



# RIVOTRIL®

Clonazepam  
Regs. Nums. 81988 SSA y 82115 SSA

LUNES MARTES MIÉRCOLES JUEVES VIERNES SÁBADO DOMINGO



## EL ANSIOLÍTICO QUE **N** GENERA ANSIEDAD



### Le ofrece a su paciente:

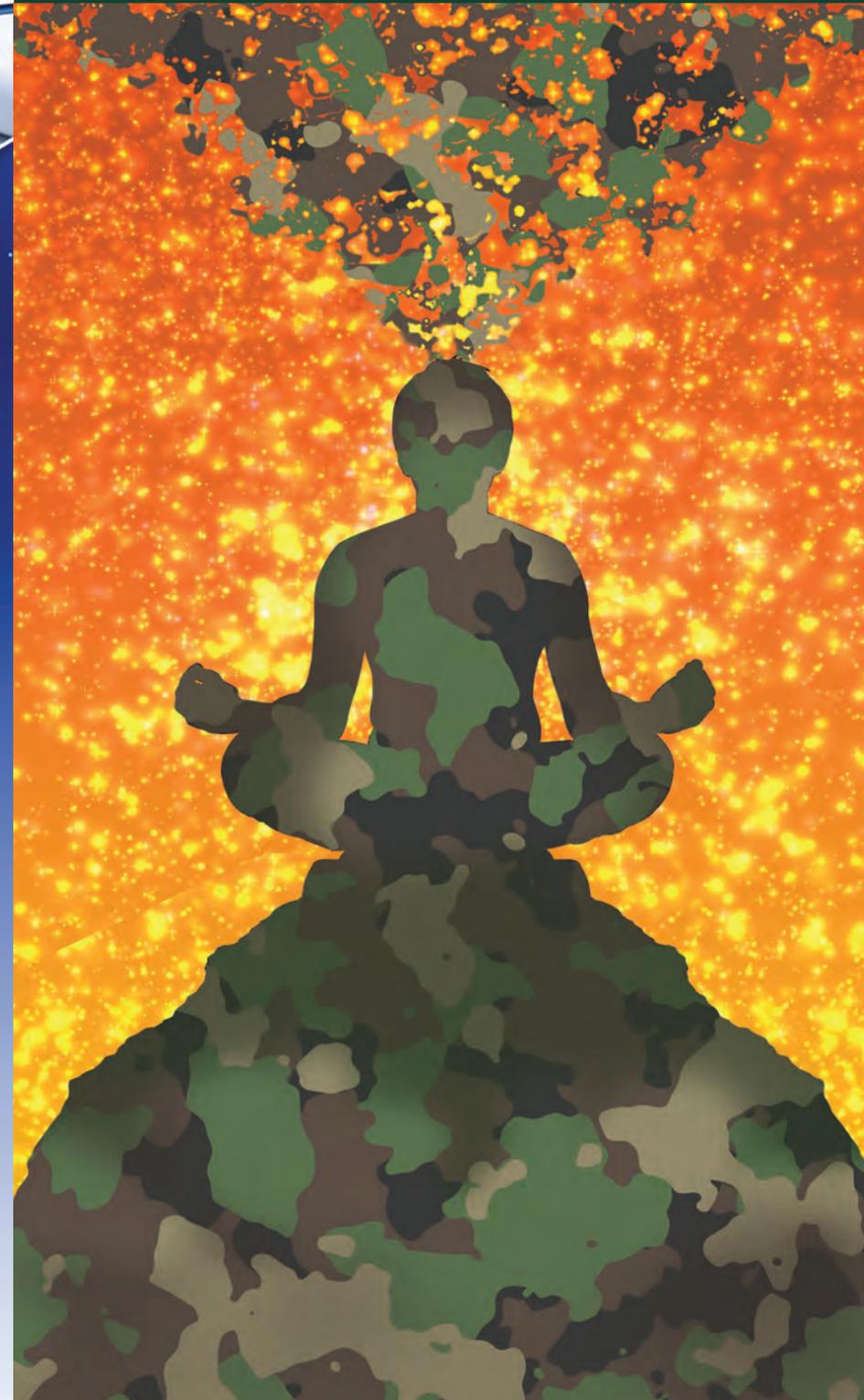
- Menor riesgo de ansiedad entre dosis<sup>1</sup>
- Una de las benzodiazepinas más seguras<sup>2</sup>
- Una mejor opción que alprazolam por su menor riesgo de generar dependencia, rebote y síntomas de abstinencia<sup>2,3</sup>
- Versatilidad de presentaciones para adecuar mejor la dosis a cada paciente<sup>4</sup>



REFERENCIAS:  
1. Crevoisier G, Delisle MC, Joseph I. Comparative Single-Dose Pharmacokinetics of Clonazepam following Intravenous, Intramuscular and Oral Administration to Healthy Volunteers. Department of Clinical Pharmacology, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Clinical Pharmacology Services, Dornach and Institution of Lavigny, Neurological and Educational Center, Lavigny, Switzerland. • 2. Guy Chouinard, M.D., M.Sc. Issues in the Clinical Use of Benzodiazepines: Potency, Withdrawal, and Rebound. J Clin Psychiatry 2004; 65 (suppl 5): 7-12. • 3. Charles P. O'Brien, M.D., Ph.D. Benzodiazepine Use, Abuse, and Dependence. J Clin Psychiatry 2005; 66 (suppl 2):26-33. • 4. Información para prescribir.

# THE AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY

SELECCIÓN DE ARTÍCULOS - EDICIÓN MEXICANA



La Carga de la Pérdida: Muerte Inesperada de un Ser Querido y Trastornos Psiquiátricos a lo Largo de la Vida en un Estudio Nacional  
Katherine M. Keyes, Ph.D. *et al.* 6

Delirium que se Manifiesta como Manía en una Paciente con EPOC en Fase Terminal  
Samuel T. Wilkinson, M.D. *et al.* 13

Decremento en la Transmisión de Dopamina en la Corteza Prefrontal en el Alcoholismo  
Rajesh Narendran, M.D. *et al.* 17

Anomalías de la Materia Gris en el Maltrato Infantil: Metanálisis de Morfometría Basada en Vóxel  
Lena Lim *et al.* 25

Septiembre 2014  
Volumen 2 • Número 11

Official Journal of the  
AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION

[ajp.psychiatryonline.org](http://ajp.psychiatryonline.org)



**Lexotan®**  
bromazepam  
Reg. No. 80663 SSA



VIVIR es  
**EMOCIONANTE**

Con **Lexotan®** vivir es emocionante por su **EFFECTO ANSIOLÍTICO** con menor sedación<sup>1</sup>

**CONTROL** de las alteraciones somáticas por ansiedad como:<sup>2,3</sup>

-  Cansancio
-  Fatiga
-  Dificultad para la concentración
-  Irritabilidad
-  Tensión Muscular
-  Trastornos gastrointestinales



**REFERENCIAS:**

1. Abstract de: Busto UE, Kaplan HL, Wright CE, et al. A comparative pharmacokinetic and dynamic evaluation of alprazolam sustained-release, bromazepam, and lorazepam. J Clin Psychopharmacol. 2000; 20: 628-35. • 2. Hoen-Saric R. Treatment of somatic symptoms in generalized anxiety disorder. Phych Time 2007, 24; 1-4. • 3. Información para prescribir vigente.

No. Aviso: 123300202C5587 SSA

© Primera publicación en los Estados Unidos de América por la American Psychiatric Association, Arlington, Virginia.

Derechos de Autor 2013. Todos los derechos reservados. Usado con permiso de APA. APA no es responsable por cualquier error, omisión o cualquier otro posible defecto en la reproducción. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida o transmitida de ninguna manera ni por ningún medio sin el permiso escrito del Editor, American Psychiatric Association (www.appi.org)

Esta edición es una licencia para distribuir como un obsequio farmacéutico, su venta está prohibida en el mercado lucrativo. Prohibida su reventa.

Los productos o servicios anunciados en esta publicación de Selección de Artículos de la American Journal of Psychiatry, Edición Mexicana, no cuentan con el aval o la garantía de la American Psychiatric Association o APP sobre las afirmaciones del anunciante.

Content Ed Net, S.A. de C.V. mantendrá seguros a APA, sus directores, representantes, agentes y empleados, de cualquier daño, muerte, pérdida, perjuicio, responsabilidad, reclamaciones o causas que generaran una acción de y contra cualquier tipo resultado de los actos, traducciones, errores u omisiones de la Edición Mexicana, de sus directores, representantes, agentes y empleados relacionados o involucrados de cualquier manera con la traducción o distribución de la Edición Mexicana.

Correo electrónico: [adminmexico@contentednet.com](mailto:adminmexico@contentednet.com)

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios del autor del presente documento. En esta publicación podrían citarse medicamentos en indicaciones y esquemas posológicos distintos a los indicados en la información para prescribir.

Alguna de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o prescripción de los fármacos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las autoridades sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta.

La responsabilidad final del uso y dosis de los medicamentos mencionados en este documento así como la interpretación del material publicado recae en los médicos; ni los autores ni los editores de la publicación pueden aceptar responsabilidad alguna por demandas generadas por mal uso o una mala interpretación.

CMX-AJP-RO-10141716-AA

# THE AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY

---

## Editorial

Dr. Salvador Gonzalez Gutiérrez

*Director Médico - CAIYRAD*

*Representante Regional - AMESAD*

---

## Artículos

- 6 La Carga de la Pérdida: Muerte Inesperada de un Ser Querido y Trastornos Psiquiátricos a lo Largo de la Vida en un Estudio Nacional.

*The Burden of Loss: Unexpected Death of a Loved One and Psychiatric Disorders Across the Life Course in a National Study.*

Katherine M. Keyes, Charissa Pratt, Sandro Galea, Katie A. McLaughlin, Karestan C. Koenen, M. Katherine Shear.

- 13 Delirium que se Manifiesta como Manía en una Paciente con EPOC en Fase Terminal.

*Delirium Presenting as Mania in a Patient With End-Stage COPD.*

Samuel T. Wilkinson, Shin-Bey Chang, Teresa Foley, John R. Lipsey, Dean F. MacKinnon.

- 17 Decremento en la Transmisión de Dopamina en la Corteza Prefrontal en el Alcoholismo.

*Decreased Prefrontal Cortical Dopamine Transmission in Alcoholism.*

Rajesh Narendran, Neale Scott Mason, Jennifer Paris, Michael L. Himes, Antoine B. Douaihy, W. Gordon Frankle.

- 25 Anomalías de la Materia Gris en el Maltrato Infantil: Metanálisis de Morfometría Basada en Vóxel.

*Gray Matter Abnormalities in Childhood Maltreatment: A Voxel-Wise Meta-Analysis.*

Lena Lim, Joaquim Radua, Katya Rubia.

---

# Lexotan®

Reg. No. 80663 SSA bromazepam

## 1. NOMBRE COMERCIAL

Lexotan®

## 2. NOMBRE GENÉRICO

Bromazepam

## 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tabletas

Cada tableta contiene:

Bromazepam ..... 3 y 6 mg  
Excipiente cbp ..... 1 tableta

## 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Ansiedad, tensión y otras alteraciones somáticas o psiquiátricas asociadas con el síndrome de ansiedad.

Adyuvante en el tratamiento de la ansiedad o excitación asociados con las alteraciones psicológicas, tales como alteraciones en el estado de ánimo o la esquizofrenia.

Las benzodiazepinas únicamente están indicadas cuando una alteración es severa, incapacitante o que someta al individuo a una ansiedad extrema.

## 5. CONTRAINDICACIONES

Lexotan® no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida a las benzodiazepinas, insuficiencia respiratoria severa, insuficiencia hepática severa (las benzodiazepinas no están indicadas en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática severa ya que pueden producir encefalopatía) o síndrome de apnea durante el sueño.

## 6. PRECAUCIONES GENERALES

### Amnesia

Las benzodiazepinas pueden inducir amnesia anterógrada. La amnesia anterógrada puede presentarse utilizando dosis terapéuticas elevadas (documentadas de 6 mg), incrementándose el riesgo con dosis más elevadas.

### Duración del Tratamiento

Puede ser útil el informar al paciente, cuando se inicia el tratamiento, que éste será de duración limitada y debe explicársele en forma precisa la forma en que la dosis se disminuirá progresivamente. Es importante que el paciente esté consciente de la posibilidad de que pueda presentarse el fenómeno de rebote mientras se está suspendiendo el fármaco.

### Precauciones Generales

Uso concomitante de alcohol/Depresivos SNC: Se debe evitar el uso concomitante de Lexotan® con alcohol y/o Depresivos del SNC. El uso concomitante de esos medicamentos tiene el potencial de incrementar los efectos clínicos de Lexotan que podrían incluir sedación aguda, depresión respiratoria y/o cardiovascular clínicamente relevante (Ver interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones).

### Historia Médica de abuso de alcohol o drogas:

Se debe extremar precauciones con el uso de Lexotan en pacientes con historia médica de abuso de alcohol o drogas. El paciente debe ser revisado en forma regular al inicio del tratamiento con el objeto de minimizar la dosis y/o la frecuencia de la administración y para prevenir la sobredosis debido a la acumulación. Cuando se utilizan benzodiazepinas, pueden desarrollarse los síntomas de abstinencia al cambiar a las benzodiazepinas con una vida media de eliminación considerablemente más corta (ver abuso y dependencia).

### Tolerancia:

Se puede desarrollar alguna pérdida de respuesta a los efectos de Lexotan® después de su uso continuo por periodos prolongados. Las benzodiazepinas no deben utilizarse solas para tratar la depresión o la ansiedad asociada con la depresión (en tales pacientes puede precipitarse el suicidio).

No se recomienda la administración de benzodiazepinas para el tratamiento primario de la enfermedad psicótica. Los pacientes con una sospecha o conocida dependencia al alcohol, a medicamentos o a drogas no deben tomar benzodiazepinas, excepto en raras situaciones bajo supervisión médica.

No se deberán utilizar benzodiazepinas como único tratamiento de la depresión o ansiedad asociada con depresión (se podría precipitar un suicidio en esos pacientes)

No es recomendable el uso de benzodiazepinas para el tratamiento primario de enfermedad psicótica.

### Grupos de Pacientes específicos

En los pacientes con miastenia gravis a quienes se les prescribe Lexotan®, se debe tener cuidado debido a la debilidad muscular pre-existente. Se requiere de atención particular a los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica debido al riesgo de que presenten depresión respiratoria. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa (deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción glucosa-galactosa) no deben tomar este medicamento ya que contiene lactosa.

### Dependencia

El uso de benzodiazepinas y de agentes similares a las benzodiazepinas puede conducir al desarrollo de dependencia física o psíquica a estos productos (ver Efectos Indeseables). El riesgo de dependencia se incrementa con la dosis y la duración del tratamiento; también es mayor en los pacientes con historia médica de alcoholismo y/o abuso de drogas.

### Abstinencia

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la terminación del tratamiento se acompañará de síntomas de abstinencia. Estos pueden consistir en cefalea, dolor muscular, ansiedad extrema, tensión, inquietud, confusión e irritabilidad. En los casos severos, se pueden presentar los siguientes síntomas: alejamiento de la realidad, despersonalización, hiperacusias, adormecimiento/hormigueo de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, ruido y contacto físico, alucinaciones o crisis epilépticas (Ver Efectos Indeseables). Puede presentarse un efecto de rebote de la ansiedad, consistente en un síndrome transitorio en el que los síntomas que requirieron del tratamiento con Lexotan® recuren en forma intensa, y pueden presentarse al suspender el tratamiento. Se puede acompañar por otras reacciones, incluyendo cambios en el estado de ánimo, ansiedad o alteraciones del sueño e inquietud. En vista de que el fenómeno de abstinencia y el fenómeno de rebote es mayor después de la suspensión abrupta del tratamiento, se recomienda que la dosis se disminuya en forma gradual.

Efectos sobre la capacidad para manejar o el uso de maquinaria

La sedación, la amnesia, y las alteraciones en la función muscular pueden afectar en forma adversa la capacidad para manejar o utilizar maquinaria. Este efecto se incrementa si el paciente ha ingerido alcohol.

## 7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

No se ha establecido la seguridad de bromazepam en el embarazo humano. Una revisión de los eventos adversos producidos por fármacos, reportados espontáneamente, no muestra una incidencia mayor que la que podría anticiparse en una población similar no tratada. En varios estudios se ha sugerido un incremento en el riesgo de malformaciones congénitas asociadas con el uso de tranquilizantes menores (diazepam, meprobamato y clordiazepóxido), durante el primer trimestre del embarazo. Debe evitarse la administración de bromazepam durante el embarazo, a menos que no exista otra alternativa más segura.

Si el producto se prescribe a una mujer con potencial para concebir, se le debe advertir que debe contactar a su médico con respecto a la suspensión del medicamento si intenta embarazarse o si se sospecha que está embarazada.

Se permite la administración de bromazepam durante los últimos tres meses del embarazo o durante el trabajo de parto, únicamente en caso de una estricta indicación médica, ya que en el neonato pueden presentarse, debido a la acción farmacológica del medicamento, efectos tales como hipotermia, hipotonía y depresión respiratoria moderada.

Asimismo, los infantes nacidos de madres quienes tomaron benzodiazepinas en forma crónica durante las últimas etapas del embarazo, pueden desarrollar una dependencia física y pueden estar en cierto riesgo de desarrollar los síntomas de abstinencia en el periodo postnatal. Las madres que están amamantando no deben tomar Lexotan®, ya que las benzodiazepinas pasan a la leche materna.

## 8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Lexotan® es bien tolerado en dosis terapéuticas. Se pueden presentar los siguientes efectos no deseados:

**Disórdenes Psiquiátricos:** Estado de Confusión, desorden emocional. Estos fenómenos se presentan principalmente al inicio de la terapia y generalmente desaparecen con la administración prolongada. Se han reportado ocasionalmente cambios en el libido.

**Depresión:** Se podría desmascarar una depresión pre existente durante el uso de benzodiazepinas

Reacciones parásiticas tales como agitación, irritabilidad, agresividad, falsas percepciones, ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inapropiado y otros efectos adversos sobre el comportamiento se pueden presentar con el uso de benzodiazepinas o agentes similares a las benzodiazepinas (Ver Abuso de drogas y dependencia). En caso de presentarse, se deberá discontinuar el uso del fármaco. La probabilidad de que se presenten en niños y pacientes ancianos es mayor que en otros pacientes.

**Dependencia e uso crónico (aún a dosis terapéuticas)** puede llevar al desarrollo de dependencia física y psíquica. La suspensión de la terapia puede producir en fenómeno de abstinencia o rebote (Ver Precauciones y Abuso de droga y dependencia). Se ha reportado el abuso de benzodiazepinas.

**Alteraciones del Sistema Nervioso:** se ha reportado que estos fenómenos pueden presentarse generalmente al inicio de la terapia y generalmente desaparecen con la administración continua; somnolencia, mareo, dolor de cabeza, disminución del estado de alerta y ataxia. La amnesia anterógrada puede presentarse utilizando dosis terapéuticas, incrementándose el riesgo con dosis más elevadas. Los efectos de amnesia pueden asociarse con una conducta impropia.

**Alteraciones visuales:** visión doble, este fenómeno se presenta principalmente al inicio de la terapia y generalmente desaparece con la administración continua.

**Alteraciones Gastrointestinales:** ocasionalmente se han reportado alteraciones gastrointestinales.

**Alteraciones Piel y Tejido subcutáneo:** ocasionalmente se han reportado alteraciones en piel y tejido subcutáneo.

**Alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo:** Debilidad muscular, este fenómeno se presenta principalmente al inicio de la terapia y generalmente desaparece con la administración continua.

**Alteraciones generales y condiciones del sitio de administración:** Fatiga, este fenómeno se presenta principalmente al inicio de la terapia y generalmente desaparece con la administración continua.

**Heridas, Ervenenamiento y procedimientos para complicaciones:** Se ha reportado un incremento en caídas y fracturas en los ancianos que utilizan benzodiazepinas.

**Alteraciones respiratorias:** Depresión respiratoria

**Alteraciones cardíacas:** Falla cardíaca incluyendo paro cardíaco

## 9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

### Interacción Farmacocinética medicamentosa (IFM)

Existe la posibilidad de que los compuestos que inhiben algunas enzimas hepáticas, pueden tener influencia en la actividad de aquellas benzodiazepinas que son metabolizadas por estas enzimas. La administración concomitante de cimetidina puede prolongar la vida-media de eliminación de Bromazepam.

### Interacciones farmacodinámicas medicamentosas (IFM)

Si Lexotan® se administra de manera concomitante con otros fármacos que actúan a nivel central, incluyendo alcohol, su efecto sedante, respiratorio y hemodinámico puede intensificarse. Los pacientes que estén recibiendo Lexotan deberán evitar el uso de alcohol (Ver precauciones Generales)

Consultar la sección de sobredosis sobre precauciones con otros fármacos del sistema nervioso central incluyendo alcohol.

En el caso de los analgésicos narcóticos, también se puede presentar una intensificación de la euforia, conduciendo a un incremento en la dependencia del medicamento psiquiátrico.

## 10. PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENÉISIS, MUTÁGENÉISIS, TERATOGÉNEISIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

En estudios de carcinogenicidad en ratas no se encontró ninguna evidencia del potencial carcinogénico del bromazepam.

Bromazepam no fue genotóxico en pruebas in vitro e in vivo.

La administración oral diaria de bromazepam en ratas no tuvo ningún efecto en la fertilidad y el funcionamiento reproductivo general.

Se observaron incrementos de mortalidad fetal, incremento en la tasa de mortalidad y reducción en la sobrevivencia de crías cuando se administró bromazepam a ratas embarazadas. En estudios de embriotoxicidad/teratogenicidad no se detectó efecto teratogénico en dosis superiores a los 125 mg/kg/día. Después de la administración de dosis superiores a los 50 mg/kg/día a conejas embarazadas se observó reducción en el aumento del peso de la madre, reducción en el peso del feto e incremento en la incidencia de resorción.

### Toxicidad crónica

No se observaron desviaciones de lo normal en estudios de toxicidad a largo plazo excepto por un incremento en el peso del hígado. Una observación histopatológica mostró hipertrófia centrolobular hepatocelular, lo cual fue considerado como indicativo de inducción enzimática por el bromazepam. Los efectos adversos observados con dosis elevadas y considerados como leves a moderados fueron: sedación, ataxia, ataques convulsivos breves aislados, elevación de la fosfatasa alcalina sérica e incremento limfocito en el SGT.

## 11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

### Vía de Administración:

Oral

### Dosis Estándar

*Dosis promedio para la terapia ambulatoria:* 1.5-3 mg hasta tres veces al día.

*Casos severos, especialmente en el hospital:* 6-12 mg dos o tres veces al día.

Estas cantidades son recomendaciones generales y la dosis debe ser determinada individualmente. El tratamiento de los pacientes externos debe comenzar con dosis bajas, e incrementarse gradualmente hasta un nivel óptimo. La duración del tratamiento debe ser lo más corto posible. El paciente debe ser re-evaluado en forma regular y debe considerarse la necesidad de un tratamiento continuado, especialmente en el caso de que el paciente no tenga síntomas. El tratamiento en términos generales, no debe ser mayor de 8-12 semanas, incluyendo un período de disminución de dosis. En ciertos casos puede ser necesario extender el tratamiento más allá del período máximo, si es el caso, no debe realizarse sin la re-evaluación del estado del paciente con procedimientos especializados.

### Instrucciones Especiales de Dosificación

Lexotan® generalmente no está indicado en niños, pero si el médico considera que el tratamiento con Lexotan® es apropiado, entonces la dosis debe ajustarse de acuerdo a su bajo peso corporal (aproximadamente 0.1- 0.3 mg/kg peso corporal).

Los pacientes ancianos (ver Farmacocinética en Poblaciones Especiales) y aquellos con insuficiencia hepática requieren dosis bajas debido a variaciones individuales en la sensibilidad y la farmacocinética.

## 12. SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTÍDOTOS)

### Síntomas

Las benzodiazepinas comúnmente producen somnolencia, ataxia, disartria y nistagmus. La sobredosis con Lexotan® rara vez pone en riesgo la vida si se toma solo pero podría favorecer areflexia, apnea, hipotensión, depresión cardiorespiratoria y coma. En caso de presentarse un Coma, generalmente dura unas cuantas horas pero puede ser más prolongado y cíclico, particularmente en pacientes ancianos. Los efectos depresores respiratorios son más serios en pacientes con enfermedad respiratoria. Las benzodiazepinas incrementan los efectos de otros depresores del SNC, incluyendo el alcohol.

### Tratamiento

Monitorear los signos vitales del paciente e implementar medidas de soporte de acuerdo con el estado clínico del paciente. En particular, los pacientes que necesiten tratamiento sintomático por efectos cardiorespiratorios o efectos del SNC. La absorción posterior debe prevenirse usando un método adecuado p. ej, tratamiento dentro de 1 a 2 horas con carbón activado. Para pacientes somnolientos es obligatoria la protección de las vías aéreas si se utiliza carbón activado. En el caso de una ingestión mezclada se debe considerar el lavado gástrico, sin embargo no como una medida rutinaria. Si la depresión del SNC es severa, considerar el uso de flumazenil (Lexaxet®), un antagonista benzodiazepinas. Sólo debe ser administrado bajo condiciones de monitoreo cercano. Tiene una vida media corta (como una hora), por lo tanto a los pacientes a los que se les administre flumazenil requerirán monitoreo después de que los efectos desaparezcan. El flumazenil deberá ser utilizado con extrema precaución con fármacos que reducen el umbral de convulsiones (p. ej, antidepresivos tricíclicos). Para mayor información sobre el correcto uso de este medicamento, referirse a la información para prescribir de flumazenil (Lexaxet®).

## 13. PRESENTACIONES

Caja con 30 y 100 tabletas de 3 ó 6 mg en envase de burbuja.

## 14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Léase instructivo anexo

Su venta requiere receta médica, la cual se retendrá en la farmacia.

Su uso prolongado aún a dosis terapéuticas puede causar dependencia.

No se deje al alcance de los niños.

No se use en el primer trimestre del embarazo y la lactancia

## 15. NOMBRE DEL LABORATORIO Y DIRECCIÓN

Hecho en México por:  
Productos Roche, S.A. de C.V.  
Vía Isidro Fabela Nte. No. 1536-B  
Col. Parque Industrial  
C.P. 50030, Toluca, México

Según fórmula de:  
F. Hoffmann-La Roche, S.A.

Para información adicional sobre este medicamento comuníquese a nuestro Centro de Información Médica, Tel. (01) (55) 52585099 y 01-800-0076243, 6 mexico.info@roche.com

## 16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Número de Registro  
80663 SSA II

®Marca Registrada



# VIVIR es EMOCIONANTE

Cubrir una gran diversidad de temas para la actualización y retroalimentación del profesional de la salud mental es uno de los propósitos básicos de los artículos seleccionados para la edición mexicana mensual del *American Journal of Psychiatry*. En este mes, incluso se ha incorporado un caso clínico que permite al psiquiatra valorar el trabajo en equipo con otros especialistas de la medicina.

Mucho se ha hablado y estudiado sobre las respuestas, especialmente la emocional, que todos y cada uno de nosotros tenemos ante la pérdida objetual de algo muy querido; ello resulta particularmente dramático cuando tocamos este tema en relación a la muerte de una persona afectivamente cercana (padre, madre, esposo[a], hijos, parientes, amigos, etc.). Sabemos que se presentan en principio respuestas de no aceptación y/o negación de la pérdida para después caer en la necesidad de la aceptación y la búsqueda de nuevos estilos de vida; pero ¿qué podemos esperar ante el hecho de que el proceso de pérdida sea algo inesperado (accidente, homicidio, suicidio, etc.)? Quizá se genere una mayor predisposición a trastornos de ansiedad, angustia o incluso cuadros adictivos. La búsqueda de una respuesta es lo que motivó a Keyes y cols. quienes evaluaron a 27,534 personas por medio de una entrevista estructurada y utilizando los criterios clínicos de DSM IV, encontraron los datos que inicialmente se aprecian como motivo de estudio, agregando a los tres trastornos mencionados el estrés postraumático; asimismo demostraron que en los grupos de adultos mayores también se encontró un incremento en los casos de manía, fobias, aumento en el consumo de alcohol y se confirmaron los datos referentes a los trastornos de ansiedad generalizada.

En esta edición se presenta un caso clínico del Hospital Johns Hopkins en donde el Dr. Samuel T. Wilkinson y cols. tuvieron que aceptar la participación de otro especialista al tratar un caso difícil de *delirium* acompañado de múltiples signos y síntomas de tipo hipomaniaco y agitación psicomotriz que tenía como base un proceso de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, manejo por demás complicado que llevó a utilizar diversos psicofármacos e incluso terapia electroconvulsiva y suspender medicamentos como los esteroides, que se sabe pueden presentar múltiples efectos negativos, muchos de ellos compatibles con trastornos de *delirium*.

Los temas relacionados con la adicción a drogas o alcohol son también ampliamente estudiados; en ese sentido sabemos que muchos ensayos permiten evaluar toda la gama de alteraciones físicas y mentales que se producen por el alcohol, especialmente en procesos que tienden a volverse crónicos. Es así que existen hipótesis que plantean alteraciones de receptores dopaminérgicos, particularmente en áreas de la corteza prefrontal con los consiguientes cambios en varias funciones ejecutivas como la memoria del trabajo, la atención, el control inhibitorio y las decisiones de riesgo-recompensa. Para demostrar lo anterior, Narendran y cols. compararon resultados de 21 pacientes alcohólicos contra 21 sanos como control a los que se les administraron anfetaminas; se les efectuaron tomografías por emisión de positrones y resultó que en los pacientes alcohólicos el efecto de las anfetaminas fue significativamente menor en las regiones corticales en comparación con el grupo de control. También se concluye que en el grupo de alcohólicos se muestra una menor transmisión dopaminérgica en la corteza prefrontal dorso lateral, la corteza prefrontal media, la corteza orbital frontal, la corteza temporal y el lóbulo temporal medio.

Tema de gran trascendencia a nivel mundial es el relacionado con la violencia infantil de cualquier tipo y su efecto sobre el desarrollo de una estructura de personalidad sana y productiva: es así como sabemos que la violencia activa y severa podrá generar cambios fisiológicos y neurobiológicos que seguramente afectarán el proceso estructural de una personalidad madura. Estas aseveraciones están discretamente ligadas al gran avance que a partir de finales del siglo pasado se ha tenido en el campo de las neurociencias con desarrollos tecnológicos que nos permiten observar (no especular) los cambios por TAL, RNM y SPEC. Con esta perspectiva, Lim y cols. efectuaron un metanálisis de estudios morfométricos de personas que habían sido objeto de violencia infantil y los compararon con un grupo control sin antecedentes. Por medio del mapeo cerebral se valoraron 331 individuos con antecedentes de maltrato contra 362 sujetos sanos. Los resultados, por demás interesantes, demuestran con claridad, con un nivel alto de confiabilidad, los cambios en ambos grupos.

ATTE.

Dr. Salvador Gonzalez Gutiérrez  
Director Médico - CAIYRAD  
Representante Regional - AMESAD

# THE AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY

**EDITOR RESPONSABLE**  
Robert Freedman, M.D.

## COEDITORES

David A. Lewis, M.D.

Robert Michels, M.D.

Daniel S. Pine, M.D.

Susan K. Schultz, M.D.

Carol A. Tamminga, M.D.

## REDACCION

### Editor Ejecutivo

Michael D. Roy

### Editora Principal/ Articulista

Jane Weaver, E.L.S.

### Editor Principal

John J. Guardiano, Ph.D.

### Gerente de Producción

Susan Westrate

### Editores Auxiliares

Katie Duffy  
Angela Moore

### Gerente de Servicios de Apoyo Editorial

Nicole Gray

### Asistente Editorial

Linda LaCour

### Asistente Editorial/ Coordinadora de Permisos

Heidi Koch

### Asistentes de los Editores

Lois Lilienthal  
Laura English  
Rachel Hogg  
Russell A. Scholl

## CONSEJO EDITORIAL

Alan Brown, M.D., M.P.H.

