrenia
 presenil *v.* enfermedad de Alzheimer
 pugilística 377-378
 daño cerebral traumático *vs.* 374
 enfermedad de Parkinson *vs.* 322
 hematoma subdural *vs.* 378
 hidrocefalia normotensa *vs.* 377
 manganismo *vs.* 395
 «reacción catastrófica» 284, 286
 senil de tipo cuerpos de Lewy *v.* enfermedad de
 cuerpos de Lewy difusos
 senil *v.* enfermedad de Alzheimer
 sin características histológicas distintivas
 (DSHD) *v.* demencia frontotemporal
 trastornos de la conducta del sueño 333
 tratamiento 285-286
 antipsicóticos de primera generación 475
 quetiapina 487
 risperidona 483
 vascular, inhibidor de colinesterasa *terapia de*
 489
 demencia frontotemporal 319-320
 diagnóstico diferencial 320
 enfermedad de Alzheimer *vs.* 317, 320
 enfermedad de Pick *vs.* 319, 320
 esclerosis lateral amiotrófica *vs.* 320, 338
 síndrome de Klüver-Bucy *vs.* 304
 variante frontal 319
 variante temporal 319
 dependencia, uso de sustancia 61, 63
v. también alcoholismo
 dependencia de drogas, uso de sustancias 61, 62
v. también alcoholismo
 depresión
 amnesia *vs.* 287
 anorexia nerviosa *vs.* 208
 apnea del sueño *vs.* 222
 atípica 143-144
 trastorno de personalidad histriónica *vs.* 256
 trastorno depresivo mayor *vs.* 138
 de patrón estacional 136, 140
 despersonalización 189
 diagnóstico diferencial
 amnesia disociada *vs.* 185
 demencia *vs.* 285
 hipertiroidismo *vs.* 387
 hipocondria *vs.* 182
 mononucleosis infecciosa *vs.* 413
 trastorno de ansiedad generalizada *vs.* 174
 trastorno de conducta *vs.* 47
 disfunción eréctil 193
 esclerosis múltiple 362
 inducida por alcohol 86
 obesidad 214
 posparto (depresión puerperal) 145-147
 trastorno depresivo mayor *vs.* 138, 147
 posttrombosis 505
 reactiva, trastorno depresivo mayor *vs.* 137
 riesgo de suicidio 276
 secundaria 293-295
 diagnóstico diferencial 294-295
 etiología 294
 tratamiento 295
 sintomatología 4-5
 alteraciones de memoria 5
 alteraciones del estado de ánimo/afecto 4-5
 apariencia del paciente 1
 pensamiento distorsionado 4-5
 relación con el examinador 4
 terapia
 bupropión 461-462
 carbamazepina 468-469
 inhibidores de monoaminoxidasa 464
 metilfenidato 505
 tratamiento electroconvulsivante 518
 trazodona 460
 venlafaxina 456-457
v. también antidepresivos
 trastorno esquizofreniforme 125
v. también trastorno depresivo mayor
 dermatitis, encefalitis por herpes simple 419
 desarticulación, mutismo selectivo y 55
 descanso de medicación/droga
 discinesia tardía, prevención/aumento 270
 narcolepsia, terapia de 220
 trastorno de déficit de atención/hiperactividad 45
 desinhibición
 asociación con violencia 279
 enfermedad de Pick 318
 síndrome del lóbulo frontal 299
 desintoxicación, rápida, abstinencia de opioides 81
 desipramina
 efectos colaterales 449
 farmacocinética 448
 ganancia de peso y 213
 interacciones farmacológicas 493, 494, 514
 uso terapéutico 450
 narcolepsia 220
 trastorno de despersonalización 189
 desmetildiazepam, fluvoxamina interacción con 455
 desmopresina, enuresis 238, 239
 desorientación 10
 delirante, esquizofrenia 118
 enfermedad de Alzheimer 315
 despersonalización, cuadros asociados 189
 despertar confusional
 apnea del sueño 222
 sonambulismo *vs.* 235
 despistes *v.* olvidos benignos de la senectud
 desrealización 189
 desviaciones sexuales (parafilias) 200-203
 deterioro cognitivo, terapia de, metilfenidato 505
 dextroanfetamina 75, 504
 interacciones con IMAO 463
 uso terapéutico 504
 dextrometorfano
 delirium debido a 282
 interacciones con IMAO 464
 sobredosis, terapia con naloxona 512
 diabetes insípida, hipernatremia 433
 diabetes mellitus
 efecto de olanzapina 485
 enfermedad vascular, disfunción eréctil 194
 insuficiencia adrenocortical 393
 polineuropatía, disfunción eréctil 194
 «diario dietético» 215
 diazepam
 farmacocinética 496
 interacciones farmacológicas
 disulfiram 514
 fluvoxamina 455
 uso terapéutico 497
 ansiedad secundaria 299
 ansiólisis diurna 497
 sonambulismo 235
 trastorno de ansiedad generalizada 174
 dibenoxazapinas 475
 dieta, tratamiento de obesidad 214
 dietas, bajas en calorías 214
 dietilpropión, interacción con IMAO 463
 dietilpropión, tratamiento de obesidad 215
 difenhidramina 502
 insomnio, terapia de 502
 insomnio primario 230
 interacciones farmacológicas 456, 502
 digoxina, interacciones farmacológicas 459, 460,
 497, 498
 dihidroindolinas 475
 dimetiltriptamina (DMT) 66-67
 disartria-mano torpe 348
 discalculia del desarrollo 35
 discapacidades del desarrollo 28-30
 clasificación DSM-IV 28, 29
v. también trastornos individualmente
 discinesia tardía 267-271
 «abstinencia» *vs.* permanente 267
 características clínicas y curso 268-269
 de tipo acatísico 268
 desenmascaramiento 267, 268
 diagnóstico diferencial 269-270
 enfermedad de Huntington *vs.* 327
 síndrome del conejo *vs.* 272
 etiología 269
 forma distónica 268
 síndrome de Tourette y 49
 terapia, clonidina 493
 disfagia conversiva 179
 disfasia del desarrollo 30-31
 autismo *vs.* 40
 mutismo selectivo y 55

- disforia
inducida por antipsicóticos, como efecto colateral
antipsicóticos de primera generación 477
tratamiento 478
premenstrual *v.* trastorno disfórico premenstrual
- disfunción eréctil 193-195
apnea del sueño 222
etiología 193-194
primaria 193, 194
secundaria 193-194
terapia 509, 510
- disfunción sexual, antipsicóticos, efecto colateral 477
- disgrafía del desarrollo 34-35
- dislexia del desarrollo 33-34
- dismorfismo facial
fetopatía alcohólica 14, 15
síndrome de X frágil 15, 16
síndrome velocardiocortical 24, 25
- dismorfofobia 183
fobia social *vs.* 166
v. también trastorno corporal dismórfico
- disolventes, abuso de 71-72
- disopiramida, interacción con pimozida 480
- dispareunia
femenina 198
masculina 199-200
- dispraxia diagnóstica (síndrome de la mano ajena) 301, 304-305, 325
- distimia (trastorno distímico) 142-143
del desarrollo *v.* disfasia del desarrollo
insuficiencia adrenocortical *vs.* 393
trastorno de conducta *vs.* 47
trastorno de personalidad de evitación *vs.* 258
trastorno de personalidad límite *vs.* 254
trastorno depresivo mayor *vs.* 137
- distonía
cervical idiopática, discinesia tardía *vs.* 269
con respuesta a dopa, enfermedad de Hallervorden-Spatz *vs.* 343
de torsión
primaria 343
terapia anticolinérgica 488
fármacos, como causa de 269
antipsicóticos de primera generación 476-477
muscular deformante, discinesia tardía *vs.* 269
tardía, terapia de 488
terapia 478
anticolinérgicos 488
torsión primaria, discinesia tardía *vs.* 269
- distrofia muscular miotónica 335-337
hipersomnia 336
miopatía miotónica proximal *vs.* 336
terapia, modafinilo 507
- disulfiram (Antabuse) 88, 514-515
interacciones farmacológicas 514
uso terapéutico, alcoholismo 514
- diuréticos
de asa, hipopotasemia 436
tiazídicos
hiponatremia 434
hipopotasemia 436
interacciones farmacológicas, litio 466
- divalproato sódico
ciclotimia, terapia de 156
conducta violenta, tratamiento para 279
crisis parciales simples/complejas 310
demencia, tratamiento para 286
juego patológico 244
manía secundaria, tratamiento para 297
trastorno bipolar, episodio maniaco/maníaco mixto 153
trastorno de personalidad límite 254
dolor, síndrome de Briquet 176
- donepezilo 489
enfermedad de Alzheimer, terapia de 317
enfermedad de Parkinson 323
trastorno de la conducta en el sueño REM 236
uso terapéutico 490
- dopamina, agente bloqueante de, síndrome neuroléptico maligno debido a 265, 266
- dopamina, receptores de, regulación al alza, discinesia tardía 269
- «dormilones» 231
«dosis elevadas», pruebas con dexametasona 391
doxazosina, disfunción eréctil, terapia de 195
doxepina
efectos colaterales 449
farmacocinética 448
uso terapéutico 450
insomnio primario 230
- drogas, abuso de
abstinencia, asociación con violencia 279
cocaína crack 77
despersonalización 189
psicosis secundaria debida a 290
trastorno de personalidad antisocial *vs.* 252
v. también entradas que comienzan por cocaína, cannabis; sustancias, abuso de
- «DT» (delirium tremens/delirium por abstinencia alcohólica) *v.* delirium tremens (delirium por abstinencia alcohólica)
- duelo, normal 295
duloxetina 457
- E**
- ECA, inhibidores de, interacciones farmacológicas, litio 466
- ecolalia 4, 117-118
conducta de utilización *vs.* 301
en catatonía 292
- ecopraxia 4, 117-118
conducta de utilización *vs.* 301
en catatonía 292
- edema pulmonar, insuficiencia respiratoria 447
- educación especial, discapacidades del desarrollo 29
- discalculia 35
disfasia 31
disgrafía 34
dislexia 33
- educación sexual, parafilia, terapia de 203
- efectos cardiovasculares, antidepresivos tricíclicos 449
- efectos colaterales anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos 449
- efectos colaterales extrapiramidales, fármacos antipsicóticos 122
- acatisia 123
discinesia tardía 267
risperidona 484
terapia
amantadina 491
anticolinérgicos 488
- efedrina, interacción con IMAO 463
- eje hipotalámico-pituitario, trastorno depresivo mayor 137
- ejercicio
excesivo en anorexia nerviosa 206
tratamiento de obesidad 214-215
- «el baile del crack» 77
«el mono» 80
v. también opioides, trastornos relacionados con
- electrocardiografía (ECG), tratamiento electroconvulsivante 519-520
- electroencefalografía (EEG)
crisis parciales simples/complejas 309, 310
tratamiento electroconvulsivante 519-520
- embarazo
cocaína, uso de 78
pica 216
trastorno bipolar, tratamiento de 154
tratamiento electroconvulsivante 520
- embolismo pulmonar 298-299
ataques de pánico *vs.* 160
embotamiento del afecto 6, 118
empiema subdural, absceso cerebral *vs.* 382
enanismo psicosocial 57
- encefalitis
absceso cerebral *vs.* 382
de San Luis 414-415
síndrome neuroléptico maligno *vs.* 266
equina de Venezuela 414-415
equina occidental 414-415
equina oriental 414-415
esclerosante subaguda 411
japonesa 414-415
letárgica 419-420
límbica 361-362
morbiliforme aguda 411
morbiliforme subaguda 410-411
por arbovirus 414-415
diagnóstico diferencial 415, 416, 419
por citomegalovirus 427
por el virus California 414-415
por herpes simple 291, 418-419
diagnóstico diferencial 382, 415, 416, 419
por mononucleosis infecciosa 415
postinfecciosa 411
subaguda por cuerpos de inclusión *v.* panencefalitis, esclerosante subaguda (PEES)
subcortical crónica progresiva *v.* enfermedad de Binswanger
urliana, encefalitis por arbovirus *vs.* 415
vímica 414-415
v. también encefalitis, por herpes simple
- encefalomielitis diseminada aguda 364
encefalomielitis postinfecciosa/posvacunal 415-416
encefalomielitis urliana postinfecciosa 414
- encefalopatía
arteriosclerótica subcortical *v.* enfermedad de Binswanger
de Hashimoto 367-368
anticuerpos antitiroideos 367
demencia 285
diagnóstico diferencial 368, 387, 389, 422
de Wernicke 97-98, 282
encefalitis por citomegalovirus *vs.* 427
encefalopatía hepática *vs.* 443
pelagra *vs.* 400
- espongiforme bovina 423
- espongiforme subaguda *v.* enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ)
- hepática 443-444
cirrosis alcohólica 443
diagnóstico diferencial 368, 443
hedor hepático 443
hepatitis vírica 443
- hipertensiva 354
encefalopatía urémica *vs.* 354
hemorragia intracerebral *vs.* 354
síndrome de Cushing *vs.* 391
- plúmbica 394-395
diagnóstico diferencial 338, 394
por plomo *v.* encefalopatía, plúmbica
por radiación 378-379
encefalopatías retardadas *vs.* 379
postanóxica 370-371
radiación *v.* encefalopatía, por radiación retardada, encefalopatía, por radiación *vs.* 379
subcortical arteriosclerótica *v.* enfermedad de Binswanger

