

25 y 26 de Marzo - Madrid - 2022

IV Jornadas

CNS Exeltis

*day*



AUTORES

ÍNDICE



**Exeltis**

Rethinking healthcare

# IV Jornadas CNS Exeltis



## COORDINADORES:

**Dr. Francisco Grandas Pérez**

*Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid)*

**Dr. Jesús Porta-Etessam**

*Hospital Clínico Universitario San Carlos (Madrid)*

**Dr. José Manuel Montes Rodríguez**

*Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid)*

**Dr. Luis F. Agüera Ortiz**

*Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid)*

Título: CNS Exeltis Day

© Copyright Edición 2022: Exeltis

ISBN: 978-84-18568-86-2

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias o las grabaciones en cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin el permiso escrito de los titulares del copyright y de los titulares de los derechos patrimoniales y morales de la obra, entendiéndose ésta como los textos y material gráfico soporte de los textos.

“Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de sus autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con Exeltis, divulgador y titular de la obra”.

Edita: Canal Editorial  
Avda. Europa 16, chalet 13  
28224 Pozuelo de Alarcón, Madrid

**Dr. Luis F. Agüera Ortiz**

Jefe de Sección. Servicio de Psiquiatría  
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

**Dr. Manuel Arias Gómez**

Jefe de Sección de Neurología.  
Complejo Hospitalario Universitario  
de Santiago

**Dr. Miquel Bioque Alcázar**

Servicio de Psiquiatría y Psicología.  
Hospital Clinic, Barcelona

**Dr. José Luis Carrasco Perera**

Catedrático-Jefe de Sección de Psiquiatría.  
Hospital Clínico San Carlos.  
Universidad Complutense, Madrid

**Dr. Juan Pablo Cuello**

Especialista en Neurología.  
Hospital Universitario Gregorio Marañón,  
Madrid

**Dr. Joan de Pablo Rabassó**

Jefe de Servicio de Psiquiatría.  
Profesor agregado.  
Universidad Autónoma de Barcelona  
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol,  
Barcelona

**Dr. Jesús Esteban Pérez**

Servicio de Neurología.  
Unidad de Enfermedades Neuromusculares,  
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

**Dr. Manel Esteller Badosa**

Director del Instituto de Investigación  
contra la Leucemia Josep Carreras,  
Barcelona

**Dr. Francisco J. Grandas Pérez**

Jefe de Servicio de Neurología.  
Hospital General Universitario Gregorio Mara-  
ñón, Madrid

**Dr. Guillermo Lahera Forteza**

Profesor Titular de Psiquiatría.  
Universidad de Alcalá  
Hospital Universitario Príncipe de Asturias,  
Alcalá de Henares (Madrid)

**Dr. Juan Antonio Madrid Pérez**

Catedrático de Fisiología, director del  
Laboratorio de Cronobiología.  
Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca,  
CIBERFES (ISCIII)

**Dr. Andreu Massot-Tarrús**

Hospital Universitario Mútua Terrassa,  
Barcelona

**Dr. Xavier Montalbán Gairín**

Jefe de Servicio de Neurología.  
Director del Centro de Esclerosis Múltiple  
de Cataluña (Cemcat),  
Hospital Universitario Vall d'Hebron

**Dr. José Manuel Montes Rodríguez**

Jefe de Sección de Psiquiatría.  
Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid  
Profesor Asociado Universidad de Alcalá

**Dra. Carmen Moreno Ruiz**

Jefe de Sección de Psiquiatría, Instituto  
de Psiquiatría y Salud Mental,  
Hospital General Universitario Gregorio  
Marañón. Madrid

**Dr. Javier Olivera Pueyo**

Psiquiatra.  
Hospital Universitario San Jorge, Huesca

**Dr. Álvaro Pascual-Leone**

Scientific Director, Guttmann Brain Health  
Institute  
Professor in Neurology, Harvard Medical  
School  
Senior Scientist, Hinda and Arthur Marcus  
Institute for Aging Research and Medical  
Director, Deanna and Sidney Wolk Center for  
Memory Health at Hebrew SeniorLife