Linda Brzustowicz, M.D.

Tyrone Cannon, Ph.D.

Benjamin G. Druss, M.D., M.P.H.

Graham J. Emslie, M.D.

Daniel C. Javitt, M.D.

Bankole Johnson, M.D.

Ellen Leibenluft, M.D.

Douglas F. Levinson, M.D.

Constantine G. Lyketsos,  
M.D., M.H.S.

Barbara Milrod, M.D.

Jerrold F. Rosenbaum, M.D.

A. John Rush, M.D.

Patricia Suppes, M.D., Ph.D.

Anita Thapar, M.B.B.Ch.,  
F.R.C.Psych., Ph.D., F.Med.Sci.

Mauricio Tohen, M.D.,  
Dr.PH., M.B.A.

Eduard Vieta, M.D., Ph.D.

## EDITORA EMÉRITA

Nancy C. Andreasen, M.D., Ph.D.

## EXDIRECTORES

Amariah Brigham, M.D.  
1844-1849

T. Romeyn Beck, M.D.  
1849-1854

John P. Gray, M.D.  
1854-1886

G. Alder Blumer, M.D.  
1886-1894

Richard Dewey, M.D.  
1894-1897

Henry M. Hurd, M.D.  
1897-1904

Edward N. Brush, M.D.  
1904-1931

Clarence B. Farrar, M.D.  
1931-1965

Francis J. Braceland, M.D.  
1965-1978

John C. Nemiah, M.D.  
1978-1993

# THE AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION

1000 Wilson Blvd., Suite 1825, Arlington, VA 22209-3901  
(888) 357-7924 (llamada sin costo desde el interior de EUA y Canadá) / (703) 907-7300  
Sitio Internet: [www.psychiatry.org](http://www.psychiatry.org) • correo electrónico: [apa@psych.org](mailto:apa@psych.org)



## MESA DIRECTIVA 2014 - 2015 OFFICERS

<b>Presidente</b>	Paul Summergrad, M.D.
<b>Presidente Electo</b>	Renée L. Binder, M.D.
<b>Tesorero</b>	Frank W. Brown, M.D.
<b>Secretario</b>	Maria A. Oquendo, M.D.

## ASAMBLEA

<b>Vocal</b>	Jenny L. Boyer, M.D., Ph.D., J.D.
<b>Vocal Electo</b>	Glenn A. Martin, M.D.
<b>Secretario</b>	Daniel J. Anzia, M.D.

## OFICINA DEL DIRECTOR GENERAL Y DIRECTOR MÉDICO

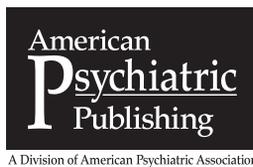
**Director General y Director Médico** Saul Levin, M.D., M.P.A.

## CONSEJO DE ADMINISTRACIÓN

Jeffrey Akaka, M.D.	Jeffrey L. Geller, M.D., M.P.H.	John M. Oldham, M.D.
R. Scott Benson, M.D.	Dilip V. Jeste, M.D.	Vivian B. Pender, M.D.
Lara J. Cox, M.D., M.S.	Judith F. Kashtan, M.D.	Gail E. Robinson, M.D.
Brian Crowley, M.D.	Jeffrey A. Lieberman, M.D.	Ravi N. Shah, M.D.
Anita S. Everett, M.D.	Molly K. McVoy, M.D.	Melinda Young, M.D.

## EDITORA

Rebecca D. Rinehart



La Revista Americana de Psiquiatría se encuentra en internet en: [ajp.psychiatryonline.org](http://ajp.psychiatryonline.org)

# La Carga de la Pérdida: Muerte Inesperada de un Ser Querido y Trastornos Psiquiátricos a lo Largo de la Vida en un Estudio Nacional

Katherine M. Keyes, Ph.D.

Charissa Pratt, M.P.H.

Sandro Galea, M.D., Dr.P.H.

Katie A. McLaughlin, Ph.D.

Karestan C. Koenen, Ph.D.

M. Katherine Shear, M.D.

**Objetivo:** La muerte inesperada de un ser querido es un hecho común y se asocia a una subsecuente elevación en la manifestación de síntomas de diversas formas de psicopatología. Determinar si esta experiencia predice el surgimiento de trastornos psiquiátricos nuevos y si estas asociaciones varían en el transcurso de la vida supone implicaciones clínicas importantes. Los autores examinaron las asociaciones de la muerte inesperada de un ser querido con la primera manifestación de trastornos comunes de ansiedad, del estado de ánimo y de uso de sustancias en una muestra poblacional.

**Método:** Se estimó la relación entre la muerte inesperada de un ser querido y la primera manifestación de trastornos del DSM-IV a lo largo de la vida mediante el uso de una entrevista estructurada de adultos en la población general de los EUA (tamaño de la muestra analítica = 27,534). Los modelos controlaron por la manifestación previa de cualquier trastorno, otras experiencias traumáticas y variables demográficas.

**Resultados:** La muerte inesperada de un ser querido fue la experiencia traumática más frecuente y la

más propensa a ser calificada como la peor por los encuestados, independientemente de otras experiencias traumáticas. Tras un deceso inesperado, en casi todos los puntos temporales a lo largo de la vida se observó un incremento en la incidencia de episodios depresivos mayores, de trastorno de angustia y de trastorno por estrés postraumático. En los grupos de adultos de edad más avanzada, se observó un agrupamiento del ascenso en la incidencia de episodios maníacos, fobias, trastornos por consumo de alcohol y trastorno de ansiedad generalizada.

**Conclusiones:** El periodo de duelo se vincula a un riesgo elevado de surgimiento de diversos trastornos psiquiátricos, de manera constante a lo largo de la vida y coincidente con la experiencia de la muerte del ser querido. Nuevas relaciones entre una muerte inesperada y el surgimiento de diversos trastornos, incluida la manía, confirman múltiples casos clínicos publicados y los resultados de estudios pequeños que sugieren la aparición de un área importante para la investigación y la práctica clínica.

(*Am J Psychiatry* 2014; 171:864-871)

**E**studios poblacionales en los Estados Unidos muestran que la muerte inesperada de un ser querido es la experiencia potencialmente traumática reportada con mayor frecuencia (1,2), lo cual hace que las consecuencias sobre la salud mental representen un motivo importante de preocupación en materia de salud pública. La pérdida de una relación cercana a través de la muerte, especialmente si esto ocurre inesperadamente (3), constituye un evento vital cargado de tensión psíquica tanto para los niños como para los adultos que se relaciona con el desarrollo de trastornos psiquiátricos (4-7). Dado el papel central de las relaciones cercanas en el transcurso de la vida (8), su pérdida es un acontecimiento singular entre las experiencias estresantes. Las relaciones cercanas influyen en una amplia variedad de procesos físicos, cognitivos y emocionales en la vida cotidiana (9). Pueden contribuir de manera importante al sentido de identidad y suelen estar entrelazadas con el autoconcepto de la persona, por tal motivo, el deceso de un ser querido cercano tiene secuelas psicológicas excepcionales.

Si bien el fallecimiento de cualquier ser querido puede resultar emocionalmente devastador, las muertes inesperadas provocan respuestas especialmente pronunciadas, puesto que se cuenta con menos tiempo para la preparación y la adaptación a la idea de la muerte (10-12). A lo largo de todo el periodo de vida, la muerte

inesperada de un ser querido se relaciona con el desarrollo de síntomas de depresión y ansiedad, uso de sustancias y otros trastornos psiquiátricos (3,13,14) y a un riesgo exacerbado de reacciones prolongadas de duelo (15). Sin embargo, a pesar de esta evidencia de que la muerte de un ser querido está vinculada con trastornos psiquiátricos comunes y uso de sustancias, aún no han sido suficientemente estudiadas las repercusiones de la muerte inesperada en la población general. Entre las cuestiones centrales no resueltas respecto a la asociación entre la muerte inesperada y la morbilidad psiquiátrica, se desconoce si es más probable que ciertos trastornos se presenten en lugar de otros a consecuencia del fallecimiento de un ser querido, si la muerte presenta diferentes asociaciones con trastornos mentales en diferentes puntos del ciclo vital y si un mayor número de experiencias de muertes inesperadas se relaciona con episodios más numerosos de trastornos psiquiátricos. Los estudios a la fecha han examinado predominantemente la muerte ocurrida en periodos aislados del desarrollo, como la primera infancia (*v.gr.* referencia 16), la infancia tardía (*v.gr.* referencia 6) o la vejez (*v.gr.* referencias 3 y 7); sin embargo, las experiencias traumáticas pueden ejercer efectos diferenciales entre periodos distintos del desarrollo (17). Los estudios existentes han abarcado un conjunto limitado de resultados psiquiátricos y rara vez se ha considerado la

manía en los estudios poblacionales a pesar de los numerosos casos publicados de su surgimiento en las fases agudas del duelo (18-26). Finalmente, sigue siendo incierto si una superior cantidad de experiencias de muertes inesperadas se asocia a un mayor número de episodios de trastornos psiquiátricos o si los individuos se vuelven inmunes a los efectos adversos de la muerte de un ser querido tras varias experiencias de pérdida. Dada la alta prevalencia de muertes inesperadas en la población, es necesario un mayor conocimiento de la naturaleza, la magnitud y la amplitud de las consecuencias psiquiátricas.

El presente estudio utilizó datos poblacionales de los EUA a fin de examinar la asociación entre la muerte inesperada de un ser querido y el surgimiento de trastornos del estado de ánimo, de ansiedad y por consumo de alcohol. La muerte inesperada se determinó mediante el autorreporte del encuestado respecto a alguien muy cercano fallecido inesperadamente como, por ejemplo, en un accidente o un ataque terrorista, por homicidio o suicidio o a consecuencia de una afección médica aguda como un ataque cardíaco. Examinamos la forma en que la relación entre una muerte inesperada y el desarrollo de trastornos psiquiátricos comunes varía entre las diferentes etapas del curso de la vida. Finalmente, examinamos de qué manera la experiencia de la muerte inesperada de varios seres queridos se asocia al número de episodios de trastornos psiquiátricos experimentados a lo largo del ciclo vital.

## Método

### Muestra

Los datos se extrajeron de la Encuesta Epidemiológica Nacional sobre Alcohol y Problemas Relacionados, una encuesta presencial de adultos no institucionalizados residentes en unidades de vivienda o en unidades de alojamiento grupal. Se recopilaron datos en dos puntos temporales: 2001 ( $N = 43,093$ ) y 2004 - 2005 ( $N = 34,653$ ) (tasa de respuesta acumulada, 70.2%); incluimos a los individuos que participaron en la segunda fase, puesto que la experiencia de muertes inesperadas, de otras experiencias potencialmente traumáticas y de trastorno por estrés posttraumático (TEPT) en toda la vida se evaluaron exclusivamente en la segunda fase. Eliminamos del análisis a los individuos en quienes el peor evento traumático estuvo relacionado con el ataque terrorista del 11 de septiembre de 2001 (como se describe más adelante) excepto si falleció un ser querido; por lo tanto, la muestra total para el presente análisis fue de 27,534. Las características demográficas de la muestra y la distribución de las variables del estudio se presentan en las Tablas S1 y S2 en el suplemento de datos que acompaña a la versión en Internet del presente artículo.

### Determinaciones

**Experiencias potencialmente traumáticas.** Determinamos la exposición a una muerte inesperada con base en las respuestas a dos preguntas: "¿Alguna vez falleció alguien muy cercano a usted en un ataque terrorista?" y "Sin" contar un ataque terrorista, ¿alguna vez falleció de manera inesperada alguien muy cercano a usted? por ejemplo, ¿murió en un accidente, víctima de homicidio, se suicidó o tuvo un ataque cardíaco fulminante?" Las preguntas de seguimiento evaluaron la edad al momento de la primera exposición, la cantidad total de exposiciones y la edad al momento de la exposición más reciente. La edad al momento de la experiencia del primer deceso inesperado fue en promedio de 19.3 años antes de la fecha de la encuesta ( $DE = 2.3$ , rango intercuartil = 6 - 30). Otras experiencias potencialmente traumáticas incluyeron violencia interpersonal (*v.gr.*, violación, asalto), accidentes y lesiones (*v.gr.*, accidentes automovilísticos), eventos en el entorno social cercano (*v.gr.*, evento traumático experimentado por un ser querido) y el hecho de haber presenciado eventos traumáticos (*v.gr.*, haber observado una muerte o lesión severa). También se pidió a los encuestados identificar el suceso que consideraron la peor experiencia potencialmente traumática. Para efectos del presente estudio, en el caso de los encuestados que refirieron

cualquier experiencia potencialmente traumática distinta al fallecimiento inesperado de un ser querido, se describe que reportaron "otras experiencias potencialmente traumáticas".

Además de la muerte de un ser querido durante el ataque terrorista del 11 de septiembre (9/11), no incluimos otras experiencias relacionadas con el 9/11 en nuestro recuento de experiencias potencialmente traumáticas, puesto que las experiencias traumáticas aisladas a gran escala como dicho ataque pueden distorsionar el análisis de las experiencias traumáticas más generales a largo plazo (27). Por ejemplo, el 76.5% de la muestra reportó exposición indirecta al 9/11 (*v.gr.*, al ver por televisión los reportes de los eventos) y el 22.2% de la muestra reportó la exposición indirecta al 9/11 como su peor experiencia. Los individuos en quienes la exposición al 9/11 fue el peor evento traumático experimentado fueron retirados del análisis.

**Trastornos psiquiátricos.** El surgimiento de nueve trastornos del estado de ánimo y por consumo de alcohol del DSM-IV a lo largo de toda la vida fue evaluado por entrevistadores legos utilizando la Entrevista de Trastorno por Consumo de Alcohol e Incapacidades Asociadas, Versión IV (28-30). Se solicitó a los encuestados que satisficieron los criterios de un trastorno en algún momento de la vida estimar su edad al momento de la manifestación del primer episodio, el número de episodios y su edad al momento del episodio más reciente. Debido a que no se evaluó la edad en cada episodio, nos concentramos en estimar el riesgo de aparición del primer episodio por edad.

Los trastornos del estado de ánimo evaluados fueron los episodios depresivos mayores, la distimia y los episodios maníacos. Como lo indica el DSM-IV, un episodio depresivo mayor se diagnosticó únicamente si el encuestado reportó que los síntomas no ocurrieron dentro de los dos meses posteriores a la muerte del ser querido. Los trastornos de ansiedad incluyeron el trastorno de angustia (con o sin agorafobia), la fobia social, la fobia específica, el trastorno de ansiedad generalizada y el TEPT. Los trastornos por consumo de alcohol incluyeron el abuso y la dependencia del alcohol del DSM-IV. Las pruebas-reiteraciones de las pruebas de la confiabilidad de estos diagnósticos oscilaron entre adecuada (trastorno de angustia,  $kappa = 0.42$ ) y excelente (dependencia del alcohol,  $kappa = 0.84$ ) (28-30). Dichas estimaciones son similares a las de otras encuestas epidemiológicas psiquiátricas a gran escala que han empleado instrumentos administrados por legos (31,32).

Para cada trastorno, entre los individuos con un diagnóstico, los encuestados reportaron la edad al momento de la aparición de los síntomas y el número de periodos distintos en que experimentaron síntomas del trastorno. El promedio del número de años entre la edad al momento de la encuesta y la edad al momento reportado del inicio de los síntomas del trastorno osciló entre 10.9 años (episodio maníaco) y 27.5 años (fobia específica). Se proporcionaron instrucciones claras a los encuestados a fin de que contabilizaran los episodios de trastornos que estuvieron separados por periodos de mejoría. Elaboramos un recuento total de la cantidad de episodios de cada trastorno, así como la cantidad total de episodios de todos los trastornos psiquiátricos en el caso de los encuestados con trastornos múltiples.

### Factores Sociodemográficos

Los factores sociodemográficos incluidos como covariables fueron el sexo, el grupo racial y el grupo étnico (blanco o negro de ascendencia no latinoamericana, asiático o nativo de las islas del Pacífico de ascendencia no latinoamericana, indio estadounidense o nativo de Alaska de ascendencia no latinoamericana) y sujetos de ascendencia latinoamericana), estado civil (nunca casado, viudo/separado/divorciado, casado), ingreso personal al momento de la entrevista (< USD 19,999, USD 20,000 - USD 34,999, USD 35,000 - USD 69,999,  $\geq$  USD 70,000) y nivel más alto de escolaridad alcanzado (inferior a educación media, educación media o superior a educación media).

### Análisis Estadístico

Primeramente examinamos la proporción de encuestados que reportó el fallecimiento inesperado de un ser querido como su peor experiencia estresante, en función de la exposición a otras experiencias potencialmente traumáticas. En segundo lugar, examinamos la asociación entre el momento del primer deceso inesperado y la primera manifestación de cada trastorno. Agrupamos la edad en intervalos de cinco años entre los 5 y los 69 años; la edad de los encuestados más añosos se clasificó como  $\geq 70$ . Utilizamos una serie de

regresiones logísticas condicionales para estimar la incidencia de cada trastorno en cada categoría etaria, condicionada a nunca haber experimentado el trastorno en un intervalo etario previo, en función de la exposición al primer deceso inesperado en el mismo intervalo de edad en relación con los encuestados que no experimentaron ninguna muerte inesperada durante dicho intervalo. Los encuestados en quienes la edad al momento de aparición del trastorno psiquiátrico focal fue inferior a su edad al momento del primer deceso inesperado fueron excluidos del análisis de dicho trastorno. Los modelos fueron controlados por variables sociodemográficas, por la aparición de cualquier trastorno que no fuera el resultado focal de dicho modelo antes de la primera experiencia de un fallecimiento inesperado y por el número de experiencias potencialmente traumáticas en toda la vida (ninguna, una o dos, tres o cuatro, cinco o más). Los análisis de sensibilidad exploraron el potencial de sesgos de reporte retrospectivos limitando la muestra a los encuestados que experimentaron su primer deceso inesperado dentro de los 10 años previos a la entrevista (eliminando a 8,218 individuos del análisis). Finalmente, examinamos cómo el hecho de experimentar varios fallecimientos de seres queridos contribuyó a la cantidad de episodios de trastornos psiquiátricos a lo largo de la vida. Con base en análisis preliminares, dividimos el número de experiencias de muertes inesperadas en cuatro categorías: ninguna muerte ( $N = 13,478$ ), una muerte ( $N = 7,872$ ), dos o tres muertes ( $N = 3,936$ ) y cuatro o más muertes ( $N = 1,949$ ). Utilizamos la regresión de Poisson con el número de episodios como resultado tras la creación de una suma de todos los episodios a través de los trastornos del estado de ánimo, de ansiedad y por consumo de alcohol (mediana = 4.0 episodios). Todos los análisis se efectuaron utilizando la herramienta SUDAAN del programa informático SAS en formato Callable (RTI International, Research Triangle Park, N.C.).

## Resultados

### Tasas de Eventos Potencialmente Traumáticos y Trastornos Psiquiátricos

Las características demográficas de los encuestados se incluyen en la Tabla S1 en el suplemento de datos en Internet. En total, el 50.3% de los encuestados reportó nunca haber experimentado la muerte inesperada de un ser querido (ver Tabla S2 en Internet) y tal deceso fue el tipo más frecuente de experiencia potencialmente traumática reportada por los entrevistados. Los trastornos psiquiátricos más frecuentes en toda la vida fueron trastorno por consumo de alcohol (35.9%) y episodio depresivo mayor (23.7%), con una media de edad al momento del inicio de 28.6 y 32.8 años, respectivamente (Tabla S2 del suplemento). Dichas estimaciones de la prevalencia de trastornos psiquiátricos de por vida son más altas que las de reportes previos (*u.gr.*, referencia 33), debido a la eliminación de los individuos en quienes la peor experiencia potencialmente traumática estuvo relacionada con el 9/11.

### Peor Experiencia

En la Tabla 1 se muestra la proporción de individuos que reportaron un deceso inesperado como su peor experiencia, en relación con la cantidad de experiencias de toda la vida. Entre aquellos con un mínimo de una, dos, tres o cuatro experiencias potencialmente traumáticas, más del 30% reportó que la muerte inesperada de un ser querido fue el peor evento que había experimentado. Entre los individuos de cada uno de los grupos con más experiencias potencialmente traumáticas, más del 20% reportó el fallecimiento inesperado de un ser querido como la peor. La muerte inesperada fue identificada como la peor experiencia por una proporción más elevada de encuestados que cualquier otra experiencia traumática evaluada en el sondeo, en todos los niveles de exposición (datos no mostrados, disponibles a solicitud).

**TABLA 1. Proporción de una Muestra Poblacional de los EUA que Reportó la Muerte Inesperada de un Ser Querido como la Peor Experiencia Potencialmente Traumática de Toda su Vida**

Número de Experiencias Potencialmente Traumáticas de Toda la Vida	N	Encuestados que Identificaron la Muerte Inesperada de un Ser Querido como la Peor Experiencia Potencialmente Traumática en Toda la Vida	
		%	EE
Una o más	21,937	30.7	0.4
Dos o más	17,327	31.5	0.4
Tres o más	12,330	31.7	0.5
Cuatro o más	8,350	30.1	0.5
Cinco o más	5,427	28.2	0.6
Seis o más	3,450	26.3	0.7
Siete o más	2,196	24.2	0.9
Ocho o más	1,342	23.3	1.0
Nueve o más	825	22.6	1.4
Diez o más	467	22.1	1.7
Once o más	276	21.6	2.3

### Trastornos del Estado de Ánimo, de Ansiedad y por Consumo de Alcohol en Relación con las Muertes Inesperadas

La Tabla 2 muestra las probabilidades condicionales ajustadas de surgimiento de trastornos en cada edad, comparando a los encuestados que experimentaron su primera pérdida a causa de un fallecimiento inesperado a la edad en cuestión. En la Tabla S3 del suplemento de datos en Internet se muestran las proporciones de incidencia que forman la base de comparación de cada grupo etario y cada trastorno.

Como se muestra en la Tabla 2, las muertes inesperadas se asociaron a un incremento en las probabilidades de trastorno tanto del estado de ánimo como por consumo de alcohol examinado al menos en un grupo etario, con asociaciones significativas tendientes a concentrarse en los grupos de edad más avanzada. En 12 de los 14 grupos etarios se observó un aumento en las probabilidades de episodios depresivos mayores; en seis grupos etarios, de distimia; en cinco grupos etarios, de episodios maniacos y se observaron trastornos por consumo de alcohol en los seis grupos etarios posteriores a los 45 años.

La Tabla 3 muestra los vínculos entre la edad al momento de la primera experiencia de una muerte inesperada y la aparición de trastornos de ansiedad. Las probabilidades de desarrollar TEPT fueron elevadas en los 14 grupos etarios, de desarrollar trastorno de angustia en 12 grupos etarios, trastorno de ansiedad generalizada en siete grupos etarios (todos después de los 40 años), fobia específica en cinco grupos etarios (todos después de los 40 años) y fobia social en dos grupos de edad.

Para evaluar el papel del sesgo de reporte en dichas asociaciones, efectuamos un análisis de sensibilidad eliminando a los 8,218 individuos cuya primera experiencia de muerte inesperada se registró más de 10 años antes de la fecha de la encuesta. Los resultados se muestran en la Tabla S4 en el suplemento de datos en Internet. No pudimos estimar la incidencia entre los cinco y los nueve años de edad, aunque en los otros grupos etarios los resultados fueron consistentes y las asociaciones fueron a menudo más pronunciadas que las observadas en la totalidad de la muestra.

### Relación Temporal del Surgimiento de Trastornos Psiquiátricos con la Primera Experiencia de una Muerte Inesperada

En cada figura del suplemento en Internet mostramos la proporción de encuestados que manifestó el inicio de un trastorno psiquiátrico

**TABLA 2. Asociación Entre la Edad al Momento de la Primera Muerte Inesperada de un Ser Querido y el Surgimiento de Trastornos del Estado de Ánimo o por Consumo de Alcohol en una Muestra Poblacional de los EUA (N = 27,534)<sup>a</sup>**

Edad al Momento de la Primera Muerte Inesperada de un Ser Querido (años)	N	Probabilidades de Trastorno del Estado de Ánimo o por Consumo de Alcohol en Relación con la Ausencia de Experiencias de Muertes Inesperadas en Toda la Vida <sup>b</sup>							
		Depresión Mayor (N = 7,881)		Distimia (N = 2,051)		Episodio Maníaco (N = 1,855)		Trastorno por Consumo de Alcohol (N = 11,197)	
		Razón de Momios <sup>c</sup>	IC del 95%	Razón de Momios <sup>c</sup>	IC del 95%	Razón de Momios <sup>c</sup>	IC del 95%	Razón de Momios <sup>c</sup>	IC del 95%
5 – 9	750	3.56	1.54 – 8.23	2.84	0.59 – 13.58	1.22	0.48 – 3.11	1.81	0.73 – 4.53
10 – 14	1,397	1.62	1.05 – 2.52	0.91	0.35 – 2.34	0.93	0.60 – 1.45	0.93	0.77 – 1.13
15 – 19	2,164	1.24	0.94 – 1.63	0.77	0.41 – 1.46	0.94	0.56 – 1.56	1.11	0.86 – 1.44
20 – 24	1,685	1.47	1.12 – 1.93	1.37	0.72 – 2.59	0.69	0.36 – 1.32	1.30	0.90 – 1.88
25 – 29	1,426	1.50	1.10 – 2.03	2.41	1.17 – 4.94	1.08	0.50 – 2.35	0.93	0.60 – 1.44
30 – 34	1,297	1.53	1.13 – 2.06	1.91	1.04 – 3.51	2.14	1.19 – 3.83	1.27	0.86 – 1.87
35 – 39	1,145	2.25	1.61 – 3.16	1.31	0.59 – 2.91	2.08	1.05 – 4.13	1.36	0.90 – 2.05
40 – 44	1,033	1.43	0.97 – 2.11	1.24	0.61 – 2.54	2.65	1.32 – 5.31	1.12	0.66 – 1.90
45 – 49	787	4.33	3.03 – 6.17	3.78	1.74 – 8.22	2.01	0.85 – 4.79	3.01	1.80 – 5.03
50 – 54	620	2.94	1.86 – 4.65	4.67	2.33 – 9.34	5.71	1.85 – 17.56	2.68	1.03 – 6.99
55 – 59	440	5.77	3.31 – 10.06	4.07	1.63 – 10.17	1.99	0.24 – 16.21	4.94	2.07 – 11.81
60 – 64	313	7.45	3.93 – 14.12	6.77	2.24 – 20.53	— <sup>d</sup>	—	7.89	2.62 – 23.80
65 – 69	201	10.66	4.42 – 25.70	— <sup>d</sup>	—	4.71	0.89 – 24.94	3.14	1.25 – 7.92
≥ 70	324	2.47	1.26 – 4.82	2.14	0.37 – 12.34	5.66	1.12 – 28.54	3.23	2.02 – 5.16

<sup>a</sup> Se registró un faltante de 294 respuestas respecto a la edad al momento de la primera muerte inesperada.

<sup>b</sup> Cada modelo de regresión incluyó un denominador diferente debido a que cada modelo evaluó la asociación entre la edad al momento de la muerte inesperada y el inicio del trastorno psiquiátrico focal entre los encuestados en quienes no inició a una edad anterior.

<sup>c</sup> Los modelos fueron controlados por sexo, edad, grupo racial/étnico, ingresos, escolaridad, estado civil, número de experiencias potencialmente traumáticas en toda la vida y surgimiento de un trastorno psiquiátrico previo al trastorno focal.

<sup>d</sup> El tamaño del grupo resultó insuficiente para estimar una asociación consistente.

**TABLA 3. Asociación Entre la Edad al Momento de la Primera Muerte Inesperada de un Ser Querido y el Surgimiento de Trastornos de Ansiedad en una Muestra Poblacional de los EUA (N = 27,534)<sup>a</sup>**

Edad al Momento de la Primera Muerte Inesperada de un Ser Querido (años)	Probabilidades de Trastorno de Ansiedad en Relación con la Ausencia de Experiencias de Muertes Inesperadas en Toda la Vida <sup>b</sup>									
	Trastorno de Ansiedad Generalizada (N = 2,646)		Trastorno por Estrés Postraumático (N = 3,423)		Fobia Social (N = 2,332)		Fobia Específica (N = 5,197)		Trastorno de Angustia	
	Razón de Momios <sup>c</sup>	IC del 95%	Razón de Momios <sup>c</sup>	IC del 95%	Razón de Momios <sup>c</sup>	IC del 95%	Razón de Momios <sup>c</sup>	IC del 95%	Razón de Momios <sup>c</sup>	IC del 95%
5 – 9	2.57	0.89 – 7.42	4.50	3.38 – 6.00	0.96	0.60 – 1.54	0.76	0.58 – 1.01	3.64	1.56 – 8.50
10 – 14	0.65	0.20 – 2.04	4.04	3.18 – 5.12	0.95	0.71 – 1.27	0.83	0.63 – 1.09	2.08	1.08 – 4.02
15 – 19	0.71	0.38 – 1.33	4.36	3.48 – 5.49	0.80	0.59 – 1.09	1.15	0.89 – 1.49	1.57	1.10 – 2.24
20 – 24	1.24	0.73 – 2.13	8.60	6.74 – 10.98	0.92	0.49 – 1.72	0.88	0.56 – 1.37	1.62	1.15 – 2.28
25 – 29	1.41	0.78 – 2.53	7.38	5.69 – 9.59	1.51	0.67 – 3.39	1.46	0.88 – 2.16	1.65	1.11 – 2.44
30 – 34	1.27	0.75 – 2.17	8.07	5.81 – 11.21	0.90	0.35 – 2.33	1.40	0.87 – 2.23	1.88	1.27 – 2.78
35 – 39	1.53	0.94 – 2.48	11.08	8.09 – 15.19	1.02	0.39 – 2.72	1.12	0.69 – 1.82	2.42	1.58 – 3.72
40 – 44	2.02	1.15 – 3.56	9.36	6.40 – 13.70	1.80	0.79 – 4.09	1.87	1.12 – 3.12	1.22	0.72 – 2.06
45 – 49	2.01	1.18 – 3.41	12.47	8.37 – 18.58	2.72	1.29 – 5.78	2.49	1.57 – 3.96	3.03	1.82 – 5.03
50 – 54	2.25	1.26 – 4.02	20.08	12.38 – 32.58	3.50	1.53 – 7.89	2.50	1.31 – 4.76	2.00	1.05 – 3.79
55 – 59	2.82	1.45 – 5.46	31.36	17.42 – 56.45	— <sup>d</sup>	—	2.29	0.98 – 5.35	6.17	2.49 – 15.26
60 – 64	6.18	2.47 – 15.49	37.24	16.22 – 85.54	— <sup>d</sup>	—	8.41	3.18 – 22.28	3.68	1.12 – 12.10
65 – 69	9.65	3.81 – 24.46	11.35	5.52 – 23.35	— <sup>d</sup>	—	4.78	2.48 – 9.20	— <sup>d</sup>	—
≥ 70	3.58	1.77 – 7.28	13.61	6.45 – 28.70	— <sup>d</sup>	—	— <sup>d</sup>	—	5.42	2.14 – 13.74

<sup>a</sup> Se registró un faltante de 294 respuestas respecto a la edad al momento de la primera muerte inesperada.

<sup>b</sup> Cada modelo de regresión incluyó un denominador diferente debido a que cada modelo evaluó la asociación entre edad al momento de la muerte inesperada y el inicio del trastorno psiquiátrico focal entre los encuestados en quienes no inició a una edad anterior.

<sup>c</sup> Los modelos fueron controlados por sexo, edad, grupo racial/étnico, ingresos, escolaridad, estado civil, número de experiencias potencialmente traumáticas en toda la vida y surgimiento de un trastorno psiquiátrico previo al trastorno focal.