- encefalopatía (*cont.*)
 subcortical progresiva crónica *v.* enfermedad de Binswanger
 traumática crónica *v.* demencia, pugilística
 urémica *v.* encefalopatía urémica
encefalopatía urémica 441-442
 diagnóstico diferencial 442
 encefalopatía de Hashimoto *vs.* 368
 encefalopatía hipertensiva *vs.* 354
encopresis 53-54
energía, carencia de, trastorno depresivo mayor 135
enfermedad cardíaca congénita, síndrome de Down 18
enfermedad de Addison 392
enfermedad de Alzheimer 284, 315-318
 características clínicas 315-316
 depresión secundaria debida a 294
 diagnóstico diferencial 317
 demencia frontotemporal *vs.* 320
 demencia lacunar *vs.* 349
 demencia multiinfarto *vs.* 347
 enfermedad de Binswanger *vs.* 350
 enfermedad de cuerpos de Lewy difusos *vs.* 324
 enfermedad de Pick *vs.* 317, 319
 hidrocefalia *vs.* 383
 paresia general *vs.* 406
 etiología 316-317
 síndrome de Down 19, 316
 síndrome de Klüver-Bucy en 304
 tratamiento 317, 489
enfermedad de Behçet 357-358
 esclerosis múltiple *vs.* 358, 364
 vasculitis 357
enfermedad de Binswanger 349-350
 diagnóstico diferencial 350
 angiopatía por amiloide central *vs.* 356
 demencia lacunar *vs.* 349
 enfermedad de Alzheimer *vs.* 317, 350
 hidrocefalia normotensa *vs.* 350
 hidrocefalia *vs.* 383
 paresia general *vs.* 406
 enfermedad de Alzheimer con 316
enfermedad de Bourneville (esclerosis tuberosa) 22-23
enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) 421-422
 diagnóstico diferencial
 encefalopatía de Hashimoto *vs.* 368, 422
 enfermedad de Alzheimer *vs.* 317
 enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, variante nueva 422
 enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker *vs.* 422
 insomnio familiar letal *vs.* 422
 síndrome de la mano ajena in 305
 variante nueva 422-423
 enfermedad de Creutzfeldt-Jakob *vs.* 422
 v. también enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
enfermedad de cuerpos de Lewy corticales *v.*
 enfermedad de cuerpos de Lewy difusos
enfermedad de cuerpos de Lewy difusos 285, 323-324
 diagnóstico diferencial 324
 enfermedad de Alzheimer *vs.* 317
 enfermedad de Parkinson *vs.* 322
 manganismo *vs.* 395
 parálisis supranuclear progresiva *vs.* 332
 trastorno de la conducta en el sueño REM con 324
 tratamiento 286
enfermedad de Dawson *v.* panencefalitis, esclerosante subaguda (PEES)
enfermedad de expansión trinucleotídica, síndrome de X frágil 15-17
enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker
 ataxia espinocerebelosa *vs.* 334
 enfermedad de Creutzfeldt-Jakob *vs.* 422
 enfermedad de Graves, hipertiroidismo 386
 enfermedad de Hallervorden-Spatz 342-343
 diagnóstico diferencial 343
 enfermedad de Wilson *vs.* 330, 343
 manganismo *vs.* 395
 gen *PANK* 343
 «ojo del tigre» 342
 enfermedad (corea) de Huntington 326-328
 «agarre de la ordeñadora» 326
 demencia 326
 depresión secundaria debida a 294
 diagnóstico diferencial
 atrofia dentato-rubro-pálido-Luisiana *vs.* 327, 335
 corea senil *vs.* 327
 discinesia tardía *vs.* 269, 327
 enfermedad de Wilson *vs.* 330
 esquizofrenia *vs.* 327
 neuroacantocitosis *vs.* 328
 ideas delirantes 326
 síndrome de Klüver-Bucy en 304
 terapia
 amantadina 327, 491
 antipsicóticos de primera generación 475
 haloperidol 327
 risperidona 483
 variante Westphal 326
 enfermedad de las vacas locas *v.* enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), variante nueva
 enfermedad de Lou Gehrig *v.* esclerosis lateral amiotrófica
 enfermedad de Marchiafava-Bignami 107-108
 pelagra *vs.* 400
 enfermedad de Parkinson 320-323
 acatisia, discinesia tardía *vs.* 270
 ansiedad secundaria 298
 ataques de pánico 160
 características clínicas 320-321
 demencia 321, 322, 323
 depresión secundaria debida a 294
 diagnóstico diferencial 322
 degeneración gangliónica corticobasal *vs.* 325
 enfermedad de cuerpos de Lewy difusos *vs.* 324
 manganismo *vs.* 395
 parálisis supranuclear progresiva *vs.* 332
 trastornos de la conducta del sueño *vs.* 333
 discinesias, «fin de dosis» 322, 323
 disfunción eréctil 194
 etiología 321-322
 juego compulsivo 244
 parafilias 202
 tratamiento 322-323
 amantadina 491
 anticolinérgicos 488
 clozapina 481, 482
 inhibidores de colinesterasa 489
 modafinilo 507
 quetiapina 487
 tratamiento electroconvulsivante 518
 enfermedad de Pick 318-319
 demencia frontotemporal *vs.* 320
 enfermedad de Alzheimer *vs.* 317, 319
 esclerosis lateral amiotrófica *vs.* 338
 síndrome de Klüver-Bucy *vs.* 304
 enfermedad de Recklinghausen 343-345
 enfermedad de Van Bogaert 338-339
 enfermedad de Whipple 409
 encefalopatía plúmbica *vs.* 394
 hipoglucemia *vs.* 431-432
 vitamina B₁₂, deficiencia de 409
 enfermedad de Wilson 329-330
 demencia 285
 diagnóstico diferencial 330
 degeneración hepatocerebral adquirida *vs.* 443
 discinesia tardía *vs.* 269
 enfermedad de Hallervorden-Spatz *vs.* 330, 343
 enfermedad (trastornos) facticia 274-275
 hipocondría *vs.* 182, 274
 simulación *vs.* 273
 síndrome de Briquet *vs.* 177, 274
 trastorno conversivo *vs.* 180, 274
 enfermedad granulomatosa, hipercalcemia 439
 enfermedad maniaco-depresiva *v.* trastorno bipolar
 enfermedad metastásica, encefalitis límbica *vs.* 361
 enfermedad por depósito de colesterol *v.*
 xantomatosis cerebrotendinosa
 enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) 298, 447
 enfermedades infecciosas 404-429
 asociación con delirium 282
 cambio de personalidad debido a 289
 demencia, etiología de 285
 v. también enfermedades individualmente
 enfermedades peneanas, disfunción eréctil 194
 entacapone, enfermedad de Parkinson, terapia de 322
 entrevistas con amobarbital 187
 enturbamiento del sensorio 281
 enuresis 237-239
 alarma en 238
 apnea del sueño 222
 etiología 238
 idiopática 237, 238
 mojado diurno y 238
 ependimomas 380-381
 epilepsia
 encefalitis por herpes simple 419
 reflejo, piromanía *vs.* 243
 terapia
 carbamazepina 468-469
 lamotrigina 472
 topiramato 474-475
 valproato 470
 trastorno explosivo intermitente *vs.* 241
 v. también crisis
 epiloia (esclerosis tuberosa) 22-23
 episodio depresivo 294
 de inicio gradual, insuficiencia adrenocortical *vs.* 393
 episodios maniacos 148
 mixta 150-151
 riesgo de suicidio 276
 eretismo, intoxicación por mercurio 398
 eritrofobia 165
 eritromicina, interacciones farmacológicas 480, 482, 495, 497, 509
 escarlata, encefalomiелitis
 postinfecciosa/posvacunal 415-416
 escitalopram 453
 farmacocinética 454
 uso terapéutico 454
 depresión secundaria 295
 trastorno obsesivo-compulsivo 170
 esclerosis lateral amiotrófica 302, 337-338
 diagnóstico diferencial 338
 demencia frontotemporal *vs.* 320, 338
 insuficiencia respiratoria 447
 esclerosis múltiple 362-365
 características clínicas 362-363
 complicaciones y curso 363
 demencia 362, 364
 depresión 362
 etiología 363-364
 imagen por resonancia magnética 362-363
 inicio 362
 manía secundaria debida a 296

- psicosis 362
- psicosis secundaria debida a 291
- síndrome de Briquet *vs.* 177
- terapia 364
- esclerosis tuberosa 22-23
- autismo secundario 40
- escucha de voces, esquizofrenia 115
 - v. también* alucinaciones, auditivas
- espasticidad, en enfermedad de Alzheimer 316
- esquizofrenia 115-124
 - atacón 212
 - cannabis, efectos de 65
 - características clínicas 115-120
 - alucinaciones 115-116
 - ambivalencia 118
 - automutilación 118
 - escucha de voces 115
 - ideas delirantes 116-117
 - lenguaje desorganizado 117
 - síntomas catatónicos 117-118
 - síntomas negativos 118-119, 119
 - síntomas positivos 119
 - v. también* esquizofrenia, sintomatología
 - catatónica 119, 292
 - delirium *vs.* 283
 - negativismo 261
 - riesgo de violencia 278
 - síndrome del lóbulo frontal *vs.* 300
 - terapia, tratamiento electroconvulsivante 518
 - complicaciones 120
 - curso 120
 - de inicio en la infancia
 - discapacidades del desarrollo *vs.* 29
 - retraso mental *vs.* 13
 - diagnóstico diferencial 121-122
 - anorexia nerviosa *vs.* 208
 - autismo *vs.* 40
 - bulimia nerviosa *vs.* 212
 - cambio de personalidad *vs.* 288
 - cleptomanía *vs.* 242
 - encefalitis por herpes simple *vs.* 419
 - enfermedad de Huntington *vs.* 327
 - enfermedad de Wilson *vs.* 330
 - hipocondría *vs.* 182
 - panencefalitis esclerosante subaguda *vs.* 412
 - piromanía *vs.* 243
 - psicosis crónica interictal *vs.* 313
 - risa patológica *vs.* 302
 - síndrome de Briquet *vs.* 177
 - síndrome de Klüver-Bucy *vs.* 304
 - trastorno bipolar *vs.* 152
 - trastorno conversivo *vs.* 180
 - trastorno corporal dismórfico *vs.* 184
 - trastorno de ideas delirantes *vs.* 130
 - trastorno de identidad de género *vs.* 204
 - trastorno de personalidad antisocial *vs.* 252
 - trastorno de personalidad esquizoide *vs.* 249
 - trastorno de personalidad esquizotípica *vs.* 249-250
 - trastorno de personalidad límite *vs.* 254
 - trastorno esquizoafectivo *vs.* 121
 - tricotilomanía *vs.* 245
 - etiología 120-121
 - hebefrénica 119
 - indiferenciada 119, 518
 - ingestión de objetos no comestibles 216
 - inicio 115
 - inicio en la infancia *v.* esquizofrenia, de inicio en la infancia
 - parafilias 202
 - paranoide 119
 - riesgo de violencia 278
 - terapia, tratamiento electroconvulsivante 518
 - trastorno de personalidad paranoide *vs.* 247-248
 - retraso mental y 122
 - riesgo de suicidio 276
 - reducción 277
 - simple 119
 - sintomatología
 - «aniquilación de la voluntad» 1, 118
 - apariencia del paciente 1
 - avoliación 1, 118
 - conducta atípica 3, 118
 - embotamiento afectivo 6
 - estereotipias 3, 117
 - manerismos 3
 - relación con el examinador 4
 - síntomas schneiderianos 7, 8
 - subtipos 118-119
 - tipo I (reactiva/de buen pronóstico) 120
 - tipo II (proceso/de mal pronóstico) 120
 - trastorno explosivo intermitente 240
 - tratamiento 122-124
 - antipsicóticos de primera generación 475, 477, 479
 - aripiprazol 488
 - clozapina 481
 - pimozida 480
 - psicosis tardía (psicosis por supersensibilidad) debida a 271
 - risperidona 483, 484
 - síndrome neuroléptico maligno debido a 266, 267
 - tratamiento rápido 515
 - ziprasidona 486
 - estabilizador del estado de ánimo
 - cambio de personalidad, tratamiento para 289
 - manía secundaria, tratamiento de 297
 - trastorno bipolar, episodio maníaco/maníaco mixto 152-154
 - v. también* carbamazepina; divalproato sódico; litio
 - estado confusional agudo *v.* delirium
 - estado de ánimo
 - alteraciones, sintomatología general 4-6
 - definición 4
 - estado epiléptico
 - parcial 309
 - parciales complejas 309
 - terapia 496
 - estados de fuga, sonambulismo *vs.* 235
 - estados intersexo 204
 - «estar amargado» 247
 - estereotipias 3
 - esquizofrenia 117
 - retraso mental 12-13
 - esteroides anabolizantes
 - abstinencia, depresión secundaria debida a 294
 - abuso de 112-114
 - manía secundaria debida a 297
 - psicosis secundaria debida a 290
 - estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS) 226
 - estradiol, depresión posparto 147
 - estramonio 262
 - estrazolam
 - farmacocinética 496
 - uso terapéutico 497
 - estreñimiento, trastorno depresivo mayor 135
 - etinilestradiol, interacción con modafinilo 507
 - euforia
 - enfermedad de Alzheimer 316
 - síndrome del lóbulo frontal 299
 - examen del estado mental, amnesia global transitoria 359
 - examinadores, relación con 4
 - exantema en alas de mariposa, lupus eritematoso sistémico 365
 - exhibicionismo 200, 201
 - tratamiento 203
 - éxtasis (MDMA) 66-67
 - eyaculación
 - precoz 197-198
 - terapia, sildenafil 509
 - retardada 196

F

 - falsos recuerdos, trastorno de ideas delirantes 8, 128
 - familias, anorexia nerviosa, etiología de 207
 - fármacos anticolinérgicos 262, 488-489
 - efectos colaterales extrapiramidales 488
 - hipoglucemia 431
 - interacciones farmacológicas
 - amantadina 489, 491
 - antidepresivos tricíclicos 489
 - inhibidores de colinesterasa 490
 - rebote (hiperestimulación) colinérgico debido a 263
 - uso terapéutico
 - acinesia 488
 - crisis oculógiras 488
 - discinesia tardía 270
 - distonía tardía 488
 - distonías 488
 - enfermedad de Parkinson 322, 488
 - parkinsonismo 488
 - torsión distónica 488
 - fármacos anticonvulsivantes
 - ácido fólico, deficiencia de 403
 - crisis parciales simples/complejas 310
 - fármacos antiepilépticos *v.* fármacos anticonvulsivantes
 - fármacos antihiperkinesianos, rebote (hiperestimulación) colinérgico debido a 263
 - fármacos antihipertensivos
 - clonidina, interacciones farmacológicas 493
 - disfunción eréctil debida a 194
 - trastorno orgásmico masculino debido a 196
 - fármacos antipsicóticos
 - acatisia debida a 123, 224
 - acinesia secundaria a 295
 - atípicos 122
 - delirium anticolinérgico debido a 262
 - discinesia tardía debida a 267-268, 269, 270
 - efectos adversos 123
 - esquizofrenia 122-123
 - tratamiento de mantenimiento 123
 - ganancia de peso debida a 213
 - primera generación 475-480
 - clasificación 475
 - cumplimiento 479
 - efectos colaterales 476-477, 478, 491
 - farmacocinética 476
 - interacciones farmacológicas 475, 477
 - sobredosis 477
 - usos terapéuticos 475, 477-479
 - v. también* fármacos individualmente
 - primera generación/típicos 122
 - psicosis tardía (psicosis por supersensibilidad) debida a 271
 - rebote (hiperestimulación) colinérgico debido a 263
 - segunda generación/atípicos 122
 - síndrome del conejo debido a 272
 - síndrome neuroléptico maligno debido a 265, 266
 - trastorno orgásmico masculino debido a 196
 - uso terapéutico
 - agitación 515
 - alucinosis alcohólica 475, 477
 - autismo 475
 - balismo 475
 - corea de Sydenham 475