**Dra. Mara Parellada**

Profesora Titular de Psiquiatría.  
Universidad Complutense, Madrid.  
Servicio de Psiquiatría.  
Hospital Universitario Gregorio Marañón,  
Madrid

**Dr. Hernando Perez Díaz**

Director del Centro de Neurología Avanzada  
de Sevilla-Málaga

**Dr. David Andrés Pérez Martínez**

Jefe del Servicio de Neurología  
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

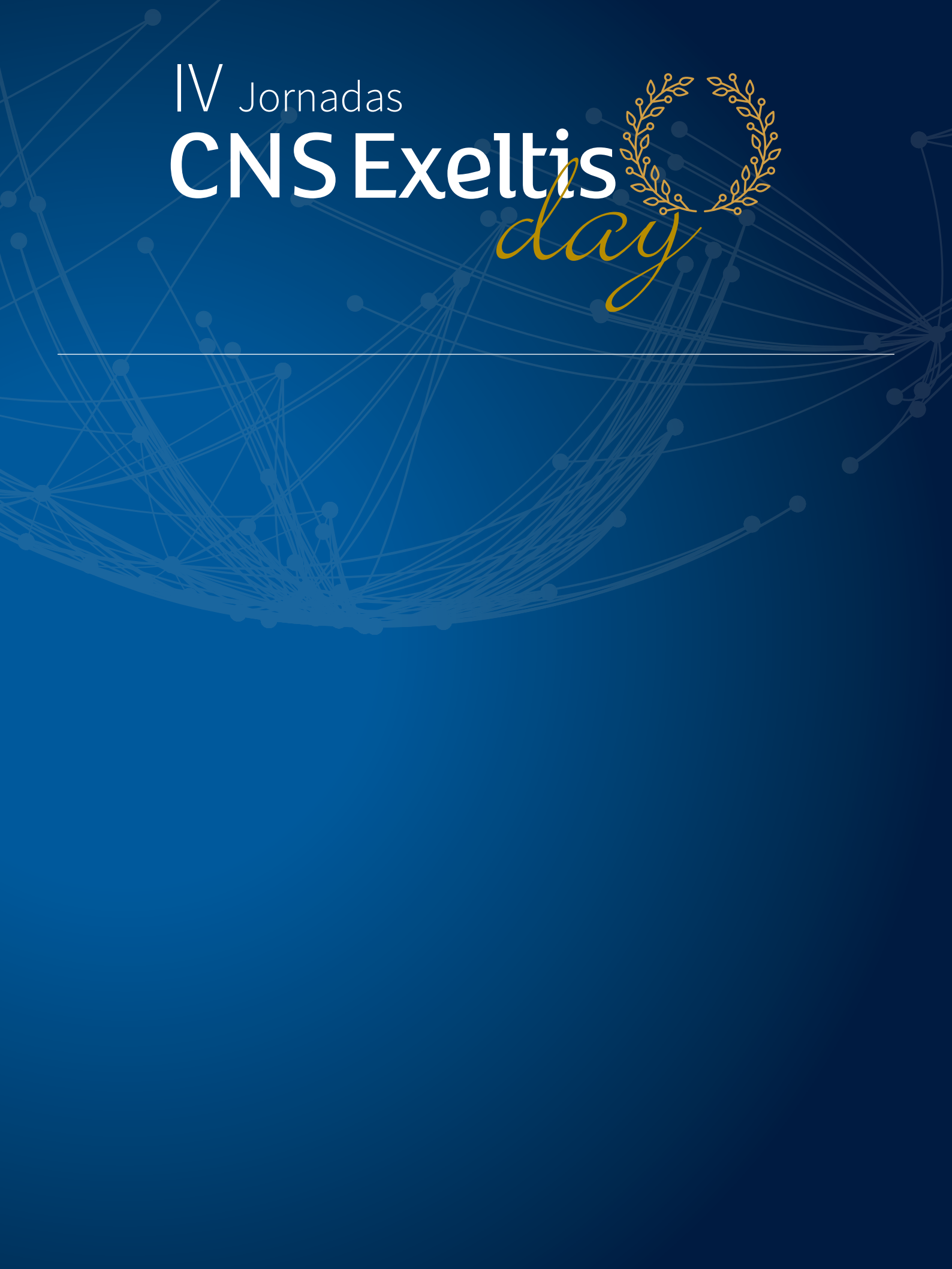
**Dr. Jesús Porta-Etessam**

Jefe de Sección de Neurología.  
Hospital Clínico Universitario San Carlos,  
Madrid

IV Jornadas

CNS Exeltis

*day*



**PRESENTACIÓN** ..... 4**SESIONES PLENARIAS**

Neurología y Psiquiatría, ¿un futuro convergente? ..... 5

Trastornos del sueño:  
Neurobiología, Neurofisiología y Cronobiología..... 15

La interfase entre cefalea y depresión..... 23

Trastorno del espectro autista:  
aproximación desde la Neurología y la Psiquiatría..... 31Evaluando y promoviendo  
la salud cerebral a lo largo de la vida..... 38Conferencia magistral:  
Epigenética..... 43**SESIONES DE NEUROLOGÍA**Casos clínicos.  
Complicaciones neurológicas de enfermedades sistémicas..... 49

Actualizaciones terapéuticas ..... 54

Psicofármacos en neurología. Antipsicóticos ..... 61

**SESIONES DE PSIQUIATRÍA**

Trastornos de personalidad..... 64

Intervención precoz de la psicosis ..... 71

Trastorno bipolar ..... 78

**CONCLUSIONES Y CIERRE** ..... 83





**D. Alberto Fábregas Gil**

*Director General de Exeltis España y Portugal*



**Dr. Francisco J. Grandas Pérez**

*Jefe de Servicio de Neurología Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid*