<sup>d</sup> El tamaño del grupo resultó insuficiente para estimar una asociación consistente.

dado en cada intervalo etario, tanto en el caso de los sujetos sin experiencias de muertes inesperadas como en el de aquellos con una experiencia en cada intervalo etario. Las Figuras S1-S9 en

Internet muestran dichas relaciones en lo que se refiere al TEPT, la distimia, los episodios depresivos, los episodios maníacos, el trastorno de angustia, el trastorno de ansiedad generalizada, los

**TABLA 4. Asociación Entre el Número de Muertes Inesperadas de Seres Queridos y el Número de Episodios de Trastornos Psiquiátricos en una Muestra Poblacional de los EUA (N = 27,534)<sup>a</sup>**

Diagnóstico	Incidencia de Episodios de Trastornos Psiquiátricos, en Relación con el Grupo Sin Experiencias de Muertes Inesperadas (referencia) <sup>b</sup>					
	Una Muerte Inesperada (N = 7,879)		Dos o Tres Muertes Inesperadas (N = 3,632)		Cuatro o Más Muertes Inesperadas (N = 1,950)	
	Razón de Densidades de Incidencia <sup>c</sup>	IC del 95%	Razón de Densidades de Incidencia <sup>c</sup>	IC del 95%	Razón de Densidades de Incidencia <sup>c</sup>	IC del 95%
Todos los trastornos psiquiátricos evaluados	1.18	1.09 – 1.27	1.25	1.12 – 1.41	1.72	1.44 – 2.04
Episodio depresivo mayor	1.01	0.88 – 1.16	1.22	0.97 – 1.52	1.52	1.16 – 1.99
Distimia	0.93	0.81 – 1.07	1.04	0.86 – 1.27	1.08	0.89 – 1.32
Episodio maniaco	1.05	0.79 – 1.40	1.05	0.70 – 1.57	1.34	0.91 – 1.98
Trastorno de ansiedad generalizada	1.04	0.80 – 1.34	0.89	0.67 – 1.18	1.42	0.72 – 2.78
Fobia social	1.06	0.80 – 1.39	1.22	0.89 – 1.67	1.03	0.69 – 1.54
Fobia específica	0.92	0.70 – 1.21	0.83	0.63 – 1.10	0.89	0.63 – 1.25
Trastorno por estrés posttraumático	1.02	0.85 – 1.22	1.10	0.88 – 1.37	1.39	1.09 – 1.78
Trastornos por consumo de alcohol	0.99	0.88 – 1.11	0.95	0.84 – 1.07	1.11	0.93 – 1.33

<sup>a</sup> Se registró un faltante de 119 respuestas respecto al número de muertes inesperadas.

<sup>b</sup> Un total de 13,680 individuos no experimentó ninguna muerte inesperada y formó el grupo de referencia.

<sup>c</sup> De la regresión de Poisson. Modelos controlados por edad, sexo, grupo racial/étnico, estado civil, ingresos, escolaridad, número de experiencias potencialmente traumáticas en la vida y cada trastorno psiquiátrico que no fue el trastorno psiquiátrico focal del modelo.

trastornos por consumo de alcohol, la fobia social y la fobia específica, respectivamente. En la mayoría de los trastornos se observó un notorio ascenso en la frecuencia de aparición en el periodo temporal durante el cual ocurrió la muerte inesperada, excepto por la fobia social y la fobia específica, en las cuales se observó poca asociación con las muertes inesperadas.

**Cantidad de Experiencias de Muertes Inesperadas y Episodios de Trastornos Psiquiátricos**

La Tabla 4 muestra las asociaciones entre la cantidad de muertes inesperadas y el número de episodios de cada trastorno psiquiátrico, así como la cantidad total de episodios de trastornos psiquiátricos a través de todos los trastornos. El aumento de la exposición a muertes inesperadas se asoció a un incremento monotónico en la cantidad total de episodios de trastornos psiquiátricos. En comparación con aquellos que no experimentaron muertes inesperadas, los individuos con experiencia de una, dos o tres y cuatro o más muertes mostraron 1.18 (IC del 95%, 1.09 - 1.27), 1.25 (IC del 95%, 1.12 - 1.41) y 1.72 (IC del 95%, 1.44 - 2.04) veces la cantidad total de episodios de trastornos psiquiátricos, con base en una distribución de Poisson. Cuando se examinaron por separado para cada trastorno, los aumentos en la frecuencia de los episodios fueron particularmente notables en los episodios de depresión mayor y TEPT (ver Tabla 4).

**Discusión**

La muerte inesperada de un ser querido es citada con mayor frecuencia como la experiencia potencialmente traumática más severa en la vida, incluso entre los individuos con una carga extrema de experiencias de tensión psíquica a lo largo de toda la vida. Las muertes inesperadas se asocian a una elevación de la vulnerabilidad al surgimiento de virtualmente todos los trastornos psiquiátricos frecuentes que evaluamos. Esta exacerbación del riesgo de incidencia se observa desde la infancia hasta la edad adulta tardía en la depresión mayor, el TEPT y el trastorno de angustia y se concentra particularmente en los episodios maníacos, las fobias y los trastornos por consumo de alcohol entre los grupos más añosos. Sin embargo,

también es notorio que la mayoría de los individuos en el presente estudio no mostraron el surgimiento de ningún trastorno en el duelo inmediato por el deceso inesperado de un ser querido.

Existen varias vías a través de las cuales la experiencia del deceso de un ser querido puede influir en el desarrollo de trastornos psiquiátricos. El duelo es un factor estresante importante en la vida y las experiencias vitales estresantes suelen asociarse a la aparición posterior de varios trastornos físicos y mentales (34-36). Se ha identificado una diversidad de mecanismos cognitivos, afectivos y neurobiológicos que vinculan la exposición al estrés con el surgimiento de trastornos mentales (37), y se está trabajando en esta área en relación con la muerte de un ser querido (11). Es posible que también existan mecanismos específicamente vinculados con las consecuencias del duelo, dado que las relaciones de apego emocional desempeñan una función crítica en la experiencia humana (9). La evidencia disponible indica que la carencia de apoyo social es un factor pronóstico importante de depresión (38); por lo tanto, la pérdida súbita de apoyo social puede generar un incremento de las secuelas psiquiátricas. Asimismo, la evidencia indica que la pena subsiguiente a la hospitalización de un ser querido en una unidad de cuidados intensivos ejerce efectos importantes sobre una amplia variedad de parámetros psicológicos y biológicos (39). La pérdida de una pareja sentimental regularmente genera ansiedad por separación, con nostalgia y añoranza por el ser querido y una alteración del autoconcepto (*v.gr.*, referencia 40) y esto podría desencadenar el surgimiento de un trastorno del estado de ánimo o de ansiedad. Entre los niños en particular, la muerte de una figura de apego emocional puede tener consecuencias importantes de inadaptación (41). Por lo tanto, el fallecimiento repentino de un ser querido podría tener consecuencias específicas de la pérdida del apego emocional, así como repercusiones explicables por mecanismos de tensión psíquica (estrés). La muerte es la forma de pérdida más obviamente permanente y extrema y la muerte repentina es una de las formas más difíciles de duelo. Queda por esclarecer si otros tipos de pérdida, *v.gr.*, abandono, encarcelamiento, separación, deportación, podrían ser similares o diferentes a la respuesta ante la muerte súbita. Además, es posible que varios constructos importantes que varían con el tiempo, como la pérdida del apego, la alteración del sentido del Yo, la pérdida de apoyo social y la

reactividad a la tensión psíquica, interactúan para afectar la salud mental y el bienestar; las investigaciones futuras podrían mejorar mediante modelos explicativos que nos orientaran en la comprensión y el análisis de las asociaciones entrecruzadas entre estas experiencias importantes centradas en las relaciones.

Observamos una intensificación en el riesgo de aparición de una variedad de trastornos del estado de ánimo, de ansiedad y por consumo de alcohol tras la muerte inesperada de un ser querido a lo largo de toda la vida. La investigación previa en niños (6), viudas (7), sobrevivientes de desastres (42) y adultos mayores (43) sugiere que el riesgo de depresión y TEPT se eleva tras la muerte de un ser querido. Sin embargo, hasta donde sabemos, la asociación entre la muerte inesperada y una variedad de trastornos psiquiátricos en el transcurso de la vida no se ha examinado previamente mediante el uso de datos poblacionales. Encontramos relaciones consistentes y generalizadas de las muertes inesperadas con otros trastornos del estado de ánimo y ansiedad y con trastornos por consumo de alcohol y muchas de dichas asociaciones se agruparon entre los encuestados de los grupos de edad más avanzada. La primera incidencia de un trastorno psiquiátrico a edades avanzadas es relativamente rara; estos datos indican que el surgimiento de un trastorno psiquiátrico a edades avanzadas a menudo es concomitante con el deceso de un ser querido. Los mecanismos de desarrollo subyacentes a este agrupamiento de riesgos a edades avanzadas son un área importante para investigaciones futuras. No obstante, detectamos que la muerte inesperada de un ser querido se vinculó consistentemente a una elevación en las probabilidades de nuevas manifestaciones de TEPT, trastorno de angustia y episodios depresivos en todas las etapas de la vida. Es particularmente notorio que dichas asociaciones generalizadas entre las muertes inesperadas y el surgimiento de trastornos específicos se mantuvieron incluso tras el ajuste por comorbilidades psiquiátricas.

El presente estudio también aporta información novedosa que respalda una relación entre los decesos inesperados y el surgimiento de episodios maníacos en una muestra de la población general en el transcurso de la vida. Varios casos clínicos publicados han sugerido un ascenso en el riesgo de episodios maníacos tras el deceso de un ser querido (18-26) y un estudio basado en el registro psiquiátrico danés indicó que el suicidio de la madre o un hermano se asociaba fuertemente a un incremento en el riesgo de episodios de manía/mixtos (44). Nuestros resultados sugieren que la muerte inesperada de un ser querido puede constituir un factor de riesgo sustancial para el desarrollo de un episodio maníaco, especialmente entre los adultos mayores e incluso entre aquellos sin antecedentes de trastornos del estado de ánimo, de ansiedad o por consumo de alcohol. La observación de manía en respuesta a eventos traumáticos ha sido analizada en la literatura en el transcurso de más de un siglo (45), pero los mecanismos específicos de dicha relación siguen siendo poco claros. Nuestros hallazgos deben alertar a los médicos del posible surgimiento de manía tras una muerte inesperada en individuos por lo demás sanos.

Documentamos más ampliamente que el número de episodios de trastornos del estado de ánimo, de ansiedad y por consumo de alcohol en la vida se eleva con el aumento en la cantidad de decesos inesperados. Esto sugiere que las experiencias previas de muertes inesperadas no ofrecen protección contra problemas de salud mental tras una muerte inesperada en el futuro; más bien, cada experiencia de muerte inesperada se asocia a elevaciones similares en el riesgo de desarrollar nuevos episodios de trastornos del estado de ánimo, de ansiedad y por consumo de alcohol (46).

Observamos varias limitaciones del presente estudio que deben abordarse en investigaciones futuras. Los síntomas de duelo (47) no fueron evaluados en la Encuesta Epidemiológica Nacional sobre Alcohol y Problemas Relacionados. El deceso de un ser querido normalmente provoca una reacción de duelo reconocible, caracterizada por melancolía y añoranza, una pena intensa y dolor emocional, obsesión con pensamientos y recuerdos del finado, un sentido de desconexión con la vida cotidiana y una alteración del autoconcepto y el sentido del Yo (8,47). El duelo puede parecerse a la depresión mayor y al TEPT (48) y ahora se sabe que algunos individuos dolientes desarrollan reacciones de duelo aberrantes (43). Además, no pudimos contar con información acerca de la naturaleza de la relación entre el encuestado y el ser querido fallecido ni de las circunstancias del deceso. La intensidad, la frecuencia y la duración del duelo, así como la morbilidad psiquiátrica resultante, podrían variar dependiendo de la relación con el fallecido (49). Por ejemplo, entre los niños, la muerte de un padre resulta especialmente difícil (50) y entre los adultos, la muerte de un hijo o un cónyuge es especialmente difícil (3). Por lo tanto, es posible que estos tipos específicos de relaciones cercanas expliquen el aumento en el riesgo observado en estos datos. Además, la evaluación no distinguió entre las muertes inesperadas violentas y las no violentas. Conforme al DSM-5, sólo la muerte inesperada y violenta de un ser querido puede codificarse como un trauma potencialmente causal. Es posible que las muertes violentas expliquen las relaciones que encontramos entre los fallecimientos inesperados y el TEPT u otros trastornos. Sin embargo, la literatura indica que tras una muerte no violenta sí se presentan síntomas de TEPT (4). Estudios futuros con información respecto a las diferencias entre la naturaleza violenta y no violenta de la muerte serán útiles para comprender más a fondo estas relaciones; por ejemplo, las investigaciones futuras podrían contrastar las secuelas psiquiátricas tras una muerte inesperada frente a un fallecimiento previsto a fin de determinar el grado en que la naturaleza repentina del deceso de un ser querido influye en la incidencia de trastornos psiquiátricos. La descripción de un fallecimiento como "inesperado" es un juicio subjetivo y carecemos de información acerca de la confiabilidad o la validez de tal juicio. Sin embargo, en los estudios de muertes inesperadas suelen utilizarse juicios subjetivos. Las edades tanto al momento del deceso inesperado como al momento de la aparición del trastorno psiquiátrico se reportaron retrospectivamente, lo cual introdujo sesgos de reporte. No obstante, los análisis que se restringieron a los encuestados que reportaron un primer deceso inesperado dentro de los 10 años previos a la entrevista mostraron resultados similares o ligeramente más pronunciados que los análisis de la muestra total, lo cual disminuyó la influencia del sesgo de reporte como explicación de nuestros hallazgos. Finalmente, los diagnósticos no fueron confirmados por médicos y fueron evaluados por entrevistadores no profesionales mediante el uso de cuestionarios estructurados.

El diagnóstico de TEPT también merece comentario. Dos aspectos llaman la atención. En primer lugar, la Encuesta Nacional sobre Alcohol y Problemas Relacionados se adhirió al DSM-IV y permitió que la muerte inesperada se calificara como un potencial evento traumático. El DSM-5 requiere que la muerte sea presenciada directamente o que sea tanto violenta como inesperada; en consecuencia, algunos casos aquí identificados pueden no satisfacer los criterios del DSM-5. Sin embargo, esto ha sido un tema de controversia en el campo y creemos que es útil conocer la prevalencia de diagnósticos de TEPT subsecuentes a muertes inesperadas en términos más generales. El segundo punto estriba en que no todos los encuestados habían experimentado un evento que calificara como

trauma potencial en sus vidas. La mayor parte de la muestra (80%) sí experimento un trauma potencial, si bien esto no fue uniforme entre los diferentes grupos etarios. Por lo tanto, nuestras estimaciones de la asociación entre la muerte inesperada de un ser querido y el desarrollo de TEPT incluyen a individuos que no se encontraban en riesgo de TEPT. No obstante, las estimaciones que reportamos en el presente artículo son estimaciones promedio del riesgo de TEPT tras una muerte inesperada en la población global y por tal motivo son de interés clínico.

En resumen, encontramos una relación significativa entre el surgimiento de un trastorno del estado de ánimo, de ansiedad o por consumo de alcohol y el deceso inesperado de un ser querido. Estos resultados sugieren que el duelo puede ser un fenómeno útil para examinar la etiología de la enfermedad psiquiátrica. Clínicamente, nuestros resultados destacan la importancia de considerar un posible papel de la pérdida de relaciones personales cercanas a través de la muerte en la evaluación de los trastornos psiquiátricos, especialmente entre los adultos mayores sin antecedentes de trastornos mentales. Los médicos deben investigar acerca de la pérdida de relaciones clave a consecuencia de la muerte en el curso de la vida del paciente, especialmente en torno al periodo de aparición de los síntomas. Puede resultar importante abordar la respuesta del paciente ante el deceso de un ser querido a fin de optimizar el desenlace terapéutico y reducir la probabilidad de recurrencia de la enfermedad.

---

Recibido el 25 de agosto de 2013; revisiones recibidas el 10 de diciembre de 2013 y el 13 de febrero de 2014; aceptado el 27 de febrero de 2014 (doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13081132). Del Department of Epidemiology y la School of Social Work, Columbia University, Nueva York; y la Division of General Pediatrics, Department of Psychiatry, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston. Dirigir la correspondencia a la Dra. Keyes (kmk2104@columbia.edu).

La Dra. Shear suscribió un contrato con Guilford Press para escribir un manual de tratamiento del duelo complicado. Los demás autores reportan no tener relaciones financieras con intereses comerciales.

El presente estudio fue financiado por las subvenciones del NIMH MH-092526 otorgada a la Dra. McLaughlin, MH-093612 y MH-078928 otorgadas a la Dra. Koenen y MH-60783 y MH-70741 otorgadas a la Dra. Shear, así como por la subvención AA-021511 otorgada a la Dra. Keyes por el National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism.

---

## Referencias

1. Breslau N, Kessler RC, Chilcoat HD, Schultz LR, Davis GC, Andreski P: Trauma and posttraumatic stress disorder in the community: the 1996 Detroit Area Survey of Trauma. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:626-632
2. Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB: Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 1048-1060
3. Burton AM, Haley WE, Small BJ: Bereavement after caregiving or unexpected death: effects on elderly spouses. *Aging Ment Health* 2006; 10:319-326
4. Zisook S, Chentsova-Dutton Y, Shuchter SR: PTSD following bereavement. *Ann Clin Psychiatry* 1998; 10:157-163
5. Zisook S, Shuchter SR: Depression through the first year after the death of a spouse. *Am J Psychiatry* 1991; 148:1346-1352
6. Kaplow JB, Saunders J, Angold A, Costello EJ: Psychiatric symptoms in bereaved versus nonbereaved youth and young adults: a longitudinal epidemiological study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; 49:1145-1154
7. Bruce ML, Kim K, Leaf PJ, Jacobs S: Depressive episodes and dysphoria resulting from conjugal bereavement in a prospective community sample. *Am J Psychiatry* 1990; 147:608-611
8. Shear MK: Getting straight about grief. *Depress Anxiety* 2012; 29:461-464
9. Waters E, Cummings EM: A secure base from which to explore close relationships. *Child Dev* 2000; 71:164-172
10. Applebaum DR, Burns GL: Unexpected childhood death: posttraumatic stress disorder in surviving siblings and parents. *J Clin Child Psychol* 1991; 20:114-120
11. Cankaya B, Chapman BP, Talbot NL, Moynihan J, Duberstein PR: History of sudden unexpected loss is associated with elevated interleukin-6 and decreased insulin-like growth factor-1 in women in an urban primary care setting. *Psychosom Med* 2009; 71:914-919

12. Lundin T: Morbidity following sudden and unexpected bereavement. *Br J Psychiatry* 1984; 144:84-88
13. Brent DA, Perper JA, Moritz G, Liotus L, Schweers J, Canobbio R: Major depression or uncomplicated bereavement? a follow-up of youth exposed to suicide. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33:231-239
14. Melhem NM, Porta G, Shamseddeen W, Walker Payne M, Brent DA: Grief in children and adolescents bereaved by sudden parental death. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68:911-919
15. Newson RS, Boelen PA, Hek K, Hofman A, Tiemeier H: The prevalence and characteristics of complicated grief in older adults. *J Affect Disord* 2011; 132:231-238
16. Kranzler EM, Shaffer D, Wasserman G, Davies M: Early childhood bereavement. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29:513-520
17. Kaplow JB, Widom CS: Age of onset of child maltreatment predicts long-term mental health outcomes. *J Abnorm Psychol* 2007; 116:176-187
18. Onishi H, Miyashita A, Kosaka K: A manic episode associated with bereavement in a patient with lung cancer: a case report. *Support Care Cancer* 2000; 8:339-340
19. Morgan JF, Beckett J, Zolse G: Psychogenic mania and bereavement. *Psychopathology* 2001; 34:265-267
20. Krishnan KRR, Swartz MS, Larson MJ, Santoliquido G: Funeral mania in recurrent bipolar affective disorders: reports of three cases. *J Clin Psychiatry* 1984; 45: 310-311
21. Berlin RM, Donovan GR, Guerette RC: Funeral mania and lithium prophylaxis (letter). *J Clin Psychiatry* 1985; 46:111
22. Bourgeois M, Degeilh B: [Mania of bereavement: clinical characteristics and meaning]. *Ann Med Psychol (Paris)* 1987; 145:72-77
23. Hollender MH, Goldin ML: Funeral mania. *J Nerv Ment Dis* 1978; 166:890-892
24. Rickarby GA: Four cases of mania associated with bereavement. *J Nerv Ment Dis* 1977; 165:255-262
25. Rosenman SJ, Taylor H: Mania following bereavement: a case report. *Br J Psychiatry* 1986; 148:468-470
26. Yassa R, Nair NP, Iskandar H: Late-onset bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am* 1988; 11:117-131
27. Breslau N, Bohnert KM, Koenen KC: The 9/11 terrorist attack and posttraumatic stress disorder revisited. *J Nerv Ment Dis* 2010; 198:539-543
28. Grant BF, Dawson DA, Stinson FS, Chou PS, Kay W, Pickering R: The Alcohol Use Disorder and Associated Disabilities Interview Schedule-IV (AUDADIS-IV): reliability of alcohol consumption, tobacco use, family history of depression and psychiatric diagnostic modules in a general population sample. *Drug Alcohol Depend* 2003; 71:7-16
29. Grant BF, Harford TC, Dawson DA, Chou PS, Pickering RP: The Alcohol Use Disorder and Associated Disabilities Interview Schedule (AUDADIS): reliability of alcohol and drug modules in a general population sample. *Drug Alcohol Depend* 1995; 39:37-44
30. Ruan WJ, Goldstein RB, Chou SP, Smith SM, Saha TD, Pickering RP, Dawson DA, Huang B, Stinson FS, Grant BF: The Alcohol Use Disorder and Associated Disabilities Interview Schedule-IV (AUDADIS-IV): reliability of new psychiatric diagnostic modules and risk factors in a general population sample. *Drug Alcohol Depend* 2008; 92:27-36
31. Kessler RC, Chiu WT, Jin R, Ruscio AM, Shear K, Walters EE: The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:415-424
32. Alegria M, Canino G, Shrout PE, Woo M, Duan N, Vila D, Torres M, Chen CN, Meng XL: Prevalence of mental illness in immigrant and non-immigrant US Latino groups. *Am J Psychiatry* 2008; 165:359-369
33. Hasin DS, Stinson FS, Ogburn E, Grant BF: Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64:830-842
34. Green JG, McLaughlin KA, Berglund PA, Gruber MJ, Sampson NA, Zaslavsky AM, Kessler RC: Childhood adversities and adult psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey Replication, I: associations with first onset of DSM-IV disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67:113-123
35. Kessler RC, Ormel J, Petukhova M, McLaughlin KA, Green JG, Russo LJ, Stein DJ, Zaslavsky AM, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Andrade L, Benjet C, de Girolamo G, de Graaf R, Demyttenaere K, Fayyad J, Haro JM, Hu Cy, Karam A, Lee S, Lepine JP, Matsching H, Mihaescu-Pintia C, Posada-Villa J, Sagar R, Ustun TB: Development of lifetime comorbidity in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68:90-100
36. McLaughlin KA, Green JG, Gruber MJ, Sampson NA, Zaslavsky AM, Kessler RC: Childhood adversities and adult psychiatric disorders in the national comorbidity survey replication, II: associations with persistence of DSM-IV disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67:124-132
37. McEwen BS: The ever-changing brain: cellular and molecular mechanisms for the effects of stressful experiences. *Dev Neurobiol* 2012; 72:878-890
38. Stice E, Ragan J, Randall P: Prospective relations between social support and depression: differential direction of effects for parent and peer support? *J Abnorm Psychol* 2004; 113:155-159

39. Buckley T, Sunari D, Marshall A, Bartrop R, McKinley S, Tofler G: Physiological correlates of bereavement and the impact of bereavement interventions. *Dialogues Clin Neurosci* 2012; 14:129–139
40. Sbarra DA, Borelli JL: Heart rate variability moderates the association between attachment avoidance and self-concept reorganization following marital separation. *Int J Psychophysiol* 2013; 88:253–260
41. Kaplow JB, Layne CM, Saltzman WR, Cozza SJ, Pynoos RS: Using multidimensional grief theory to explore the effects of deployment, reintegration, and death on military youth and families. *Clin Child Fam Psychol Rev* 2013; 16:322–340
42. Shear MK, McLaughlin KA, Ghesquiere A, Gruber MJ, Sampson NA, Kessler RC: Complicated grief associated with Hurricane Katrina. *Depress Anxiety* 2011; 28:648–657
43. Prigerson HG, Frank E, Kasl SV, Reynolds CF 3rd, Anderson B, Zubenko GS, Houck PR, George CJ, Kupfer DJ: Complicated grief and bereavement-related depression as distinct disorders: preliminary empirical validation in elderly bereaved spouses. *Am J Psychiatry* 1995; 152:22–30
44. Kessing LV, Agerbo E, Mortensen PB: Major stressful life events and other risk factors for first admission with mania. *Bipolar Disord* 2004; 6:122–129
45. Meynert TH: *Klinische Vorlesungen über Psychiatrie*. Vienna, Braumüller, 1890
46. Ozbay F, Fitterling H, Charney D, Southwick S: Social support and resilience to stress across the life span: a neurobiologic framework. *Curr Psychiatry Rep* 2008; 10:304–310
47. Shear K, Shair H: Attachment, loss, and complicated grief. *Dev Psychobiol* 2005; 47:253–267
48. Simon NM: Is complicated grief a post-loss stress disorder? *Depress Anxiety* 2012; 29:541–544
49. Murphy SA, Braun T, Tillery L, Cain KC, Johnson LC, Beaton RD: PTSD among bereaved parents following the violent deaths of their 12- to 28-year-old children: a longitudinal prospective analysis. *J Trauma Stress* 1999; 12:273–291
50. Dowdney L: Childhood bereavement following parental death. *J Child Psychol Psychiatry* 2000; 41:819–830

## Presentación de un Caso Clínico

Del Hospital Johns Hopkins

# Delirium que se Manifiesta como Manía en una Paciente con EPOC en Fase Terminal

Samuel T. Wilkinson, M.D.

Shin-Bey Chang, M.D.

Teresa Foley, M.D.

John R. Lipsey, M.D.

Dean F. MacKinnon, M.D.

### Presentación del Caso

La “Sra. M”, una mujer caucásica de 65 años con enfermedad pulmonar obstructiva crónica relacionada con tabaquismo en fase terminal y fenotipo MS de  $\alpha$ -1-antitripsina, presentó una aparición abrupta de agitación y confusión y fue internada en el servicio de medicina interna de un hospital local. Hasta entonces, su único tratamiento psiquiátrico había sido por ansiedad, la cual había sido tratada con escitalopram durante los cinco meses previos. Poco después de un ajuste de la posología por un incremento en los síntomas de ansiedad (de 10 mg/día a 20 mg/día), la Sra. M comenzó a exhibir manifestaciones agudas de agitación, ansiedad y desorganización cognitiva. Se encontró que presentaba hipercapnia pero no hipoxia con su dosis normal de oxígeno suplementario (para detalles ver Tabla 1).

Los medicamentos de la paciente al momento de su ingreso incluían escitalopram, prednisona, esomeprazol, diltiazem, tiotropio y fluticasona. El electroencefalograma (EEG) mostró un enlentecimiento difuso leve. Un nivel de sodio sérico de 126 mEq/l (rango de referencia, 135 - 145 mEq/l) sugirió la presencia del síndrome de secreción inadecuada de arginina vasopresina asociado a escitalopram, de modo que se interrumpió la administración del fármaco, se corrigió la hiponatremia y la paciente fue egresada en cuatro días, sumamente mejorada. No se modificó la dosis de prednisona.

Cinco días después, la Sra. M exhibió una conducta inusualmente intensa de limpieza en su domicilio, habla apresurada, fuga de ideas y delirios paranoides. Fue llevada nuevamente al servicio de urgencias, del cual escapó de inmediato tratando de mezclarse en el tráfico vehicular antes de que la persuadieran de volver a la unidad. Fue sedada con inyecciones intramusculares de haloperidol y lorazepam e ingresada al servicio de medicina interna (ingreso 2 en la Tabla 1). Sus niveles de electrolitos se encontraban normales y su gasometría esencialmente sin alteraciones. El psiquiatra llamado a interconsulta advirtió la ansiedad y la conducta compulsiva de la paciente y prescribió sertralina, buspirona y alprazolam. El neumólogo de la Sra. M redujo gradualmente la dosis de prednisona en un 25%. La Sra. M recuperó la calma sin ningún incidente ulterior y fue egresada tres días después.

Dentro de las dos semanas siguientes, se volvió a descompensar rápidamente; se le vio hablar febrilmente por teléfono sin ningún interlocutor al otro extremo y permanecer despierta por las noches escribiendo sin sentido. Comenzó a insistir falsamente que su esposo era un alcohólico verbalmente procaz y se enfurecía

si se le contradecía. Al ser ingresada en una unidad psiquiátrica local (ingreso 3), se observó que presentaba un estado de ánimo exaltado, habla apresurada, fuga de ideas, disminución de la necesidad de dormir (tres horas de sueño nocturno), ideas delirantes y agitación psicomotora. Se interrumpió la administración de sertralina (como una causa posible de los síntomas maníacos), se introdujo olanzapina y se agregó litio sin ningún beneficio significativo. Los resultados de una serie de pruebas, incluida una punción lumbar, detección de metales pesados, VIH, anticuerpos antinucleares, enfermedad de Lyme, reagina plasmática rápida, velocidad de eritrosedimentación y niveles de ceruloplasmina, proteína C reactiva y vitamina B<sub>12</sub>, fueron todos normales. El EEG mostró ondas lentas, pero se interpretó como “normal”. Una resonancia magnética (RM) cerebral no reveló ningún cambio en el intervalo.

El equipo de tratamiento psiquiátrico, al observar que el EEG era “normal” y que persistía la inestabilidad del estado de ánimo, la agitación y la paranoia, recomendó terapia electroconvulsiva (TEC) por la presunción de manía psicótica. Exploraciones repetidas durante la hospitalización encontraron que la Sra. M. se encontraba orientada, aunque al momento de su ingreso se detectó deterioro de la memoria y lo que se repitió el día anterior al inicio de la TEC, cuando el psiquiatra a su cargo documentó deterioro de la concentración, así como de la memoria remota y reciente. La Sra. M. recibió posteriormente tres tratamientos de TEC bifrontal, con una mejora fugaz de la agitación, pero sin volver al estado basal. Fue egresada a su domicilio con el apoyo de servicios particulares de enfermería las 24 horas. Su régimen de medicación incluyó olanzapina, alprazolam y una dosis reducida de prednisona. Fue retirada de la lista de espera de trasplante pulmonar a causa de su hospitalización psiquiátrica. Tres tratamientos ambulatorios adicionales de TEC bifrontal, un nuevo curso con litio (nivel sérico, 0.5 mmol/l) y la continuación de olanzapina no pudieron contener el agravamiento de la desorganización cognitiva.

Dos meses tras la primera aparición de la agitación y la confusión, la Sra. M viajó fuera de su estado para ser ingresada en la unidad de trastornos del estado de ánimo del Hospital Johns Hopkins (ingreso 4). A su llegada, presentaba una marcha inestable y una actitud mínimamente cooperativa. Cogía objetos al azar, trató de despojarse de la ropa y trató de meterse en la ducha estando vestida. Su forma de hablar era lenta, disártrica y tangencial. Su estado de ánimo oscilaba entre la irritabilidad y el buen humor. Acusaba a su esposo de ser un alcohólico. Estaba orientada exclusivamente en cuanto a las personas, con un puntaje de 17 (de 30) en el Mini-Examen Cognoscitivo (MMSE – *Mini-Mental State Examination*). Sus medicamentos al momento del ingreso incluían olanzapina, prednisona, alprazolam a demanda, diltiazem, omeprazol, fluticasona e ipratropio.