- fármacos antipsicóticos (*cont.*)
 uso terapéutico (*cont.*)
 delirium 283, 475
 delirium febril 307
 delirium tremens 475
 demencia 475
 enfermedad de Huntington 475
 episodio maniaco/maníaco mixto 152-153
 esquizofrenia 475, 477, 479
 manía 475
 paranoia 477
 paranoia alcohólica 475, 477
 porfiria 475, 479
 psicosis posparto 475
 retraso mental 475
 síndrome de dolor crónico 479
 síndrome de Tourette 49-50, 475, 479
 trastorno de conducta 475
 trastorno de personalidad límite 254
 trastorno de personalidad paranoide 248
 trastorno de ideas delirantes 475
 trastornos de personalidad esquizotípica 475
 trastornos esquizoafectivos 475, 477
- fascinaciones, autismo 38
- fenelzina 462
 aplicaciones 463
 efectos colaterales 463
 interacciones farmacológicas, clonazepam 499
 uso terapéutico 464
 bulimia nerviosa 212
 depresión atípica 144
 fobia social 166
 trastorno de personalidad límite 254
- fenilbutazona, interacciones farmacológicas 506
- fenilciclidina 68-70
 intoxicación
 asociación con violencia 279
 síndrome neuroléptico maligno *vs.* 266
 trastornos relacionados con 68-71
- fenitoína
 ácido fólico, deficiencia de 403
 bulimia nerviosa, etiología de 212
 crisis parciales simples/complejas 310
 interacciones farmacológicas 449
 alprazolam 498
 clozapina 482
 disulfiram 514
 fluvoxamina 455
 metilfenidato 506
 olanzapina 485
 propranolol 492
 quetiapina 487
 trazodona 460
- fenobarbital
 ácido fólico, deficiencia de 403
 interacciones farmacológicas 492, 506, 514
- fenómeno de levitación, síndrome de la mano ajena *vs.* 305
- fenómeno de robo, disfunción eréctil 194
- «fenómeno del atardecer» 281
- fenotiazinas 475
 delirium febril, terapia de 307
 uso terapéutico 479
- fentermina
 interacciones con IMAO 463
 tratamiento de obesidad 215
- feocromocitoma 299
 ataques de pánico *vs.* 160
- fetichismo 200, 201
 travestismo 200, 201, 202, 204
- fetopatía alcohólica 14-15
 trastorno de déficit de atención/hiperactividad *vs.* 44
- fiebre reumática 58
- fisostigmina 152, 262-263
 flexibilidad cérica 4, 117, 292
- flufenazina 122, 123, 476
 indicaciones 448
 uso terapéutico 478
- flumacenil 511
 sobredosis de benzodiazepinas, manejo de 511
- fluoxetina 453
 farmacocinética 454
 interacciones farmacológicas
 alprazolam 498
 aripiprazol 488
 atomoxetina 507
 buspirona 495
 clozapina 481
 inhibidores de colinesterasa 490
 pimozida 480
 risperidona 484
 warfarina 454
 uso terapéutico 454
 bulimia nerviosa 212
 depresión posparto 147
 eyaculación precoz 197
 hipocondria 183
 parafilias 202
 trastorno de estrés postraumático 172
 trastorno de personalidad límite 254, 255
 trastorno disfórico premenstrual 145
 trastorno obsesivo-compulsivo 170
- flurazepam
 farmacocinética 496
 uso terapéutico 497
- flutamida, parafilias 202
- fluvoxamina 453, 455-456
 interacciones farmacológicas 449
 alprazolam 498
 benzodiazepinas 455, 497
 buspirona 495
 carbamazepina 455
 ciclosporina 455
 clomipramina 452, 455
 clozapina 455, 481
 desmetildiazepam 455
 diazepam 455
 fenitoína 455
 haloperidol 455, 477
 inhibidores de colinesterasa 490
 inhibidores de monoaminoxidasa 455
 litio 455, 466
 metadona 455
 mirtazapina 455, 458
 olanzapina 485
 propranolol 492
 uso terapéutico
 autismo 40
 juego patológico 244
 trastorno obsesivo-compulsivo 170
- fobia 11
 agorafobia *v.* agorafobia
 a la escuela 11, 52, 164, 166
 ansiedad de separación 298-299
 pimozida, efecto colateral 480
 al daño con sangre 163, 164
 ataques de ansiedad precipitados 5
 específica (simple) 163-165
 simple (específica) 163-165
 trastorno de ansiedad generalizada *vs.* 174
 social *v.* fobia social
- fobia social 11, 165-167
 agorafobia *vs.* 163
 generalizada 258
 mutismo selectivo 55
 trastorno de personalidad de evitación *vs.* 258
 subtipos 165
- terapia
 benzodiazepinas 496
 clonazepam 499, 500
 gabapentina 473
 propranolol 492
 trastorno obsesivo-compulsivo y 169
- foco epileptógeno 309, 310
- fosfenitoína, trastornos relacionados con
 fenilciclidina 70
- fosfodiesterasa-5, inhibidor de, disfunción eréctil,
 terapia de 195
- frigidez 192
- froteurismo 200, 201
- fuga de ideas 5
 manía 148, 149
 pérdida de asociaciones *vs.* 9
- fuga disociada (psicógena) 186-187
 amnesia disociada *vs.* 185
 crisis parciales complejas *vs.* 310
 diagnóstico diferencial 187
 fuga psicógena *v.* fuga disociada (psicógena)
- G**
- gabapentina 473-474
 crisis, terapia de 310, 473
 crisis parciales simples/complejas 310
 fobias sociales, terapia de 166, 473
 ganancia de peso debida a 213
 movimientos periódicos de las extremidades en el
 sueño 227
 síndrome de piernas inquietas 225
- galantamina 489
 enfermedad de Alzheimer, terapia de 317
 uso terapéutico 490
- gamma-hidroxibutirato (oxibato sódico),
 narcolepsia, terapia de 220, 221
- ganancia de peso
 como efecto colateral
 antidepresivos tricíclicos 449
 antipsicóticos de primera generación 477
 litio 465
 cuadros congénitos/heredados asociados 213
 fármacos, como causa de 213
- gastritis, alcoholismo 111
- gen *ALD*, adrenoleucodistrofia 340
- gen *DPMK*, distrofia muscular miotónica 336
- gen *PANK*, enfermedad de Hallervorden-Spatz 343
- genética, obesidad, etiología de 214
- ginecomastia, síndrome de Klinefelter 17, 18
- glioblastoma multiforme 380-381
- gliomas 380
 gomas *vs.* 406
- globo histérico 179
- glomerulonefritis, granulomatosis de Wegener 356
- golpe de calor
 antipsicóticos de primera generación, como causa
 de 477
 delirium anticolinérgico *vs.* 262
 síndrome neuroléptico maligno *vs.* 266
- gomas 404
 gliomas *vs.* 406
v. también neurosifilis
- granulocitopenia, clozapina, como causa de 481
- granulomatosis de Wegener 356-357
 diagnóstico diferencial 351, 357
 glomerulonefritis 356
- gripe, encefalomiелitis postinfecciosa/posvacunal
 415-416
- guanetidina, interacciones farmacológicas
 anfetaminas 504
 inhibidores de monoaminoxidasa 463
 metilfenidato 506
- guanfacina 494-495
 interacciones farmacológicas 494

- uso terapéutico
 - síndrome de Tourette 494
 - trastorno por déficit de atención/hiperactividad 494
- H**
- habilidades sociales, entrenamiento de, esquizofrenia 122
- hábito cushingoide, síndrome de Cushing 390-391
- hachís 64-66
- haloperidol 122, 123, 476
 - farmacocinética 476
 - interacciones farmacológicas 452, 455, 459, 477
 - síndrome neuroléptico maligno debido a 266
- uso terapéutico 478
 - agitación 515, 516
 - autismo 40
 - delirium 283
 - demencia 286
 - enfermedad de Alzheimer 317
 - enfermedad de Huntington 327
 - fenilcilidina, trastornos relacionados con 70
 - psicosis postictal 312
 - psicosis secundaria 291
 - síndrome de Klüver-Bucy 304
 - trastorno de personalidad límite 254
 - trastorno de personalidad paranoide 248
 - trastorno obsesivo-compulsivo 170
- hedor hepático 443
- hematomas subdurales 375-377
 - daño cerebral traumático *vs.* 374
 - demencia por diálisis *vs.* 399
 - demencia pugilística *vs.* 378
 - encefalopatía hepática *vs.* 443
 - higromas subdurales *vs.* 376
 - síndrome conmocional *vs.* 375
 - síndrome de desequilibrio por diálisis *vs.* 442
- hemianestesia conversiva 180
- hemiparesia atáxica 348
- hemiplejía
 - conversiva 178, 180
 - motora pura 348
- hemocromatosis 194
- hemorragia intracerebral
 - demencia por diálisis *vs.* 399
 - encefalopatía hipertensiva *vs.* 354
 - síndrome de desequilibrio por diálisis *vs.* 442
- hemorragia subaracnoidea 434
- hepatitis vírica, encefalopatía hepática 443
- heroína 79
 - v. también* opioides, trastornos relacionados con
- herpes genital, disfunción eréctil 194
- hidalazina, lupus inducido por fármacos debido a 366
- hidrocefalia 382-385
 - comunicante 382, 384-385
 - diagnóstico diferencial
 - daño cerebral traumático *vs.* 374
 - enfermedad de Alzheimer *vs.* 383
 - enfermedad de Binswanger *vs.* 383
 - síndrome conmocional *vs.* 375
 - ex vacuo 383
 - no comunicante 382
 - normotensa 384-385
 - demencia lacunar *vs.* 349
 - demencia pugilística *vs.* 377
 - enfermedad de Binswanger *vs.* 350
 - presión normal *v. hidrocefalia* normotensa
- hidróxido de aluminio, interacciones farmacológicas, propranolol 492
- hidroxizina 503
 - ansiedad, terapia de 503
 - interacciones farmacológicas 503
 - trastorno de ansiedad generalizada 174
- «hielo» (metanfetamina) 75
- hierro, deficiencia de, pica 216
- higromas subdurales 376
- hiperactividad 2, 5
 - discapacidades del desarrollo *vs.* 29
 - fetopatía alcohólica 14, 15
 - trastorno bipolar 149-150
 - v. también* trastorno de déficit de atención/hiperactividad (TDAH)
- hipercalcemia 439
- hipercinesia/síndrome hipercinético *v.* trastorno de déficit de atención/hiperactividad (TDAH)
- hiperecplexia (enfermedad del sobresalto), terapia de 499
- hiperfagia 214
 - bulimia nerviosa *vs.* 212
 - síndrome de Kleine-Levin 59
 - síndrome de Prader-Willi 25
 - trastorno bipolar, episodios depresivos 150
- hiperglucemia 430
 - síndrome de Cushing *vs.* 391
- hipergrafía 314
- hipérico, trastorno depresivo mayor 140
- hipermagnesemia 437
 - medicinas sin receta 437
- hipernatremia 432-433
 - arginina vasopresina 432-433
 - diabetes insípida 433
- hiperparatiroidismo 439
- hiperprolactinemia, disfunción eréctil 193
- hipersexualidad
 - demencia frontotemporal 319
 - síndrome de Klüver-Bucy 303
- hipersomnía
 - distrofia muscular miotónica 336
 - primaria (idiopática) 231
- hipersomnolencia 231
 - síndrome de Kleine-Levin 59
 - trastorno bipolar, episodios depresivos 150
- hipertensión maligna, encefalopatía urémica *vs.* 442
- hipertermia 156-157, 306
- hipertermia maligna, síndrome neuroléptico maligno *vs.* 266
- hipertimia, terapia con litio 464
- hipertiroidismo 298, 386-387
 - adenomas solitarios tóxicos 387
 - bocio multinodular tóxico 386
 - depresión secundaria 294
 - diagnóstico diferencial 387
 - enfermedad de Graves 386
 - tiroiditis 386
 - tiroiditis de Hashimoto 386
 - tirototoxicosis facticia 387
 - tormenta tiroidea 386
 - «toxicosis por T3» 386
- hipnóticos
 - adicción 83-85
 - trastorno del ritmo circadiano del sueño 229
 - v. también* sedantes-hipnóticos
- hipocalcemia 298, 440-441
 - Chvostek, signo de 440
 - encefalopatía urémica *vs.* 442
 - hipomagnesemia *vs.* 438
 - Trousseau, signo de 440
- hipocondría 181-183
 - diagnóstico diferencial 182, 274
 - distimia *vs.* 142
 - síndrome de Briquet *vs.* 177
 - trastorno corporal dismórfico *vs.* 182, 184
 - trastorno de ansiedad generalizada *vs.* 174
 - trastorno de ideas delirantes *vs.* 130
- hipocretina 220
- hipoglucemia 431-432
- alcoholismo 112
- ansiedad secundaria 298
- betabloqueantes 431
- despersonalización debida a 189
- diagnóstico diferencial
 - alcohol, abstinencia de *vs.* 432
 - ataques de pánico *vs.* 432
 - delirium tremens *vs.* 432
 - encefalopatía hepática *vs.* 443
 - triada de Whipple *vs.* 431-432
- episódica, ataques de pánico *vs.* 160
- fármacos anticolinérgicos 431
- por ayuno (postabsortiva) 431
- posprandial 431
- síndrome de Wernicke-Korsakoff 432
- hipomagnesemia 437-438
 - alcoholismo 112, 437
 - encefalopatía de Hashimoto *vs.* 368
 - hipocalcemia *vs.* 438
 - hipopotasemia 436
- hipomanía 148-149
- hiponatremia 434-435
 - antidepresivos tricíclicos 449
 - diuréticos tiazídicos 434
 - encefalopatía de Hashimoto *vs.* 368
 - espuria 435
 - esquizofrenia, complicaciones de 120
 - inducida por fármacos 434
 - mielinólisis pontina central 106-107
- hipoparatiroidismo
 - insuficiencia adrenocortical 393
 - síndrome de Fahr 444-445
- hipopotasemia 436
 - diuréticos de asa 436
 - diuréticos tiazídicos 436
 - encefalopatía urémica *vs.* 442
 - hipermagnesemia *vs.* 437
 - hipomagnesemia 436
 - inducida por fármacos 436
 - síndrome de Cushing 436
 - síndrome de Gitelman 436
- hiposexualidad, trastorno de personalidad interictal 314
- hipotálamo, control de temperatura 306
- hipotensión
 - antipsicóticos de primera generación, como causa de 476
 - postural, risperidona, como causa de 484
- hipotiroidismo 139, 388-389
 - ataxia espinocerebelosa *vs.* 334
 - «coma mixedematoso» 388-389, 389
 - depresión secundaria 294
 - enanismo psicosocial 57
 - encefalopatía de Hashimoto *vs.* 389
 - hormonas tiroideas y 388, 389
 - litio, como causa de 465
 - obesidad 214
 - síndrome de Down 18-19
 - terapia, propranolol 492
- hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HPRT), ausencia de 27
- histoplasmosis 428
- homosexuales, afeminado 202
- hormona adrenocorticotropa (ACTH)
 - insuficiencia adrenocortical 392
 - síndrome de Cushing 390
- hormona del crecimiento
 - deficiencia, enanismo psicosocial 57
 - inyecciones, síndrome de Prader-Willi 26
- hormona estimulante del tiroides (TSH)
 - anorexia nerviosa, etiología de 207
 - hipotiroidismo 388, 389
- hormona liberadora de corticotropina (CRF), síndrome de Cushing 390