**Dr. Luis F. Agüera Ortiz**

*Jefe de Sección, Servicio de Psiquiatría Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid*

Don **Alberto Fábregas Gil**, Director General Exeltis España y Portugal, daba la bienvenida a los asistentes tras dos años de pandemia en “un momento muy emocionante”. Bajo la consigna de apostar por la innovación, describía este encuentro científico como reunión marcada por su naturaleza “transversal”, un debate científico de calidad y abierto a diferentes experiencias, perspectivas y opiniones.

El **Dr. Francisco Grandas Pérez**, Jefe de Servicio de Neurología, profesor Titular de la Universidad Complutense y el Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, celebraba el “espíritu de cooperación entre las dos disciplinas, que es lo que mueve el CSN Exeltis Day”. Esta edición, ha contado con más de 270 participantes y 19 ponentes. Lo calificaba como “una de las mejores interacciones entre médicos e industria farmacéutica unidos en la apuesta por una la formación de calidad y por la difusión del conocimiento, en esa línea gris cada vez más difuminada entre Psiquiatría y Neurología”.

El **Dr. Luis F. Agüera Ortiz**, Jefe de Sección del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, recordaba que, desde sus inicios, la reunión ha tenido vocación de referente para ambas especialidades y quizá, progresivamente, se vaya ampliando para abarcar otras. “Exeltis siempre nos ha brindado un cheque en blanco en el aspecto científico y un apoyo a la formación de una manera clara e independiente, hecho poco frecuente que debe reconocerse”, finalizaba.