El EEG reveló un enlentecimiento posterior bilateral. Los niveles en la gasometría indicaron hipercapnia crónica compensada adecuadamente (Paco<sub>2</sub> ahora hasta 70 mm Hg). El nivel de litio de la paciente no se evaluó, puesto que la administración de litio se había interrumpido varios días antes de su ingreso. Una serie exhaustiva de pruebas diagnósticas de delirio para la detección de marcadores séricos de etiologías metabólicas, nutricionales, autoinmunitarias, endocrinas, paraneoplásicas e infecciosas arrojó resultados negativos, excepto por hiperamoniaquemia leve (nivel sérico de amoníaco, 31 - 68 µg/dl; referencia, < 35 µg/dl) compatible con una deficiencia de α-1-antitripsina. La punción lumbar reveló una citopatología normal; las pruebas de tinción

de Gram, de cultivos y de reacción en cadena de la polimerasa viral del líquido cefalorraquídeo (LCR) resultaron todas negativas; y una prueba de la proteína 14-3-3 para enfermedad de Creutzfeldt-Jakob también resultó negativa. La paciente fue diagnosticada con delirium de múltiples fuentes probables, entre ellas agresiones metabólicas, hipercapnia severa, exposición prolongada a esteroides, intoxicación por benzodiazepinas y TEC reciente.

La dosis de prednisona se redujo a 1 mg/día, se interrumpió la administración de alprazolam y olanzapina y se inició la administración de risperidona a dosis baja. Si bien inicialmente la paciente se mostró agitada, tratando de golpear al personal de enfermería y arrancándose la cánula nasal en repetidas ocasiones, al cabo de algunos días presentó periodos de lucidez, memoria intacta y normalización de la marcha. Se resolvieron la agitación y las ideas delirantes y la paciente comenzó a aceptar de manera creciente la cánula nasal. El puntaje en el MMSE fue de 30 al momento de su egreso dos semanas después. Su familia opinó que casi había vuelto a su estado normal en ese momento.

La Sra. M se mantuvo psiquiátricamente estable por dos semanas tras su egreso, pero entonces fue hospitalizada en la unidad de cuidados intensivos a causa de una neumonía por *Pseudomonas* (ingreso 5). En todo momento durante su hospitalización mostró un estado francamente delirante y permaneció intubada y restringida físicamente, con insomnio y agitación ocasional que se manejó con risperidona y quetiapina conforme a lo prescrito por el servicio de interconsulta psiquiátrica. Una vez estabilizada

médicamente, fue egresada con una traqueotomía a un centro de rehabilitación cercano a su domicilio. Su estado mental volvió a la normalidad, se le retiró la cánula y regresó a casa. Con una carta de recomendación del psiquiatra que la atendió en el Hospital Johns Hopkins dando fe de la probable etiología fisiológica de su psicosis, fue inscrita nuevamente en la lista de espera para trasplante de pulmón.

Al mes siguiente fue seleccionada para trasplante; sin embargo, simultáneamente experimentó una recidiva

abrupta de ansiedad, agitación, paranoia y alteración de la conducta. Fue ingresada localmente en una unidad de medicina interna (ingreso 6) y no se identificaron nuevos factores que pudieran haber producido delirium. La interrupción de la administración de prednisona no derivó en ninguna mejora. Consciente del potencial de delirium relacionado con la medicación, su equipo de tratamiento prescribió exclusivamente dosis conservadoras de risperidona y quetiapina, pero siguió presentando agitación, inestabilidad y confusión. Tres semanas después fue transferida al Hospital Johns Hopkins, esta vez a la unidad psicogerátrica. A diferencia de su presentación original en Johns Hopkins, ahora se encontraba en un estado de hipervigilancia, con habla acelerada e intermitentemente ininteligible y notorios delirios de grandeza. Se mostró poco cooperativa, pero plenamente orientada. Asimismo, por contraste con su presentación inicial, el personal no pudo persuadirla de mantener colocada la cánula nasal e incluso respondió golpeando, pateando y mordiendo, por lo cual requirió sujeción mecánica de cuatro puntos durante las dos semanas iniciales de su estancia.

Una serie de pruebas diagnósticas de delirium reveló un enlentecimiento simétrico bilateral y ausencia de un ritmo básico posterior en el EEG. No se registraron nuevos cambios significativos en los resultados de otros estudios de laboratorio. La paciente se rehusó a someterse a una RM cerebral. Al momento de su ingreso no se le estaban administrando corticoesteroides.

---

*La ausencia de una causa identificada del delirio a menudo se utiliza equivocadamente como justificación para concluir que el problema del paciente es principalmente “funcional” en vez de “orgánico”.*

---

TABLA 1. Resumen de Ingresos y Tratamiento<sup>a</sup>

Fecha, Servicio y Lugar <sup>b</sup>	Estado Clínico	Hallazgos en EEG	Otros Datos <sup>c</sup>	Dosis Diarias de Medicamentos Psicotrópicos <sup>d</sup> (mg)	Dosis Diaria de Prednisona (mg)
Ene. 16 – 20: medicina interna, hospital local (ingreso 1)	Estado mental alterado	Enlentecimiento difuso leve del fondo; actividad beta excesiva	Na: 123 → 135 mEq/l; RM cerebral: atrofia cortical leve generalizada; pH arterial: 7.37; PaCO <sub>2</sub> : 55 mm Hg	Escitalopram: 20 → 0	10
Ene. 25 – 28: medicina interna, hospital local (ingreso 2)	Habla apresurada, fuga de ideas, paranoia		pH arterial: 7.38; PaCO <sub>2</sub> : 58 mm Hg	Sertralina: 0 → 50; bupiriona: 0 → 15	10 → 7.5
Feb. 8 – 29: psiquiatría, hospital local (ingreso 3)	Hospitalización involuntaria; TEC, bifrontal, 3 tratamientos	Ondas lentas, pero “normal”	RM cerebral: sin cambio en el intervalo	Sertralina: 50 → 0; bupiriona: 15 → 30 → 0; olanzapina: 0 → 10; Litio: 0 → 300	7.5 → 2.5
Feb. 29 – Marzo 11; domicilio	Recidiva de confusión y desorganización; TEC ambulatoria, bifrontal, 3 tratamientos		Nivel de litio: 0.5 mmol/l	Litio: 300 → 600 → 0; olanzapina: 10 → 75	2.5 → 2.0
Marzo 11 – 28: psiquiatría, JHH (ingreso 4)	Delirante	Enlentecimiento posterior bilateral	Puntaje MMSE: al ingreso, 17; rango durante la hospitalización, 7 – 28; pH arterial: 7.35; PaCO <sub>2</sub> : 69 mm Hg	Olanzapina: 7.5 → 0; risperidona: 0 → 3 → 1.5	2.0 → 0
Abril 13 – Mayo 11: UCI, JHH (ingreso 5)	Intubada por neumonía, delirium en ICU		pH arterial/ PaCO <sub>2</sub> : al ingreso, 7.59/42 mm Hg; durante la intubación, 7.39/64 mm Hg; al egreso, 7.36/74 mm Hg	Trazodona: 0 → 25; risperidona: 1.5 → 3; quetiapina: 0 → 6.25	50 (1 dosis); 0 → 5 → 20
Julio 24 - Ago. 13: medicina interna, hospital local (ingreso 6)	Exacerbación de la agitación			Quetiapina: 6.25 → 100	20 → 0 (disminución gradual)
Ago. 13 – 30: psiquiatría JHH (transferencia)	Maniaca	Enlentecimiento bilateral simétrico, ausencia de ritmo posterior básico	pH arterial: 7.37; PaCO <sub>2</sub> : 72 mm Hg	Quetiapina: 100 → 300; risperidona: 4 → 7; litio: 0 → 100	0
Ago. 30 – Sep. 2: UCI, JHH	Presión bifásica positiva en la vía aérea		pH arterial /PaCO <sub>2</sub> : al ingreso, 7.32/87 mm Hg; al egreso, 7.36/74 mm Hg	Ningún cambio de medicamentos	30 (1 dosis)
Sept. 2 – 30: psiquiatría, JHH	Estado mental normal al egreso	Normal	Prolactina 133 – 141 µg/l; puntaje MMSE: 28 al egreso; nivel de litio: 0.4 mmol/l	Quetiapina: 200 → 25; risperidona: 7 → 9 → 1.5; litio: 100 → 300	40 (1 dosis)
Sept. 30 – Oct. 10; domicilio	Estable; posteriormente, trasplante de pulmón			Risperidona: 1.5 → 0; litio: 300 → 0	

<sup>a</sup> UCI = Unidad de Cuidados Intensivos; MMSE (*Mini-Mental State Examination*) = Mini-Examen Cognoscitivo; JHH = Johns Hopkins Hospital.

<sup>b</sup> Las fechas se han alterado para preservar el anonimato, pero son precisas en su interrelación.

<sup>c</sup> Donde se proporcionan los resultados de sangre arterial, hemos incluido el pH como un indicador sensible de la descompensación respiratoria y la PaCO<sub>2</sub>, porque esta tendió a incrementarse independientemente de los periodos de descompensación respiratoria aguda. pH arterial normal = 7.35 – 7.45; PaCO<sub>2</sub> normal = 35 – 45 mm Hg. Hemos omitido los niveles de oxígeno debido a que agregaban poca información útil.

<sup>d</sup> Se han omitido las prescripciones de benzodiazepinas “a demanda”.

Quetiapina a dosis hasta de 800 mg/día produjo efectos tranquilizantes mínimos y risperidona a dosis hasta de 9 mg/día condujo a una mejora significativa, pero parcial. La paciente fue perdiendo gradualmente sus actitudes de grandiosidad, beligerancia e hipervigilancia y pudo retirarse la sujeción mecánica con seguridad. A tres semanas de su estancia, se mostró desorientada y presentó descompensación respiratoria aguda, desencadenada evidentemente por el mal funcionamiento del dispositivo de presión positiva continua de la vía aérea, por lo cual fue necesario transferirla tres días a la unidad de cuidados intensivos, donde se le administró prednisona, un antibiótico y soporte respiratorio (pero no se le intubó). Durante la breve estancia de la paciente en la unidad de cuidados intensivos, el código de su estado se modificó a “no reanimar/no intubar”, puesto que el equipo médico consideró que su pronóstico era poco alentador. Sin embargo, la familia solicitó que se retiraran las instrucciones de no reanimar/intubar antes de su regreso a la unidad psiquiátrica.

Al momento de su transferencia de regreso a la unidad psiquiátrica, la Sra. M se encontraba de nuevo plenamente orientada y lúcida, aunque eufórica, logorreica, con delirios de grandeza y con un alto grado de propensión a la agitación. Entonces se agregó litio a su régimen de medicación y se resolvieron los síntomas maniacos remanentes. La Sra. M recuperó claridad mental y tomó con sentido del humor sus ideas delirantes previas. El retiro de los neurolepticos a dosis altas progresó sin problemas y, por lo tanto, fue egresada con dosis bajas de risperidona, quetiapina y litio (nivel sérico de litio, 0.3 - 0.4 mmol/l).

Tres meses después del egreso, la Sra. M pudo someterse exitosamente al trasplante de pulmón. Bajo la supervisión de su psiquiatra, interrumpió gradualmente todos los medicamentos psicotrpicos en el transcurso de aproximadamente un año. A 30 meses de la cirugía, se encuentra en un estado de salud física y psiquiátrica estable y recuerda muy poco acerca de sus episodios de delirium y manía.

## Discusión

El caso ilustra el importante argumento diagnóstico de que un estado maniaco secundario a una afección médica puede persistir incluso cuando otros signos clínicos de delirium han desaparecido. También demuestra algunos de los intrincados dilemas clínicos que pueden surgir en el manejo de pacientes agitados y médicamente inestables.

La enfermedad de la Sra. M ilustra la superposición de una sintomatología maniaca con un deterioro fisiológico de la actividad cerebral que ha derivado en conceptos híbridos como “manía secundaria”, el cual ha sido aplicado a un síndrome maniaco que se observó por primera vez en un individuo médicamente comprometido (1), y “delirium hiperactivo”, el cual es una presentación frecuente del delirium en diversos entornos clínicos (2-4). Muchas etiologías se han vinculado con el delirium (5,6) y la Sra. M había sido expuesta a varias, entre ellas hipercapnia, prednisona, hiponatremia, hiperamoniamia, benzodiazepinas y los efectos anticolinérgicos de otros fármacos somáticos. Sin embargo, con la excepción de la hipercapnia y la hiperamoniamia leve (las cuales estuvieron presentes incluso cuando la paciente se encontraba perfectamente calmada y lúcida), ninguno de estos factores estuvo presente de manera continua desde el principio hasta el final de su enfermedad.

A todo lo largo de la evolución de su enfermedad, la Sra. M experimentó una serie de exacerbaciones del delirium. En esta paciente dependiente de oxígeno, cualquier cambio conductual que interfiriera con la adherencia al uso de la cánula nasal se convertía en un problema crítico, puesto que la consecuencia inevitable de una oxigenación inadecuada era una exacerbación de su delirium. Asimismo,

cualquier nuevo problema clínico que exacerbara el delirium también incrementaba el problema de manejo que presentaba su agitación.

El tratamiento adecuado requería especial atención a la evaluación clínica del estado mental de la paciente. En su primera presentación en el Hospital Johns Hopkins, la Sra. M se encontraba desorientada y desorganizada, pero respondía a la redirección en las entrevistas. Por tal motivo, la estrategia inicial se centró en eliminar factores potencialmente deliriogénicos, minimizando el uso de medicamentos psicoactivos y asegurando la adherencia a la cánula nasal. Cuando esta estrategia se repitió más adelante, resultó inadecuada para controlar el estado combativo, delirante, pero plenamente orientado de la paciente; el manejo seguro requirió restricciones físicas y tanto la agitación como la ideación maniaca de la paciente se resolvieron únicamente con una combinación de litio y dos neurolepticos.

La dependencia del diagnóstico en una causa médica identificable o en resultados de pruebas fue en ocasiones engañosa. En el diagnóstico del delirium, el EEG puede resultar útil para confirmar el diagnóstico clínico, pero no demuestra ni desmiente el delirium en casos inciertos (7,8). El carecer de una causa identificada del delirium a menudo se utiliza erróneamente como justificación para concluir que el problema del paciente es principalmente “funcional” en vez de “orgánico”. Como lo indicó la recuperación plena y las condiciones mentales estables de la Sra. M después del trasplante, la hipercapnia crónica probablemente contribuyó de manera significativa a la presentación maniaca de su delirium (9) y, por lo tanto, el trasplante de pulmón fue el tratamiento definitivo para su padecimiento mental.

## Conclusiones

Este caso ilustra la necesidad de actuar con flexibilidad en la estrategia terapéutica de los pacientes con grados y presentaciones variables de un delirium con síntomas maniacos. Una evaluación minuciosa para identificar y corregir problemas físicos que pueden alterar el estado mental –en este caso hiponatremia transitoria, neumonía, polifarmacia, terapia con corticoesteroides e hipoxemia–, demostró ser necesaria, pero insuficiente, para ayudar a la paciente a recuperar la salud mental adecuada a fin de hacerla elegible para un trasplante de pulmón. La intervención psicofarmacológica prudente pero decidida, la colaboración estrecha con el personal de enfermería y la disponibilidad inmediata de intervenciones médicas de urgencia se combinaron para estabilizar el estado de la paciente a tal grado que el trasplante pulmonar demostró ser la intervención psiquiátrica definitiva.

---

Recibido el 18 de junio de 2012; revisión recibida el 1° de octubre de 2012 y el 19 de junio de 2013; aceptado el 24 de junio de 2013 (doi: 10.1176/appi.ajp.2013.12060810). Del Department of Psychiatry, Yale University School of Medicine, New Haven, Conn. y el Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore. Dirigir la correspondencia al Dr. MacKinnon (dfm@jhmi.edu).

Los autores reportan no tener relaciones financieras con intereses comerciales. Los autores agradecen al Dr. Peter Rabins por su revisión del manuscrito y por analizar los principales puntos didácticos del caso y al Dr. Todd Horiuchi por su ayuda con los antecedentes médicos de la paciente.

---

## Referencias

1. Krauthammer C, Klerman GL: Secondary mania: manic syndromes associated with antecedent physical illness or drugs. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35:1333-1339
2. O'Keefe ST, Lavan JN: Clinical significance of delirium subtypes in older people. *Age Ageing* 1999; 28:115-119
3. Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, Thomason JWW, Jackson JC, Shintani AK, Ely EW: Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54:479-484

4. Sandberg O, Gustafson Y, Brännström B, Bucht G: Clinical profile of delirium in older patients. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47:1300–1306
5. Brooks JO 3rd, Hoblyn JC: Secondary mania in older adults. *Am J Psychiatry* 2005; 162:2033–2038
6. McDonald WM: Epidemiology, etiology, and treatment of geriatric mania. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(suppl 13):3–11
7. Brenner RP: Utility of EEG in delirium: past views and current practice. *Int Psychogeriatr* 1991; 3:211–229
8. Romano J, Engel GL: Delirium, I: electroencephalographic data. *Arch Neurol Psychiatry* 1944; 51:356–377
9. MacKinnon DF: Bipolar disorder as maladaptive arousal: a behavioral model and evidence. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1129:185–189

### Orientación Clínica: Delirium con Síntomas Maníacos en EPOC en Fase Terminal

El caso de una mujer delirante con enfermedad pulmonar obstructiva crónica que necesitaba un trasplante pulmonar requirió de la colaboración entre los equipos psiquiátricos y neumológicos. Wilkinson y colaboradores reportan que sus síntomas maníacos y de agitación hicieron que se le retirara la elegibilidad al trasplante. Las causas probables del delirium incluyeron agresiones metabólicas, hipercapnia severa debido a su incapacidad para adherirse a la terapia respiratoria, exposición prolongada a esteroides, intoxicación por benzodiazepinas y TEC reciente, administrada con la intención de revertir su delirium. Después de ser transferida a los equipos del Hospital Johns Hopkins, su prednisona fue disminuida gradualmente a 1 mg/día. Fue tratada con risperidona a dosis bajas, la cual con el tiempo fue suplementada con dosis moderadas de quetiapina y litio (nivel sérico, 0.3 mmol/l). Tras una evolución de varios meses con recidivas y remisiones tanto del delirium como de la enfermedad pulmonar, su estado de ánimo y su estado pulmonar finalmente se estabilizaron y se sometió al trasplante pulmonar de manera exitosa.

## Artículo

# Decremento en la Transmisión de Dopamina en la Corteza Prefrontal en el Alcoholismo

Rajesh Narendran, M.D.  
 Neale Scott Mason, Ph.D.  
 Jennifer Paris, M.Ed., M.S.L.  
 Michael L. Himes, B.S.  
 Antoine B. Douaihy, M.D.  
 W. Gordon Frankle, M.D.

**Objetivo:** Estudios básicos han demostrado que los niveles óptimos de dopamina cortical prefrontal son críticos para varias funciones ejecutivas como la memoria de trabajo, la atención, el control inhibitorio y las decisiones de riesgo/recompensa, los cuales se ven afectados en los trastornos adictivos como el alcoholismo. Con base en ello y los estudios imagenológicos del alcoholismo que han mostrado que hay menos dopamina en el cuerpo estriado, los autores plantearon la hipótesis de la disminución de la transmisión de dopamina en la corteza prefrontal en las personas con dependencia del alcohol.

**Método:** Para probar esta hipótesis, se utilizaron anfetamina y la tomografía por emisión de positrones con [<sup>11</sup>C]FLB 457 para medir la transmisión de dopamina cortical en 21 personas con dependencia del alcohol en abstinencia reciente y 21 individuos sanos de control. Se midió el potencial de unión de [<sup>11</sup>C]FLB 457, el específico comparado con la captación no desplazable (BP<sub>ND</sub>), en los participantes mediante un análisis cinético utilizando la función de

entrada arterial antes y después de la administración de 0.5 mg KG<sup>-1</sup> de *d*-anfetamina.

**Resultados:** El desplazamiento del potencial de unión de [<sup>11</sup>C]FLB 457 inducido por anfetaminas ( $\Delta$ BP<sub>ND</sub>) fue significativamente menor en las regiones corticales en el grupo dependiente del alcohol comparado con el grupo saludable de comparación. Las regiones corticales que demostraron una menor transmisión de dopamina en el grupo dependiente del alcohol incluyen la corteza prefrontal dorsolateral, la corteza prefrontal media, la corteza orbital frontal, la corteza temporal y el lóbulo temporal medio.

**Conclusiones:** Por primera vez, los resultados de este estudio demuestran inequívocamente, en el alcoholismo, la disminución de la transmisión de dopamina en la corteza. Es necesario efectuar más investigaciones para comprender la relevancia clínica de la disminución en la dopamina cortical en cuanto a si se relaciona con el deterioro de la función ejecutiva, la recaída y el resultado en el alcoholismo.

(*Am J Psychiatry* 2014; 171: 881-888)

La dopamina cortical prefrontal modula funciones ejecutivas como la atención, la memoria de trabajo y la toma de decisiones de riesgo/recompensa (1,2), los cuales se ven afectados en el alcoholismo (3-6). Con base en ello, resulta atractivo postular que hay un decremento en la transmisión de dopamina en la corteza prefrontal en el alcoholismo. Sin embargo, la literatura preclínica sobre este tema difiere y no es concluyente; así, hay estudios que sugieren el aumento (7), la disminución (8,9) o la ausencia de cambios (10-12) en la transmisión de dopamina prefrontal cortical en el alcoholismo. Sin embargo, la capacidad de la dopamina cortical prefrontal para modular el consumo de alcohol se ha demostrado en estudios de microinyección usando fármacos agonistas y antagonistas de receptores  $D_{2/3}$  de dopamina (13,14). En los seres humanos, el desplazamiento del radioligando [ $^{11}C$ ] raclopride en la tomografía por emisión de positrones (PET) específico de los receptores  $D_{2/3}$  tras una exposición aguda a anfetamina (o metilfenidato), ha sido validado como una medida no invasiva del cambio en la concentración extracelular de dopamina inducido por el reto (15). Recurriendo a dicho enfoque, dos grupos de investigación han reportado una disminución en la transmisión de dopamina del cuerpo estriado en individuos con dependencia del alcohol frente a personas sanas usadas como grupo de comparación (16,17). Una limitación de estos estudios fue que las mediciones de la transmisión de dopamina estaban restringidas al cuerpo estriado y sus subdivisiones (es decir, el núcleo caudado, el putamen y el estriado ventral). Los estudios se limitaron al cuerpo estriado porque [ $^{11}C$ ] raclopride no proporciona una suficiente relación señal-ruido para cuantificar los receptores  $D_{2/3}$  en las zonas extraestriales, como la corteza, donde la concentración de los receptores  $D_{2/3}$  es mucho más baja que en el cuerpo estriado. Por tanto, no hay estudios previos, hasta donde sabemos, que hayan informado sobre la situación *in vivo* de la dopamina en la corteza prefrontal en el alcoholismo.

Los autores hemos validado previamente la alta afinidad en la PET de receptores  $D_{2/3}$  con el radioligando [ $^{11}C$ ]FLB 457 como una herramienta para observar en neuroimágenes la transmisión de dopamina inducida por anfetamina en la corteza humana (18). Los resultados de nuestros estudios de validación demuestran 1) una baja variabilidad del análisis – reiteración del análisis ( $\leq 15\%$ ) para el potencial de unión de [ $^{11}C$ ]FLB 457 específico comparado con la captación no desplazable ( $BP_{ND}$ ), tanto en condiciones basales como tras el reto con anfetamina (19,20); 2) no hubo decrementos inducidos por la masa residual en la  $BP_{ND}$  en el paradigma de formación de imágenes usado para medir la dopamina (19); 3) una fracción relativamente pequeña de unión específica del receptor  $D_{2/3}$  para [ $^{11}C$ ]FLB 457 en la región cerebelar de referencia en comparación con las regiones corticales de interés (21); y 4) una relación lineal entre los descensos inducidos por anfetaminas en la  $BP_{ND}$  de [ $^{11}C$ ]FLB 457 y el incremento en la dopamina extracelular, de acuerdo con lo medido a través de microdialisis (22). En el presente estudio, se utilizó anfetamina y PET [ $^{11}C$ ]FLB 457 para contrastar la transmisión cortical de dopamina en 21 personas con dependencia del alcohol en abstinencia reciente y 21 individuos sanos de control homologados en cuanto a edad, género, raza y estatus de tabaquismo.

## Método

### Participantes

Fueron incluidas en el estudio 77 personas con dependencia del alcohol y 36 individuos sanos de comparación; completaron el estudio 21 participantes

de cada grupo. El estudio fue aprobado por la Junta de Revisión Institucional de la Universidad de Pittsburgh y el Comité de Investigación de Agentes Radiactivos. Todos los participantes proporcionaron su consentimiento informado por escrito. Los grupos con dependencia del alcohol y el sano de comparación fueron reclutados en gran medida a través de anuncios exhibidos en los centros comunitarios locales, en autobuses, periódicos y en los sitios web. Además, las clínicas de medicina de adicciones y los servicios de emergencia de los hospitales de la comunidad también refirieron pacientes con dependencia del alcohol. Los criterios de inclusión del estudio en el grupo con dependencia del alcohol fueron: 1) hombres o mujeres de 18 - 40 años de cualquier origen racial/étnico; 2) cumplimiento de los criterios del DSM-IV para la dependencia del alcohol según la evaluación de la Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del Eje I del DSM-IV; 3) ningún trastorno actual o pasado del eje I del DSM-IV distinto del abuso o dependencia del alcohol, incluyendo el abuso o dependencia de otras drogas recreativas (se permitió la dependencia de la nicotina); 4) sin uso vigente de cocaína, opiáceos, cannabis, sedantes-hipnóticos, anfetaminas, 3,4-etilendioxo-N-metilanfetamina o fenciclidina (confirmado mediante examen de orina en la escrutinio para el estudio); 5) no consumir en ese momento ningún medicamento de prescripción o de libre venta; 6) no ser portador de enfermedades médicas o neurológicas crónicas, actuales o pretéritas (incluyendo glaucoma, trastornos convulsivos, hallazgo focal en la RMN como accidente vascular cerebral o tumor, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o enfermedad respiratoria, problemas renales y problemas hepáticos) según la evaluación de la exploración física completa y las pruebas de laboratorio; 7) no tener la presión arterial sistólica en reposo  $> 140$  mm Hg ni la presión arterial diastólica  $> 90$  mm Hg; 8) no más de un factor de riesgo para la enfermedad arterial coronaria (por ejemplo, tabaquismo, obesidad, colesterol  $> 240$  mg dl $^{-1}$ , sedentarismo, etc.); 9) no tener un pariente en primer grado con un trastorno psicótico o del estado de ánimo; 10) no estar embarazada; 11) sin antecedentes de exposición a radiactividad de estudios de medicina nuclear u ocupacionales y 12) no tener objetos metálicos en el cuerpo contraindicados para la RMN.

Los participantes del grupo dependiente del alcohol cumplieron un mínimo de 14 días de abstinencia ambulatoria supervisada con toxicología urinaria ante testigos. Los participantes fueron vigilados en cuanto al alcohol y el uso de drogas recreativas mediante los metabolitos urinarios del alcohol (etil glucurónidos y sulfato de etilo) y pruebas de drogas en orina tres veces por semana durante dos semanas consecutivas. Dado que los metabolitos del alcohol y los fármacos de abuso más comunes se pueden detectar durante dos o tres días después de su empleo, a los participantes de este grupo se les informó que no debían ingerir alcohol o usar drogas obtenidas en la calle durante los 14 días previos al estudio PET. Con el fin de promover la abstinencia de alcohol durante este periodo de dos semanas, se les pagaron \$75.00 USD por cada muestra de orina que fuera negativa para etil glucurónido y sulfato de etilo. Los participantes fueron programados para las exploraciones con PET después de completar con éxito el protocolo de monitoreo de la abstinencia. A las personas que dieron positivo para el etil glucurónido y sulfato de etilo se les ofrecieron hasta tres oportunidades para reiniciar el protocolo de monitoreo de la abstinencia. Este protocolo de monitoreo de la abstinencia asegura que todas las personas en el grupo con dependencia del alcohol se encontraran en abstinencia durante un mínimo de dos semanas antes de la exploración con PET. Este grupo también fue vigilado para detectar signos y síntomas de abstinencia del alcohol tres veces durante la primera semana de abstinencia usando la Escala de Evaluación de Abstinencia del Alcohol del Instituto Clínico (*Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale*) (23). Fueron excluidos del protocolo de investigación quienes se encontraban en riesgo grave de abstinencia (es decir, una calificación  $> 19$  de acuerdo con la Escala de Evaluación de Abstinencia del Alcohol del Instituto Clínico y que tenían antecedentes de convulsiones por abstinencia de alcohol o *delirium tremens*). La severidad de la dependencia del alcohol se evaluó con la Prueba de Abuso del Alcohol de Michigan (*Michigan Alcoholism Screening Test*) (24) y la Escala de Dependencia del Alcohol (*Alcohol Dependence Scale*) (25).

Los individuos sanos de comparación, homologados según la edad, sexo, grupo étnico y condición de tabaquismo, no tenían enfermedades neurológicas o psiquiátricas pretéritas o actuales, incluyendo el abuso de sustancias (según lo confirmado por el examen de orina, tanto en el escrutinio para el estudio como en el día de la exploración por PET). Tanto el grupo sano de comparación como el de dependencia del alcohol fueron sometidos a las exploraciones de PET como pacientes ambulatorios. Tras la realización de los estudios de PET, aquellos del grupo con dependencia del alcohol fueron programados para una visita de seguimiento, durante la cual fueron informados de los riesgos del abuso del alcohol y se les proporcionó una referencia para el tratamiento ambulatorio.

### Adquisición de imágenes y análisis

Después de una resonancia magnética estructural, los participantes se sometieron a un escrutinio basal por PET con [<sup>11</sup>C]FLB 457 y uno posanfetamina en la misma sesión experimental, utilizando los procedimientos descritos anteriormente (18).

Brevemente, se sintetizó [<sup>11</sup>C]FLB 457 usando la metodología reportada por Hallidin *et al.* (26). Las sesiones de imagenología por PET se realizaron con la cámara ECAT EXACT HR Plus (CTI-Siemens, Múnich, Alemania). Después de un estudio de transmisión, los participantes recibieron una inyección en bolo intravenosa de [<sup>11</sup>C]FLB 457 y se recolectaron los datos de emisión durante 90 minutos. Se recopilaron muestras de sangre arterial para medir la fracción libre en plasma ( $f_p$ ) para [<sup>11</sup>C]FLB 457 y para obtener una función de entrada arterial corregida por el metabolito para elaborar el modelo utilizando los métodos descritos previamente (18). La masa máxima inyectada para [<sup>11</sup>C]FLB 457 se restringió a 0.6 µg (27). La exploración de [<sup>11</sup>C]FLB 457 tras la exposición a anfetamina se realizó tres horas después de la administración por vía oral de 0.5 mg kg<sup>-1</sup> KG<sup>-1</sup> de *d*-anfetamina. Durante este estudio imagenológico se midieron los niveles sanguíneos de anfetamina en tres muestras arteriales extraídas a los 0, 45 y 90 minutos y se analizaron usando los métodos descritos por Reimer *et al.* (28).