- hormona luteinizante (LH), etiología de anorexia nerviosa 207
- hormonas liberadoras de gonadotropina, parafilias 202
- hospitalización
- esquizofrenia 124
 - trastorno depresivo mayor 140-141
 - unidad cerrada, trastorno bipolar 153
- hurgamiento rectal, retraso mental 13
- I**
- ibuprofeno, enfermedad de Alzheimer, terapia de 317
- ictericia, antidepresivos tricíclicos 449
- idea(s) delirante(s) (delirios) 6-8
- de carácter extraño 7, 149
 - de celos 129
 - de culpa 7, 150
 - de difusión del pensamiento 7, 116-117
 - de duda 167
 - de grandeza 7, 116, 149
 - de impostores 117
 - de influencia/control 7, 117
 - de inserción de pensamiento 7, 116-117
 - de interrupción del pensamiento 7, 116-117
 - de persecución 7, 116, 149
 - en psicosis secundaria 289-290
 - de pobreza 6, 136
 - de referencia 7, 116
 - de tocar 167
 - delirium 281
 - delirium tremens (delirium por abstinencia alcohólica) 95
 - en demencia 284
 - enfermedad de Alzheimer 316
 - enfermedad de Huntington 326
 - erotomaniaco 8, 129
 - esquizofrenia 116-117
 - falsos recuerdos 8
 - feniliclidina 69
 - intoxicación por cannabis *vs.* 65
 - nihilistas 7, 136
 - psicosis crónica interictal 313
 - schneiderianos 7, 8, 149
 - somáticos 6
 - trastorno bipolar
 - fase depresiva 150
 - fase maníaca 149 - trastorno depresivo mayor 136
 - trastorno psicótico inducido por alcohol con delirium 102-103
- ideación suicida 276
- anorexia nerviosa 209
 - trastorno corporal dismórfico 183
 - trastorno de personalidad límite 253
 - trastorno depresivo mayor 135
- ilusiones, en delirium 281
- IMAO *v.* inhibidores de monoaminoxidasa (IMAO)
- imipramina
- efectos colaterales 449
 - farmacocinética 448
 - interacciones farmacológicas, disulfiram 514
 - uso terapéutico 450
 - bulimia nerviosa 212
 - cabezazos nocturnos 237
 - enuresis 238, 239
 - sonambulismo 235
 - trastorno de ansiedad generalizada 174
- impostores, delirios 117
- impotencia 193
- v. también* disfunción eréctil
- impulsividad 2-3
- trastorno de déficit de atención/hiperactividad 43
- trastorno de personalidad antisocial 251, 252
- inactividad 1-2
- incendiar (piromanía) 242-243
- incendio provocado, piromanía *vs.* 243
- incontinencia emocional 302
- incontinencia fecal 53, 54
- incoordinación, litio, como causa de 465
- índice de masa corporal (IMC), obesidad 213
- inestabilidad autonómica, síndrome neuroléptico maligno 265
- infanticidio
- depresión posparto 146
 - psicosis posparto 131
- infarto cerebral
- encefalopatía por radiación 378-379
 - hiponatremia 434
 - manía secundaria debida a 296
 - psicosis secundaria debida a 291
- infarto de miocardio 298
- ataques de pánico *vs.* 160
- infarto isquémico múltiple, demencia por diálisis *vs.* 399
- infartos de zona marginal, demencia multiinfarto 347
- infecciones
- absceso cerebral 382
 - agitación en pacientes ancianos demenciados 286
 - estreptocócica
 - corea de Sydenham 58
 - síndrome de Tourette 49
 - síndrome PANDAS 49 - fúngicas (micóticas) 428
 - SIDA 428
 - sarcoidosis *vs.* 428
 - toxoplasmosis *vs.* 428, 429
 - tuberculosis *vs.* 406, 428
 - oportunistas, encefalitis límbica *vs.* 361
 - riesgo, uso de droga intravenosa 81
- infertilidad, síndrome de Klinefelter 17
- ingestión compulsiva de agua, hiponatremia 434
- inhalantes, trastornos relacionados con 71-72
- inhibidores de colinesterasa 489-491
- interacciones farmacológicas 490
 - uso terapéutico
 - demencia 286
 - demencia vascular 489
 - enfermedad de Alzheimer 317, 489
 - enfermedad de Parkinson 489
- inhibidores de monoaminoxidasa (IMAO) 462-464
- efectos colaterales 464
 - crisis hipertensiva 462, 463-464
 - farmacocinética 464
 - interacciones farmacológicas 463-464
 - amoxapina 453, 463
 - anfetaminas 504
 - antidepresivos tricíclicos 449, 463, 464
 - bupiriona 495
 - fluvoxamina 455
 - ISRS 454, 464
 - metilfenidato 463, 506
 - mirtazapina 458
 - trazodona 460
 - venlafaxina 456, 464
 - yohimbina 510 - síndrome de serotonina debido a 264
 - sobredosis 464
 - uso terapéutico 464
 - depresión 464
 - fobia social 166
 - trastorno de personalidad límite 254
 - trastornos de pánico 161 - v. también fármacos individualmente*
- inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) 453-455
- anorgasmia femenina debida a 196
 - efectos colaterales 454
 - farmacocinética 454
 - interacciones farmacológicas 449, 454
 - IMAO 454, 464
 - síndrome de serotonina debido a 264
 - sobredosis 454
 - uso terapéutico
 - depresión secundaria 295
 - enfermedad de Parkinson 323
 - eyacuación precoz 197
 - fobia social 166
 - parafilias 202
 - síndrome de Klüver-Bucy, terapia de 304
 - trastorno corporal dismórfico 184
 - trastorno obsesivo-compulsivo 170
 - trastornos de pánico 161
 - uso terapéutico 454
 - v. también fármacos individualmente*
- inmovilidad, catatonía estuporosa 292
- inositol, trastornos de pánico 161
- insomnio
- agentes, como causa de 230
 - apnea central del sueño 221
 - de rebote, benzodiazepinas 497
 - familiar letal, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob *vs.* 422
 - idiopático 229-230
 - primario 229-230
 - psicofisiológico 229-230
 - terapia 230
 - benzodiazepinas 496
 - difenhidramina 230, 502
 - lorazepam 497
 - trazodona 230, 460
 - zaleplón 230, 501
 - zolpidem 230, 500 - trastorno depresivo mayor 135
- insuficiencia adrenocortical 392-393
- anemia perniciosa 393
 - diabetes mellitus 393
 - diagnóstico diferencial 393
 - enfermedad de Addison 392
 - hipoparatiroidismo 393
 - hormona adrenocorticotropa (ACTH) 392
 - SIDA 393
 - tiroiditis de Hashimoto 393
 - vitamina B₁₂, deficiencia de 402
 - vitiligo 393
- insuficiencia cardíaca congestiva 298
- hiponatremia 434
- insuficiencia renal
- litio, como causa de 465
 - v. también* encefalopatía urémica
- insuficiencia respiratoria 447
- insuficiencia testicular, disfunción eréctil 194
- interacciones farmacológicas *v. fármacos individualmente*
- intervalo lúcido
- en delirium 281
 - psicosis postictal 290
- intoxicación
- alcohol *v.* intoxicación alcohólica
 - alcohol isopropílico (isopropanol) 111
 - aluminio (demencia por diálisis) 399
 - arsénico 396, 397
 - cannabis 65
 - cocaína 516
 - delirium 282
 - feniliclidina 266, 279
 - mercurio *v.* intoxicación, por mercurio
 - metanol 109-110

- monóxido de carbono *v.* monóxido de carbono, intoxicación por
 patológica 91-92
 plomo *v.* encefalopatía plúmbica
 por mercurio 398-399
 cambio de personalidad 398
 eretismo 398
 esclerosis lateral amiotrófica *vs.* 338
 talio 396-397
 vitamina D 439
- intoxicación alcohólica 89-90
 asociación con violencia 279
 amnesia disociada *vs.* 185
 amnesia global transitoria *vs.* 359
 intoxicación patológica 91-92
 tasa de alcoholemia (TA) 89
- introspección 10-11
 inyección subcutánea, inyección de opioides 81
 irritabilidad 5
 manía 148
 isoniazida, interacción con benzodiazepinas 497
 itraconazol, interacciones farmacológicas 480, 495, 497, 498, 509
- J**
- jactatio nocturna capitis 237
 Jarisch-Herxheimer, reacción de
 demencia de Lyme 408
 neurosífilis 406
 jet lag, trastorno del ritmo circadiano del sueño 228
 juego
 compulsivo 243, 244
 patológico 243-244
 sexual, parafilias *vs.* 202
 jugadores, sociales 244
 Jugadores Anónimos 244
 juicio 10-11
- K**
- Kayser-Fleischer, anillo de, enfermedad de Wilson 329
 ketamina 68-70
 ketoconazol, interacciones farmacológicas
 alprazolam 498
 aripiprazol 488
 benzodiazepinas 497
 buspirona 495
 clozapina 482
 inhibidores de colinesterasa 490
 pimozida 480
 quetiapina 487
 sildenafil 509
 ziprasidona 486
 zolpidem 500
 Kussmaul, respiración de, hiperglucemia 430
- L**
- «la bella indiferencia» 180, 182
 lactantes
 rumia 217
 trastornos, diagnóstico inicial en 12-51
 lamotrigina 472-473
 crisis parciales simples/complejas 310
 epilepsia 472
 trastorno bipolar 472
 lasitud, litio, como causa de 465
 lavado, trastorno obsesivo-compulsivo 168
 «lechuzas nocturnas» 228
 lengua en «cazador de moscas» 268
 «lengua de trapo», signo de 178
 lenguaje
 atropellado 5
 atropellado, manía 148, 149
 autismo 38
 «balbuceante», trastorno de desarrollo de la articulación 32
 desorganizado, esquizofrenia 117
 enfermedad de Parkinson 321
 pobreza del lenguaje 9, 118
 terapia de
 tartamudeo del desarrollo 37-38
 trastorno de desarrollo de la articulación 32
 lesión cardíaca 182
 lesión craneal, debida a síndrome de Klüver-Bucy 304
 lesiones cerebrales
 disfunción eréctil 193-194
v. también daño cerebral
 lesiones del lóbulo parietal, fenómeno de levitación 305
 lesiones en masa 380-382
v. también tumores/masas cerebrales
 lesiones hipotalámicas
 disfunción eréctil 194
 elevación de la temperatura 306
 obesidad 214
 trastorno explosivo intermitente *vs.* 241
 lesiones orbitofrontales 299
 lesiones por aceleración-deceleración 375
 leucodistrofia metacromática 341-342
 adrenoleucodistrofia *vs.* 340, 342
 demencia 341
 enfermedad de Wilson *vs.* 330
 psicosis 341
 leucoencefalopatía
 postanóxica 372
v. también leucoencefalopatía postanóxica retardada
 postanóxica retardada 372-373
 Babinski, signos de 372
 en intoxicación por monóxido de carbono 371
 leucoencefalopatía postanóxica *vs.* 372
 leucoencefalopatía multifocal progresiva 425-426
 diagnóstico diferencial
 infección por citomegalovirus *vs.* 426, 427
 toxoplasmosis *vs.* 426, 429
 leuprolida
 parafilias 202
 síndrome de Klüver-Bucy, terapia de 304
 levetiracetam, crisis parciales simples/complejas 310
 levoanfetamina 504
 levodopa
 «aumentación» debida a 225
 encefalopatía postanóxica 370-371
 enfermedad de Parkinson, terapia de 322
 interacciones farmacológicas 461, 491
 manía secundaria debida a 297
 movimientos periódicos de las extremidades en el sueño 227
 síndrome de piernas inquietas 225
 libido disminuida 191-192
 linfoma
 cerebral, toxoplasmosis *vs.* 429
 sistema nervioso primario, SIDA 380
 litio 464-467
 efectos colaterales 465-466
 farmacocinética 465
 ganancia de peso debida a 213
 interacciones farmacológicas 455, 466
 interrupción 153
 niveles séricos 153
 riesgo de suicidio, reducción de 277
 sobredosis 466
 tratamiento electroconvulsivante y 518
 uso terapéutico 466-467
 ciclotimia 156, 464
 conducta violenta 279
 episodio maniaco/maniaco mixto 152
 hipertimia 464
 juego patológico 244
 manía secundaria 297
 trastorno bipolar 152, 464
 trastorno de conducta 47
 trastorno de déficit de atención/hiperactividad 45
 trastorno de personalidad antisocial 252
 trastornos del estado de ánimo 465
 trastornos esquizoafectivos 464
 llanto patológico 302
 lóbulo temporal, atrofia de, enfermedad de Pick 318
 locura
 de dos (trastorno psicótico compartido) 132-133
 esquizofrenia *vs.* 122
 doble *v.* locura de dos (trastorno psicótico compartido)
 en prisioneros 273
 megaloblástica 401-402
 mixedematosa 388
 moral *v.* trastorno de personalidad antisocial
 por manganeso 395-396
 lorazepam
 farmacocinética 496
 interacciones farmacológicas 497
 uso terapéutico 497
 agitación 515, 516
 ansiedad secundaria 299
 ansiólisis diurna 497
 delirium 283
 delirium anticolinérgico 262
 delirium febril 307
 estado epiléptico 496
 fenilcilidina, trastornos relacionados con 70
 insomnio 497
 trastorno de ansiedad generalizada 174
 loxapina 476
 uso terapéutico 478
 LSD (ácido dietilamida lisérgico) 66, 67
 lupus eritematoso sistémico (LES) 365-367
 diagnóstico diferencial 366
 arteritis craneal *vs.* 352, 366
 encefalopatía urémica *vs.* 442
 esclerosis múltiple *vs.* 364
 poliarteritis nodosa *vs.* 351, 366
 sarcoidosis *vs.* 366
 inducida por fármacos 366
 síndrome de Briquet *vs.* 177
- M**
- macroorquidismo, síndrome de X frágil 16
 «malos viajes», relacionados con alucinógenos 66
 manchas café con leche, enfermedad de Recklinghausen 344
 manierismos 3
 manganismo 395-396
 manía
 aguda 149
 aguda, terapia de 486, 487
 confusa 149-150
 diagnóstico diferencial
 catatonía excitada *vs.* 293
 delirium *vs.* 282
 esquizofrenia *vs.* 121
 intoxicación por cocaína *vs.* 78
 juego patológico *vs.* 244
 síndrome del lóbulo frontal *vs.* 300
 trastorno de conducta *vs.* 47
 ictal 296
 parafilias 202
 por la socarronería 299
 riesgo de violencia 278
 riesgo futuro 1368

- manía (*cont.*)
 secundaria 296-297
 síntomatología 1, 3, 5, 148
 terapia
 antipsicóticos de primera generación 475
 quetiapina 487
 tratamiento rápido 515
 ziprasidona 486
 trastorno esquizofreniforme 125
 v. también trastorno bipolar
- maprotilina
 efectos colaterales 449
 farmacocinética 448
- marcha
 a pasos pequeños 321
 magnética 322
 rigidez, enfermedad de Parkinson 321
- marihuana 64-66
- masoquistas sexuales 200, 201, 202
- mastocitosis 299
 ataques de pánico *vs.* 160
- MDMA («éxtasis») 66-67, 67
- medicinas sin receta, hipermagnesemia 437
- medroxiprogesterona
 apnea del sueño 222
 depot, parafilias 202
- médula espinal, lesiones de, disfunción eréctil 194
- melancolía *v.* trastorno depresivo mayor
- melatonina
 discinesia tardía, terapia de 270
 trastorno de la conducta en el sueño REM 236
 trastorno del ritmo circadiano del sueño 229
- memantina, enfermedad de Alzheimer, terapia de 317
- memoria
 declarativa 286
 procesal 286
- meningiomas 380-381
 enfermedad de Recklinghausen 343, 344
- meningitis basilar 406
- meningoencefalitis
 bacteriana 415
 hiponatremia 434
 paperas 413-414
 postinfecciosa/posvacunal 415-416
 urliana 413-414
 encefalomielitis postinfecciosa/posvacunal 415-416
 encefalomielitis urliana postinfecciosa *vs.* 414
- mentir, trastorno de personalidad antisocial 251
- meperidina, interacciones con IMAO 464
- mericismo *v.* rumia
- mescalina 66
- metadona 79
 abstinencia de opioides 81
 interacciones farmacológicas, fluvoxamina 455
 mantenimiento 82
- metales, intoxicación por 394-399
 cambio de personalidad debido a 289
 delirium debido a 282
 v. también metales individualmente
- metanfetamina 75, 76
- metanol, intoxicación por 109-110
- metformina, tratamiento de obesidad 215
- metildopa, manía secundaria debida a 297
- metilfenidato 505-506
 abuso 75
 interacciones farmacológicas 461, 463, 506
 uso terapéutico
 apatía 505
 autismo 40
 depresión 505
 depresión posttrombosis 505
 depresión secundaria 295
- deterioro cognitivo 505
 narcolepsia 220, 505, 506
 trastorno de personalidad antisocial 252
 trastorno por déficit de
 atención/hiperactividad 44-45, 505, 506
- método de «enfoque sensorial» 192, 194
- metoprolol, interacciones con difenhidramina 502
- metrifonato, enfermedad de Alzheimer, terapia de 317
- metronidazol, interacciones farmacológicas 466, 514
- miastenia grave, insuficiencia respiratoria 447
- micoplasma, encefalomielitis
 postinfecciosa/posvacunal 415-416
- mielínolisis pontina central 106-107
- migraña
 aura, crisis parciales complejas *vs.* 310
 despersonalización 189
- mioclonía
 en síndrome de serotonina 264
 intencional, terapia 499
 movimientos periódicos de las extremidades en el
 sueño *vs.* 227
 nocturna *v.* mioclonía nocturna
- mioclonía nocturna
 apnea del sueño *vs.* 222
 movimientos periódicos de las extremidades en el
 sueño *y* 226
- narcolepsia *vs.* 220
- terapia
 benzodiazepinas 496
 clonazepam 499, 500
- mioglobulinuria 265
- miopatía
 alcohólica 105-106
 miotónica proximal 336
- miotonía atrofica *v.* distrofia muscular miotónica
- miotonía distrófica *v.* distrofia muscular miotónica
- mirtazapina 458
 interacciones farmacológicas 455, 458
 trastorno depresivo mayor 138, 139
 trastorno orgásmico masculino terapia 197
- mixedema 388-389
- modafinilo 507-508
 apnea del sueño 222
 enfermedad de Parkinson 507
 interacciones farmacológicas 507
 narcolepsia, terapia de 220, 221
 narcolepsia 507
- mojar la cama *v.* enuresis
- molindona 476
 ganancia de peso debida a 213
 síndrome de piernas dolorosas y dedos inquietos
 debido a 226
 uso terapéutico 478
- mononucleosis infecciosa 412-413
 diagnóstico diferencial 413
 encefalomielitis postinfecciosa/posvacunal 415-416
 síndrome de Guillain-Barré 413
- monóxido de carbono, intoxicación por 371-372
 carboxihemoglobina, niveles de 371
 encefalopatía postanóxica 371
 leucoencefalopatía postanóxica retardada 371
 oxigenoterapia 371-372
 terapia con oxígeno hiperbárico 371-372
- morfina 79
 v. también opioides, trastornos relacionados con
- movimientos anormales, en discinesia tardía 267, 268
- movimientos coreiformes, en discinesia tardía 267, 268
- movimientos periódicos de las extremidades en el
 sueño 226-227
- movimientos repetitivos, autismo 38
- mucormicosis 428
- mutismo
 acinético 10
 catatonia estuporosa *vs.* 293
 afasia *vs.* 10
 catatonia estuporosa 292
 selectiva, disfasia del desarrollo *vs.* 31
 selectivo 10, 55
 autismo *vs.* 40
 síntomatología general 10
- Mycobacterium tuberculosis v. tuberculosis*
- ## N
- nadolol, tratamiento de conducta violenta 279
- naloxona 512
 dextrometorfano, sobredosis 512
 opioides, sedación inducida por 512
 opioides, trastornos relacionados con 81, 82
 valproato, sobredosis 512
- naltrexona 512-513
 alcoholismo 88, 512, 513
 autismo 40, 512, 513
 bulimia nerviosa 512
 juego patológico 244
 opioides, dependencia de 512, 513
 opioides, trastornos relacionados con 81, 82
- narcolepsia 219-221
 diagnóstico diferencial 219
 apnea del sueño *vs.* 222
 hipersomnia primaria *vs.* 231
 tratamiento 219-220
 anfetamina 504, 505
 metilfenidato 505, 506
 modafinilo 507
 pemolina 508
- Narcóticos Anónimos 76, 78-79
- necrofilia 201
- nefazodona 459
 interacciones farmacológicas 459, 497, 498
 trastorno depresivo mayor 138, 139
 trastorno orgásmico masculino, terapia de 197
- negativismo 4, 117
 en catatonia 292
 esquizofrenia catatónica 261
 pasiva *vs.* activa 292
- neumoencefalo traumático 374
- neumonía, insuficiencia respiratoria 447
- neurastenia *v.* trastorno de pánico
- neuroacantocitosis 328
 enfermedad de Huntington *vs.* 328
- neuroadaptación
 alprazolam 498
 uso de sustancia 61, 62
- neurofibromas, enfermedad de Recklinghausen 344
- neurofibromatosis periférica 343-345
- neurofibromatosis tipo I 343-345
- neurofibromatosis tipo II 344
- neurolépticos *v.* fármacos antipsicóticos
- neurosífilis 404-406
 diagnóstico diferencial
 ataxia espinoocerebelosa *vs.* 334
 demencia por SIDA *vs.* 424
 esclerosis múltiple *vs.* 364
 trastorno bipolar *vs.* 405
 meningovascular
 características clínicas 404
 diagnóstico diferencial 369, 406
 etiología 406
 presentación 404
 v. también neurosífilis
- penicilina G 406
- psicosis secundaria debida a 291