**“CSN Exeltis Day es una de las mejores interacciones entre médicos e industria farmacéutica unidos en la apuesta por la formación de calidad y la difusión del conocimiento en esa línea gris cada vez más difuminada entre Psiquiatría y Neurología”**

# NEUROLOGÍA Y PSIQUIATRÍA, ¿UN FUTURO CONVERGENTE?



**Dr. José Manuel Montes Rodríguez**

*Jefe de Sección de Psiquiatría  
Hospital Universitario  
Ramón y Cajal. Madrid  
Profesor Asociado  
Universidad de Alcalá.*



**Dr. Guillermo Lahera Forteza**

*Profesor Titular de Psiquiatría  
Universidad de Alcalá  
Hospital Universitario Príncipe  
de Asturias de Alcalá de Henares.  
Madrid.*



**Dr. David Pérez Martínez**

*Jefe del Servicio de Neurología  
Hospital Universitario  
12 de Octubre. Madrid.*

El **Dr. José Manuel Montes Rodríguez**, Jefe de Sección de Psiquiatría y Profesor Asociado Universidad de Alcalá y Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid, fue el moderador de esta mesa. Sus primeras palabras fueron para “romper el hielo de las sesiones plenas que van directamente al espíritu del CNS Exeltis Day”, una cuestión “extremadamente interesante”.

Intervenían el **Dr. Guillermo Lahera Forteza**, Profesor Titular de Psiquiatría de la Universidad de Alcalá y el Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares (sobre cómo se puede realizar esta convergencia) y el **Dr. David Pérez Martínez**, Jefe del Servicio de Neurología del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid (centrando su intervención en “la otra cara de la moneda”).



## NEUROCIENCIA CLÍNICA

La disertación del **Dr. Guillermo Lahera** constituye una propuesta en torno a la neurociencia clínica como marco para una convergencia entre ambas especialidades favoreciendo la calidad en la atención a los pacientes. Para llegar a este planteamiento, se inclinaba por un tono “provocador” para excitar el debate -en sus propias palabras- y presentaba dos casos clínicos para que los participantes opinaran si se trataba de casos de Neurología o Psiquiatría. El primero era el de una mujer de 28 años atendida por alteraciones de conducta, que antes del inicio del trastorno, se quedaba “con la mente en blanco”. Había experimentado dificultades escolares, pero llegó a estudiar bachillerato. Tenía una hermana gemela sin trastorno y un hijo de 13 años con esquizofrenia infantil.

Desde los 22 años, manifiesta un cuadro progresivo con un marcado empobrecimiento afectivo y un cambio de carácter orientado a hablar menos, ser incapaz de realizar actividades básicas, abandonando estudios, trabajo y redes sociales. Su discurso se torna perseverante, pueril y distante. En la exploración, se aprecia un pensamiento disgregado, tangencial, con manierismos y estereotipias motoras.

En el inventario de Millon de personalidad, se determina dependencia y compulsividad con Wechsler CI 78; CI verbal 86, manipulativo 74. También se documenta una atrofia cerebral de predominio frontal e hipoperfusión frontal bilateral.

“Con esta información, este caso, ¿a qué especialidad corresponde?”, preguntaba. Admitiendo que “la filosofía del Exeltis Day ha podido influir ya que la respuesta mayoritaria a la pregunta por parte de los asistentes es “ambas”.

El siguiente caso es el de una mujer de 36 años con antecedentes de epilepsia tónico-clónica infantil, estabilizada desde hace 20 años que inicia episodios recurrentes de movimientos paroxísticos generalizados “muy bizarros y atípicos, con gritos...”, que aparecen siempre que la paciente está acompañada y de los cuales se recupera rápidamente. Se producen con una frecuencia de 1-2 veces al día desde hace 8 meses. La paciente declara: “No lo puedo controlar, no lo hago a propósito”. En el vídeo EEG, no se aprecia actividad epileptiforme ictal asociada.