Se reconstruyeron y procesaron los datos de la PET con el programa de análisis de imagen MEDx (Sensor Systems, Sterling, Va.) y SPM2 (www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm) como se describió previamente (18). La corrección de movimiento cuadro por cuadro para el movimiento de la cabeza y la alineación de imagen de RM-PET se realizaron usando un algoritmo de información mutua implementado en SPM2. La segmentación de la RMN se ejecutó utilizando la herramienta de segmentación automatizada en la RMN Funcional de la Biblioteca de Programas Cerebrales (29). Se definieron las regiones corticales (lóbulo temporal medio, corteza prefrontal dorsolateral, la corteza orbital frontal, la corteza prefrontal media, corteza cingulada anterior, la corteza temporal, la corteza parietal y la corteza occipital) y las subcorticales (mesencéfalo y cerebelo) de interés en la resonancia magnética usando el método basado en la segmentación y en la identificación directa descrito previamente (19,30,31). Después se generaron los volúmenes regionales y las curvas de actividad temporales en MEDx como lo indicaron Abi-Dargham *et al.* (30,31). El análisis principal incluyó las ocho regiones corticales que habían sido validadas en nuestros estudios anteriores con [<sup>11</sup>C]FLB 457 en humanos (18-21). El análisis secundario abarcó al mesencéfalo como una región de interés para comprobar si había convergencia entre las células dopaminérgicas del cerebro medio y los campos terminales. Se realizó la obtención de los volúmenes de distribución de [<sup>11</sup>C]FLB 457 expresados en relación con la concentración plasmática total del ligando ( $V_T$ ) en las regiones de interés ( $V_{T\text{ROI}}$ ) y el cerebelo ( $V_{T\text{CER}}$ ) utilizando análisis cinético de compartimiento de dos tejidos con la función de entrada arterial que hemos descrito con antelación (18).

Las variables del resultado de PET se definieron de conformidad con la nomenclatura del consenso para imágenes *in vivo* de radioligandos de unión reversible (32). Se estimó la disponibilidad del receptor  $D_{2/3}$  en la basal y posanfetamina utilizando la  $BP_{ND}$ , que fue obtenida de la siguiente manera:

$$BP_{ND} = \frac{V_{T\text{ROI}} - V_{T\text{CER}}}{V_{T\text{CER}}} = f_{ND} * \frac{B_{\text{disp}}}{K_D} \quad \text{Ecuación 1}$$

En esta ecuación,  $f_{ND}$  (que es igual a  $f_p/V_{T\text{CER}}$ ) es la fracción libre de [<sup>11</sup>C]FLB 457 en el compartimiento no desplazable,  $B_{\text{disp}}$  es la densidad de los

receptores  $D_{2/3}$  (nmol l<sup>-1</sup>) disponible para unirse a [<sup>11</sup>C]FLB 457 *in vivo*, y  $K_D$  es la constante de disociación en equilibrio *in vivo* de [<sup>11</sup>C]FLB 457 (nmol l<sup>-1</sup>).

Se calculó el cambio inducido por la anfetamina en la  $BP_{ND}$  ( $\Delta BP_{ND}$ ) como la diferencia entre la  $BP_{ND}$  medida en la condición posanfetamina ( $BP_{ND\text{Anf}}$ ) y la  $BP_{ND}$  medida en la condición basal ( $BP_{ND\text{Basal}}$ ) y expresado como un porcentaje de la  $BP_{ND\text{Basal}}$  de la siguiente forma:

$$\Delta BP_{ND} = 100 * \frac{BP_{ND\text{Anf}} - BP_{ND\text{Basal}}}{BP_{ND\text{Basal}}} \quad \text{Ecuación 2}$$

Por último, debido a que nuestro trabajo de validación con [<sup>11</sup>C]FLB 457 demostró la unión específica a  $D_{2/3}$  en el cerebelo, existía la preocupación de que cualquier cambio en  $V_{T\text{CER}}$  inducido por anfetamina podría sesgar el parámetro del resultado de liberación de dopamina,  $\Delta BP_{ND}$  ( $BP_{ND}$  depende de  $V_{T\text{CER}}$ ; ver Ecuación 1). Por tanto, para llegar a una medición de la liberación de dopamina en la corteza (es decir, ocupación del receptor  $D_{2/3}$  después de la administración de anfetamina) que es independiente de  $V_{T\text{CER}}$ , se analizaron los valores basales y posanfetamina de  $V_T$  de las ocho regiones corticales de interés con gráficas de Lassen como lo describieron Cunningham *et al.* (33). En breve, la ecuación para la línea [ $y = mx + b$ ], donde  $y = [V_{T\text{Basal}} - V_{T\text{Anfetamina}}]$  y  $x = V_{T\text{Basal}}$ , produjo una relación lineal en la que la pendiente de la línea es igual a la ocupación del receptor ( $m$ ). Este enfoque supuso que hay una ocupación uniforme del receptor en las regiones corticales.

### Análisis estadístico

Las comparaciones entre las condiciones del estudio imagenológico (basal y posanfetamina) se realizaron con pruebas *t* pareadas. Las comparaciones entre los grupos (personas con dependencia del alcohol y sujetos sanos de comparación) se realizaron con pruebas *t* no pareadas (nivel de regiones de interés) y con mediciones repetidas del análisis de varianza (ANOVA) (niveles de anfetamina sanguíneos). Además, para probar la presencia de un efecto global de diagnóstico (dependiente del alcohol y saludable de comparación) en la  $BP_{ND}$  y la  $\Delta BP_{ND}$  cortical basal, se realizó un modelo mixto de análisis lineal con las regiones corticales de interés como medida repetida y el grupo de diagnóstico como el factor fijo (IBM SPSS Statistics, IBM, Armonk, NY, EUA). Se evaluaron las relaciones entre los datos de PET y las características clínicas (años de dipsomanía, cantidad de copas consumidas por día y las calificaciones en la Escala de Dependencia del Alcohol y en la Prueba de Abuso del Alcohol de Michigan) utilizando el coeficiente de correlación producto-momento de Pearson. Se seleccionó un valor de probabilidad bilateral ( $p$ ) < 0.05 como nivel de significancia para todos los análisis. Se aplicó una tasa de corrección de falso descubrimiento con un alfa fijado en 0.05 para corregir por comparaciones múltiples en las regiones de interés (34).

## Resultados

Se compararon 21 personas con dependencia del alcohol con 21 participantes sanos de control homologados respecto a la edad, género, origen étnico y el estado de tabaquismo (incluyendo el número de cigarrillos fumados por día redondeados a la mitad más cercana a una cajetilla, es decir, 10 cigarrillos). En la Tabla 1 se resumen las variables demográficas de ambos grupos y las medidas del consumo de alcohol en el grupo con dependencia del mismo.

### Parámetros imagenológicos

En la Tabla 2 se presentan los parámetros imagenológicos de [<sup>11</sup>C]FLB 457 para los grupos saludables de comparación y con dependencia del alcohol en condiciones basales y posanfetamina. No se observaron diferencias significativas entre la condición basal y posanfetamina en ninguno de estos parámetros imagenológicos en cualquiera de los grupos. Cabe destacar que no hubo

**Tabla 1. Parámetros Clínicos y Demográficos de Sujetos Saludables y con Dependencia del Alcohol**

Característica	Grupo Saludable de Comparación (N = 21)		Grupo Dependiente del Alcohol (N = 21)	
	N	%	N	%
<b>Género</b>				
Masculino	16	76.2	16	76.2
Femenino	5	23.8	5	23.8
<b>Etnia</b>				
Afroamericana	2	9.5	4	19.0
Asiática	2	9.5	0	0.0
Caucásica	17	81.0	17	81.0
<b>Estado de tabaquismo</b>				
Sí	12	57.1	12	57.1
No	9	42.9	9	42.9
<b>Antecedentes familiares positivos para alcoholismo</b>	0	0.0	18	85.7
	Media	DE	Media	DE
Edad (años)	28	4	28	5
Peso (kg)	74	12	77	14
Duración del abuso (años)			11	6
Frecuencia del consumo de alcohol (días por semana)			5.7	1.5
Cantidad de alcohol (número acostumbrado de copas por día)			13	5
Calificación en la Prueba de Abuso del Alcohol de Michigan (rango 0–22)			13	4
Calificación de la Escala de Dependencia del Alcohol (rango 0–47)			21	6
Abstinencia antes del estudio de imagen (días)			33	18

un cambio significativo en  $V_{T\ CER}$  tras la administración de anfetamina en ambos grupos ( $\Delta V_{T\ CER}$ : sanos de comparación = -2.5% [DE = 15.1]; dependientes del alcohol = -0.9% [DE = 10.8];  $t = 0.41$ ,  $gl = 40$ ,  $p = 0.68$ ). Esto justificó el uso de  $\Delta BP_{ND}$  para contrastar las diferencias en la transmisión de dopamina inducida por anfetamina entre los dos grupos (ver la Ecuación 1, también ver referencia 35).

Los niveles sanguíneos de anfetaminas medidos a los 0, 45, y 90 minutos durante el estudio de imagen de  $[^{11}C]FLB\ 457$  posanfetamina en el grupo de participantes sanos de comparación (80 ng ml<sup>-1</sup> [DE = 10], 73 ng ml<sup>-1</sup> [DE = 9] y 70 ng ml<sup>-1</sup> [DE = 10]) no fueron significativamente diferentes de los niveles de anfetamina medidos en el grupo de dependientes del alcohol (75 ng ml<sup>-1</sup> [DE = 8], 69 ng ml<sup>-1</sup>

[DE = 7] y 66 ng ml<sup>-1</sup> [DE = 7]; mediciones repetidas de ANOVA, efecto del diagnóstico:  $F = 3.08$ ,  $gl = 1, 40$ ,  $p = 0.09$ ; efecto del tiempo:  $F = 57.20$ ,  $gl = 2, 39$ ,  $p < 0.001$ ; interacción diagnóstico-por-tiempo:  $F = 0.07$ ,  $gl = 2, 39$ ,  $p = 0.93$ ).

**Volúmenes regionales**

No se encontraron diferencias entre grupos en lo que respecta a los volúmenes en las regiones corticales, el mesencéfalo y el cerebelo determinados a partir de las imágenes por resonancia magnética, lo que sugiere una falta de cambios volumétricos medibles en la dependencia del alcohol.

**Corteza**

**Disponibilidad del receptor  $D_{2/3}$  ( $BP_{ND}$ ) en condiciones basales.** Como se muestra en la Figura 1, no se observaron diferencias en la  $BP_{ND}$  [ $^{11}C]FLB\ 457$  basal en el grupo de personas dependientes del alcohol en contraste con el grupo saludable de comparación (modelo lineal mixto: efecto de diagnóstico:  $F = 0.89$ ,  $gl = 1, 40$ ,  $p = 0.35$ ; efecto de la región:  $F = 332.65$ ,  $gl = 7, 280$ ,  $p < 0.001$ ; interacción de la región por diagnóstico:  $F = 1.71$ ,  $gl = 7, 280$ ,  $p = 0.11$ ). Además, las pruebas  $t$  no pareadas realizadas a nivel de cada región de interés no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos.

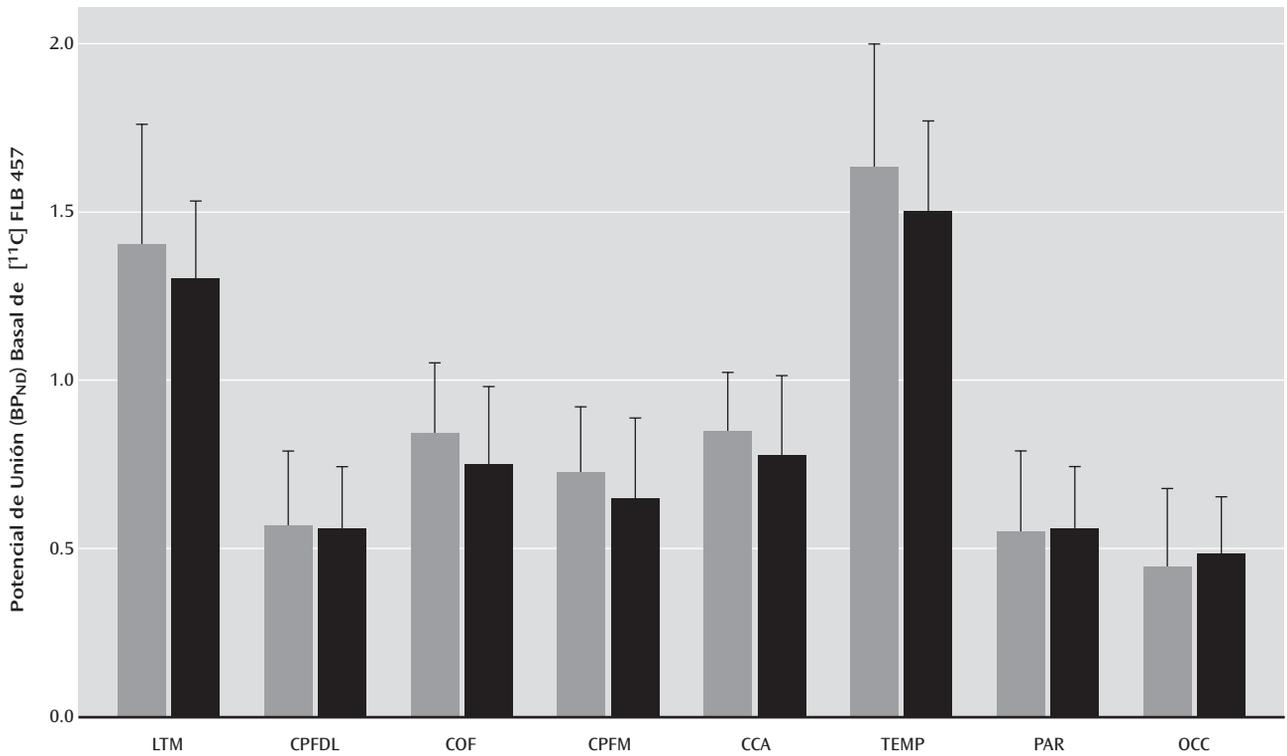
**Reducción inducida por anfetamina en la disponibilidad del receptor  $D_{2/3}$  ( $\Delta BP_{ND}$ ).** La anfetamina condujo a una reducción significativa en la  $BP_{ND}$  de [ $^{11}C]FLB\ 457$  en los participantes sanos de comparación (Figura 2A), pero no en aquellos con dependencia del alcohol (Figura 2B). El  $\Delta$  de  $BP_{ND}$  [ $^{11}C]FLB\ 457$  inducido por las anfetaminas fue significativamente más bajo en el grupo de personas dependientes del alcohol comparado con el grupo saludable de comparación (modelo lineal mixto: efecto de diagnóstico:  $F = 11.03$ ,  $gl = 1, 40$ ,  $p = 0.002$ ; efecto de región:  $F = 1.99$ ,  $gl = 7, 280$ ,  $p < 0.056$ ; interacción región por diagnóstico:  $F = 0.65$ ,  $gl = 7, 280$ ,  $p = 0.71$ ). La inclusión en el modelo de los niveles sanguíneos promedio de anfetamina como covariable no cambió la significancia de los resultados (modelo lineal mixto: efecto del diagnóstico:  $F = 9.44$ ,  $gl = 1, 39$ ,  $p = 0.004$ ). Las pruebas  $t$  no pareadas llevadas a cabo a nivel de cada una de las regiones de interés fueron significativas en todas las regiones corticales excepto en la corteza cingulada anterior (Tabla 3). Todas las comparaciones significativas, excepto en las cortezas parietal y occipital, sobrevivieron a la corrección de la tasa de falso descubrimiento. Además, en concordancia con los resultados del  $\Delta BP_{ND}$ , la liberación de la ocupación de los receptores  $D_{2/3}$  de dopamina inducida por anfetamina (obtenida mediante el uso de gráficas de Lassen independientes de  $V_{T\ CER}$ ) fue significativamente menor en el grupo dependiente del alcohol

**TABLA 2 Parámetros de la Tomografía por Emisión de Positrones [ $^{11}C]FLB\ 457^a$**

Grupo y Condición	Dosis Inyectada (mCi)		Actividad Específica (Ci mmol <sup>-1</sup> )		Masa Inyectada (µg)		Fracción Libre en Plasma (%)		Volumen No Desplazable de Distribución (ml cm <sup>-3</sup> )	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
<b>Saludables de comparación</b>										
Basal	7.1	1.7	8,891	5,689	0.39	0.17	34.7	5.9	4.27	1.23
Posanfetamina	7.7	1.4	8,741	4,307	0.39	0.13	34.3	5.1	4.04	0.86
<b>Con dependencia del alcohol</b>										
Basal	7.6	1.4	11,369	8,871	0.36	0.17	38.9	7.6	4.43	1.01
Posanfetamina	6.8	1.9	6,995	4,736	0.46	0.16	39.3	7.3	4.37	0.97

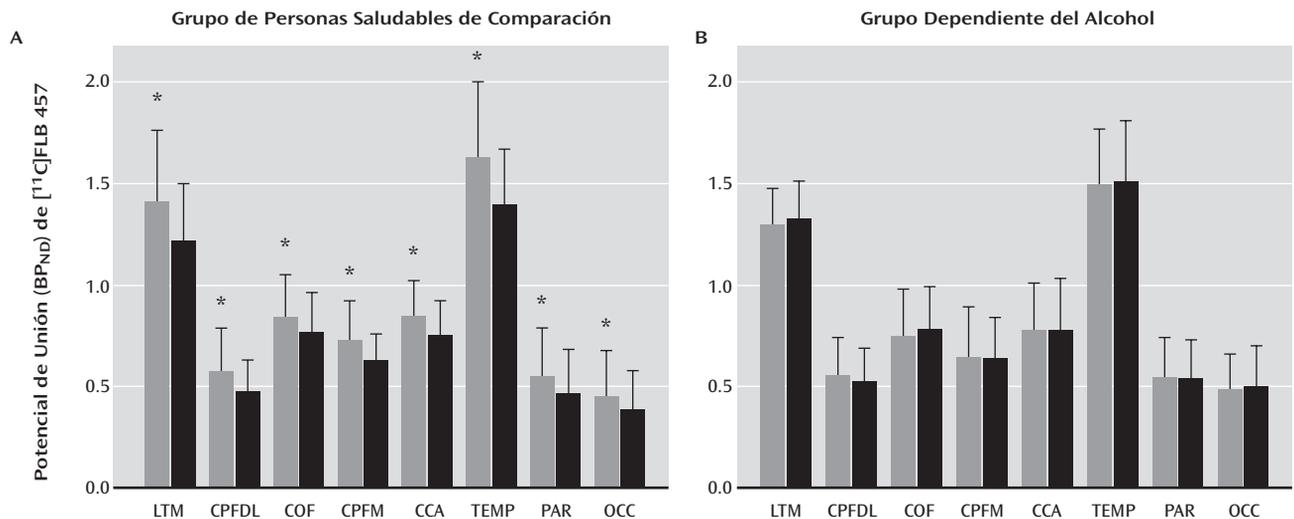
<sup>a</sup> La comparación entre las condiciones del estudio de imagen se realizó con pruebas  $t$  pareadas (significancia estadística,  $p < 0.05$ ).

FIGURA 1. Potencial de Unión (BP<sub>ND</sub>) Basal de [<sup>11</sup>C] FLB 457 en los Participantes Sanos de Comparación y en los Sujetos con Dependencia del Alcohol<sup>a</sup>



<sup>a</sup> El gráfico de barras muestra la falta de diferencia en la disponibilidad de los receptores D<sub>2/3</sub> en las regiones corticales de interés en el grupo con dependientes del alcohol (barras negras) comparado con el grupo de participantes sanos de comparación (barras grises). LTM = Lóbulo Temporal Medio; CPFDL = Corteza Prefrontal Dorsolateral; COF = Corteza Orbitofrontal; CPM = Corteza Prefrontal Media; CCA = Corteza Cingulada Anterior; TEMP = Corteza Temporal; PAR = Corteza Parietal y OCC = Corteza Occipital.

FIGURA 2. Potencial de Unión (BP<sub>ND</sub>) de [<sup>11</sup>C]FLB 457 en la Basal y Después de la Administración de Anfetamina en los Participantes Sanos de Comparación y las Personas Dependientes del Alcohol<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Los gráficos de barras muestran la BP<sub>ND</sub> de [<sup>11</sup>C]FLB 457 bajo las condiciones basales (barras grises) y posanfetamina (barras negras) en el grupo de participantes sanos de comparación (panel A) y en el grupo de dependientes del alcohol (panel B). La anfetamina condujo a una disminución significativa en la BP<sub>ND</sub> de [<sup>11</sup>C]FLB 457 de las personas sanas de comparación, pero no en el grupo de participantes dependiente del alcohol ([\*] representa  $p < 0.05$ , tras la corrección de la tasa de falso descubrimiento para comparaciones múltiples). LTM = Lóbulo Temporal Medio; CPFDL = Corteza Prefrontal Dorsolateral; COF = Corteza Orbitofrontal; CPM = Corteza Prefrontal Media; CCA = Corteza Cingulada Anterior; TEMP = Corteza Temporal; PAR = Corteza Parietal y OCC = Corteza Occipital.

TABLA 3. Desplazamiento del Potencial de Unión de [<sup>11</sup>C]FLB 457 Inducido por Anfetaminas

Región	Grupo Saludable de Comparación (N= 21)		Grupo Dependiente del Alcohol (N = 21)		Análisis <sup>a</sup>		
	Media	DE	Media	DE	t	gl	p
Lóbulo temporal medio	-11.1	16.2	3.1	15.9	2.88	39.98	0.006 <sup>b</sup>
Corteza prefrontal dorsolateral	-13.7	14.7	-3.9	12.7	2.30	39.12	0.03 <sup>b</sup>
Corteza orbitofrontal	-8.6	12.4	8.5	18.6	3.50	34.87	0.001 <sup>b</sup>
Corteza prefrontal media	-11.6	15.1	5.4	27.3	2.48	31.62	0.02 <sup>b</sup>
Corteza cíngulada anterior	-9.0	17.7	1.1	19.6	1.75	39.61	0.09
Corteza temporal	-12.2	13.4	0.4	10.4	3.39	37.80	0.002 <sup>b</sup>
Corteza parietal	-11.7	18.6	-1.6	12.2	2.09	34.65	0.04
Corteza occipital	-10.6	19.2	1.3	17.2	2.11	39.52	0.04

<sup>a</sup> El análisis se realizó utilizando pruebas t no pareadas bilaterales.

<sup>b</sup> Los valores fueron significativos después de múltiples correcciones usando la tasa de falso descubrimiento.

comparado con el grupo saludable de comparación (saludables de comparación = 16.0 % [DE = 15.6]; dependiente del alcohol = -1.2% [DE = 19.5]; t = -3.16, gl = 40, p = 0.003).

### Mesencéfalo

**Disponibilidad del receptor D<sub>2/3</sub> (BP<sub>ND</sub>) en condiciones basales.** No se han observado diferencias significativas en la BP<sub>ND</sub> de [<sup>11</sup>C]FLB 457 en el mesencéfalo en el grupo de dependientes del alcohol comparado con el grupo sano de comparación (BP<sub>ND</sub>; grupo saludable de comparación = 2.50 [DE = 0.62]; dependiente del alcohol = 2.23 [DE = 0.38]; t = -1.67, gl = 40, p = 0.10).

**Reducción en la disponibilidad del receptor D<sub>2/3</sub> (ΔBP<sub>ND</sub>) inducida por anfetamina.** La anfetamina condujo a una reducción significativa de BP<sub>ND</sub> de [<sup>11</sup>C]FLB 457 en el mesencéfalo en el grupo de personas sanas de comparación (basal = 2.50 [DE = 0.62]; posanfetamina = 2.09 [DE = 0.37]; t = 3.16, gl = 20, p = 0.005), pero no en el grupo dependiente del alcohol (basal = 2.23 [DE = 0.38]; posanfetamina = 2.35 [DE = 0.63]; t = -1.49, gl = 20, p = 0.15). El BP<sub>ND</sub> de Δ[<sup>11</sup>C]FLB 457 inducido por anfetamina en el mesencéfalo fue significativamente menor en el grupo de dependientes del alcohol comparado con el grupo de participantes saludables de comparación (ΔBP<sub>ND</sub>; grupo saludable de comparación = -13.2% [DE = 15.2]; dependiente del alcohol = 5.0% [DE = 14.6]; t = 3.91, gl = 40, p = 0.0003). Esta comparación sobrevivió la corrección de la tasa de falso descubrimiento.

### Correlaciones clínicas

Los análisis de correlación no revelaron asociaciones significativas entre el ΔBP<sub>ND</sub> en las regiones de interés (la corteza y el mesencéfalo) y los niveles sanguíneos promedio de anfetaminas en los grupos de personas sanas de comparación y de dependencia del alcohol. Además, no hubo una relación significativa entre el ΔBP<sub>ND</sub> y cualquiera de los parámetros clínicos (frecuencia de consumo de alcohol, cantidad de consumo, duración del abuso y las puntuaciones en la Prueba de Abuso del Alcohol de Michigan y en la Escala de Dependencia del Alcohol) en el grupo dependiente del alcohol.

### Discusión

En este estudio de PET, encontramos un menor desplazamiento de la BP<sub>ND</sub> de [<sup>11</sup>C]FLB 457 en la corteza y el mesencéfalo después de la administración de anfetaminas en personas dependientes del alcohol en abstinencia reciente, en contraste con los individuos

sanos de comparación. En un estudio anterior que utilizó PET y microdiálisis, se demostró que 1% del desplazamiento de la BP<sub>ND</sub> de [<sup>11</sup>C]FLB 457 en la corteza, corresponde a un aumento del 57% en la concentración extracelular de dopamina (22). La extensión de esta relación al presente conjunto de datos (ΔBP<sub>ND</sub> media: grupo saludable de comparación: -9% a -14%; grupo dependiente del alcohol: -4% a +9% [Tabla 3]) sugiere que la dopamina cortical en las personas saludables de comparación y dependientes del alcohol se incrementa en aproximadamente 513% - 798% y 0% - 228%, respectivamente, tras la misma dosis de anfetamina. Hasta donde sabemos, este resultado por primera vez demuestra de manera inequívoca que hay una disminución en la transmisión de dopamina en la corteza en el alcoholismo. También por primera ocasión, estos datos muestran la convergencia entre las células de dopamina del mesencéfalo y los campos de terminales con respecto a la disminución de la transmisión de dopamina en el alcoholismo. Tal entorpecimiento en la transmisión de dopamina mesocortical en las personas con dependencia del alcohol guarda consistencia con los resultados previamente reportados en el sistema nigroestriatal que incluyen al núcleo accumbens relacionado con el sistema límbico (16). La disminución de la transmisión de dopamina en las regiones mesolímbicas, como el estriado ventral y el lóbulo temporal medio, probablemente contribuye a la anhedonia, desmotivación y la sensibilidad disminuida ante la recompensa en la dependencia del alcohol. Esto ha llevado a la conceptualización de la dependencia del alcohol como un trastorno por déficit de recompensa con un umbral más elevado de recompensa para los refuerzos tanto naturales como por drogas/alcohol (36,37). Es importante el que también hay menos dopamina en la corteza prefrontal, que regula las funciones ejecutivas, en razón de que podría afectar la capacidad de la persona adicta a aprender y utilizar estrategias conductuales/informativas críticas para la prevención de recaídas. Esto se fundamenta en la literatura que vincula a la dopamina cortical prefrontal con funciones ejecutivas como la atención, la memoria de trabajo, la flexibilidad conductual y la toma de decisiones de riesgo/recompensa, todos los cuales están alterados en los trastornos de adicción, como el alcoholismo (3,38). En un estudio que utilizó una versión con roedor de la Tarea de Apuestas de Iowa (*Iowa Gambling Task*, tarea que mide la toma de decisiones riesgo/preferencia), Floresco y Magyar (38) demostraron que el bloqueo de la transmisión de dopamina en la corteza prefrontal conduce a decidir por una respuesta que no es capaz de integrar las consecuencias del castigo condicionado. Con base en este estudio, resulta atractivo especular que no incorporar las consecuencias negativas del pasado a la decisión de beber alcohol durante la abstinencia, se

relaciona con la disminución de la dopamina cortical prefrontal en el alcoholismo. Si se confirma esta hipótesis, apoyaría el papel de los medicamentos que aumentan la dopamina cortical prefrontal para prevenir la recaída en el alcoholismo.

La potenciación de GABA inducida por el alcohol, el principal transmisor inhibitorio en el cerebro, inhibe las interneuronas GABAérgicas en el área tegmental ventral y la sustancia negra y conduce a un incremento fásico (o sináptico) de la transmisión de dopamina (39,40). Sin embargo, el uso crónico y repetido de alcohol deriva en una disminución de la dopamina fásica a través de adaptaciones en los sistemas tónicos (o extracelulares) de dopamina y glutamatérgicos en las vías cortico-límbicas (para una revisión detallada, ver la referencia 39). Si el decremento en la transmisión de dopamina es resultado de una adaptación de los circuitos cortico-límbicos, podría posiblemente revertirse este déficit en las personas con dependencia del alcohol con abstinencia prolongada. Por otro lado, las personas con dependencia del alcohol también exhiben signos de inflamación (es decir, mayor microglía activada y citocinas proinflamatorias) y una reducción de los marcadores neuronales de dopamina en el cerebro (41,42). Por tanto, no se puede descartar la posibilidad de una pérdida tóxica irreversible de las neuronas dopaminérgicas en el alcoholismo. Esto puede explicar las alteraciones cognitivas persistentes y duraderas que se han reportado en las personas con dependencia del alcohol en abstinencia (43). Tampoco está claro si en el alcoholismo el descenso en la transmisión de dopamina representa un rasgo premórbido o un estado inducido por el alcohol. Para evaluar estos temas, es necesario efectuar más estudios imagenológicos de dopamina en personas en recuperación del alcoholismo con periodos prolongados de abstinencia y de primates no humanos de los que se puedan obtener imágenes tanto previas como posteriores a la exposición al alcohol.

Otra observación interesante en el presente estudio es la falta de diferencias en el potencial de unión basal del receptor  $D_{2/3}$  tanto en la corteza como en el mesencéfalo en el grupo dependiente del alcohol comparado con el grupo de personas sanas de comparación (Figura 1). Esto contrasta con estudios de imagen anteriores con [ $^{11}C$ ] raclopride que han reportado una disminución en el  $BP_{ND}$  del receptor  $D_{2/3}$  de aproximadamente 10% - 20% en las subdivisiones del cuerpo estriado en personas con dependencia del alcohol (16). No está clara la razón exacta y la relevancia fisiológica de la disminución de la  $BP_{ND}$  de los receptores  $D_{2/3}$  en el cuerpo estriado, pero no en las regiones extraestriales, en el alcoholismo. Las razones que pueden haber contribuido a la incapacidad para detectar diferencias entre grupos en nuestro estudio incluyen una disminución de la potencia debida a una mayor variabilidad entre sujetos en el potencial de unión de los receptores  $D_{2/3}$  corticales y/o a una reducción más pronunciada en los niveles basales de dopamina (es decir, antes de la estimulación con anfetamina) en la corteza comparado con los del cuerpo estriado en el grupo dependiente del alcohol. Para comprender mejor este tema, se requieren estudios de PET que utilicen alfa-metil-para-tirosina que puede agotar la dopamina basal en el cuerpo estriado y en las regiones extraestriales en individuos dependientes del alcohol.

Las fortalezas de este estudio radican en la inclusión de personas relativamente jóvenes ( $\leq 40$  años) con dependencia del alcohol de leve a moderada; la exclusión de las personas con enfermedades médicas comórbidas, enfermedades psiquiátricas, o abuso de drogas; la comprobación de la abstinencia antes de realizar las pruebas de imagen; el uso de un paradigma validado de formación de imágenes para medir la transmisión de dopamina cortical; el uso

de la formación de imágenes compartimental con una función de entrada arterial para obtener las medidas del resultado de la PET; descartar los cambios en la unión no específica de [ $^{11}C$ ]FLB 457 (volumen no desplazable de distribución) como un importante contribuyente al  $\Delta BP_{ND}$  tanto en las personas con dependencia del alcohol como en aquellos sanos de comparación y la medición de los niveles de anfetamina en sangre. Sin embargo, este estudio posee algunas limitaciones, entre ellas la exclusión de las personas mayores con severa dependencia del alcohol y el no identificar la relación entre las medidas del  $\Delta BP_{ND}$  y el alcohol, como la frecuencia, cantidad, severidad y duración del abuso. Una posible razón para la imposibilidad de demostrar una relación entre el  $\Delta BP_{ND}$  y las medidas del alcohol es el limitado rango de valores observado en las mediciones del abuso de alcohol (ver Tabla 1). Ello es probablemente una consecuencia no deseada de excluir individuos con alcoholismo más severo y trastornos comórbidos. En conclusión, hemos encontrado un descenso en la transmisión de dopamina en personas con dependencia del alcohol en abstinencia, en varias regiones corticales que han sido involucradas en la adicción; entre ellas, la corteza prefrontal y el lóbulo temporal medio. Los resultados de este estudio sugieren que la disfunción de la dopamina en la dependencia del alcohol está más extendida de lo conceptualizado anteriormente y no se restringe al cuerpo estriado. Se requieren más ensayos para comprender los mecanismos que contribuyen a la menor transmisión de dopamina y su relevancia clínica en el alcoholismo.