SIDA 404
v. también paresia general (neurosífilis); gomas; tabes dorsal
 neurosis ansiosa aguda *v.* trastorno de pánico
 neurosis histérica, de tipo conversivo *v.* trastorno conversivo
 neurosis traumática *v.* trastorno de estrés postraumático (TEP)
 niacina, deficiencia de *v.* pelagra
 niacina, tratamiento de pelagra 401
 niacinamida, tratamiento de pelagra 401
 nicotina
 interacción con propranolol 492
 trastornos relacionados con 72-74
 ambliopía por tabaco-alcohol 109
 v. también tabaquismo
 tratamiento sustitutivo 73-74, 74
 niños
 trastorno de estrés postraumático 171
 trastorno de personalidad antisocial 250, 251
 trastornos, diagnóstico inicial en 12-51
 tricotilomanía 245
 nistagmo, encefalopatía de Wernicke 97
 nocardiosis 428
 noretandrolona 113
 nortriptilina
 dejar de fumar 74
 efectos colaterales 449
 farmacocinética 448
 ganancia de peso y 213
 indicaciones 448
 uso terapéutico 450
 depresión secundaria 295
 parálisis pseudobulbar 302, 303
 núcleo basal de Meynert, pérdida celular en enfermedad de Alzheimer 316

O
 obediencia automática 117, 292
 obesidad 213-215
 etiología 213-214
 «hiperplásico» 214, 215
 «hipertrófico» 215
 síndrome de Bardet-Biedl 23, 24
 síndrome de Prader-Willi 25
 tratamiento 214-215
 obsesiones 11
 obstrucción de la vía aérea, apnea obstructiva del sueño 221, 222
 oftalmoplejía supranuclear 331
 «ojo del tigre», Hallervorden-Spatz enfermedad de 342
 olanzapina 122, 123, 475, 485
 ganancia de peso debida a 213
 interacciones farmacológicas 485
 uso terapéutico
 agitación 515
 enfermedad de Alzheimer 317
 trastorno bipolar, episodio maniaco/maníaco mixto 152, 154
 trastorno de personalidad límite 254
 oligodendromas 380-381
 olvidos benignos de la senectud
 amnesia *vs.* 288
 demencia *vs.* 285
 enfermedad de Alzheimer *vs.* 317
 opio 79
 opioides, trastornos relacionados con 79-82
 abstinencia, terapia con clonidina 493
 dependencia, terapia con naltrexona 512, 513
 desintoxicación rápida 81
 síntomas de abstinencia 80
 tratamiento 81-82, 493
 orexina (hipocretina) 220

orgasmo masculino inhibido 196-197
 orientación doble, esquizofrenia 118
 Orlistat, tratamiento de obesidad 215
 ovillos neurofibrilares, enfermedad de Alzheimer 316
 oxazepam
 farmacocinética 496
 uso terapéutico 497
 oxcarbazepina 469-470
 crisis parciales simples/complejas 310
 oxibato sódico, narcolepsia, terapia de 220, 221
 oxibutinina, enuresis 238
 oxicondona, síndrome de piernas inquietas 225
 oxigenoterapia, en intoxicación por monóxido de carbono 371-372

P

padres
 abordaje en anorexia nerviosa 209
 entrenamiento, trastorno de conducta 47
 pagofagia 216
 pancreatitis, alcoholismo 112
 panencefalitis
 esclerosante subaguda (PEES) 411-412
 adrenoleucodistrofia *vs.* 340
 esquizofrenia *vs.* 412
 panencefalitis rubeólica progresiva *vs.* 410, 412
 rubeólica progresiva 410, 412
 panencefalitis esclerosante subaguda *vs.* 410, 412
 parafilias 200-203
 parálisis agitada *v.* enfermedad de Parkinson
 parálisis conversiva 178
 parálisis de los pares craneales, neurosífilis
 meningovascular *vs.* 406
 parálisis del sueño, narcolepsia 219
 parálisis ictal 308
 parálisis pseudobulbar 302-303
 parálisis supranuclear
 progresiva 331-332
 degeneración gangliónica corticobasal *vs.* 325
 enfermedad de cuerpos de Lewy difusos *vs.* 332
 enfermedad de Parkinson *vs.* 332
 manganismo *vs.* 395
 paranoia 128
 alcohólica 102-103, 248
 terapia, antipsicóticos de primera generación 475, 477
 trastorno de ideas delirantes *vs.* 130
 esquizofrenia *vs.* 121
 terapia, antipsicóticos de primera generación 477
 tipos 128-129
 v. también trastorno de ideas delirantes
 paraplejía conversiva 179
 parasitosis, trastorno de ideas delirantes 129
 paresia general (neurosífilis)
 características clínicas 404-405
 diagnóstico diferencial 406
 etiología 406
 presentación 404
 v. también neurosífilis
 parkinsonismo
 arteriosclerótico
 enfermedad de cuerpos de Lewy difusos *vs.* 324
 enfermedad de Parkinson *vs.* 322
 manganismo *vs.* 395
 conversivo 179
 febril, síndrome neuroléptico maligno *vs.* 266
 idiopático *v.* enfermedad de Parkinson
 inducido por fármacos 322
 síndrome del conejo *vs.* 272
 terapia, anticolinérgicos 488
 vascular, enfermedad de Parkinson *vs.* 322
 paroxetina 453

farmacocinética 454
 interacciones farmacológicas 454, 459, 460, 484, 488, 490, 507
 síndrome de piernas inquietas, exacerbación 224
 uso terapéutico 454
 apnea del sueño 222
 eyaculación precoz 197
 fobia social 166
 juego patológico 244
 sonambulismo 235
 trastorno de ansiedad generalizada 174
 trastorno de estrés postraumático 172
 trastorno obsesivo-compulsivo 170
 patrones sueño-vigilia
 irregulares 228
 patrón sin 24 horas 228
 pavores nocturnos 233-234
 PCP 68-70
 pedofilia 200, 201
 pegamento, inhalación de 71-72
 pelagra 400-401
 diagnóstico diferencial
 encefalopatía de Wernicke *vs.* 400
 encefalopatía plúmbica *vs.* 394
 enfermedad de Marchiafava-Bignami *vs.* 400
 tratamiento 401
 pemolina 508-509
 astenia relacionada con esclerosis múltiple 508
 narcolepsia 220, 508
 trastorno por déficit de atención/hiperactividad 508
 penicilina G, neurosífilis 406
 pensamiento
 abstracto, deficiencia/defectos 10
 demencia 284
 alteraciones de 9-10
 delirios schneiderianos 7, 8
 fuga de ideas *vs.* 9
 mutismo 10
 pérdida de asociaciones 9, 117
 pobreza del pensamiento 9, 118
 trastorno del pensamiento formal 9, 117
 trastorno depresivo mayor 135
 atropellado 148
 bloqueo de 9
 concreto 10
 inserción de 7, 116-117
 trastorno obsesivo-compulsivo 169
 pobreza de 9, 118
 pentazocina 79, 80
 percepción errónea del estado de sueño 230
 pérdida de apetito, trastorno depresivo mayor 135
 pérdida de asociaciones 9, 117
 fuga de ideas *vs.* 9
 pérdida de memoria a corto plazo *v.* defectos de memoria (pérdida)
 pergolida
 bupropión, interacciones con 461
 movimientos periódicos de las extremidades en el sueño 227
 síndrome de piernas inquietas 225
 periarteritis nodosa *v.* poliarteritis nodosa
 perseveración, síndrome del lóbulo frontal 299
 personalidad
 «explosiva» 240-241
 hipomaniaco 156
 primario («original») 188
 «personas de sueño corto» 230
 perversiones sexuales (parafilias) 200-203
 pesar a los pacientes, anorexia nerviosa 209
 peso, objetivos en el tratamiento de la anorexia nerviosa 209, 210

- peso, pérdida de
 anorexia nerviosa 206, 207
 causas 208
 tratamiento de obesidad 214
- pica 216
- retraso mental 13
- pildorero, enfermedad de Parkinson 320
- pimozida 480
 interacciones farmacológicas 480
 uso terapéutico
 esquizofrenia 480
 síndrome de Tourette 480
- pirexia 306
- pirógenos 306
- piromanía 242-243
- placas amiloides, enfermedad de Alzheimer 316
- placas seniles (neuríticas) 316
- pletismografía peneana 203
- pobreza, delirios de 6, 136
- pobreza del lenguaje 9, 118
- pobreza del pensamiento 9, 118
- poiquiloterapia 307
- poliarteritis nodosa 351
 diagnóstico diferencial
 arteritis craneal *vs.* 352
 encefalopatía urémica *vs.* 442
 esclerosis múltiple *vs.* 364
 granulomatosis de Wegener *vs.* 351, 357
 lupus eritematoso sistémico *vs.* 351, 366
 porfirias hepáticas *vs.* 446
 terapia 351
- polidactilia, síndrome de Bardet-Biedl 23, 24
- polidipsia
 litio, efecto colateral 465
 psicógena 434
- polineuropatía
 alcohólica 103-104
 autonómica, disfunción eréctil 194
 periférica autonómica, disfunción eréctil 194
 periférica motora, encefalopatía plúmbica *vs.* 394
- poliuria, efecto colateral de litio 465
- polvo de ángel 68-71
- porfiria
 aguda intermitente 445
 encefalopatía plúmbica *vs.* 394
 hepáticas 445-446
 coproporfiria hereditaria 445
 poliarteritis nodosa *vs.* 446
 porfiria aguda intermitente 445
 porfiria variegata 445
 porfobilinógeno desaminasa 446
 terapia, antipsicóticos de primera generación 475, 479
 variegata 445
- porfobilinógeno desaminasa, porfirias hepáticas 446
- porte 1
- posparálisis ictal 308
- postoperatorio, delirium 262, 282
- postura, en catatonía 292
- postura, flexión, enfermedad de Parkinson 320, 321
- potomanía de cerveza, hiponatremia 434
- pramipexol
 movimientos periódicos de las extremidades en el sueño 227
 síndrome de piernas inquietas 225
- pravastatina, xantomatosis cerebrotendinosa, terapia de 339
- prazosina
 risperidona, interacción con 484
 trastorno de estrés postraumático 172
- prednisolona
 arteritis craneal, terapia de 352
 poliarteritis nodosa, terapia de 351
- prednisona, manía secundaria debida a 296
- presenilina 316
- presión positiva continua de la vía aérea (CPAP), apnea del sueño 222
- primidona, ácido fólico, deficiencia de 403
- prión, enfermedad por *v.* enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ)
- privación del menor
 disfasia del desarrollo *vs.* 31
 retraso mental *vs.* 13-14
- procainamida
 interacción con pimozida 480
 lupus inducido por fármacos debido a 366
- prociclidina 488
 farmacocinética 488
 uso terapéutico 489
- programas de modificación de la conducta
 autismo 40
 obesidad, tratamiento de 215
- promiscuidad, trastorno de personalidad
 histriónica 256
- propoxifeno
 alprazolam, interacciones con 498
 síndrome de piernas inquietas 225
- propranolol 492-493
 interacciones farmacológicas 492
 uso terapéutico 492
 acatisia aguda inducida por antipsicóticos 492
 acatisia tardía 492
 alcohol, abstinencia de 492
 cambio de personalidad 289
 conducta violenta 279, 492
 discinesia tardía 270
 fobias sociales 492
 hipotiroidismo 492
 síndrome del lóbulo frontal 300
 trastorno de ansiedad generalizada 174
 trastorno explosivo intermitente 492
 trastornos de pánico 161
- prostatitis, eyaculación precoz 197
- protriptilina
 efectos colaterales 449
 farmacocinética 448
 ganancia de peso y 213
 indicaciones 448
 uso terapéutico 450
 apnea del sueño 222
 narcolepsia, terapia de 220
- prueba de latencia del sueño múltiple (MSLT) 220
- prueba de supresión con dexametasona 137
- pruebas urinarias de detección selectiva, cocaína, trastornos relacionados con 79
- psicodélicos/psicomiméticos *v.* alucinógeno, trastornos relacionados con
- psicofarmacología 448-517
v. también fármacos individualmente
- psicopatía *v.* trastorno de personalidad antisocial
- psicosis
 «alternativa» *v.* psicosis, de normalización forzada
 alucinógeno, trastornos relacionados con 67
 cannabis, intoxicación por 65
 de normalización forzada 290-291, 312-313
 psicosis crónica interictal *vs.* 313
 en enfermedad de Alzheimer 316
 encefalitis por herpes simple 419
 epiléptica 290
 esclerosis múltiple 362
 ictal 290, 312, 313
 inducida por alcohol
 con alucinaciones 101-102
 con ideas delirantes 102-103
 inducida por cocaína 77
 inducida por estimulantes 75
 trastorno de ideas delirantes *vs.* 130
- interictal 290, 291, 312
 interictal crónica 313-314, 314
 Korsakoff *v.* síndrome de Korsakoff
 leucodistrofia metacromática 341
 por supersensibilidad 268, 271-272, 290
 posparto 131-132
 antipsicóticos de primera generación 475
 tratamiento electroconvulsivante 518
- postictal 290, 304, 311-312
 psicosis crónica interictal *vs.* 313
- primaria 291
- puerperal 131-132
- secundaria 289-291
 diagnóstico diferencial 291
 etiología 290
 síndrome velocardiofacial 24
 supersensibilidad 268, 271-272, 290
 tardía (psicosis por supersensibilidad) 268, 271-272, 290
 tóxica aguda *v.* delirium
 trastorno psicótico breve 125-126
v. también psicosis específicas
- psicoterapia
 anorexia nerviosa 210
 bulimia nerviosa 212
 enuresis 239
 esquizofrenia 122
 fobia específica (simple) 164
 ineficaz, en trastorno de personalidad antisocial 252
 libido disminuida 191
 parafilias 202
 trastorno de personalidad límite 254
 trastorno de personalidad múltiple 188
 trastorno depresivo mayor 138
v. también terapia conductista, cognitiva
- pulsioximetría, tratamiento electroconvulsivante 519
- punto de ajuste hipotalámico, reajustado 306
- purga intestinal *v.* purgación (de los intestinos)
- purgación (de los intestinos)
 anorexia nerviosa 207
 bulimia nerviosa 210
- ## Q
- quetiapina 122, 475, 487
 episodio maniaco/maníaco mixto 152, 487
 interacciones farmacológicas 487
 uso terapéutico 487
- quinidina, interacciones farmacológicas
 amantadina 491
 aripirazol 488
 atomoxetina 507
 inhibidores de colinesterasa 490
 pimozida 480
- ## R
- rabdomiólisis 265
- rasgos autistas, síndrome de X frágil 17
- reacción catastrófica, demencia 284, 286
- reacción con queso, IMAO 462
- reacciones alérgicas, antipsicóticos de primera generación 477
- rebote (hiperestimulación) colinérgico 263-264, 294
- reclusión, tratamiento de violencia 279
- recompensas, tratamiento de anorexia nerviosa 209
- recurrencias de experiencias 189
 alucinógeno, trastornos relacionados con 66, 67
 trastorno de estrés postraumático 171
- relación, paciente/examinador 4
- reserpina
 interacción con IMAO 463
 manía secundaria debida a 297