Ante la misma pregunta: “¿A qué especialidad corresponde este caso?” La respuesta está mucho más repartida, con un 45% asignándolo a Psiquiatría, un 13,3% a Neurología y un 41,6% a ambas especialidades. Es una respuesta que “depende del devenir histórico”, aclaraba el ponente. Para ilustrar esta reflexión, utilizaba como referencia el cuadro *Lección clínica en la Salpêtrière de Pierre Andre Brouillet (1887)*

### *Lección clínica en la Salpêtrière de Pierre Andre Brouillet (1887)*





En el día a día de la profesión, “lo que hay es confusión y paradojas”, la impulsividad en pacientes con enfermedad de Parkinson suelen atenderla los neurólogos; los síntomas motores de la esquizofrenia, los psiquiatras”



*Dr. Guillermo Lahera Forteza*

Salpêtrière de Pierre Andre Brouillet (1887), en el que los padres de la Neurología estudian un caso similar y que muestra esos “límites grises” de los que hablaba el Dr. Grandas.

Partiendo de definiciones populares extraídas de la red, el experto se planteaba la existencia de la mente sin cerebro (en la definición de la Neurología -NRL- como centrada en el cerebro frente a la Psiquiatría como disciplina de “la mente”); la organicidad (en la definición de NRL como especialidad centrada en la base orgánica de los trastornos, como los problemas de movimiento, la sensibilidad y el dolor físico”). En esta última, “lo orgánico está estrechamente vinculado a la disponibilidad de tecnología para detectar alteraciones cerebrales subyacentes”, advertía.

Además, añadía la definición de NRL como el estudio de la estructura, la función y el desarrollo del sistema nervioso central, periférico y autónomo y muscular, en estado normal y patológico, preguntándose si no son las emociones las respuestas motoras y vegetativas al entorno y, por tanto, relevantes para la NRL. Una última definición centrada en las patologías, sería: “Las patologías que trata la NRL son las demencias y trastornos neurodegenerativos, trastornos del movimiento”, pero cabe preguntarse por qué no el autismo, el TDAH, la discapacidad intelectual, la esquizofrenia, el TOC. “Sería un reto defender por qué cada patología cae en una u otra especialidad”, declaraba.

Pasando a las definiciones académicas de Psiquiatría (PSIQ), según la de Francisco Alonso-Fernández: “Es la rama de la Medicina humanística por excelencia, que se ocupa del estudio, prevención y tratamiento de los modos psíquicos de enfermar”. El matiz es que la experiencia del paciente siempre es psíquica “también en patologías definidas como orgánicas”.

Henri Ey hablaba de “Rama de la Medicina que tiene por objeto la patología de la vida de relación a nivel de la integración que asegura la autonomía y la adaptación del hombre a las condiciones de su existencia”. A esto responde que también un ictus puede provocar una alteración significativa de la relación con los demás. No resuelve la cuestión tampoco Castilla del Pino cuando dice que la Psiquiatría es “el ámbito del saber, institucionalmente médico en el actual momento histórico, que se ocupa de las consideradas alteraciones psíquicas (mentales o de la conducta)”.

## “La diferenciación entre enfermedades psiquiátricas y neurológicas es meramente práctica según predominen o no los síntomas mentales. Ambas son enfermedades cerebrales”

En el día a día de la profesión -proseguía-, “lo que hay es confusión y paradojas”. Así, la impulsividad en pacientes con enfermedad de Parkinson suelen atenderla los neurólogos; los síntomas motores de la esquizofrenia -que los hay, aunque no suelen explorarse bien-, los psiquiatras. Los cuadros conversivos los ve Neurología, a pesar de tratarse de entidades bajo sospecha de simulación; las demencias fronto-temporales de inicio precoz (con alucinaciones y delirios) similares a esquizofrenia las ve Neurología; las secuelas afectivas post-ictus se atienden en Neurología, Psiquiatría y Atención Primaria; el TOC, que tiene una base neuroanatómica muy clara (disfunción órbita-frontal muy definida), lo ve solamente Psiquiatría; cuando hay daño cerebral que produce alteraciones del lenguaje (afasia), lo ve el neurólogo, pero si hay alteraciones del pensamiento, lo ve el psiquiatra. La conclusión es que no hay coherencia.