---

Recibido el 4 de diciembre de 2013; revisión recibida el 7 de febrero de 2014; aceptado el 18 de marzo de 2014 (doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13121581). De los Departments of Radiology and Psychiatry, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pa. EUA. Dirigir la correspondencia al Dr. Narendran (narendran@upmc.edu).

Los Drs. Narendran, Mason y Frankle han participado en trabajos de investigación por contrato de la *University of Pittsburgh*, para Ono Pharmaceutical Co. El Sr. Himes y el Dr. Frankle han fungido como consultores de Ono Pharmaceutical Co. Todos los demás autores declaran no tener conflictos por intereses comerciales.

Financiado por el *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* (NIAAA) Premio R01AA018330. El contenido de este estudio es de la exclusiva responsabilidad de sus autores y no representa necesariamente las opiniones oficiales de la NIAAA o del NIH.

---

## Referencias

1. Brozoski TJ, Brown RM, Rosvold HE, Goldman PS: Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science* 1979; 205:929-932
2. Sawaguchi T, Goldman-Rakic PS:  $D_1$  dopamine receptors in prefrontal cortex: involvement in working memory. *Science* 1991; 251:947-950
3. Bickel WK, Jarmolowicz DP, Mueller ET, Gatchalian KM, McClure SM: Are executive function and impulsivity antipodes? a conceptual reconstruction with special reference to addiction. *Psychopharmacology (Berl)* 2012; 221:361-387
4. Longmore BE, Knight RG: The effect of intellectual deterioration on retention deficits in amnesic alcoholics. *J Abnorm Psychol* 1988; 97:448-454
5. Goldman MS: Cognitive impairment in chronic alcoholics: some cause for optimism. *Am Psychol* 1983; 38:1045-1054
6. Oscar-Berman M, Shagrin B, Evert DL, Epstein C: Impairments of brain and behavior: the neurological effects of alcohol. *Alcohol Health Res World* 1997; 21:65-75
7. De Montis MG, Grappi S, Gambarana C, Leggio B, Nanni G, Scheggi S, Tagliamonte A: Sardinian alcohol-preferring rats show low 5-HT extraneuronal levels in the mPFC and no habituation in monoaminergic response to repeated ethanol consumption in the NAcS. *Brain Res* 2004; 1006:18-27
8. Engleman EA, Ingraham CM, McBride WJ, Lumeng L, Murphy JM: Extracellular dopamine levels are lower in the medial prefrontal cortex of alcohol-preferring rats compared to Wistar rats. *Alcohol* 2006; 38:5-12
9. Murphy JM, Stewart RB, Bell RL, Badia-Elder NE, Carr LG, McBride WJ, Lumeng L, Li TK: Phenotypic and genotypic characterization of the Indiana University rat lines selectively bred for high and low alcohol preference. *Behav Genet* 2002; 32:363-388
10. Bassareo V, Tanda G, Petromilli P, Giua C, Di Chiara G: Nonpsychoactive drugs of abuse and anxiogenic drugs activate with differential selectivity

- dopamine transmission in the nucleus accumbens and in the medial prefrontal cortex of the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 124:293–299
11. Hegarty AA, Vogel WH: Modulation of the stress response by ethanol in the rat frontal cortex. *Pharmacol Biochem Behav* 1993; 45:327–334
  12. Murphy JM, McBride WJ, Gatto GJ, Lumeng L, Li TK: Effects of acute ethanol administration on monoamine and metabolite content in forebrain regions of ethanol-tolerant and nontolerant alcohol-preferring (P) rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1988; 29:169–174
  13. Hodge CW, Chappelle AM, Samson HH: Dopamine receptors in the medial prefrontal cortex influence ethanol and sucrose-reinforced responding. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20:1631–1638
  14. Samson HH, Chappell A: Dopaminergic involvement in medial prefrontal cortex and core of the nucleus accumbens in the regulation of ethanol self-administration: a dual-site microinjection study in the rat. *Physiol Behav* 2003; 79:581–590
  15. Breier A, Su TP, Saunders R, Carson RE, Kolachana BS, de Bartolomeis A, Weinberger DR, Weisenfeld N, Malhotra AK, Eckelman WC, Pickar D: Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: evidence from a novel positron emission tomography method. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:2569–2574
  16. Volkow ND, Wang GJ, Telang F, Fowler JS, Logan J, Jayne M, Ma Y, Pradhan K, Wong C: Profound decreases in dopamine release in striatum in detoxified alcoholics: possible orbitofrontal involvement. *J Neurosci* 2007; 27:12700–12706
  17. Martinez D, Gil R, Slifstein M, Hwang DR, Huang Y, Perez A, Kegeles L, Talbot P, Evans S, Krystal J, Laruelle M, Abi-Dargham A: Alcohol dependence is associated with blunted dopamine transmission in the ventral striatum. *Biol Psychiatry* 2005; 58:779–786
  18. Narendran R, Frankle WG, Mason NS, Rabiner EA, Gunn RN, Searle GE, Vora S, Litschge M, Kendro S, Cooper TB, Mathis CA, Laruelle M: Positron emission tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in the human cortex: a comparative evaluation of the high affinity dopamine D<sub>2/3</sub> radiotracers [<sup>11</sup>C]FLB 457 and [<sup>11</sup>C]fallypride. *Synapse* 2009; 63: 447–461
  19. Narendran R, Mason NS, May MA, Chen CM, Kendro S, Ridler K, Rabiner EA, Laruelle M, Mathis CA, Frankle WG: Positron emission tomography imaging of dopamine D<sub>2/3</sub> receptors in the human cortex with [<sup>11</sup>C]FLB 457: reproducibility studies. *Synapse* 2011; 65:35–40
  20. Narendran R, Himes M, Mason NS: Reproducibility of postamphetamine [<sup>11</sup>C]FLB 457 binding to cortical D<sub>2/3</sub> receptors. *PLoS ONE* 2013; 8:e76905
  21. Narendran R, Mason NS, Chen CM, Himes M, Keating P, May MA, Rabiner EA, Laruelle M, Mathis CA, Frankle WG: Evaluation of dopamine D<sub>2/3</sub> specific binding in the cerebellum for the positron emission tomography radiotracer [<sup>11</sup>C]FLB 457: implications for measuring cortical dopamine release. *Synapse* 2011; 65:991–997
  22. Narendran R, Jedema HP, Lopresti B, Mason NS, Gurnsey K, Ruskiewicz J, Chen C-M, Deutch L, Frankle G, Bradberry C: Imaging dopamine transmission in the frontal cortex: a simultaneous microdialysis and [<sup>11</sup>C]FLB 457 PET study. *Mol Psychiatry* 2014; 19:302–310
  23. Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J, Naranjo CA, Sellers EM: Assessment of alcohol withdrawal: the Revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale (CIWA-Ar). *Br J Addict* 1989; 84:1353–1357
  24. Selzer ML: The Michigan Alcoholism Screening Test: the quest for a new diagnostic instrument. *Am J Psychiatry* 1971; 127:1653–1658
  25. Skinner HA, Allen BA: Alcohol dependence syndrome: measurement and validation. *J Abnorm Psychol* 1982; 91:199–209
  26. Halldin C, Farde L, Höglberg T, Mohell N, Hall H, Suhara T, Karlsson P, Nakashima Y, Swahn CG: Carbon-11-FLB 457: a radioligand for extrastriatal D<sub>2</sub> dopamine receptors. *J Nucl Med* 1995; 36:1275–1281
  27. Sudo Y, Suhara T, Inoue M, Ito H, Suzuki K, Saijo T, Halldin C, Farde L: Reproducibility of [<sup>11</sup>C]FLB 457 binding in extrastriatal regions. *Nucl Med Commun* 2001; 22:1215–1221
  28. Reimer ML, Mamer OA, Zavitsanos AP, Siddiqui AW, Dadgar D: Determination of amphetamine, methamphetamine and desmethyldiprenyl in human plasma by gas chromatography/negative ion chemical ionization mass spectrometry. *Biol Mass Spectrom* 1993; 22:235–242
  29. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, Bannister PR, De Luca M, Drobnjak I, Flitney DE, Niazy RK, Saunders J, Vickers J, Zhang Y, De Stefano N, Brady JM, Matthews PM: Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 2004; 23(suppl 1):S208–S219
  30. Abi-Dargham A, Martinez D, Mawlawi O, Simpson N, Hwang DR, Slifstein M, Anjilvel S, Pidcock J, Guo NN, Lombardo I, Mann JJ, Van Heertum R, Foged C, Halldin C, Laruelle M: Measurement of striatal and extrastriatal dopamine D<sub>1</sub> receptor binding potential with [<sup>11</sup>C]NNC 112 in humans: validation and reproducibility. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000; 20:225–243
  31. Abi-Dargham A, Mawlawi O, Lombardo I, Gil R, Martinez D, Huang Y, Hwang DR, Keilp J, Kochan L, Van Heertum R, Gorman JM, Laruelle M: Prefrontal dopamine D<sub>1</sub> receptors and working memory in schizophrenia. *J Neurosci* 2002; 22:3708–3719
  32. Innis RB, Cunningham VJ, Delforge J, Fujita M, Gjedde A, Gunn RN, Holden J, Houle S, Huang SC, Ichise M, Iida H, Ito H, Kimura Y, Koeppe RA, Knudsen GM, Knutti J, Lammertsma AA, Laruelle M, Logan J, Maguire RP, Mintun MA, Morris ED, Parsey R, Price JC, Slifstein M, Sossi V, Suhara T, Votaw JR, Wong DF, Carson RE: Consensus nomenclature for in vivo imaging of reversibly binding radioligands. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007; 27:1533–1539
  33. Cunningham VJ, Rabiner EA, Slifstein M, Laruelle M, Gunn RN: Measuring drug occupancy in the absence of a reference region: the Lassen plot re-visited. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010; 30:46–50
  34. Benjamini Y, Hochberg Y: Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J R Stat Soc* 1995; 57:289–300
  35. Narendran R, Mason NS, Laymon C, Lopresti B, Velasquez N, May M, Kendro S, Martinez D, Mathis C, Frankle G: A comparative evaluation of the dopamine D<sub>2/3</sub> agonist radiotracer [<sup>11</sup>C]NPA and antagonist [<sup>11</sup>C]raclopride to measure amphetamine-induced dopamine release in the human striatum. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 63:574–584
  36. Koob GF, Volkow ND: Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35:217–238
  37. Koob GF: Theoretical frameworks and mechanistic aspects of alcohol addiction: alcohol addiction as a reward deficit disorder. *Curr Top Behav Neurosci* 2013; 13:3–30
  38. Floresco SB, Magyar O: Mesocortical dopamine modulation of executive functions: beyond working memory. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 188:567–585
  39. Grace AA: The tonic/phasic model of dopamine system regulation and its implications for understanding alcohol and psychostimulant craving. *Addiction* 2000; 95(suppl 2):S119–S128
  40. Urban NB, Kegeles LS, Slifstein M, Xu X, Martinez D, Sakr E, Castillo F, Moadel T, O'Malley SS, Krystal JH, Abi-Dargham A: Sex differences in striatal dopamine release in young adults after oral alcohol challenge: a positron emission tomography imaging study with [<sup>11</sup>C]raclopride. *Biol Psychiatry* 2010; 68:689–696
  41. He J, Crews FT: Increased MCP-1 and microglia in various regions of the human alcoholic brain. *Exp Neurol* 2008; 210:349–358
  42. Gilman S, Koeppe RA, Adams KM, Junck L, Klunin KJ, Johnson-Greene D, Martorello S, Heumann M, Bandekar R: Decreased striatal monoaminergic terminals in severe chronic alcoholism demonstrated with (+)[<sup>11</sup>C]dihydro-tetrabenazine and positron emission tomography. *Ann Neurol* 1998; 44: 326–333
  43. Kopera M, Wojnar M, Brower K, Glass J, Nowosad I, Gmaj B, Szelenberger W: Cognitive functions in abstinent alcohol-dependent patients. *Alcohol* 2012; 46:665–671

## Anomalías de la Materia Gris en el Maltrato Infantil: Metanálisis de Morfometría Basada en Vóxel

Lena Lim

Joaquim Radua, M.D.

Katya Rubia, Ph.D.

**Objetivo:** El maltrato infantil actúa como un estresante severo que produce una cascada de cambios fisiológicos y neurobiológicos derivan en alteraciones perdurables en la estructura cerebral. Sin embargo, los hallazgos de neuroimagen estructural han sido inconsistentes. Los autores realizaron un metanálisis de los estudios de morfometría basada en vóxel del cerebro completo en el maltrato infantil publicados hasta la fecha con el objetivo de dilucidar las anomalías volumétricas más sólidas de la materia gris en relación con sujetos de comparación.

**Método:** Se incluyeron doce conjuntos de datos que comprendieron a 331 individuos (56 niños/adolescentes y 275 adultos) con antecedentes de maltrato infantil y 362 sujetos de comparación (56 niños/adolescentes y 306 adultos). Se utilizó el mapeo diferencial con signo del efecto anisotrópico del tamaño, un método metanalítico basado en vóxel, con el fin de examinar regiones de volúmenes de materia gris más reducidos y más extensos en individuos maltratados en relación con los sujetos de comparación.

**Resultados:** En relación con los sujetos de comparación, los individuos expuestos a maltrato infantil exhibieron volúmenes de materia gris sig-

nificativamente más reducidos en la circunvolución orbitofrontal/superior temporal derecha lo que se extendía a la amígdala, la ínsula y las circunvoluciones parahipocámpica y temporal media y en las circunvoluciones frontal inferior izquierda y postcentral. Exhibieron volúmenes de materia gris más extensos en las circunvoluciones frontal superior derecha y media occipital izquierda. Los déficits en las regiones orbitofrontal-temporal-límbica derecha y frontal inferior izquierda persistieron en el análisis de subgrupos de participantes no medicados. Solamente se encontraron anomalías en las circunvoluciones postcentral izquierda y occipital media en individuos maltratados de mayor edad frente a los individuos de comparación homologados en cuanto a edad.

**Conclusiones:** Los hallazgos demuestran que las anomalías de la materia gris más consistentes en los individuos expuestos a maltrato infantil se ubican en las regiones prefrontal-límbica y ventrolateral-temporal, las que se desarrollan de manera relativamente tardía y de las cuales se sabe que intervienen en funciones de desarrollo tardío como el control afectivo y cognitivo, y que habitualmente se ven comprometidas en la población que nos ocupa.

(*Am J Psychiatry* 2014; 171:854-863)

Las diferencias individuales en el funcionamiento social, conductual y cognitivo son resultado de una combinación de influencias genéticas y ambientales sobre el desarrollo cerebral. El desarrollo del cerebro, un órgano altamente plástico, es regulado genéticamente, aunque es modelado por las experiencias ambientales (1). Los estudios en animales han demostrado que los factores ambientales tienen un importante efecto sobre distintos aspectos del desarrollo cerebral, incluyendo la cantidad de neuronas, células gliales, dendritas y sinapsis; la mielinización y la actividad de los neurotransmisores y del factor de crecimiento, todos ellos subyacen al comportamiento (2).

El interés por entender los efectos de la adversidad ambiental temprana sobre el cerebro en desarrollo ha ido en aumento. El maltrato ambiental, el cual puede incluir el abuso físico, sexual y emocional, así como la negligencia, es frecuente en el Reino Unido, con índices de prevalencia de 6.9% por lo que se refiere al abuso físico, 4.8% en lo que respecta al abuso sexual y 9.8% por lo que toca al descuido emocional y físico severo (3). El maltrato infantil se ha asociado con diversas consecuencias neurocognitivas, entre ellas un desempeño académico y CI bajos y déficits en el procesamiento de emociones y recompensas, en la atención y el control inhibitorio (4).

Los estudios epidemiológicos a gran escala han reportado que las adversidades en la infancia, entre ellas el maltrato infantil, se asocian significativamente con la primera aparición de una amplia gama de trastornos psiquiátricos en el transcurso de la vida, entre los que destacan los trastornos anímicos, de ansiedad y uso de sustancias (5,6).

El cerebro humano continúa su desarrollo durante la niñez a través de procesos de remodelación sináptica, mielinización dependiente de la actividad y muerte celular programada, lo que afecta la organización de la materia gris y la blanca (7). La plasticidad neural debida a la experiencia es sustancial y la materia gris está menos vinculada con la herencia y más afectada por el ambiente temprano que la materia blanca (8). Por ejemplo, los niños de hogares con bajos ingresos económicos exhiben trayectorias de crecimiento más bajo y lento en los volúmenes de materia gris parietal y frontal que los niños de hogares con ingresos medios y altos, a pesar de que no exista ninguna diferencia en el nacimiento, y dichas trayectorias se relacionan con mayores problemas de conducta (9). Asimismo, se ha demostrado que el estrés y la exposición a eventos traumáticos en las etapas tempranas afectan adversamente la naturaleza y trayectoria del desarrollo cerebral

normal (4), en particular en las estructuras de los ganglios frontales, temporales y basales de desarrollo tardío (10,11).

Una mejor comprensión de las consecuencias neurobiológicas del maltrato infantil contribuirá indirectamente a nuestro entendimiento de la forma en la que las adversidades en las primeras etapas de la vida pueden ocasionar que surjan afecciones psiquiátricas. También pudiera acrecentar la conciencia en torno a las consecuencias biológicas del maltrato en el desarrollo cerebral y dar lugar a mejores estrategias de prevención y al tratamiento dirigido a fin de revertir las anomalías neurobiológicas inducidas por las experiencias en los individuos afectados.

Los modernos métodos de neuroimagen, como la RMN, han revelado que hay volúmenes más pequeños en varias regiones cerebrales en los individuos expuestos al maltrato infantil en comparación con los sujetos de comparación no expuestos, incluyendo la corteza prefrontal, el hipocampo, la amígdala, la corteza cingulada anterior, el cuerpo caloso y el cerebelo (12), lo cual sugiere que las áreas fronto-límbicas pudieran ser las más comprometidas. Sin embargo, la mayoría de los estudios han utilizado un enfoque de análisis por región de interés, buscando predominantemente anomalías frontales y límbicas (13–17).

El examen de regiones de interés previamente definidas limita la búsqueda a regiones sobre las que se han planteado hipótesis *a priori*, imponiendo así una caracterización sesgada e inadecuadamente restringida de la anatomía (18). Por ello, cada vez es más frecuente que los estudios utilicen el análisis de cerebro completo y hayan reportado déficits en el volumen de materia gris similares a los identificados por estudios por regiones de interés en individuos maltratados, como la corteza prefrontal (incluyendo las cortezas dorsolateral prefrontal, orbitofrontal y prefrontal media) y las cortezas cinguladas temporal y anterior, así como otras áreas que comúnmente no se examinan en los estudios por regiones de interés, entre ellas el tálamo, la ínsula y las cortezas parietal y occipital (19–25). Solamente un estudio por región de interés (26), sobre la violencia íntima en la pareja, reportó una asociación entre un menor volumen de materia gris occipital y el maltrato infantil. Ensayos con análisis del cerebro completo también han reportado volúmenes más extensos de materia gris en algunas áreas identificadas por estudios por regiones de interés en individuos maltratados, entre ellas el cerebelo y las cortezas prefrontal, cingulada posterior y superior temporal, así como áreas que habitualmente no son examinadas en los estudios por región de interés, entre ellas las circunvoluciones occipital y parahipocampal (13,21). Además, al igual que los estudios por región de interés que, con excepción de un ensayo (14), no encontraron déficits en los ganglios basales (16,27), únicamente dos estudios con análisis del cerebro completo reportaron déficits en los ganglios basales de individuos sanos expuestos a maltrato infantil (22,23). También se han observado anomalías en las áreas límbicas, aunque en su mayor parte en las pruebas por región de interés. En consecuencia, comúnmente se han encontrado anomalías en la amígdala y en el hipocampo –rico en receptores de glucocorticoides–, en los estudios por región de interés de maltrato infantil (15,16,28–32), pero solamente dos estudios con análisis del cerebro completo han reportado déficits en el hipocampo (31,33) y ninguno ha reportado déficits en la amígdala.

Tomando en cuenta esta variabilidad en la literatura, nuestro objetivo en el presente metanálisis preliminar de los estudios del cerebro completo con morfometría basada en vóxel de las anomalías estructurales en el maltrato infantil consistió en determinar cuáles son las áreas afectadas más consistentemente en estos

individuos maltratados en los estudios que utilizaron análisis por imágenes del cerebro completo.

## Método

### Selección de Estudios

Utilizando *PubMed*, *ScienceDirect*, *Web of Knowledge* y *Scopus*, llevamos a cabo una extensa búsqueda en la literatura de los estudios publicados hasta enero de 2014 en los cuales se utilizaron comparaciones morfométricas del cerebro completo entre individuos expuestos al maltrato infantil y sujetos no expuestos de comparación. Los términos usados en la búsqueda fueron “*childhood maltreatment*” (maltrato infantil), “*child abuse*” (abuso infantil), y “*early stress*” (estrés temprano) o “*childhood adversities*” (adversidades en la niñez)” más “*structural gray matter*” (materia gris estructural), “*voxel-based morphometry*” (morfometría basada en vóxel), o “*whole-brain*” (cerebro completo). Se excluyeron los estudios con menos de 10 pacientes. En algunos casos obtuvimos de los autores de los ensayos detalles adicionales esenciales para el metanálisis (*i.e.*, coordenadas de los picos) que no fueron incluidos en las publicaciones originales. En nuestros análisis, los autores seguimos los lineamientos del grupo de Metanálisis de los Estudios Observacionales en Epidemiología (*Meta-Analysis of Observational Studies in Epidemiology*) (34).

### Comparación del Volumen Regional de Materia Gris

Las diferencias regionales en el volumen de materia gris entre los individuos expuestos al maltrato infantil y los no expuestos de comparación se analizaron utilizando la versión de Magnitud del Efecto Anisotrópico del paquete del programa informático Mapeo Diferencial con Signo (*Anisotropic ES-SDM – Anisotropic Effect Size-Signed Differential Mapping*) ([www.sdmproject.com](http://www.sdmproject.com)), el cual emplea un enfoque metanalítico basado en vóxel que se sustenta en otros métodos existentes que además perfecciona (35,36). *Anisotropic ES-SDM* utiliza las coordenadas pico y las magnitudes de los efectos reportadas a fin de recrear, con base en la correlación espacial entre los vóxeles vecinos, mapas del cerebro de la magnitud de efecto de las diferencias en el volumen entre los individuos expuestos al maltrato infantil y los sujetos de comparación, en lugar de simplemente evaluar la probabilidad o probabilidad de un pico y explica el tamaño de la muestra y la varianza, así como la heterogeneidad entre los estudios. Dichas características únicas hacen de *SDM* un método óptimo para comparar dos grupos sin sesgar los resultados hacia aquellas regiones cerebrales que muestran más heterogeneidad inter-estudios.

Los métodos *SDM* se han descrito detalladamente en otros trabajos (35,36) y aquí se resumen brevemente. Primero se extrajeron, de cada conjunto de datos, las coordenadas pico y las magnitudes de los efectos (derivadas, por ejemplo, de los valores *t*) correspondientes a las diferencias en la materia gris entre los individuos maltratados y los sujetos de comparación. Cabe destacar que se excluyeron los picos que no parecieron estadísticamente significativos al nivel del cerebro completo; es decir que, si bien diferentes estudios podían emplear distintos umbrales, los autores nos aseguramos de que en cada estudio se utilizara el mismo umbral estadístico en todo el cerebro. El propósito de esto fue evitar sesgos hacia regiones cerebrales con umbrales asignados liberalmente, lo que resulta común en las regiones de interés. En segundo lugar, se recreó por separado un mapa estandarizado del Instituto Neurológico de Montreal de las diferencias en la materia gris en cada estudio mediante un núcleo gaussiano anisotrópico que asigna magnitudes de efecto más elevadas a los vóxeles más correlacionados con los picos. Se ha observado que dicho núcleo anisotrópico optimiza la recreación de los mapas de las magnitudes de efecto, y al mismo tiempo resulta consistente porque no depende del ancho completo a la mitad del máximo (36). En tercer lugar, se derivó un mapa de la varianza de la magnitud del efecto en cada estudio a partir de su mapa de la magnitud del efecto y su tamaño de muestra. En cuarto lugar, se obtuvo el mapa promedio vía el cálculo basado en vóxel de la media de efectos aleatorios de los mapas de los estudios, ponderado por el tamaño de la muestra y la varianza de cada ensayo y la heterogeneidad entre los estudios.

Además, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad de navaja (*jackknife*) con el propósito de evaluar la capacidad de reproducir los resultados repitiendo de manera iterativa el mismo análisis, excluyendo un conjunto de datos a la vez a fin de establecer si los resultados se mantuvieron significativos (37). De igual manera, se llevó a cabo un análisis de heterogeneidad con el objeto de determinar si existía una variabilidad significativa inexplicable entre los estudios en cuanto a los resultados (35). Por último, realizamos un análisis de subgrupos en los estudios en que participaron únicamente sujetos sin medicar, así como análisis de meta-regresión con la edad y género como elementos de regresión (37). La significancia estadística se determinó usando pruebas de asignación aleatoria convencionales, creando así distribuciones nulas a partir de las cuales se pueden obtener directamente los valores *p* (35).

## Resultados

### Estudios Incluidos y Características de la Muestra

La búsqueda arrojó 17 estudios, cinco de los cuales fueron excluidos: dos de ellos computaron correlaciones dentro de la muestra maltratada solamente, sin un grupo de comparación (22,23); un ensayo formaba parte de una prueba más extensa sobre el riesgo familiar de depresión que incluyó solamente a cuatro individuos que experimentaron abuso emocional (29); un estudio genético sobre la adversidad en la niñez consistió en un

**TABLA 1. Características Demográficas y Clínicas de los 12 Estudios de Morfometría Basada en Vóxel Incluidos en el Metanálisis<sup>a</sup>**

Estudio	N	Expuestos al Maltrato Infantil (N = 331)			Trastornos Comórbidos	Tipos de Maltrato <sup>b</sup>	Edad al Comienzo (Años)	Duración (Años)
		Edad Promedio (Años)	% Hombres					
<b>Muestras de niños/adolescentes</b>								
Carrion <i>et al.</i> (13)	24	11.0	58	TEPT, 50%; sub-TEPT, 50%; depresión, 17%; fobia social, 13%; TDAH, 13%; trastorno de ansiedad por separación, 8%; trastorno de ansiedad generalizada, 8%; fobia simple, 8%	TV, AF, AS, AE, NF	NR	NR	
De Brito <i>et al.</i> (24)	18	12.0	61	0 <sup>c</sup>	AF, N, AS, AE	1.9–5	2.7–7.3	
Liao <i>et al.</i> (25)	14	17.0	50	Trastorno de ansiedad generalizada, 100%	AF, AS, AE, NE, NF	NR	NR	
<b>Muestras de adultos</b>								
Tomoda <i>et al.</i> (40)	23	21.7	65	TDAH, 4%	CCS	3.9	8.5	
Tomoda <i>et al.</i> (19)	23	20.2	0	Depresión mayor, 17%; TEPT, 17%; trastorno de despersonalización, 4%	AS	2–15	4.1	
van Harmelen <i>et al.</i> (41)	84	38.7	35	Depresión mayor, 77%; trastornos de ansiedad, 68%	NE, AE	NR	NR	
Landré <i>et al.</i> (39)	17	24.9	0	TEPT, 100%; depresión mayor, 47%; riesgo suicida, 65%; agorafobia, 19%; adicción, 6%	AS	NR	NR	
Thomaes <i>et al.</i> (31)	31	35.3	0	TEPT, 100%; otros trastornos de ansiedad, 70%; depresión mayor, 64%; trastornos alimenticios, 8%; otros trastornos anímicos, 9%; trastorno de personalidad limítrofe, 33%; trastorno de personalidad grupo C, 30%	AS, AF	NR	NR	
Tomoda <i>et al.</i> (42)	21	21.2	43	Trastornos anímicos, 48%; trastornos de ansiedad, 24%	AVP	NR	NR	
Tomoda <i>et al.</i> (20)	22	21.8	27	Depresión mayor, 41%; trastornos de ansiedad, 32%; TEPT, 18%; trastornos alimenticios, 9%; trastornos de personalidad, 5%	TVD	NR	9.8	
Chaney <i>et al.</i> (33)	30	41.7	57	Depresión mayor, 67%; control sano, 33%	AF, AS, AE, NE, NF	NR	NR	
Sheffield <i>et al.</i> (43)	24	41.7	33	Trastornos psicóticos, 100%; trastornos de ansiedad, 46%; TEPT, 29%; TOC, 17%; trastorno por angustia, 8%; trastorno alimenticio, 8%; trastorno de ansiedad generalizada, 4%	AS	NR	NR	

<sup>a</sup> TDAH = Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad; NR = No Reportado; TOC = Trastorno Obsesivo Compulsivo; TEPT = Trastorno por Estrés Posttraumático; ISRS = Inhibidores Selectivos de la Recaptura de la Serotonina.

<sup>b</sup> Tipos de maltrato: AE = Abuso Emocional; NE = Negligencia Emocional; CCS = Castigo Corporal Severo; N = Negligencia; AF = Abuso Físico; NF = Negligencia Física; AVP = Abuso Verbal de los Padres; AS = Abuso Sexual; TVD = Testigo de Violencia Doméstica; TV = Testigo de Violencia.

<sup>c</sup> Los participantes en el estudio de De Brito *et al.* (24) no reportaron, ninguno de ellos, diagnósticos psiquiátricos y se homologan en cuanto a ansiedad, depresión y síntomas de TEPT.

11% de casos de maltrato infantil en tanto que la mayoría de los participantes había experimentado otros elementos de estrés, entre ellos mudarse de casa y la muerte de uno de los padres (38); y un estudio utilizó un análisis de morfometría basado en tensores (21). En consecuencia, en el metanálisis final se incluyeron 12 estudios, abarcando a 331 individuos expuestos a maltrato infantil y 362 sujetos de comparación. De los 12 estudios, nueve consistieron en muestras de adultos y tres en muestras de niños/adolescentes. En total, los estudios comprendieron a 581 adultos (306 sujetos de comparación) y 112 niños/adolescentes (56 sujetos de comparación). Nueve de las pruebas incluyeron a hombres y mujeres y tres (19,31,39) incluyeron exclusivamente mujeres. Todos los estudios excluyeron a participantes adictos a las drogas o con padecimientos médicos que pudieran afectar adversamente el crecimiento y el desarrollo. Todos los ensayos, excepto uno (24), incluyeron a individuos maltratados con

comorbilidades psiquiátricas y ocho estudios incorporaron solamente a participantes no medicados. Los estudios examinaron diversas formas de maltrato infantil; entre ellas el abuso sexual, físico y emocional; la negligencia; el atestiguar violencia doméstica; el abuso verbal por parte de los padres y el castigo corporal severo. No se encontraron diferencias significativas en la edad entre los participantes expuestos al maltrato infantil y los sujetos de comparación, reflejando la homologación de los grupos en los estudios originales. La Tabla 1 resume las características demográficas y clínicas de los participantes. Todos los estudios habían recibido la aprobación ética de sus respectivos consejos de ética.