- resistencia voluntaria a la movilidad pasiva 299
- resonancia magnética (RM)
- encefalopatía por radiación 378
 - esclerosis múltiple 362-363
 - hematoma subdural 376
 - hidrocefalia 383
 - lupus eritematoso sistémico 366
- restricciones, tratamiento de violencia 279
- retraso mental 12-14
- asociación con violencia 279
 - autismo con 39
 - diagnóstico diferencial
 - autismo *vs.* 40
 - disfasia del desarrollo *vs.* 31
 - parafilias *vs.* 202
 - trastorno afectivo reactivo *vs.* 56
 - trastorno de déficit de atención/hiperactividad *vs.* 44
 - trastorno de personalidad antisocial *vs.* 252
- esquizofrenia y 122
- grados 13
- mojar la cama 238
- rumia 217
- síndrome de Down (trisomía 21) 18
- síntomatología 2-3, 3
- terapia
- antipsicóticos de primera generación 475
 - risperidona 483
 - tricotilomanía 245
- retraso psicomotor
- trastorno bipolar 150
 - trastorno depresivo mayor 135
- retrograda, episódica 286
- rifampicina, interacciones farmacológicas
- alprazolam 498
 - bupiriona 495
 - disulfiram 514
 - propranolol 492
 - zaleplón 501
 - zolpidem 500
- rigidez
- en tubería de plomo 299
 - enfermedad de Parkinson 321
 - síndrome neuroléptico maligno 265
- risa patológica 302
- risperidona 122, 123, 475, 483-485
- interacciones farmacológicas 484
 - síndrome del conejo debido a 272
 - uso terapéutico
 - agitación 515, 516
 - autismo 40, 483
 - conducta violenta 279
 - delirium 283
 - demenia 286, 483
 - encefalopatía postanóxica 370
 - enfermedad de Huntington 483
 - enfermedad de Parkinson 323
 - episodio maniaco/maníaco mixto 152
 - esquizofrenia 483, 484
 - psicosis postictal 312
 - psicosis secundaria 291
 - retraso mental 483
 - síndrome de Tourette 483
 - tartamudeo del desarrollo 483
 - trastorno bipolar 152, 483
 - trastorno de conducta 483
 - trastorno de ideas delirantes 483
 - trastorno de personalidad paranoide 248
 - trastorno obsesivo-compulsivo 170
 - trastornos de personalidad 483
 - trastornos esquizoafectivos 483, 484
- ritmo diurno 227, 228
- ritonavir, interacciones farmacológicas
- benzodiazepinas 497
 - olanzapina 485
 - sildenafil 509
 - trazodona 460
- rivastigmina 489
- enfermedad de Alzheimer, terapia de 317
 - enfermedad de cuerpos de Lewy difusos 286
 - uso terapéutico 490
- rizatriptán, interacción con IMAO 464
- ronquido, apnea del sueño 221
- rubby-dubby* 111
- rubéola
- encefalomielitis postinfecciosa/posvacunal 415-416
 - v. también* panencefalitis, rubeólica progresiva
- rumia 217-218
- bulimia nerviosa 211
- S**
- sabios 39
- sacudidas hípnicas, movimientos periódicos de las extremidades en el sueño *vs.* 227
- sadismo sexual 200, 201, 202
- salivación, excesiva, clozapina, como causa de 481
- saquinavir, interacción con sildenafil 509
- sarampión
- encefalitis, encefalitis por arbovirus *vs.* 415
 - encefalitis aguda 411
 - encefalitis por cuerpos de inclusión 410-411
 - encefalomielitis postinfecciosa/posvacunal 415-416
- sarcoidosis 368-369
- esclerosis múltiple *vs.* 364, 369
 - granulomatosis de Wegener *vs.* 357
 - infecciones fúngicas (micóticas) *vs.* 428
 - lupus eritematoso sistémico *vs.* 366
 - neurosifilis meningovascular *vs.* 369, 406
 - síndrome de Briquet *vs.* 177
 - tuberculosis *vs.* 369, 406
- saturnismo *v.* encefalopatía plúmbica
- Schilling, prueba de, vitamina B₁₂, deficiencia de 402
- sedación, clozapina, efecto colateral 481
- sedación inducida por opioides, terapia con naloxona 512
- sedantes, adicción a 83-85
- sedantes-hipnóticos 83
- selegilina 462
- enfermedad de Alzheimer, terapia de 317
 - enfermedad de Parkinson 322
 - narcolepsia, terapia de 220
 - uso terapéutico 463, 464
- sensorio, enturbamiento de 281
- «sentimiento precoz» 10
- serotonina, trastorno disfórico premenstrual 144
- sertralina 453
- farmacocinética 454
 - interacciones farmacológicas 500, 507
 - uso terapéutico 454
 - eyaculación precoz 197
 - fobia social 166
 - trastorno de estrés postraumático 172
 - trastorno disfórico premenstrual 145
 - trastorno obsesivo-compulsivo 170
- seudocrisis 310
- seudodemenia 285
- trastorno depresivo mayor 136
- seudoefedrina, interacción con IMAO 463
- seudohermafroditismo 204
- seudología fantástica 274
- sibutramina, tratamiento de obesidad 215
- SIDA
- infecciones fúngicas (micóticas) 428
 - insuficiencia adrenocortical 393
 - linfoma primario del sistema nervioso 380
 - neurosifilis 404
- signo de Hoover 178, 179
- signo omega, de depresión 135
- sildenafil 509-510
- interacciones farmacológicas 509
 - uso terapéutico
 - disfunción eréctil 195, 509
 - eyaculación precoz 197, 509
 - trastorno del despertar sexual femenino 192, 509
- similitud, insistencia en, en autismo 39
- simpaticomiméticos, psicosis secundaria debida a 290
- simulación 273-274
- fuga disociada *vs.* 187
 - hipocondria *vs.* 182
 - síndrome de Briquet *vs.* 177
 - trastorno conversivo *vs.* 180
 - trastorno de personalidad múltiple *vs.* 188
- síncope conversivo 179
- síndrome carcinoide, ataques de pánico *vs.* 160
- síndrome cerebral orgánico agudo *v.* delirium
- síndrome cerebral orgánico crónico *v.* demencia
- síndrome conmocional 374-375
- daño axonal difuso (AEC) 375
 - diagnóstico diferencial 374, 375
- síndrome de abstinencia, alprazolam 498
- síndrome de acetaldehído 514
- síndrome de ACTH ectópica, síndrome de Cushing 391
- síndrome de ansiedad de separación, pimozida, efecto colateral 480
- síndrome de Asperger 38, 39
- trastorno de personalidad esquizoide *vs.* 248
 - trastorno de personalidad esquizotípica *vs.* 249
- síndrome de Bardet-Biedl 23-24
- síndrome de Briquet 176-178
- diagnóstico diferencial 177, 274
 - esclerosis múltiple *vs.* 364
 - hipocondria *vs.* 177, 182
 - trastorno conversivo *vs.* 180
 - trastorno de ideas delirantes *vs.* 130
 - trastorno de personalidad histriónica *vs.* 256
- dispareunia en 198
- riesgo en trastorno de personalidad histriónica 256
- síntomas 177
- síndrome de Clerambault 129
- síndrome de Cockayne, trastorno afectivo reactivo *vs.* 56
- síndrome de Cushing 390-392
- ACTH y hormona liberadora de corticotropina 390
 - adenomas adrenales 391
 - carcinomas adrenales 391
 - diagnóstico diferencial
 - encefalopatía hipertensiva *vs.* 391
 - hiperglucemia *vs.* 391
 - hábito cushingoide 390-391
 - hipopotasemia 436
 - obesidad 214
 - pruebas de dosis elevadas de dexametasona 391
 - síndrome de ACTH ectópica 391
- síndrome de DaCosta *v.* trastorno de pánico
- síndrome de dependencia ambiental (conducta de utilización) 301
- síndrome de descontrol episódico 240-241
- síndrome de desequilibrio por diálisis 442
- síndrome de dolor crónico, terapia, antipsicóticos de primera generación 479
- síndrome de Down (trisomía 21) 18-20
- demenia *vs.* 285
 - enfermedad de Alzheimer con 19, 316
- síndrome de Ekbohm *v.* síndrome de piernas inquietas

- síndrome de Fahr 444-445
 enfermedad de cuerpos de Lewy difusos *vs.* 324
 enfermedad de Parkinson *vs.* 322
 hipoparatiroidismo 444-445
- síndrome de Ganser 273
- síndrome de Geschwind (síndrome de personalidad interictal) 288, 314
- síndrome de Gilles de la Tourette *v.* síndrome de Tourette
- síndrome de Gitelman, hipopotasemia 436
- síndrome de Guillain-Barré 413, 447
- síndrome de Heller 38
- síndrome de Kleine-Levin 59-60
 bulimia nerviosa *vs.* 212
 ingestión de objetos no comestibles 216
 narcolepsia *vs.* 220
- síndrome de Klinefelter 17-18
- síndrome de Klüver-Bucy 303-304
 encefalitis por herpes simple 419
 etiología 304
 ingestión de objetos no comestibles 216, 303
 relación con enfermedad de Pick 318
- síndrome de Korsakoff 98-99
 amnesia en 287
 amnesia disociada *vs.* 186
 demencia *vs.* 285
 encefalitis por herpes simple 419
- síndrome de la mano ajena 301, 304-305, 325
- síndrome de Landau-Kleffner 31
- síndrome de Laurence-Moon-Biedl 23-24
- síndrome de Leriche 194
- síndrome de Lesch-Nyhan 27-28
- síndrome de Meige, discinesia tardía *vs.* 269
- síndrome de Münchhausen 274
 por poderes 274
- síndrome de obesidad con hipoventilación *v.* síndrome de Pickwick
- síndrome de personalidad de epilepsia del lóbulo temporal (síndrome de personalidad interictal) 288, 314
- síndrome de personalidad interictal 288, 314
- síndrome de personalidad orgánica *v.* cambio de personalidad
- síndrome de Pickwick 223-224
 diagnóstico diferencial 223
 apnea del sueño *vs.* 222
 narcolepsia *vs.* 220
 insuficiencia respiratoria 447
- síndrome de piernas dolorosas y dedos inquietos 226
- síndrome de piernas inquietas 224-225
 diagnóstico diferencial 224
 apnea del sueño *vs.* 222
 narcolepsia *vs.* 220
 síndrome de piernas dolorosas y dedos inquietos *vs.* 226
 movimientos periódicos de las extremidades en el sueño con 227
 terapia 493, 496, 499
- síndrome de Prader-Willi 25-26, 213
- síndrome de privación materna (trastorno afectivo reactivo) 56
- síndrome de referencia olfativa, trastorno de ideas delirantes 129
- síndrome de Rett (trastorno de Rett) 41-43
 etapas 41-42
- síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)
 hiponatremia 434
 ISRS y 454
 tuberculosis 406
- síndrome de serotonina 264-265, 464
 ciproheptadina, terapia con 503, 504
- síndrome de Steele-Richardson-Olszewski *v.* parálisis supranuclear, progresiva
- síndrome de Sturge-Weber 20-21
- síndrome de Tourette 48-51
 diagnóstico diferencial
 autismo *vs.* 40, 49
 tourettismo tardío *vs.* 268, 270
 trastorno explosivo intermitente *vs.* 240
- sonambulismo, asociación con 234
- tics 48, 49
- trastorno de déficit de atención/hiperactividad con 48
- trastorno de terror durante el sueño, asociación con 233
- trastorno obsesivo-compulsivo en 168
- tratamiento 49-50
 antipsicóticos de primera generación 475, 479
 clonazepam 499
 clonidina 493
 guanfacina 494
 pimozida 480
 risperidona 483
 ziprasidona 486
- síndrome de Wernicke-Korsakoff 432
- síndrome de X frágil 15-17, 17, 250
 autismo secundario 40
- síndrome del conejo 272
- síndrome del huésped fantasma 284, 316
- síndrome del lóbulo frontal 288, 299-300
- síndrome del sombrerero *v.* intoxicación, por mercurio
- síndrome demencia de depresión 136, 138, 285
- síndrome diencefálico, trastorno afectivo reactivo *vs.* 56
- síndrome maligno hipodopaminérgico 266
- síndrome neuroléptico maligno 265-267
 catatonía letal *vs.* 293
 clozapina, como causa de 481
 síndrome de serotonina *vs.* 264
- síndrome no cetósico hiperosmolar hiperglucémico 430
- síndrome PANDAS (Trastornos Neuropsiquiátricos Autoinmunitarios Pediátricos Asociados con infecciones Estreptocócicas) 49, 50
- síndrome paraneoplásico, esclerosis lateral amiotrófica *vs.* 338
- síndrome premenstrual, terapia con alprazolam 498
- síndrome sin sentido 273
- síndrome velocardiocéfalo 24-25
- síndromes de desconexión del cuerpo caloso 305
- síndromes lacunares 348
- síntomas autonómicos, crisis parciales simples 308
- síntomas catatónicos 3-4, 117
- síntomas conversivos 179
 simulación *vs.* 273
- síntomas de abstinencia, opioides, trastornos relacionados con 80
- síntomas maníacos, fenilcilidina 69
- síntomas psicóticos, trastorno de personalidad límite 253
- síntomas psíquicos, crisis parciales simples 308
- sinomatología, general 1-11
 alteraciones de la actividad 1-3
 alteraciones del estado de ánimo/afecto 4-6
 alteraciones del pensamiento 9-10
 alucinaciones 8-9
 apariencias 1
 compulsiones 11
 fobias 11
 idea(s) delirante(s) (delirios) 6-8
 movimientos anormales 3-4
 obsesiones 11
- relación con el examinador 4
- signo/síntomas 2
- sinvastatina, xantomatosis cerebrotendinosa, terapia de 339
- sobredosis
 alucinógenos 67
 antidepresivos tricíclicos 449-450
 antidepresivos y 139, 449-450, 454
 benzodiazepinas 511
 fármacos antipsicóticos 477
 inhibidores de monoaminoxidasa 464
 ISRS 454
 litio 466
 opioides, trastornos relacionados con 80
- sociopatía *v.* trastorno de personalidad antisocial
- somnolencia diurna 228
 apnea del sueño 221
 narcolepsia *vs.* 220
- sonambulismo 234-235
 diagnóstico diferencial 235
 terapia con benzodiazepinas 496
- trastorno de la conducta en el sueño REM *vs.* 236
- sordera
 autismo *vs.* 40
 conversiva 179
 disfasia del desarrollo *vs.* 31
- speedball* 77
- subtipo erotomaniaco, trastorno de ideas delirantes 129
- subtipo grandioso de paranoia 128, 129
- succinilcolina 518
- sudoración 306
 fracaso 307
- sueño
 anomalías de
 trastorno bipolar 150
 trastorno depresivo mayor 137
 falta de descanso, apnea central del sueño 221
 movimientos periódicos de las extremidades 226-227
- suicidio
 factores de riesgo 276-277
 intento de 277
 riesgos en anorexia nerviosa 207
 trastorno bipolar 151
 trastornos de pánico 159
 valoración del riesgo 277
- sulfametoxazol, interacción con amantadina 491
- sulfanilureas, interacción con IMAO 464
- sumatriptán, interacción con IMAO 464
- sustancias, abuso de
 depresión secundaria debida a 294
 manía secundaria debida a 296
 trastorno explosivo intermitente *vs.* 241
 trastornos de pánico 159
v. también drogas, abuso de; trastornos por uso de sustancias
- sustancias, dependencia de
 trastorno de ansiedad generalizada *vs.* 174
v. también alcoholismo
- T**
- tabaco, adicción a 72
v. también tabaquismo
- tabaquismo 72
 interacciones farmacológicas
 clomipramina 452
 clozapina 482
 olanzapina 485
 interrupción 73-74
v. también nicotina, trastornos relacionados con
- tabes dorsal
 características clínicas 404, 405