Salvo en el Exeltis Day, estas especialidades viven de espaldas, con ideas predefinidas del otro. “Arriesgándome a enemistarme con ambas partes, voy a contar lo que se piensa desde cada especialidad”, declaraba en tono informal. Los psiquiatras ven a los neurólogos como algo repelentes, cuadrículados y reticentes a admitir la organicidad de un cuadro. Consideran que desconocen la psicopatología, dan cita en 12 – 18 meses a las demencias, tienden a que todo les parezca de origen farmacológico y no entienden la Psiquiatría. Aún peor es la visión que los neurólogos tienen de los psiquiatras -valoraba-: Son “poco científicos, no son médicos, “se les ha olvidado la carrera”, todo les parece orgánico, sin concretar; les gusta hablar y hablar con los pacientes; ponen mega-dosis de fármacos y no entienden a los neurólogos (“ni falta que hace”).

En opinión del Dr. Guillermo Lahera, este divorcio tiene dos causas históricas. Una es el “mentalismo” del siglo XX: el énfasis del psicoanálisis en la información verbal basada sobre la experiencia subjetiva. El conductismo que vino como contrapeso, no obstante, también negaba el cerebro, reduciendo la conducta a lo observable y medible externamente. Un siglo de abandono del cerebro hizo que la Psiquiatría tomara ese camino. El segundo motivo es el auge de las neurociencias básicas al margen de la Psiquiatría, que desconectan lo objetivo, lo biológico, de lo relacional, subjetivo e individual y acaba consolidando una dicotomía que “es lo que intentamos resolver”.

A estas consideraciones añadía la caracterización de la ciencia, frente a la pseudociencia, basándose en los principios de replicabilidad (búsqueda de nuevo del mismo fenómeno mediante investigación independiente, con resultados que se confirman o descartan mediante nuevos análisis o experimentación); la medición (si algo puede medirse adecuadamente, utilizando escalas aceptadas de manera universal, las generalizaciones sobre ella pierden ambigüedad, “algo muy interiorizado en Neurología y quizá no tanto en Psiquiatría”); la interobservación (dos observadores tienden a definir de igual forma el fenómeno observado); la heurística (la ciencia estimula otros descubrimientos, a menudo en direcciones nuevas e impredecibles y el nuevo conocimiento proporciona una prueba adicional de los principios originales) y la consiliencia, que definía el ponente como “integración del conocimiento desde disciplinas diversas”. A su entender, ese es el marco teórico en el que hay que moverse: la neurociencia clínica que integra la Física, la Química, la Biología, la Neurología, la Genética, la Informática, la Psiquiatría y la (Neuro)psicología.

La premisa es que no hay mente sin cerebro, pero tampoco la mente puede ser explicada únicamente desde el funcionamiento del cerebro. **La neurociencia clínica tiene en su núcleo la integración de diferentes niveles de análisis, incluyendo el neurobiológico, el neuropsicológico, el conductual, el cognitivo y el psicodinámico.** Hablar de enfermedad mental es “erróneo” -razonaba- porque los psiquiatras sabemos que no es cierto que una enfermedad mental sea la causada por factores psicosociales (por ejemplo, el trastorno por estrés postraumático). Influyen, pero hay una vulnerabilidad variable en la población. Es una interacción dinámica entre predisposición y entorno. Por otra parte, no puede ser una patología manifestada “exclusivamente” por síntomas mentales (por ejemplo, la esquizofrenia), porque es una separación artificial: “Enfermamos globalmente”, aclaraba. “Deberíamos quedarnos con la última definición: La enfermedad mental es una enfermedad cerebral con predominancia de expresión mental”, apostilló.<sup>1</sup>

La neurociencia clínica quiere servir de puente entre el cerebro microscópico de la Psiquiatría biológica (que en algún momento de la Historia reduce el *homo sapiens* a *homo “sinapticus”*) y la mente macroscópica de la Psicología clásica “que se olvidó del cerebro”. Es un reto enorme, del que seguiría hablándose en el encuentro.

La diferenciación entre enfermedades psiquiátricas y neurológicas es meramente práctica según predominen o no los síntomas mentales. Ambas son enfermedades cerebrales.