**Diferencias Regionales en el Volumen de Materia Gris**

Se obtuvieron datos de los 12 estudios incluidos en el metanálisis. Como se muestra en la Tabla 2 y la Figura 1, los individuos

Expuestos al Maltrato Infantil (N = 331)			Sujetos No Expuestos de Comparación (N = 362)			
CI Promedio	Medicaciones	N	Edad Promedio (Años)	% Hombres	Trastornos Comórbidos	CI Promedio
90.0	Estimulantes y/o ISRS, 21%	24	11.0	58	0	105
103.7	0	20	12.6	50	0	109.2
NR	0	12	16.7	50	Trastorno de ansiedad generalizada, 100%	NR
119.5	0	22	21.7	27	0	118.7
NR	0	14	19.0	0	0	NR
NR	0	97	36.6	33	Depresión mayor, 43%; trastornos de ansiedad, 41%	NR
NR	0	17	24.7	0	0	NR
NR	Fluoxetina, 64%; benzodiacepinas, 48%	28	35.2	0	0	NR
119	0	19	21.1	37	0	122.8
120.2	0	30	21.6	27	0	123.6
NR	ISRS, 32%, venlafaxina o mirtazapina, 12%	53	36.3	32	Depresión mayor, 32%; controles sanos, 68%	NR
94.7	Clorpromazina, 93%	26	38.2	50	0	103.7

**TABLA 2. Diferencias en los Volúmenes de Materia Gris en los Participantes Expuestos al Maltrato Infantil en Relación con los Sujetos No Expuestos de Comparación<sup>a</sup>**

Pico del Grupo (Tamaño)	Clasificación del Grupo (Área de Brodmann; Tamaño)	Máxima Local			
		Región (Área de Brodmann)	Coordenadas del INM	Valor de SDM	<i>p</i> <sup>b</sup>
<b>Participantes con maltrato infantil &lt; sujetos de comparación</b>					
Circunvolución orbitofrontal derecha/ temporal superior (506 vóxeles)	Circunvolución temporal superior derecha (AB 38; 283 vóxeles)	Circunvolución temporal superior derecha (AB 38)	32, -12, -26	-1.556	0.0005
	Circunvolución orbitofrontal inferior derecha (AB 47; 67)	Circunvolución parahipocámpica derecha (AB 36)	30, -6, -30	-1.219	0.004
	Ínsula derecha (37 vóxeles)				
	Circunvolución temporal media derecha (AB 21; 31 vóxeles)				
	Amígdala derecha (18 vóxeles)				
Circunvolución frontal inferior izquierda (131 vóxeles)	Circunvolución frontal inferior izquierda (AB 44/45; 80 vóxeles)	Circunvolución frontal inferior izquierda (AB 45)	-44, 18, 12	-1.384	0.002
	Circunvolución frontal inferior izquierda (AB 45; 49 vóxeles)	Circunvolución frontal inferior izquierda (AB 44)	52, 12, 6	-1.27	0.003
Circunvolución post-central izquierda (625 vóxeles)	Circunvolución post-central izquierda (AB 43/4/3/2; 482 vóxeles)	Circunvolución post-central izquierda (AB 43)	-60, -10, 20	-1.555	0.0005
	Circunvolución pre-central izquierda (AB 4/3/5; 139 vóxeles)	Circunvolución post-central izquierda (AB 43)	-60, -12, 30	-1.555	0.0005
		Circunvolución post-central izquierda (AB 43)	-58, -14, 26	-1.555	0.0005
Circunvolución temporal media derecha (61 vóxeles)	Circunvolución temporal media derecha (AB 21/22; 60 vóxeles)	(AB 21)	60, -34, 0	-1.285	0.003
<b>Participantes con maltrato infantil &gt; sujetos de comparación</b>					
Circunvolución frontal superior derecha (106 vóxeles)	Circunvolución frontal superior derecha (AB 9; 44 vóxeles)	Circunvolución frontal superior derecha (AB 9)	16, 68, 18	1.128	0.0003
	Circunvolución frontal superior media derecha (AB 10; 62 vóxeles)				
Circunvolución occipital media izquierda (162 vóxeles)	Circunvolución occipital media izquierda (AB 18; 108 vóxeles)	Circunvolución occipital media izquierda (AB 18)	-28, -66, 32	1.139	0.0002
	Circunvolución parietal inferior izquierda (AB 40; 20 vóxeles)	Circunvolución occipital media izquierda (AB 18)	-30, -60, 34	1.139	0.0002
	Circunvolución angular izquierda (AB 39; 14 vóxeles)				
	Circunvolución occipital superior izquierda (AB 19; 7 vóxeles)				

<sup>a</sup> AB= Área de Brodmann; INM = Instituto Neurológico de Montreal; SDM (*Signed Differential Mapping*) = Mapeo Diferencial con Signo.

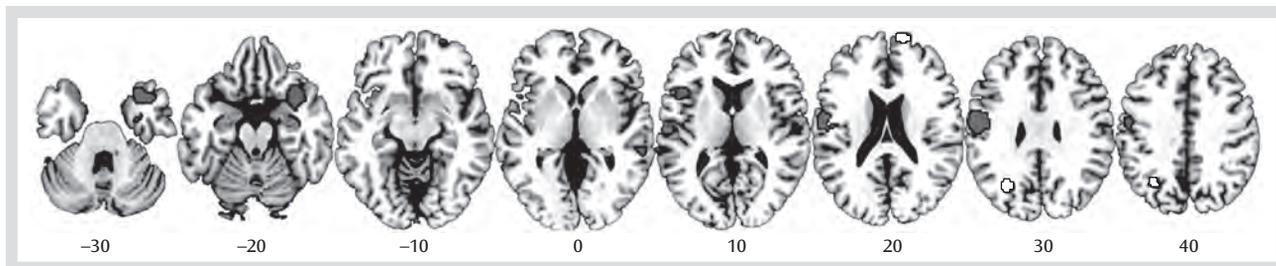
<sup>b</sup> *p* no corregido.

expuestos a maltrato infantil, en comparación con los sujetos de comparación, exhibieron volúmenes significativamente más pequeños de materia gris en la circunvolución orbitofrontal/superior temporal derecha, lo que se extendió hacia la amígdala, la ínsula y las circunvoluciones parahipocámpica y temporal media y en las circunvoluciones inferior frontal izquierda, post-central izquierda y media temporal derecha. Exhibieron volúmenes más extensos de materia gris en las circunvoluciones superior frontal derecha y media occipital izquierda. Sin embargo, habrá que interpretar con cautela los volúmenes más extensos en dichas regiones, en virtud de que fueron resultado de un estudio (33).

### Análisis de Confiabilidad y de Subgrupos

Los análisis de sensibilidad de navaja (*jackknife*) revelaron que los déficits en la circunvolución orbitofrontal/superior temporal derecha resultaron altamente sólidos, ya que se pudieron replicar en los 12 estudios; las anomalías en las circunvoluciones postcentral izquierda, occipital media izquierda y superior frontal derecha fueron altamente replicables, ya que se mantuvieron significativas en 11 combinaciones de estudios, y el menor volumen de la circunvolución frontal inferior izquierda se mantuvo significativa en diez combinaciones de estudios. (Los detalles del análisis se proporcionan en la Tabla S1 en el suplemento de datos en línea).

FIGURA 1. Diferencias en los Volúmenes de las Regiones de Materia Gris en los Participantes Expuestos a Maltrato Infantil en Relación con los Participantes No Expuestos de Comparación<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Los cortes se muestran en una vista axial y se encuentran marcados con la coordenada z como distancia en milímetros de la comisura anterior-posterior. El lado derecho de la imagen corresponde al lado derecho del cerebro. Los volúmenes más reducidos aparecen indicados en gris y los volúmenes más extensos en blanco.

El análisis de heterogeneidad mostró que existe una significativa variabilidad inexplicada entre los estudios en las circunvoluciones orbitofrontal derecha/temporal superior, frontal inferior izquierda y postcentral.

En el análisis de subgrupos de participantes no medicados, persistieron los déficits en las circunvoluciones orbitofrontal derecha/temporal superior, frontal inferior izquierda y temporal media derecha y ninguna región se vio acrecentada en cuanto al volumen.

#### Análisis de Meta-Regresión: Efectos de la Edad y el Género

Se contó con información disponible sobre edad y género de los 12 conjuntos de datos. Utilizando un umbral estricto de  $p < 0.0005$  a fin de minimizar los hallazgos falsos, la edad se correlacionó negativamente con el volumen de materia gris en la circunvolución occipital post-central izquierda ( $x = -56, y = -10, z = 26$ ; valor de SDM =  $-2.15, p = 0.00005$ ; 255 vóxeles) y se correlacionó positivamente con el volumen de materia gris en la circunvolución occipital media izquierda ( $x = -14, y = -94, z = 14$ ; valor de SDM =  $1.79, p = 0.00007$ ; 368 vóxeles). Se encontraron inferiores volúmenes de materia gris en la circunvolución post-central y más extensos en la occipital media en individuos maltratados de más edad, aunque no en individuos maltratados más jóvenes, frente a los sujetos de comparación equiparables en cuanto a edad. No se observaron diferencias de género significativas.

## Discusión

Hasta donde sabemos, este es el primer metanálisis preliminar de los estudios de morfometría basada en vóxel del cerebro completo en el maltrato infantil. Los individuos maltratados, frente a los sujetos de comparación, exhibieron volúmenes de materia gris significativamente menores en la circunvolución orbitofrontal derecha/superior temporal, lo que se extendió a la amígdala, la ínsula y las circunvoluciones parahipocámpica y temporal media, así como a las circunvoluciones frontal inferior izquierda, postcentral y temporal media derecha. También exhibieron volúmenes de materia gris más extensos en las circunvoluciones frontal superior derecha y occipital media izquierda. Los déficits en las regiones orbitofrontal-temporal-límbica derecha y frontal inferior izquierda persistieron en el análisis de subgrupos de los participantes no medicados. La edad se correlacionó negativamente con el volumen de materia gris post-central izquierda y se

correlacionó positivamente con el volumen de materia gris occipital media izquierda.

Estos hallazgos del metanálisis del cerebro completo subrayan los efectos nocivos del maltrato infantil sobre varias regiones cerebrales, incluyendo las regiones prefrontal ventral, temporal y límbica, lo cual guarda congruencia con estudios previos de imagen estructural que analizaron la región de interés y el cerebro completo. Aunque muchos de los estudios previos que analizaron el cerebro completo no reportaron directamente anomalías en la amígdala y el hipocampo, cuatro de los estudios incluidos (24,31,33,43) reportaron grupos que incluyeron la amígdala derecha/circunvolución parahipocámpica, aunque sus picos se ubicaron en regiones cercanas, al igual que en el presente ensayo.

En consecuencia, estos hallazgos demuestran que el maltrato infantil se asocia con anomalías en las regiones orbito-frontal-temporal-límbica derechas que integran el sistema paralímbico, del cual se sabe que interviene en el procesamiento afectivo y motivacional y en la auto-regulación de los comportamientos sociales-emocionales (44–46). Los individuos maltratados también exhibieron déficits en la circunvolución frontal inferior izquierda, la cual forma parte del sistema de atención ventral y constituye un área clave del control cognitivo (47), ya que interviene en la detección de lo sobresaliente, la selección de acciones, la sustitución, la inhibición y la atención sostenida (48–50).

Las anomalías en la red paralímbica del control afectivo en los individuos maltratados posiblemente se relacione con el desarrollo característico de comorbilidades psiquiátricas comunes, en particular la depresión y el estrés postraumático (TEPT), las cuales también se han asociado con anomalías de la materia gris en las mencionadas regiones orbitofrontal y límbica (51,52).

La asociación metanalítica entre el maltrato infantil y las anomalías estructurales en dichas regiones es sustentada adicionalmente por hallazgos de correlaciones directas entre la severidad o duración del maltrato y las anomalías volumétricas en las mencionadas regiones en estudios específicos. Por ejemplo, el volumen prefrontal inferior izquierdo se correlacionó negativamente con la severidad del abuso sexual (43). Los volúmenes de la amígdala se vincularon inversamente con el tiempo pasado en instituciones (15) y se asociaron positivamente con la edad al momento de la adopción (16) en niños/adolescentes con carencias severas. Los volúmenes hipocámpicos se correlacionaron negativamente con la duración (53) y la severidad (30) del maltrato infantil. Los volúmenes occipitales izquierdo y derecho se correlacionaron negativamente con la duración del abuso sexual en la niñez ocurrido antes de los 12 años de edad (19).

Además, los estudios con muestras extensas en que se utilizó el análisis de regresión del cerebro completo en adolescentes y adultos sanos también reportó una correlación entre la exposición al maltrato infantil y volúmenes inferiores de materia gris córtico-estriado-límbica (22,23).

En consecuencia, es probable que las anomalías que observamos aquí en las regiones orbitofrontal-temporal-límbica, las cuales intervienen en el control afectivo, y en la circunvolución frontal inferior izquierda, la que participa en el control cognitivo, subyacen a los déficits neuropsicológicos consistentemente observados que se asocian con el maltrato infantil, entre ellos el procesamiento de emociones y recompensas (54,55), la atención y el control inhibitorio (56,57).

Dicha relación está sustentada además por estudios de RMN funcional (RMNf) de maltrato infantil que encontraron activaciones anormales en las regiones orbitofrontal-límbica durante el procesamiento del afecto y en las regiones frontales inferiores durante la inhibición de la respuesta y las tareas relacionadas con la atención. Por ejemplo, de manera consistente se ha observado predominantemente una hipersensibilidad en la amígdala derecha y la ínsula ante las expresiones faciales negativas en niños/adolescentes (58–60) y adultos (61) maltratados en comparación con sujetos sanos, aunada a la activación orbitofrontal inferior en niños con privaciones severas (62) y en adultos sanos expuestos al abuso físico en la niñez (63), lo cual sugiere un déficit en su capacidad regulatoria de las emociones. Asimismo, en un extenso estudio correlacional de RMNf de adultos sanos, los puntajes de maltrato en la niñez se asociaron sólidamente con la respuesta de la amígdala derecha y la ínsula ante rostros temerosos/enojados (23) y tristes (64). Las mujeres con TEPT por abuso sexual exhibieron una reacción excesiva de la circunvolución frontal inferior izquierda, la cual estuvo ausente en los sujetos sanos, durante el procesamiento de palabras relacionadas con traumas (65). En las tareas de inhibición cognitiva, adolescentes adoptados que experimentaron maltrato infantil exhibieron una activación en la circunvolución frontal inferior izquierda superior a la observada en sujetos sanos (66). Por último, los estudios de conectividad funcional en reposo también han reportado inferior conectividad prefrontal-límbica en individuos expuestos al maltrato infantil comparados con sujetos sanos (67–69) y, a su vez, se ha observado que esta menor conectividad interviene en el desarrollo de síntomas de internalización (68). En consecuencia, es probable que los hallazgos estructurales de déficits orbitofrontal-límbico y frontal inferior en el maltrato infantil se asocien con las anomalías funcionales registradas en las mismas regiones durante el control afectivo y cognitivo, respectivamente.

Resulta interesante señalar que el análisis de meta-regresión mostró un efecto de la edad sobre el menor volumen de materia gris post-central que se observó solamente en los participantes maltratados de mayor edad. El maltrato infantil se ha asociado con el desarrollo anormal de los sistemas sensorios que transmiten experiencias sensoriales adversas. Por ejemplo, las mujeres que experimentaron abuso sexual y emocional en la infancia exhibieron una corteza somato-sensorial izquierda más delgada en torno a las regiones que representan el clítoris y el rostro, respectivamente, lo cual sugiere la probabilidad de que el cerebro en desarrollo se adapte a fin de proteger al infante a través de la regulación sensorial de las experiencias de abuso (70). En consecuencia, la reducción del volumen somato-sensorial pudiera representar una atrofia ocasionada por maltrato infantil y es probable que no se manifieste hasta la edad adulta, como se encontró en el presente metanálisis.

El cerebro humano constituye un órgano altamente plástico que se ve continuamente modificado por la experiencia y sufre cambios en su estructura y función a lo largo de la vida. Tomando en cuenta que las circunvoluciones orbitofrontal, frontal inferior y temporal superior se desarrollan relativamente tarde (hacia la adolescencia tardía) (10,71,72), es factible que dichas regiones sean más susceptibles al deterioro en los individuos con adversidades a edad temprana. Los estudios de imagen por tensores de difusión han demostrado que los tractos de materia blanca orbitofrontal-temporo-límbico que intervienen en el control afectivo y los tractos de materia blanca frontal-temporal inferior que intervienen en las funciones cognitivas complejas, entre ellas el funcionamiento ejecutivo y la atención, se desarrollan tardíamente, más allá de la niñez y la adolescencia, y alcanzan su madurez a mediados de la edad adulta (73,74). En consecuencia, nuestro hallazgo metanalítico de que hay una asociación entre el maltrato infantil y las anomalías de la materia gris en las regiones que forman la red afectiva orbitofrontal-temporal-límbica y la red cognitiva frontal inferior, ambas de desarrollo tardío, sugiere la probabilidad de que una alteración desatada ambientalmente en el desarrollo normal de dichas redes subyace a los problemas cognitivos y emocionales que se desarrollan a consecuencia de las adversidades experimentadas a temprana edad. Además, los hallazgos no se vieron confundidos por la medicación, ya que sobrevivieron al análisis de subgrupos de participantes no medicados. Por último, es factible que el maltrato infantil también afecte y retarde el desarrollo normal de las regiones sensoriales, aunque las anomalías quizá no se manifiesten hasta la adultez.

### Limitaciones

El presente metanálisis cuenta con varias limitaciones, algunas de las cuales son inherentes a los metanálisis. Primero, se basó en las coordenadas pico y los tamaños del efecto de estudios publicados, en lugar de basarse en mapas cerebrales estadísticos en bruto y dicho enfoque pudiera dar lugar a resultados menos precisos (35). En segundo lugar, los diferentes estudios utilizaron umbrales estadísticos distintos. En tercer lugar, aunque los métodos metanalíticos basados en vóxel brindan un excelente control para los resultados falsos positivos, los resultados falsos negativos son más difíciles de evitar (35). En cuarto lugar, existen ciertas limitaciones inherentes del método de morfometría basada en vóxel, entre ellas una menor efectividad en la detección de diferencias espacialmente complejas y sutiles en los grupos (75). En quinto lugar, no logramos evaluar si la edad al comienzo del maltrato infantil o su duración se asociaron con alguno de los cambios estructurales reportados porque los estudios incluidos no reportan dicha información.

Entre otras limitaciones se encuentra la heterogeneidad de los tipos de maltrato incluidos en la mayoría de los estudios de negligencia y abuso sexual, físico y emocional, lo cual imposibilita desenmarañar el efecto específico de cada tipo de maltrato sobre el cerebro. Es posible que la exposición a un solo tipo de maltrato, dependiendo de la naturaleza de la experiencia de abuso, se asocie con alteraciones más específicas en regiones cruciales para la percepción y el procesamiento de la experiencia adversa, en tanto que la exposición a múltiples formas de maltrato se asocia más comúnmente con alteraciones morfológicas en las regiones córtico-límbicas (20,70). Asimismo, todos los estudios –excepto uno–, incluyeron a participantes maltratados con condiciones psiquiátricas comórbidas, lo cual imposibilitó determinar el efecto específico del maltrato infantil independientemente de las comorbilidades

psiquiátricas. Todos los estudios fueron transversales y por ello los hallazgos metanalíticos siguen siendo correlacionales. Los estudios incluidos difirieron asimismo en cuanto a los criterios de inclusión, ya que algunos ensayos incorporaron participantes maltratados que cumplían con criterios de trastornos psiquiátricos específicos (13,25,31,33,39,41,43) y otros reclutaron a participantes maltratados independientemente del resultado clínico psiquiátrico (19,20,24,40,42); es más probable que este último enfoque proporcione una perspectiva sin sesgos de los efectos del maltrato infantil. Sin embargo, una fortaleza radica en que todos los estudios excluyeron a participantes adictos a sustancias o con afecciones médicas que pudieran afectar adversamente el crecimiento y el desarrollo. Asimismo, es preciso señalar que se observó una heterogeneidad entre los estudios en casi todos los hallazgos principales del metanálisis. Los análisis de meta-regresión nos permitieron explicar parte de dicha variabilidad; por ejemplo, observamos que los individuos maltratados de mayor edad, a diferencia de los más jóvenes, exhibieron menores volúmenes de materia gris postcentral en relación con los participantes de comparación homologados en cuanto a edad. La heterogeneidad restante deberá verse con cierta cautela, en virtud de que es probable que la heterogeneidad se sobrestime exageradamente en SDM cuando los picos de los diferentes estudios se ubican espacialmente muy cerca de un vóxel, ya que las estimaciones de la magnitud del efecto en cada uno de los estudios son muy amplias (*i.e.*, de manera parecida a la de los picos) o nulas (*i.e.*, en los estudios sin picos próximos al vóxel). Por último, los resultados metanalíticos podrían modificarse en el futuro conforme se incluyan más estudios en que se utilicen métodos de análisis del cerebro completo.

## Conclusiones

Nuestros hallazgos metanalíticos demuestran que las anomalías estructurales más consistentes en el maltrato infantil se ubican en las regiones orbitofrontal-temporo-límbica derecha y frontal inferior izquierda, las cuales probablemente subyacen a los déficits observados en el control afectivo y cognitivo. El discernimiento de las anomalías neurobiológicas asociadas con las adversidades ambientales a temprana edad, entre ellas el maltrato infantil, es importante porque subraya las devastadoras consecuencias de las adversidades ambientales a temprana edad sobre el desarrollo cerebral. Cabría esperar que dichos hallazgos contribuyan a futuros desarrollos cuyo objeto radique en reducir al mínimo el riesgo ambiental en las etapas tempranas de la vida y a desarrollar estrategias que fortalezcan la resiliencia y tratamientos destinados a normalizar dichas alteraciones morfológicas inducidas por la experiencia.

---

Recibido el 29 de octubre de 2013; revisión recibida el 27 de febrero de 2014; aceptado el 13 de marzo de 2014 (doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13101427). Del Department of Child and Adolescent Psychiatry, Institute of Psychiatry, King's College London; el Department of Psychological Medicine, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapur y FIDMAG Germanes Hospitalaries, CIBERSAM, Barcelona, España. Correspondencia: Ms. Lim (lena.lim@kcl.ac.uk).

La Dra. Rubia ha recibido una subvención de Lilly y honorarios como conferenciante de Shire, Lilly y Novartis. Los demás autores no reportan ninguna relación financiera con intereses comerciales.

La Sra. Lim recibió el apoyo del Consejo Nacional de Investigación Médica (*National Medical Research Council* – Singapur); la Kids Company, Londres y la Fundación Rita Lila Weston, Londres.

---

## Referencias

1. Lenroot RK, Giedd JN: The changing impact of genes and environment on brain development during childhood and adolescence: initial findings from a neuroimaging study of pediatric twins. *Dev Psychopathol* 2008; 20: 1161–1175
2. van Praag H, Kempermann G, Gage FH: Neural consequences of environmental enrichment. *Nat Rev Neurosci* 2000; 1:191–198
3. Radford L, Corral S, Bradley C, Fisher H, Bassett C, Howat N, Collishaw S: *Child Abuse and Neglect in the UK Today*. London, National Society for the Prevention of Cruelty to Children, Sept 2011
4. Pechtel P, Pizzagalli DA: Effects of early life stress on cognitive and affective function: an integrated review of human literature. *Psychopharmacology (Berl)* 2011; 214:55–70
5. Green JG, McLaughlin KA, Berglund PA, Gruber MJ, Sampson NA, Zaslavsky AM, Kessler RC: Childhood adversities and adult psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey Replication, I: associations with first onset of DSM-IV disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67:113–123
6. Kessler RC, McLaughlin KA, Green JG, Gruber MJ, Sampson NA, Zaslavsky AM, Aguilar-Gaxiola S, Alhamzawi AO, Alonso J, Angermeyer M, Benjet C, Bromet E, Chatterji S, de Girolamo G, Demeytenaere K, Fayyad J, Florescu S, Gal G, Gureje O, Haro JM, Hu CY, Karam EG, Kawakami N, Lee S, Lépine J-P, Ormel J, Posada-Villa J, Sagar R, Tsang A, Ustün TB, Vassiliev S, Viana MC, Williams DR: Childhood adversities and adult psychopathology in the WHO World Mental Health Surveys. *Br J Psychiatry* 2010; 197:378–385
7. de Graaf-Peters VB, Hadders-Algra M: Ontogeny of the human central nervous system: what is happening when? *Early Hum Dev* 2006; 82:257–266
8. Gilmore JH, Schmitt JE, Knickmeyer RC, Smith JK, Lin W, Styner M, Gerig G, Neale MC: Genetic and environmental contributions to neonatal brain structure: a twin study. *Hum Brain Mapp* 2010; 31:1174–1182
9. Hanson JL, Hair N, Shen DG, Shi F, Gilmore JH, Wolfe BL, Pollak SD: Family poverty affects the rate of human infant brain growth. *PLoS One* 2013; 8:e80954
10. Giedd JN, Rapoport JL: Structural MRI of pediatric brain development: what have we learned and where are we going? *Neuron* 2010; 67:728–734
11. Mackie S, Shaw P, Lenroot R, Pierson R, Greenstein DK, Nugent TF 3rd, Sharp WS, Giedd JN, Rapoport JL: Cerebellar development and clinical outcome in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 647–655
12. Hart H, Rubia K: Neuroimaging of child abuse: a critical review. *Front Hum Neurosci* 2012; 6:52
13. Carrion VG, Weems CF, Watson C, Eliez S, Menon V, Reiss AL: Converging evidence for abnormalities of the prefrontal cortex and evaluation of midsagittal structures in pediatric posttraumatic stress disorder: an MRI study. *Psychiatry Res* 2009; 172:226–234
14. Cohen RA, Paul RH, Stroud L, Hunsman BL, McCaffery J, Sweet L, Niaura R, MacFarlane A, Bryant RA, Gordon E: Early life stress and adult emotional experience: an international perspective. *Int J Psychiatry Med* 2006; 36:35–52
15. Mehta MA, Golembo NI, Nosarti C, Colvert E, Mota A, Williams SC, Rutter M, Sonuga-Barke EJ: Amygdala, hippocampal, and corpus callosum size following severe early institutional deprivation: the English and Romanian adoptees study pilot. *J Child Psychol Psychiatry* 2009; 50:943–951
16. Tottenham N, Hare TA, Quinn BT, McCarry TW, Nurse M, Gilhooly T, Millner A, Galvan A, Davidson MC, Eigsti IM, Thomas KM, Freed PJ, Booma ES, Gunnar MR, Altemus M, Aronson J, Casey BJ: Prolonged institutional rearing is associated with atypically large amygdala volume and difficulties in emotion regulation. *Dev Sci* 2010; 13:46–61
17. Morandotti N, Dima D, Jogia J, Frangou S, Sala M, Vidovich GZ, Lazzaretti M, Gambini F, Marraffini E, d'Allio G, Barale F, Zappoli F, Caverzasi E, Brambilla P: Childhood abuse is associated with structural impairment in the ventrolateral prefrontal cortex and aggressiveness in patients with borderline personality disorder. *Psychiatry Res* 2013; 213:18–23
18. Friston KJ, Rotshtein P, Geng JJ, Sterzer P, Henson RN: A critique of functional localisers. *Neuroimage* 2006; 30:1077–1087
19. Tomoda A, Navalta CP, Polcari A, Sadato N, Teicher MH: Childhood sexual abuse is associated with reduced gray matter volume in visual cortex of young women. *Biol Psychiatry* 2009; 66:642–648
20. Tomoda A, Polcari A, Anderson CM, Teicher MH: Reduced visual cortex gray matter volume and thickness in young adults who witnessed domestic violence during childhood. *PLoS One* 2012; 7:e52528
21. Hanson JL, Chung MK, Avants BB, Shirtcliff EA, Gee JC, Davidson RJ, Pollak SD: Early stress is associated with alterations in the orbitofrontal cortex: a tensor-based morphometry investigation of brain structure and behavioral risk. *J Neurosci* 2010; 30:7466–7472