- etiología 406
- v. también* neurosífilis
- tacrina 489
- enfermedad de Alzheimer, terapia de 317
- tadalfilo, disfunción eréctil, terapia de 195
- talio, intoxicación por 396-397
- tamsulosina 200
- taquicardia
 - auricular paroxística, ansiedad secundaria 298
 - supraventricular paroxística (TSV), ataques de pánico *vs.* 160
- tartamudeo del desarrollo 37-38
- terapia, risperidona 483
- tasa de alcoholemia (TA) 89
- TEC *v.* tratamiento electroconvulsivante (TEC)
- telogen, pérdida de cabello, efecto colateral de litio 465
- temazepam
 - farmacocinética 496
 - interacciones farmacológicas 497
 - uso terapéutico 497
- temblor 3
 - asterixis 329
 - convectivo 179
 - esencial, terapia con alprazolam 498
- temperamento cicloide 155
- temperamento hipértimo 156
- temperatura
 - control 306
 - corporal *v.* temperatura
 - delirium febril 306-307
 - elevada 306
 - casos mixtos 306
- tendón de Aquiles, engrosamiento de 338, 339
- teofilina
 - interacciones farmacológicas 466, 498, 514
 - tratamiento electroconvulsivante 518
- terapia cognitiva, trastorno depresivo mayor 138
- terapia con luz, trastorno del ritmo circadiano del sueño 228-229
- terapia con oxígeno hiperbárico, en intoxicación por monóxido de carbono 371-372
- terapia conductista
 - ambulatorio, anorexia nerviosa 209-210
 - anorexia nerviosa 208, 209
 - cognitiva
 - agorafobia 163
 - bulimia nerviosa 212
 - depresión posparto 147
 - esquizofrenia 123-124
 - trastorno de ansiedad generalizada 174
 - trastorno de estrés postraumático 172
 - trastorno depresivo mayor 138
 - trastorno obsesivo-compulsivo y 170
 - trastornos de pánico 161
 - tricotilomanía 246
 - dialéctica, trastorno de personalidad límite 254
 - enuresis 238
 - mutismo selectivo 55
 - parafilias 202-203
 - trastorno de pesadillas 232
- terapia de grupo, tratamiento de obesidad 215
- terapia familiar
 - anorexia nerviosa 210
 - cocaína, abuso de 79
 - enuresis 239
 - esquizofrenia 123-124
- terapia interpersonal
 - bulimia nerviosa 212
 - depresión posparto 147
- terapia sexual
 - disfunción eréctil 194
 - eyaculación precoz 197
 - libido disminuida 192
 - trastorno orgásmico masculino 197
- terrores nocturnos 233-234
- trastorno de pesadillas *vs.* 232
- test de la serie del siete 10, 284
- testosterona
 - deficiencia de, disfunción eréctil 194
 - esteroides anabolizantes, abuso de 112-113
 - síndrome de Klinefelter 17, 18
 - sustitución con
 - disfunción eréctil 194
 - terapia de libido disminuida 191
- tetrabenazina, discinesia tardía, terapia de 270
- tetrahidrocanabinol (THC) 64
- tiamina, deficiencia de
 - demencia por diálisis *vs.* 399
 - encefalopatía de Wernicke 97-98
- tibolona, terapia de libido disminuida 192
- tics/trastornos con tic 3, 51, 268
 - discinesia tardía *vs.* 270
 - síndrome de Tourette 48, 49
 - v. también* síndrome de Tourette
- tifoidea, encefalomiелitis postinfecciosa/posvacunal 415-416
- tioridazina
 - efectos colaterales 477
 - farmacocinética 476
 - interacciones farmacológicas 487, 492
- tioxantenos 475
- uso terapéutico 479
- tiroiditis 386
 - de Hashimoto
 - encefalopatía de Hashimoto *vs.* 387
 - hipertiroidismo 386
 - insuficiencia adrenocortical 393
 - vitamina B₁₂, deficiencia de 402
- tirotoxicosis facticia 387
- tiroxina, hipotiroidismo 389
- Todd, parálisis de 308
- tolerancia
 - alcohol 86
 - opioides, trastornos relacionados con 80
 - uso de sustancia 61
- tomografía computarizada (TC)
 - hematoma subdural 376
 - hidrocefalia 383
- tomografía computarizada de emisión de un único fotón (SPECT) 359, 379, 429
- tomografía de emisión de positrones (PET),
 - encefalopatía por radiación 379
- topiramato 474-475
 - alcoholismo 88
 - bulimia nerviosa 212, 474
 - crisis 474
 - epilepsia 474, 475
 - tratamiento de obesidad 215
- tormenta tiroidea, hipertiroidismo 386
- torpeza del desarrollo 36-37
- tos ferina, tras encefalomiелitis 415-416
- tourettismo tardío 268, 270
- toxicosis por T3, hipertiroidismo 386
- toxina botulínica, discinesia tardía terapia de 270
- toxoplasmosis 429
 - diagnóstico diferencial 426, 428, 429
 - SIDA 429
- trabajo por turnos, trastorno del ritmo circadiano del sueño 228
- tranilcipromina 462
 - aplicaciones 463
 - efectos colaterales 463
 - trastorno de personalidad límite 254
 - uso terapéutico 464
- transexualismo 202, 203-205
 - primario 203, 204
 - secundario 203, 204
 - trastorno corporal dismórfico *vs.* 184
- translocaciones cromosómicas, síndrome de Down,
 - etiología de 19
- trasplante de médula ósea, adrenoleucodistrofia 340
- trastorno afectivo reactivo 56
- autismo *vs.* 40
- trastorno afectivo unipolar *v.* trastorno depresivo mayor
- trastorno amnésico persistente inducido por alcohol *v.* síndrome de Korsakoff
- trastorno autista *v.* autismo
- trastorno bipolar 147-155
 - características clínicas 148-151
 - v. también* depresión; manía
 - cicladores rápidos 151
 - complicaciones 151
 - curso 151
 - diagnóstico diferencial 152
 - ciclotimia (trastorno ciclotímico) *vs.* 152, 156
 - depresión secundaria *vs.* 294
 - encefalitis por herpes simple *vs.* 419
 - esquizofrenia *vs.* 121, 152
 - hipertiroidismo *vs.* 387
 - manía secundaria *vs.* 297
 - mononucleosis infecciosa *vs.* 413
 - neurosífilis *vs.* 405
 - trastorno bipolar I 150
 - trastorno bipolar II 150
 - trastorno de ideas delirantes *vs.* 130
 - trastorno depresivo mayor *vs.* 137-138
 - trastorno esquizoafectivo *vs.* 152
 - etiología 151-152
 - inicio 148
 - riesgo de suicidio, reducción de 277
 - riesgo de violencia 278
 - trastorno esquizofreniforme 125
 - tratamiento 152-154
 - antidepresivos 154
 - clozapina 481
 - en embarazo 154
 - episodios depresivos 154
 - episodios maníacos/maníacos mixtos 152-154
 - estabilizadores del estado de ánimo 153-154, 464
 - lamotrigina 472
 - litio 153, 464
 - risperidona 483
 - tratamiento electroconvulsivante 153, 518, 521
 - v. también* idea(s) delirante(s) (delirios); depresión; manía
- trastorno bipolar I 150
- trastorno bipolar II 150
- trastorno conversivo 178-181
 - diagnóstico diferencial 180, 274
 - esclerosis múltiple *vs.* 364
 - hipocondria *vs.* 182
 - síndrome conmocional *vs.* 375
 - síndrome de Briquet *vs.* 177
 - síntomas 179
- trastorno corporal dismórfico 183-184
 - diagnóstico diferencial 184
 - hipocondria *vs.* 182, 184
- trastorno de ansiedad de separación 5, 11, 52-53
- trastorno de ansiedad generalizada 173-175
 - diagnóstico diferencial
 - hipertiroidismo *vs.* 387
 - intoxicación por cafeína *vs.* 63
 - trastorno depresivo mayor *vs.* 138
 - terapia
 - alprazolam 498
 - benzodiazepinas 496
 - buspirona 495
 - clonazepam 499, 500
- trastorno de caminar durante el sueño *v.* sonambulismo

- trastorno de conducta 46-47
 hurto 242
 terapia
 antipsicóticos de primera generación 475
 risperidona 483
 trastorno de personalidad antisocial *vs.* 252
 trastorno de coordinación, del desarrollo 36-37
 trastorno de déficit de atención/hiperactividad (TDAH) 43-46
 características clínicas y curso 2, 43-44
 descenso de medicación/droga 45
 diagnóstico diferencial 44
 trastorno de conducta *vs.* 47
 trastorno de personalidad antisocial *vs.* 46, 251
 en adultos/adolescentes 44
 etiología 44
 síndrome de Tourette y 48
 terapia 44
 anfetamina 504, 505
 atomoxetina 506
 clonidina 493
 guanfacina 494
 metilfenidato 505, 506
 pemolina 508
 trastorno de personalidad antisocial y 46, 251
 trastorno de desarrollo de la articulación 32
 trastorno de deseo sexual hipactivo 191-192
 trastorno de despersonalización 189-190
 diagnóstico diferencial 189
 trastorno de estrés postraumático (TEP) 171-173
 ataques de ansiedad precipitados 5
 despersonalización 189
 síndrome conmocional *vs.* 375
 terapia, ciproheptadina 504
 trastorno de ideas delirantes 128-131
 características clínicas 126-127
 diagnóstico diferencial 130
 esquizofrenia *vs.* 121
 trastorno de personalidad paranoide *vs.* 247
 inicio 126
 riesgo de violencia 278
 subtipo celoso 129, 278
 subtipo erotomaniaco 129, 278
 subtipo litigante 129
 subtipo persecutorio 128-129
 subtipo somático 129
 trastorno corporal dismórfico *vs.* 184
 tratamiento 130
 antipsicóticos de primera generación 475
 risperidona 483
 trastorno de identidad disociada *v.* trastorno de personalidad múltiple
 trastorno de la conducta en el sueño REM 236
 enfermedad de cuerpos de Lewy difusos con 324
 trastorno de la expresión escrita (disgrafía del desarrollo) 34
 trastorno de lectura (dislexia del desarrollo) 33-34
 trastorno de pánico 158-162
 ataques de ansiedad precipitados 5
 características clínicas 158-159
 complicaciones y curso 159
 con agorafobia 162-163
 despersonalización 189
 diagnóstico diferencial 160-161
 etiología 159-160
 inicio 158
 tratamiento 161
 alprazolam 498
 benzodiazepinas 496
 clonazepam 499, 500
 trastorno de personalidad 247-261
 anancástica *v.* trastorno de personalidad obsesivocompulsiva
 antisocial *v.* trastorno de personalidad antisocial
 cambio de personalidad *vs.* 288
 compulsiva *v.* trastorno de personalidad obsesivocompulsiva
 de evitación 249-249, 258-259
 dependiente 258
 esquizoide 248-249
 trastorno de personalidad de evitación *vs.* 258
 trastorno de personalidad esquizotípica *vs.* 250
 esquizotípica 249-250
 diagnóstico diferencial 248
 esquizofrenia *vs.* 122
 terapia con antipsicóticos de primera generación 475
 trastorno de personalidad esquizoide *vs.* 248
 histérica *v.* trastorno de personalidad histriónica
 histriónica 255-256
 apariencia del paciente 1
 depresión atípica *vs.* 143-144
 hipocondría *vs.* 182
 impulsividad 2
 trastorno de personalidad límite *vs.* 254
 trastorno de personalidad narcisista *vs.* 257
 límite *v.* trastorno de personalidad límite
 múltiple *v.* trastorno de personalidad múltiple
 narcisista 257-258
 trastorno corporal dismórfico *vs.* 184
 trastorno de personalidad antisocial *vs.* 252
 trastorno de personalidad histriónica *vs.* 256
 trastorno de personalidad límite *vs.* 254
 trastorno de personalidad obsesivocompulsiva *vs.* 260
 negativista 260-261
 obsesivocompulsiva 259-260
 trastorno de personalidad narcisista *vs.* 257-258
 trastorno obsesivo-compulsivo y 169
 paranoide 247-248
 asociación con violencia 278
 esquizofrenia *vs.* 121
 trastorno de ideas delirantes *vs.* 130
 trastorno de personalidad esquizoide *vs.* 248
 trastorno de personalidad pasiva-agresiva *vs.* 261
 pasiva-agresiva 260-261
 secundario *v.* cambio de personalidad
 terapia
 risperidona 483
 tratamiento rápido 516
 trastorno obsesivo-compulsivo 168
 trastorno de personalidad antisocial 177, 250-252
 asociación con violencia 278
 características clínicas 250-251
 diagnóstico diferencial 252
 cleptomanía *vs.* 242
 juego patológico *vs.* 244
 trastorno de personalidad histriónica *vs.* 256
 trastorno de personalidad narcisista *vs.* 257
 trastorno explosivo intermitente *vs.* 240
 hurto 242
 riesgo en trastorno de personalidad histriónica 256
 trastorno de conducta y 46
 trastorno de déficit de atención/hiperactividad y 46
 trastorno de personalidad límite 253-255
 asociación con violencia 278
 atacón 212
 características clínicas 2, 253
 diagnóstico diferencial 254
 depresión atípica *vs.* 143
 esquizofrenia *vs.* 122
 trastorno de personalidad antisocial *vs.* 252
 trastorno de personalidad esquizotípica *vs.* 250
 trastorno de personalidad histriónica *vs.* 256
 trastorno de personalidad múltiple 187-188
 despersonalización 189
 diagnóstico diferencial 188
 amnesia disociada *vs.* 185
 fuga disociada *vs.* 187
 trastorno de pesadillas 232-233
 ciproheptadina, terapia 503
 terrores nocturnos *vs.* 232, 233
 trastorno de rumia 217
 trastorno de somatización *v.* síndrome de Briquet
 trastorno de terror durante el sueño 233-234
 trastorno de tic motor, crónico 51
 v. también síndrome de Tourette
 trastorno de tic transitorio 51
 trastorno de tic vocal, crónico 51
 v. también síndrome de Tourette
 trastorno del despertar sexual femenino 192
 terapia, sildenafil 509
 trastorno del lenguaje expresivo *v.* disfasia del desarrollo
 trastorno del lenguaje mixto receptivo-expresivo *v.* disfasia del desarrollo
 trastorno del lenguaje receptivo *v.* disfasia del desarrollo
 trastorno del pensamiento formal 9, 117
 trastorno del ritmo circadiano del sueño 227-229
 tipos/patrones 228
 trastorno del sueño relacionado con la respiración *v.* apnea del sueño
 trastorno depresivo mayor 134-141
 características atípicas 143-144
 características clínicas 134-136
 complicaciones 136
 curso 136
 diagnóstico diferencial 137-138
 depresión posparto *vs.* 138, 147
 distimia *vs.* 142-143
 esquizofrenia *vs.* 121
 trastorno de ideas delirantes *vs.* 130
 etiología 137
 indicaciones de hospitalización 140-141
 inicio 134
 recurrencia, tabaquismo y 74
 trastorno obsesivo-compulsivo 168
 tratamiento 138-141
 antidepresivos 138-139
 continuación 140
 indicaciones de hospitalización 140-141
 interrupción 140
 preventiva 140
 TEC 139-140
 trastorno disfórico premenstrual 144-145
 trastorno depresivo mayor *vs.* 138
 trastorno eréctil masculino 193-195
 trastorno esquizoafectivo 126-127
 esquizofrenia *vs.* 121
 riesgo de violencia 278
 terapia
 antipsicóticos de primera generación 475, 477
 clozapina 481
 litio 464
 risperidona 483, 484
 tratamiento electroconvulsivo 518
 tratamiento rápido 515
 ziprasidona 486
 trastorno bipolar *vs.* 152
 trastorno depresivo mayor *vs.* 138