22. Edmiston EE, Wang F, Mazure CM, Guiney J, Sinha R, Mayes LC, Blumberg HP: Corticostriatal-limbic gray matter morphology in adolescents with self-reported exposure to childhood maltreatment. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011; 165:1069–1077
23. Dannlowski U, Stuhrmann A, Beutelmann V, Zwanzger P, Lenzen T, Grotegerd D, Domschke K, Hohoff C, Ohrmann P, Bauer J, Lindner C, Postert C, Konrad C, Arolt V, Heindel W, Suslow T, Kugel H: Limbic scars: long-term consequences of childhood maltreatment revealed by functional and structural magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry* 2012; 71:286–293
24. De Brito SA, Viding E, Sebastian CL, Kelly PA, Mechelli A, Maris H, McCrory EJ: Reduced orbitofrontal and temporal grey matter in a community sample of maltreated children. *J Child Psychol Psychiatry* 2013; 54:105–112
25. Liao M, Yang F, Zhang Y, He Z, Song M, Jiang T, Li Z, Lu S, Wu W, Su L, Li L: Childhood maltreatment is associated with larger left thalamic gray matter volume in adolescents with generalized anxiety disorder. *PLoS One* 2013; 8:e71898
26. Fennema-Notestine C, Stein MB, Kennedy CM, Archibald SL, Jernigan TL: Brain morphometry in female victims of intimate partner violence with and without posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2002; 52:1089–1101
27. De Bellis MD, Keshavan MS, Shifflett H, Iyengar S, Beers SR, Hall J, Moritz G: Brain structures in pediatric maltreatment-related posttraumatic stress disorder: a sociodemographically matched study. *Biol Psychiatry* 2002; 52:1066–1078
28. Andersen SL, Tomada A, Vincow ES, Valente E, Polcari A, Teicher MH: Preliminary evidence for sensitive periods in the effect of childhood sexual abuse on regional brain development. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008; 20:292–301
29. Carballedo A, Liseicka D, Fagan A, Saleh K, Ferguson Y, Connolly G, Meaney J, Frodl T: Early life adversity is associated with brain changes in subjects at family risk for depression. *World J Biol Psychiatry* 2012; 13:569–578
30. Teicher MH, Anderson CM, Polcari A: Childhood maltreatment is associated with reduced volume in the hippocampal subfields CA3, dentate gyrus, and subiculum. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109:E563–E572
31. Thomaes K, Dorrepaal E, Draijer N, de Ruiter MB, van Balkom AJ, Smit JH, Veltman DJ: Reduced anterior cingulate and orbitofrontal volumes in child abuse-related complex PTSD. *J Clin Psychiatry* 2010; 71:1636–1644
32. Weniger G, Lange C, Sachsse U, Irlé E: Amygdala and hippocampal volumes and cognition in adult survivors of childhood abuse with dissociative disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 118:281–290
33. Chaney A, Carballedo A, Amico F, Fagan A, Skokauskas N, Meaney J, Frodl T: Effect of childhood maltreatment on brain structure in adult patients with major depressive disorder and healthy participants. *J Psychiatry Neurosci* 2014; 39:50–59
34. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB; Meta-Analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) Group: Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. *JAMA* 2000; 283:2008–2012
35. Radua J, Mataix-Cols D, Phillips ML, El-Hage W, Kronhaus DM, Cardoner N, Surguladze S: A new meta-analytic method for neuroimaging studies that combines reported peak coordinates and statistical parametric maps. *Eur Psychiatry* 2012; 27:605–611
36. Radua J, Rubia K, Canales-Rodríguez EJ, Pomarol-Clotet E, Fusar-Poli P, Mataix-Cols D: Anisotropic kernels for coordinate-based meta-analyses of neuroimaging studies. *Front Psychiatry* 2014;5:13
37. Radua J, Mataix-Cols D: Voxel-wise meta-analysis of grey matter changes in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 2009; 195:393–402
38. Gerritsen L, Tendolkar I, Franke B, Vasquez AA, Kooijman S, Buitelaar J, Fernández G, Rijkema M: BDNF Val66Met genotype modulates the effect of childhood adversity on subgenual anterior cingulate cortex volume in healthy subjects. *Mol Psychiatry* 2012; 17:597–603
39. Landré L, Destrieux C, Baudry M, Barantin L, Cottier J-P, Martineau J, Hommet C, Isingrini M, Belzung C, Gaillard P, Camus V, El Hage W: Preserved subcortical volumes and cortical thickness in women with sexual abuse-related PTSD. *Psychiatry Res* 2010; 183:181–186
40. Tomoda A, Suzuki H, Rabi K, Sheu YS, Polcari A, Teicher MH: Reduced prefrontal cortical gray matter volume in young adults exposed to harsh corporal punishment. *Neuroimage* 2009; 47(suppl 2):T66–T71
41. van Harmelen AL, van Tol MJ, van der Wee NJ, Veltman DJ, Aleman A, Spinhoven P, van Buchem MA, Zitman FG, Penninx BW, Elzinga BM: Reduced medial prefrontal cortex volume in adults reporting childhood emotional maltreatment. *Biol Psychiatry* 2010; 68:832–838
42. Tomoda A, Sheu YS, Rabi K, Suzuki H, Navalta CP, Polcari A, Teicher MH: Exposure to parental verbal abuse is associated with increased gray matter volume in superior temporal gyrus. *Neuroimage* 2011; 54(suppl 1):S280–S286
43. Sheffield JM, Williams LE, Woodward ND, Heckers S: Reduced gray matter volume in psychotic disorder patients with a history of childhood sexual abuse. *Schizophr Res* 2013; 143:185–191
44. Dolan RJ: The human amygdala and orbital prefrontal cortex in behavioural regulation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2007; 362:787–799
45. Bonelli RM, Cummings JL: Frontal-subcortical circuitry and behavior. *Dialogues Clin Neurosci* 2007; 9:141–151
46. Zahn R, Moll J, Krueger F, Huey ED, Garrido G, Grafman J: Social concepts are represented in the superior anterior temporal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104:6430–6435
47. Cole MW, Schneider W: The cognitive control network: integrated cortical regions with dissociable functions. *Neuroimage* 2007; 37:343–360
48. Rubia K, Lim L, Ecker C, Halari R, Giampietro V, Simmons A, Brammer M, Smith A: Effects of age and gender on neural networks of motor response inhibition: from adolescence to mid-adulthood. *Neuroimage* 2013; 83:690–703
49. Swick D, Ashley V, Turken AU: Left inferior frontal gyrus is critical for response inhibition. *BMC Neurosci* 2008; 9:102
50. Zhang S, Li CS: Functional networks for cognitive control in a stop signal task: independent component analysis. *Hum Brain Mapp* 2012; 33:89–104
51. Koolschijn PC, van Haren NE, Lensvelt-Mulders GJ, Hulshoff Pol HE, Kahn RS: Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Hum Brain Mapp* 2009; 30:3719–3735
52. Rauch SL, Shin LM, Phelps EA: Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research: past, present, and future. *Biol Psychiatry* 2006; 60:376–382
53. Bremner JD, Randall P, Vermetten E, Staib L, Bronen RA, Mazure C, Capelli S, McCarthy G, Innis RB, Charney DS: Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse: a preliminary report. *Biol Psychiatry* 1997; 41:23–32
54. Pine DS, Mogg K, Bradley BP, Montgomery L, Monk CS, McClure E, Guyer AE, Ernst M, Charney DS, Kaufman J: Attention bias to threat in maltreated children: implications for vulnerability to stress-related psychopathology. *Am J Psychiatry* 2005; 162:291–296
55. Weller JA, Fisher PA: Decision-making deficits among maltreated children. *Child Maltreat* 2013; 18:184–194
56. DePrince AP, Weinzierl KM, Combs MD: Executive function performance and trauma exposure in a community sample of children. *Child Abuse Negl* 2009; 33:353–361
57. Pollak SD, Nelson CA, Schlaak MF, Roeber BJ, Wewerka SS, Wiik KL, Frenn KA, Loman MM, Gunnar MR: Neurodevelopmental effects of early deprivation in postinstitutionalized children. *Child Dev* 2010; 81:224–236
58. McCrory EJ, De Brito SA, Kelly PA, Bird G, Sebastian CL, Mechelli A, Samuel S, Viding E: Amygdala activation in maltreated children during pre-attentive emotional processing. *Br J Psychiatry* 2013; 202:269–276
59. McCrory EJ, De Brito SA, Sebastian CL, Mechelli A, Bird G, Kelly PA, Viding E: Heightened neural reactivity to threat in child victims of family violence. *Curr Biol* 2011; 21:R947–R948
60. De Bellis MD, Hooper SR: Neural substrates for processing task-irrelevant emotional distracters in maltreated adolescents with depressive disorders: a pilot study. *J Trauma Stress* 2012; 25:198–202
61. Grant MM, Cannistraci C, Hollon SD, Gore J, Shelton R: Childhood trauma history differentiates amygdala response to sad faces within MDD. *J Psychiatr Res* 2011; 45:886–895
62. Tottenham N, Hare TA, Millner A, Gilhooly T, Zevin JD, Casey BJ: Elevated amygdala response to faces following early deprivation. *Dev Sci* 2011; 14:190–204
63. Taylor SE, Eisenberger NI, Saxbe D, Lehman BJ, Lieberman MD: Neural responses to emotional stimuli are associated with childhood family stress. *Biol Psychiatry* 2006; 60:296–301
64. Dannlowski U, Kugel H, Huber F, Stuhrmann A, Redlich R, Grotegerd D, Dohm K, Sehmeyer C, Konrad C, Baune BT, Arolt V, Heindel W, Zwitterlood P, Suslow T: Childhood maltreatment is associated with an automatic negative emotion processing bias in the amygdala. *Hum Brain Mapp* 2013; 34:2899–2909
65. Landré L, Destrieux C, Andersson F, Barantin L, Quidé Y, Tapia G, Jaafari N, Clarys D, Gaillard P, Isingrini M, El-Hage W: Working memory processing of traumatic material in women with posttraumatic stress disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2012; 37:87–94
66. Mueller SC, Maheu FS, Dozier M, Peloso E, Mandell D, Leibenluft E, Pine DS, Ernst M: Early-life stress is associated with impairment in cognitive control in adolescence: an fMRI study. *Neuropsychologia* 2010; 48:3037–3044
67. Cisler JM, Steele JS, Lenow JK, Smitherman S, Everett B, Messias E, Kilts CD: Functional reorganization of neural networks during repeated exposure to the traumatic memory in posttraumatic stress disorder: an exploratory fMRI study. *J Psychiatr Res* 2014; 48:47–55

68. Herringa RJ, Birn RM, Ruttle PL, Burghy CA, Stodola DE, Davidson RJ, Essex MJ: Childhood maltreatment is associated with altered fear circuitry and increased internalizing symptoms by late adolescence. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110:19119–19124
69. Wang L, Dai Z, Peng H, Tan L, Ding Y, He Z, Zhang Y, Xia M, Li Z, Li W, Cai Y, Lu S, Liao M, Zhang L, Wu W, He Y, Li L: Overlapping and segregated resting-state functional connectivity in patients with major depressive disorder with and without childhood neglect. *Hum Brain Mapp* 2014; 35:1154–1166
70. Heim CM, Mayberg HS, Mletzko T, Nemeroff CB, Pruessner JC: Decreased cortical representation of genital somatosensory field after childhood sexual abuse. *Am J Psychiatry* 2013; 170:616–623
71. Ostby Y, Tamnes CK, Fjell AM, Westlye LT, Due-Tønnessen P, Walhovd KB: Heterogeneity in subcortical brain development: a structural magnetic resonance imaging study of brain maturation from 8 to 30 years. *J Neurosci* 2009; 29:11772–11782
72. Shaw P, Kabani NJ, Lerch JP, Eckstrand K, Lenroot R, Gogtay N, Greenstein D, Clasen L, Evans A, Rapoport JL, Giedd JN, Wise SP: Neurodevelopmental trajectories of the human cerebral cortex. *J Neurosci* 2008; 28:3586–3594
73. Lebel C, Gee M, Camicioli R, Wieler M, Martin W, Beaulieu C: Diffusion tensor imaging of white matter tract evolution over the lifespan. *Neuroimage* 2012; 60:340–352
74. Lebel C, Walker L, Leemans A, Phillips L, Beaulieu C: Microstructural maturation of the human brain from childhood to adulthood. *Neuroimage* 2008; 40: 1044–1055
75. Dickstein DP, Milham MP, Nugent AC, Drevets WC, Charney DS, Pine DS, Leibenluft E: Frontotemporal alterations in pediatric bipolar disorder: results of a voxel-based morphometry study. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:734–741

# RIVOTRIL®

Clonazepam  
Reg. Núm. 81988 SSA y 82115 SSA



## EL ANSIOLÍTICO QUE **NO** GENERA ANSIEDAD



1. NOMBRE COMERCIAL  
Rivotril®

2. NOMBRE GENÉRICO  
Clonazepam

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN  
Comprimidos

Cada comprimido contiene:  
Clonazepam ..... 0.5 mg y 2 mg  
Excipiente cbp ..... 1 comprimido

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS  
Anticonvulsivante

Rivotril® está indicado para el tratamiento del trastorno de pánico con y sin agorafobia.

Rivotril® está indicado como medicamento de primera línea en ausencias típicas (petit mal), ausencias atípicas (síndrome de Lennox-Gastaut), convulsiones mioclónicas y convulsiones atónicas (síndrome de caída).

Rivotril® está indicado como agente de segunda línea en espasmos infantiles (síndrome de West).

Rivotril® está indicado como medicamento de tercera línea en convulsiones tónico-clónicas (gran mal), convulsiones parciales simples y complejas y convulsiones tónico-clónicas generalizadas secundarias.

5. CONTRAINDICACIONES

Rivotril® no deberá utilizarse en pacientes con hipersensibilidad conocida a benzodiacepinas o a cualquiera de los componentes de la fórmula, o en aquellos con insuficiencia respiratoria o hepática grave.

6. PRECAUCIONES GENERALES

Deberá tenerse mucho cuidado al utilizar Rivotril® en pacientes con ataxia espinal o cerebral, en caso de intoxicación aguda con alcohol o drogas y en pacientes con daño hepático grave (ej. cirrosis hepática).

Uso concomitante de alcohol/depresores del SNC

Debe evitarse el uso concomitante de Rivotril® con alcohol o/y depresores del SNC. Tal uso concomitante tiene el potencial de aumentar los efectos clínicos del Rivotril® incluyendo posiblemente sedación severa, depresión respiratoria y/o cardiovascular clínicamente relevante (ver interacciones medicamentosas y de otro género).

Antecedentes de alcoholismo o abuso de drogas

Rivotril® debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con antecedentes de alcoholismo o abuso de drogas. Para precauciones en relación al uso de Rivotril® en niños ver uso pediátrico

La dosis de Rivotril® deberá ajustarse cuidadosamente a los requerimientos individuales en pacientes con una enfermedad preexistente del sistema respiratorio (ej. enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o del hígado y en pacientes bajo tratamiento con otros medicamentos de acción central o agentes anticonvulsivantes (antiepilepticos) (ver Interacciones medicamentosas y de otro género).

Como todos los fármacos de su tipo, Rivotril® puede modificar las reacciones del paciente (ej. habilidad para conducir, comportamiento en el tráfico) dependiendo de la dosis, administración y susceptibilidad individual.

Los fármacos anticonvulsivantes como Rivotril® no deberán ser suspendidos de manera abrupta en pacientes epilépticos, ya que esto puede precipitar el status epilepticus. Cuando, a juicio del médico, deba reducirse la dosis o suspenderse el tratamiento, deberá hacerse de manera gradual.

Deberá mantenerse bajo estricta supervisión a los pacientes con una historia de depresión y/o intentos de suicidio.

Intolerancia a la lactosa

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa (deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción glucosa-galactosa) no deben tomar este medicamento.

Porfiria

En pacientes con porfiria el clonazepam debe emplearse con precaución, ya que puede tener un efecto porfirigénico.

Dependencia

El uso de las benzodiacepinas puede llevar al desarrollo de una dependencia física y psicológica de estos productos. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento y es particularmente pronunciada en pacientes predispuestos con una historia de alcoholismo o abuso de drogas.

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la terminación abrupta del tratamiento estará acompañada de síntomas de abstinencia. Durante el tratamiento a largo plazo, los síntomas de abstinencia pueden desarrollarse tras un largo período de uso, especialmente con dosis altas o si la dosis diaria se reduce rápidamente o se suspende de manera abrupta. Los síntomas incluyen temblores, sudoración, agitación, alteraciones del sueño y ansiedad, dolor de cabeza, dolor muscular, ansiedad extrema, tensión, inquietud, confusión, irritabilidad y convulsiones epilépticas que pueden ir asociadas a la enfermedad subyacente. En casos graves pueden ocurrir los siguientes síntomas: desrealización, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo en las extremidades, hipersensibilidad a la luz, el ruido y el contacto físico o alucinaciones. Como el riesgo de aparición de los síntomas de abstinencia es mayor tras la suspensión abrupta del tratamiento -aún si es de corta duración- deberá terminarse reduciendo gradualmente la dosis diaria.

Efectos en la habilidad de conducir y utilizar maquinaria

Aún al tomarlo de acuerdo con las indicaciones, el clonazepam puede enlentecer las reacciones hasta el grado de alterar la habilidad de conducir un vehículo o de operar maquinaria. Este efecto se agrava con el consumo de alcohol.

Deberá evitarse conducir, operar maquinaria y otras actividades peligrosas totalmente o al menos durante los primeros días del tratamiento. La decisión a este respecto deberá tomarla el médico que atiende al paciente y deberá estar basada en la respuesta del paciente al tratamiento y en la dosis involucrada.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

De los estudios pre-clínicos no puede excluirse que el clonazepam posea la posibilidad de producir malformaciones congénitas. Apartir de evaluaciones epidemiológicas existe evidencia de que los fármacos anticonvulsivantes actúan como teratógenos. Sin embargo, es difícil determinar a partir de los reportes epidemiológicos publicados qué fármaco o combinación de fármacos es responsable de la aparición de defectos en los recién nacidos. También existe la posibilidad de que otros factores, ya sean genéticos o la misma condición de epilepsia, puedan ser más importantes que la terapia con fármacos en la generación de los defectos congénitos. Bajo estas circunstancias, sólo se deberá administrar este fármaco a mujeres embarazadas si los beneficios potenciales son mayores que el riesgo para el feto.

Durante el embarazo, sólo se podrá administrar Rivotril® si es absolutamente necesario. La administración de dosis altas de Rivotril® en el último trimestre del embarazo o durante el parto puede provocar irregularidades en los latidos del corazón del feto e hipotermia, hipotonia, depresión respiratoria leve y mala alimentación en el neonato. Deberá tenerse en mente que tanto el embarazo por sí mismo como la suspensión abrupta del medicamento pueden provocar la exacerbación de la epilepsia.

A pesar de que se ha encontrado que el ingrediente activo de Rivotril® pasa a la leche materna únicamente en pequeñas cantidades, las madres bajo tratamiento con este fármaco no deberán amamantar a sus hijos. Si existe una indicación absoluta para Rivotril®, deberán dejar de amamantar.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Trastorno de pánico

La información de 3 estudios clínicos placebo-control incluyendo 477 pacientes en total con tratamiento activo se presenta en la siguiente tabla. Se incluyen los eventos adversos ocurridos en > 5% de pacientes en al menos uno de los Grupos de Tratamiento Activo.

Tabla 1 Eventos adversos ocurridos en > 5% de pacientes en al menos uno de los Grupos de Tratamiento Activo.

Evento Adverso	Placebo (%) (n=294)	1 a <2 mg/día (%) (n=129)	2 a <3 mg/día (%) (n=113)	>3 mg/día (%) (n=235)
Somnolencia	15.6	42.6	58.4	54.9
Dolor de cabeza	24.8	13.2	15.9	21.3
Infección en vías respiratorias altas	9.5	11.6	12.4	11.9
Fatiga	5.8	10.1	8.8	9.8
Influenza	7.1	4.7	7.1	9.4
Depresión	2.7	10.1	8.8	9.4
Vértigo	5.4	5.4	12.4	8.9
Irritabilidad	2.7	7.8	5.3	8.5
Insomnio	5.1	3.9	8.8	8.1
Ataxia	0.3	0.8	4.4	8.1
Pérdida de equilibrio	0.7	0.8	4.4	7.2
Náusea	5.8	10.1	9.7	6.8
Coordinación anormal	0.3	3.1	4.4	6.0
Sensación de mareo	1.0	1.6	6.2	4.7
Sinusitis	3.7	3.1	8.0	4.3
Falta de concentración	0.3	2.3	5.3	3.8

Desórdenes del sistema inmune: se han reportado reacciones alérgicas y algunos casos de anafilaxia con el empleo de benzodiacepinas.

Desórdenes endocrinos: se han reportado casos aislados de desarrollo reversible de las características sexuales secundarias prematuras en niños (pubertad precoz incompleta).

Desórdenes psiquiátricos: se ha observado incapacidad para concentrarse, inquietud, confusión y desorientación. Puede presentarse depresión en los pacientes tratados con Rivotril®, pero también podría estar asociada a la enfermedad subyacente.

Se han observado las siguientes reacciones paradójicas: excitabilidad, irritabilidad, comportamiento agresivo, agitación, nerviosismo, hostilidad, ansiedad, alteraciones del sueño, pesadillas y sueños vívidos.

En casos raros puede ocurrir pérdida de la libido.

Dependencia y abstinencia

Desórdenes del Sistema Nervioso: somnolencia, reacción retardada, hipotonia muscular, vértigo, ataxia. Dichos efectos adversos pueden ser relativamente frecuentes y usualmente son pasajeros y generalmente desaparecen espontáneamente en el curso del tratamiento o durante la reducción de la dosis. Éstos pueden prevenirse parcialmente al incrementar la dosis lentamente al inicio del tratamiento.

En casos raros se ha observado dolor de cabeza.

Particularmente en el tratamiento a largo plazo o en dosis altas pueden ocurrir desórdenes reversibles como disartria, menor coordinación de los movimientos y desórdenes en el andar (ataxia) y nistagmo.

Con dosis terapéuticas de benzodiacepinas puede presentarse amnesia anterógrada. El riesgo aumenta con dosis mayores. Los efectos amnésicos pueden asociarse con conducta inapropiada.

Con ciertas formas de epilepsia es posible un incremento en la frecuencia de convulsiones durante el tratamiento a largo plazo.

Desórdenes oculares: pueden presentarse particularmente en el tratamiento a largo plazo o con dosis mayores, desórdenes reversibles de la visión (diplopia).

Desórdenes cardíacos: se ha reportado insuficiencia cardíaca, incluyendo paro cardíaco.

Desórdenes del sistema respiratorio, torácicos y del mediastino: puede presentarse depresión respiratoria, particularmente en la administración intravenosa del clonazepam. Este efecto puede agravarse por obstrucción pre-existente de las vías aéreas o daño cerebral o si se han administrado otros medicamentos que deprimen la respiración. Como una regla, este efecto puede evitarse con el ajuste cuidadoso de la dosis a los requerimientos individuales.

En lactantes y niños pequeños, Rivotril® puede incrementar la producción de saliva o de secreción bronquial. Por lo tanto debe prestarse atención particular para mantener la seguridad de las vías aéreas.

**Desórdenes gastrointestinales:** en casos raros se ha reportado náusea y síntomas epigástricos.

**Desórdenes cutáneos y del tejido subcutáneo:** En casos raros puede presentarse urticaria, prurito, erupción cutánea, pérdida pasajera del cabello, cambios en la pigmentación.

**Desórdenes musculoesqueléticos y en el tejido conectivo:** debilidad muscular, mismo que puede presentarse con frecuencia relativa, aunque usualmente es pasajero y generalmente desaparece espontáneamente en el curso del tratamiento o al reducir la dosis. Esto puede prevenirse parcialmente incrementando la dosis ligeramente al inicio del tratamiento.

**Desórdenes renales y urinarios:** en casos raros puede ocurrir incontinencia urinaria.

**Desórdenes en el sistema reproductivo y mama:** en casos raros puede ocurrir disfunción eréctil.

**Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración:** fatiga (cansancio, letargo), mismo que puede presentarse con frecuencia relativa, aunque usualmente es pasajero y generalmente desaparece espontáneamente en el curso del tratamiento o al reducir la dosis. Esto puede prevenirse parcialmente incrementando la dosis ligeramente al inicio del tratamiento. También se han observado reacciones paradójicas que incluyen irritabilidad (ver desórdenes psiquiátricos).

**Lesiones, envenenamiento y complicaciones en el procedimiento:** se ha reportado un mayor riesgo en caídas y fracturas en ancianos que utilizan benzodiazepinas.

## 9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Rivotril® puede administrarse de manera concomitante con uno o más agentes antiepilépticos. Pero agregar un fármaco extra al régimen del paciente deberá involucrar una cuidadosa evaluación de la respuesta al tratamiento, ya que los efectos no deseados, como sedación y apatía, tienen mayores probabilidades de ocurrir. En tales casos, deberá ajustarse la dosis de cada fármaco para lograr el efecto óptimo deseado.

### Interacciones farmacocinéticas

Los medicamentos antiepilépticos fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y valproato pueden incrementar la depuración de clonazepam, causando por lo tanto, concentraciones plasmáticas menores de éste durante la combinación del tratamiento.

El clonazepam per se no es inductor de las enzimas que participan en su propio metabolismo.

Los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina, sertralina y fluoxetina no afectan la farmacocinética de clonazepam cuando se administran concomitantemente.

### Interacciones farmacodinámicas

La combinación de clonazepam con ácido valproico puede causar ocasionalmente petit mal status epilepticus. Pueden acentuarse los efectos de sedación, respiración y hemodinámicos cuando el Rivotril® es co-administrado con depresores de acción central, incluyendo el alcohol. Debe evitarse el uso de alcohol en pacientes que se encuentran en tratamiento con Rivotril® (ver precauciones).

En terapias combinadas con medicamentos de acción central deberá ajustarse la dosis de cada fármaco para obtener el efecto óptimo.

## 10. PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

No se han realizado estudios de carcinogénesis por 2 años con clonazepam. Sin embargo, en un estudio crónico de 18 meses en ratas no se observaron cambios histopatológicos relacionados con el tratamiento arriba de la dosis estudiada de 300 mg/kg/día.

Los estudios de genotoxicidad donde se utilizó un sistema bacteriano in vitro o activación metabólica mediada por el hospedero, no indicaron responsabilidad genotóxica por clonazepam.

Estudios para la determinación de fertilidad y funcionamiento reproductivo general en ratas, mostraron una reducción de la tasa de embarazos y detenerada sobrevivencia de crías a dosis de 10 y 100 mg/kg/día.

No se observaron efectos adversos maternos o embrio-fetales en ratones ni en ratas después de la administración de clonazepam oral durante la organogénesis a dosis de 20 ó 40 mg/kg/día, respectivamente.

En varios estudios de conejos en los que se emplearon dosis de clonazepam superiores a los 20 mg/kg/día se observó una incidencia baja – no relacionada con la dosis– y con un patrón similar de malformaciones (paladar hendido, párpados abiertos, esternón fusionado y defectos de extremidades).

## 11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

### Dosis estándar en epilepsia

La dosis de Rivotril® debe ajustarse individualmente de acuerdo con la respuesta clínica del paciente, tolerancia al medicamento y la edad del paciente. Las tabletas de 0.5 mg facilitan la administración de las dosis bajas diarias a los adultos en el estado inicial del tratamiento.

Como regla general, Rivotril® se administra como una terapia de fármaco único, en dosis bajas, para casos nuevos y no resistentes a la terapia.

Una dosis oral única de Rivotril® comienza a tener efecto dentro de los primeros 30-60 minutos y se mantiene efectiva durante 6-8 horas en niños y 8-12 horas en adultos.

### Tratamiento oral

Para evitar reacciones adversas al principio de la terapia, es esencial comenzar el tratamiento con Rivotril® a dosis bajas y aumentar la dosis diaria progresivamente hasta que se alcance la dosis de mantenimiento adecuada para cada paciente.

En lactantes y niños hasta los 10 años de edad (o hasta 30 kg de peso), la dosis inicial es de 0.01-0.03 mg/kg diarios, administrados en 2-3 dosis divididas. La dosis se deberá incrementar a no más de 0.25-0.5 mg cada tercer día hasta que se alcance ya sea una dosis diaria de mantenimiento de aproximadamente 0.1 mg/kg de peso corporal diario, hasta que las convulsiones estén controladas o que tras el aumento, se excluyan los efectos indeseados. La dosis diaria máxima para niños es de 0.2 mg/kg de peso corporal y no deberá excederse.

Basados en dosis establecidas para niños hasta de 10 años y para adultos, se puede hacer la siguiente recomendación para niños entre 10 y 16 años: La dosis inicial es de 1-1.5 mg/día administrados en 2-3 dosis divididas. La dosis puede aumentarse en 0.25-0.5 mg cada tercer día hasta que se alcance la dosis individual de mantenimiento (usualmente de 3-6 mg/día).

La **dosis inicial para adultos** no deberá exceder los 1.5 mg/día, dividida en 3 dosis. La dosis podrá incrementarse en 0.5 mg cada tres días hasta que se controlen adecuadamente las convulsiones o bien los efectos secundarios impidan otro aumento. La dosis de mantenimiento deberá individualizarse para cada paciente dependiendo de la respuesta. Generalmente es suficiente una dosis de mantenimiento de 3-6 mg por día. La dosis terapéutica máxima para adultos es de 20 mg al día y no deberá excederse.

La dosis diaria deberá dividirse en 3 dosis iguales. Si las dosis divididas no son iguales, la dosis mayor deberá administrarse antes de retirarse a dormir. El nivel de dosis de mantenimiento se alcanza con mayor facilidad tras 1-3 semanas de tratamiento. Una vez que se ha alcanzado el nivel de dosis de mantenimiento, la cantidad diaria puede administrarse como una dosis única en la noche.

Antes de agregar Rivotril® a un régimen anticonvulsivante preexistente, deberá tomarse en cuenta que el uso de anticonvulsivantes múltiples puede resultar en un aumento de efectos adversos.

### Tratamiento en trastorno del Pánico

Adultos: la dosis inicial para adultos con trastorno de pánico es 0.25 mg, 2 veces al día (0.5 mg/día).

Después de 3 días puede incrementarse a 0.5 mg dos veces al día (1 mg/día). Deberá hacerse titulaciones subsiguientes a intervalos de 3 días hasta que se haya controlado el trastorno de pánico o hasta el límite por efectos adversos.

La dosis usual de mantenimiento es de 1 mg dos veces al día (2 mg/día). En casos excepcionales puede prescribirse una dosis máxima de 2 mg dos veces al día (4 mg/día).

Una vez que se ha alcanzado la dosis estable, los pacientes deben iniciar con una dosis única al día, preferentemente a la hora de dormir.

Duración del tratamiento: el tratamiento de mantenimiento se recomienda por al menos 12-24 meses y en algunos casos de manera indefinida.

Después de un año de respuesta gradual debe intentarse la interrupción, con un seguimiento estrecho del paciente. Los pacientes reincidentes deberán comenzar nuevamente con la terapia.

El tratamiento deberá discontinuarse gradualmente, disminuyendo la dosis en 0.25 mg cada 3 días hasta que el fármaco se haya retirado por completo.

## Instrucciones Especiales de Administración

### Epilepsia y Desorden del Pánico

Rivotril® tabletas de 0.5 mg y 2 mg se pueden dividir en mitades iguales (o en cuartos, las de 2 mg) para facilitar la dosificación.

**Ancianos:** Se debe tomar particular cuidado durante el aumento de dosis en pacientes ancianos.

**Insuficiencia renal:** La seguridad y eficacia de clonazepam en pacientes con insuficiencia renal no han sido estudiadas, sin embargo basado en consideraciones farmacocinéticas no se requiere ajuste de dosis en estos pacientes.

**Insuficiencia hepática:** La seguridad y eficacia de clonazepam en pacientes con insuficiencia hepática no han sido estudiadas. No se tiene información disponible sobre la influencia de la enfermedad hepática en la farmacocinética de clonazepam.

### Epilepsia

Rivotril® puede administrarse de manera concomitante con uno o varios agentes antiepilépticos, en cuyo caso deberá ajustarse la posología de cada fármaco para lograr el efecto óptimo.

Como con todos los agentes antiepilépticos, el tratamiento con Rivotril® no podrá detenerse abruptamente, pero deberá reducirse por etapas (ver Efectos Secundarios).

### Trastorno de pánico

**Pacientes pediátricos:** La seguridad y eficacia de clonazepam para el tratamiento del Trastorno de Pánico en niños no ha sido estudiado.

## 12. SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTÍDOTOS)

### Síntomas

Las benzodiazepinas comúnmente producen somnolencia, ataxia, disartria y nistagmus.

Si estos fármacos se toman solos, ocasionalmente ocurre areflexia, apnea, coma, hipotensión y depresión respiratoria, pero son raramente serios. Si ocurre coma, usualmente ésta dura pocas horas pero el efecto puede ser más prolongado y cíclico, particularmente en pacientes ancianos. Los efectos depresores respiratorios de las benzodiazepinas son más serios en pacientes con enfermedades respiratorias.

Las benzodiazepinas incrementan los efectos de otros depresores del SNC, incluyendo el alcohol.

### Tratamiento

Monitorear los signos vitales del paciente e implementar medidas de soporte de acuerdo con el estado clínico del paciente. En particular, los síntomas pueden requerir tratamiento sintomático por efectos cardio-respiratorios o efectos del SNC.

La absorción posterior debe ser prevenida usando un método adecuado p. ej, tratamiento dentro de 1 a 2 horas con carbón activado. Para pacientes somnolientos es obligatoria la protección de vías aéreas si se utiliza carbón activado. En el caso de una ingestión mezclada se debe considerar el lavado gástrico, sin embargo no como una medida rutinaria.

Si la depresión del SNC es severa, considerar el uso de flumazenil (Lanexat®), un antagonista de las benzodiazepinas. Solo debe ser administrado bajo condiciones de monitoreo cercano. Tiene una vida media corta (como una hora), por lo tanto a los pacientes que se les administró flumazenil (Lanexat®) requerirán monitoreo después de que los efectos desaparezcan. Flumazenil (Lanexat®) debe utilizarse con extrema precaución con fármacos que reducen el umbral de convulsiones (p. ej. antidepressivos tricíclicos). Para mayor información sobre el correcto uso de este medicamento, referirse a la información para prescribir de flumazenil (Lanexat®).

### ADVERTENCIA

El antagonista de benzodiazepinas Lanexat® (flumazenil) no está indicado en pacientes con epilepsia que han sido tratados con benzodiazepinas. El antagonismo del efecto benzodiazepínico en dichos pacientes puede provocar convulsiones.

### 13. PRESENTACIONES

Caja con 30 ó 100 comprimidos de 2 mg en envase de burbuja e instructivo.

Caja con 30 comprimidos de 0.5 mg en envase de burbuja e instructivo.

### 14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Léase instructivo anexo

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica, la cual se retendrá en la farmacia.

Su uso prolongado aun a dosis terapéuticas puede causar dependencia.

Literatura exclusiva para médicos

### 15. NOMBRE DEL LABORATORIO Y DIRECCIÓN

Hecho en México por:

Productos Roche, S.A. de C.V.

Vía Isidro Fabela Nte. No. 1536-B

Col. Parque Industrial

50030, Toluca, México

Según fórmula de:

F. Hoffmann - La Roche, S.A.

Basilea, Suiza

### 16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

81988 SSA II

® Marca Registrada



EL ANSIOLÍTICO QUE **N**  
GENERA ANSIEDAD