- trastorno esquizofreniforme 124-125
esquizofrenia *vs.* 122
- trastorno explosivo intermitente 240-241
crisis parciales complejas *vs.* 310
terapia, propranolol 492
violencia 240, 241, 279
- trastorno fonológico 32
- trastorno matemático (discalculia del desarrollo) 35
- trastorno obsesivo-compulsivo 167-170
asociación con trastorno corporal dismórfico 184
características clínicas 167-168
diagnóstico diferencial 169-170
autismo *vs.* 40
trastorno de personalidad obsesivo-compulsiva *vs.* 260
trastorno depresivo mayor *vs.* 138
tricotilomanía *vs.* 245
- etiología 169
inicio 167
parafilias 202
tratamiento 170
- trastorno orgásmico
femenino 195-196, 197
masculino 196-197
- trastorno paranoide, inducido/compartido (locura de dos) 132-133
- trastorno perceptivo persistente por alucinógeno 67
- trastorno por atracón 211, 214
v. también bulimia nerviosa
- trastorno por estrés agudo 172
- trastorno psicótico breve 125-126
esquizofrenia *vs.* 122
- trastorno psicótico compartido (locura de dos) *v.* locura de dos
- trastorno psicótico inducido por alcohol con alucinaciones 101-102, 473, 477
- trastorno psicótico inducido por alcohol con ideas delirantes *v.* paranoia, alcohólica
- trastorno psicótico inducido por cannabis 65
- trastornos coreiformes, inducidos por fármacos 269
- trastornos de ansiedad 158-175
agorafobia 162-163
debida a cuadro médico general 298-299
fobia social 165-167
trastorno de ansiedad generalizada 173-175
trastorno de estrés postraumático (TEP) 171-173
trastorno de pánico 158-162
trastorno obsesivo-compulsivo 167-170
trastornos de ansiedad por separación 52-53
v. también trastornos de ansiedad individualmente
- trastornos de identidad de género 191-205
v. también transexualismo
- trastornos de la alimentación 206-218
pica 216
v. también anorexia nerviosa; bulimia nerviosa; obesidad; rumia
- trastornos de la expresión escrita (disgrafía del desarrollo) 34
- trastornos del control de impulsos 240-246
- trastornos del estado de ánimo 134-157
ciclotimia *v.* ciclotimia (trastorno ciclotímico)
debida a cuadro médico general
características depresivas 293-295
características maníacas 296-297
v. también depresión, secundaria
- diagnóstico diferencial
paresia general *vs.* 406
trastorno esquizoafectivo *vs.* 127
- hipertermia 156-157
inducida por alucinógeno 67
primaria 294-295
terapia, litio 465
- trastorno bipolar *v.* trastorno bipolar
- trastorno depresivo mayor 134-141
- tratamiento antipsicótico, psicosis tardía debida a 271-272
- trastornos del sueño 219-239
de la conducta
ataxia espinocerebelosa *vs.* 333
demencia 333
enfermedad de Parkinson *vs.* 333
relacionados con la respiración *v.* apnea del sueño
ritmo circadiano 227-229
sueño REM 236
- trastornos disociados 185-190
trastorno de despersonalización 189-190
trastorno de personalidad múltiple *v.* trastorno de personalidad múltiple
v. también otros trastornos individualmente
- trastornos endocrinológicos 386-393
delirium, etiología de 282
demencia, etiología de 285
manía secundaria debida a 296
v. también enfermedades/trastornos individualmente
- trastornos heredodegenerativos
cambio de personalidad debido a 289
demencia, etiología de 285
v. también trastornos individualmente
- trastornos inducidos por fármacos
acatisia 224
anorgasmia femenina 195-196
delirium 282
delirium anticolinérgico 262-263
depresión secundaria debida a 294
discinesia tardía *v.* discinesia tardía
disfunción eréctil 194
disonía 269
ganancia de peso 213
hipersomnolencia 231
hiponatremia 434
hipopotasemia 436
insomnio 230
manía secundaria 296
parkinsonismo 322
pesadillas 232
psicosis secundaria 290
psicosis tardía (psicosis por supersensibilidad) 271-272
rebote colinérgico 263-264
síndrome de serotonina 264-265
síndrome del conejo 272
síndrome neuroléptico maligno *v.* síndrome neuroléptico maligno
sonambulismo 235
trastorno orgásmico masculino 196
trastornos coreiformes 269
v. también trastornos individuales y fármacos concretos
- trastornos inducidos por medicación *v.* trastornos inducidos por fármacos
- trastornos mediados inmunológicamente 361-369
cambio de personalidad debido a 289
delirium, etiología de 282
demencia, etiología de 285
v. también enfermedades/trastornos individualmente
- trastornos metabólicos 430-447
delirium debido a 282
demencia, etiología de 285
v. también enfermedades/trastornos individualmente
- trastornos neurodegenerativos 315-345
v. también trastornos neurodegenerativos específicos
- trastornos por uso de sustancias 61-63
alcohol, abstinencia de *v.* alcohol, abstinencia de alucinógeno, trastornos relacionados con 66-68
- alucinosis alcohólica 101-102
ambliopía por tabaco-alcohol 109
anfetamina, trastornos relacionados con 75-76
ansias 62
ansiolíticos, adicción a 83-85
cannabis, trastornos relacionados con 64-66
cocaína, trastornos relacionados con 77-79, 151
degeneración cerebelosa alcohólica 104-105
demencia alcohólica *v.* demencia alcohólica
dependencia 61, 63
encefalopatía de Wernicke *v.* encefalopatía, de Wernicke
enfermedad de Marchiafava-Bignami 107-108
estado de ánimo trastorno
manía secundaria 296-297
v. también depresión, secundaria
fenilcilidina, trastornos relacionados con 68-71
hipnóticos, adicción a 83-85
inhalantes trastornos relacionados 71-72
miopatía alcohólica 105-106
nicotina, trastornos relacionados con 72-74, 109
opioides, trastornos relacionados con 79-82
paranoia alcohólica *v.* paranoia alcohólica
polineuropatía alcohólica 103-104
sedantes, adicción a 83-85
trastorno amnésico persistente inducido por alcohol *v.* síndrome de Korsakoff
trastorno bipolar con 154
trastorno de ansiedad 298-299
trastorno psicótico inducido por alcohol con alucinaciones 101-102, 473, 477
trastorno psicótico *v.* psicosis, secundaria
v. también sustancias, abuso de
- trastornos psicóticos 115-133
debida a cuadro médico general *v.* psicosis, secundaria
inducida por sustancias *v.* psicosis, secundaria
primaria *v.* psicosis
- trastornos sexuales 191-205
anorgasmia femenina 195-196
disfunción eréctil 193-195
dispareunia femenina 198
dispareunia masculina 199-200
eyaculación precoz 197-198
libido disminuida 191-192
orgasmo masculino inhibido 196-197
parafilias 200-203
trastorno del despertar sexual femenino 192
vaginismo 199
- trastornos somatoformes 176-184
hipocondría 181-183
síndrome de Briquet *v.* síndrome de Briquet
- trastorno conversivo 179-181
trastorno corporal dismórfico 183-184
trastorno de despersonalización 189-190
v. también trastornos individualmente
- trastornos vasculares 346-360
cambio de personalidad debido a 289
demencia, etiología de 285
v. también enfermedades/trastornos individualmente
- tratamiento electroconvulsivante (TEC) 518-521
contraindicaciones 520
curso 520
efectos adversos 520-521
indicaciones 518
episodio maniaco/maníaco mixto 153
trastorno depresivo mayor 139-140
preparación 518
técnicas 518-520
tratamiento de mantenimiento 140

tratamiento farmacológico rápido de la agitación 515-517
 tratamiento hormonal sustitutivo, terapia de libido disminuida 191-192
 traumatismo 373-374
 absceso cerebral 381
 cambio de personalidad 373
 cerebral *v.* daño cerebral
 craneal, alcoholismo 111
 travestismo 202, 204
 travestismo, fetichismo 200, 201, 202, 204
 trazodona 460-461
 anorgasmia femenina, terapia de 196
 bulimia nerviosa 212
 demencia, tratamiento de 286
 depresión, terapia de 460
 insomnio 460
 insomnio primario 230
 interacciones farmacológicas 460, 493
 trastorno de ansiedad generalizada 174
 trastorno depresivo mayor 138, 139
Treponema pallidum v. neurosífilis
 triada de Hutchinson, neurosífilis 405
 triada de Whipple 431-432
 triazolam, farmacocinética 496
 tricotilomanía 245-246
 trifluoperazina, trastorno de personalidad límite 254
 trihexifenidilo 488
 farmacocinética 488-489
 uso terapéutico 489
 discinesia tardía 270
 enfermedad de Parkinson 322
 trimetoprima, interacción con amantadina 491
 trimipramina, uso terapéutico 450
 triptófano 151
 triptolerina, parafilias 202
 triyodotironina, hipotiroidismo 389
 trombocitopenia, alcoholismo 112
 trombosis
 arteritis craneal *vs.* 352
 demencia multiinfarto *vs.* 347
 sensorial pura 348
 Trompeta del Ángel 262
Tropheryema whippelii v. enfermedad de Whipple
 Trousseau, signo de 440
 tuberculosis 407
 diagnóstico diferencial
 carcinomatosis meníngea *vs.* 406
 infecciones fúngicas (micóticas) *vs.* 406, 428
 neurosífilis meningovascular *vs.* 406
 sarcoidosis *vs.* 369, 406
 toxoplasmosis *vs.* 429
 síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) 406
 VIH, infección por 407
 tumescencia peneana, nocturna 193
 tumores/masas cerebrales 380-381
 cambio de personalidad debido a 288, 289
 delirium, etiología de 282
 demencia, etiología de 285
 diagnóstico diferencial
 absceso cerebral *vs.* 382
 enfermedad de Wilson *vs.* 330
 tratamiento electroconvulsivante 520

U

uso recreativo, de sustancia 61-62

V

vaginismo 199
 valproato (ácido valproico) 470-472
 efectos colaterales 471
 ganancia de peso debida a 213
 interacciones farmacológicas 471
 clonazepam 499
 clozapina 482
 guanfacina 494
 sobredosis 471
 terapia con naloxona 512
 uso terapéutico 471
 epilepsia 470
 trastorno bipolar 152
 valproato sódico *v.* valproato (ácido valproico)
 Valsalva, maniobra de 298
 vardenafilo, disfunción eréctil, terapia de 195
 variante de Shy-Drager, atrofia multisistémica 333
 variante ECJ *v.* enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), variante nueva
 variante estriadonígrica, atrofia multisistémica 332-333
 variante olivopontocerebelosa, atrofia multisistémica 333
 variante Westphal
 atrofia dentato-rubro-pálido-Luisiana 327
 enfermedad de Huntington 326
 varicela, encefalomiелitis postinfecciosa/posvacunal 415-416
 vasculitis, enfermedad de Behçet 357
 vasculopatía/encefalitis por herpes zóster 417-418
 aciclovir 417
 zóster oftálmico 417
 vasopresina *v.* arginina vasopresina
 Venereal Disease Research Laboratory (VDRL), prueba de 405, 406
 venlafaxina 456-457
 depresión 456-457
 fobia social 166
 interacciones farmacológicas
 difenhidramina 456, 502
 inhibidores de monoaminooxidasa 456, 464
 trastorno de ansiedad generalizada 174
 trastorno depresivo mayor 138, 139
 trastorno disfórico premenstrual 145
 verapamilo, interacciones farmacológicas 495
 VIH, infección por
 tuberculosis 407
 v. también SIDA; demencia por SIDA
 violación, sadismo sexual *vs.* 202
 violencia
 factores de riesgo 278-279
 ictal 308
 premeditada *vs.* impulsiva 278
 trastorno de personalidad antisocial 251
 trastorno explosivo intermitente 240, 241, 279
 tratamiento 279, 492
 virus de Epstein-Barr, infección por *v.*
 mononucleosis infecciosa
 virus del Nilo Occidental 414-415
 virus JC *v.* leucoencefalopatía multifocal progresiva
 virus LaCrosse 414-415
 viscosidad, del pensamiento/emoción 314
 vitamina(s), deficiencias de 400-403
 alcoholismo 112
 cambio de personalidad debido a 289

demencia, etiología de 285
v. también vitaminas individualmente
 vitamina B₃, deficiencia de *v.* pelagra
 vitamina B₆, discinesia tardía, terapia de 270
 vitamina B₁₂, deficiencia de 401-403
 anemia perniciosa 401, 402
 diagnóstico diferencial
 ácido fólico, deficiencia de *vs.* 402, 403
 ataxia espinoocerebelosa *vs.* 334
 demencia por SIDA *vs.* 424
 esclerosis múltiple *vs.* 402
 enfermedad de Whipple 409
 insuficiencia adrenocortical 402
 psicosis secundaria debida a 291
 Schilling, prueba de 402
 tiroiditis de Hashimoto 402
 vitamina D, intoxicación por, hipercalcemia 439
 vitamina E
 discinesia tardía, terapia de 270
 enfermedad de Alzheimer, terapia de 317
 vitiligo, insuficiencia adrenocortical 393
 voces, escucha de, en esquizofrenia 115
 vómito
 autoinducido
 anorexia nerviosa 207
 bulimia nerviosa 211
 rumiativo 13
 voyeurismo 200, 201, 202

W

warfarina, interacciones farmacológicas
 disulfiram 514
 fluoxetina 454
 metilfenidato 506
 paroxetina 454

X

xantomatosis cerebrotendinosa 338-339
 tendón de Aquiles, engrosamiento de 338, 339
 terapia 339

Y

yohimbina 510
 disfunción eréctil 194, 510
 interacciones farmacológicas 510

Z

zaleplón 501
 insomnio primario 230, 501
 interacciones farmacológicas 501
 ziprasidona 122, 475, 486
 interacciones farmacológicas 480, 486
 uso terapéutico
 agitación 515
 esquizofrenia 486
 manía, aguda 152, 486
 síndrome de Tourette 486
 trastorno bipolar 152
 trastornos esquizoafectivos 486
 zolmitriptán, interacción con IMAO 464
 zolpidem 500-501
 insomnio primario 230, 500
 interacciones farmacológicas 500
 trastorno del ritmo circadiano del sueño 229
 zonisamida, tratamiento de obesidad 215
 zoofilia 200, 201
 zóster oftálmico 417