Ha habido autores que han tenido esa visión, más allá de la eterna dicotomía entre la visión biológica y psicológica, como una noción que debe superarse, considerando un marco general de la evolución que establece lo que nos caracteriza como especie y que incluye –según el nivel de análisis que se elija- el marco social, sistémico-familiar, biográfico-individual, cognitivo-conductual, verbal, motor - sensitivo o cerebral: Charles Darwin, William James -padre de la Psicología, rescatado por la neurociencia con enorme vigor-, Luria y muchos otros. Se trata de crear un marco que explique las patologías pero también el funcionamiento normal del cerebro. Es una disciplina traslacional que busca la aplicación sanitaria del conocimiento surgido en la neurociencia básica y que apuesta por lo interdisciplinar más que por lo multidisciplinar, “a veces es como un partido de tenis en el cual es el paciente el que va de un sitio a otro”. La vivencia del paciente que va de una consulta a otra no suele ser positiva, advertía. En la interdisciplinariedad el equipo es versátil pero está estrechamente conectado.

La neurociencia clínica no equivale a “Psiquiatría biológica” (en el sentido reduccionista) ya que su énfasis no estará en la Psicofarmacología aplicada sino en la patogenia de las enfermedades psiquiátricas. Tampoco es clínica neuropsiquiátrica, como Neurología de la conducta o de Neuropsicología. Consiste en temas transversales: la Neurobiología del apego sería un ejemplo, junto con el papel de la dopamina en el cerebro sano y enfermo a diversos niveles, entre otros ejemplos.





Las ideas que quería transmitir son, en primer lugar, siguiendo al matemático Alfred Whitehead, hoy es posible (y necesario) devolver la mente a la naturaleza, sin que eso signifique reducir la mente al cerebro. Asimismo, es posible desarrollar una epistemología, un marco teórico que se fundamente en la evolución, la biología del desarrollo y las relaciones estructura/función de nuestro cerebro con esa mirada integradora. Hemos de extender ese marco epistemológico a las enfermedades –llamadas hoy- neurológicas y mentales. **“Las enfermedades neurológicas tienen una enorme afectación de lo vivencial y subjetivo, no se ciñen sólo a lo motor y sensitivo.** Las enfermedades psiquiátricas no son puramente “mentales”, tienen afectación motora, de dolor, etc.”. El ponente se mostraba convencido de que es más interesante lo interdisciplinar que lo multidisciplinar y de que la neurociencia clínica es el marco útil para una intersección entre las especialidades que favorezca una mejor comprensión y atención a los pacientes.





## NAVEGAR JUNTOS EN EL SIGLO XXI

La intervención del **Dr. David Pérez Martínez** estuvo orientada a buscar un rumbo “hacia el cual deberíamos navegar juntos en el siglo XXI”. Su disertación partía de una reflexión inspirada por la imagen de Jano, uno de los dioses más antiguos de Roma, sin equivalente en Grecia “probablemente por su origen etrusco”, que él concibe como una buena metáfora de lo que ha ocurrido a las dos especialidades: un mismo cuerpo, una misma doctrina, un mismo cerebro y dos caras enfrentadas que no se miraban. Para empezar, calificaba la situación de peculiar por existir un mismo órgano dividido históricamente en dos disciplinas distintas “a veces, antagónicas”, algo que ha sucedido por diferentes motivos. Entre ellos, contaba con los dos paradigmas separados por las bases teóricas, metodología de investigación “claramente diferencial”, el tipo de intervenciones y “sobre todo”, el vocabulario. “No usar el mismo lenguaje para hablar con el compañero es algo que nos ha separado durante años”, lamentaba. Adicionalmente, durante gran parte de la historia compartida también se han visto las especialidades separadas por el dualismo de lo “psicógeno” frente a lo “orgánico”. Esto, teniendo en cuenta que ambas disciplinas han estado muy interconectadas y que en el siglo XIX y gran parte del XX ambas disciplinas convivieron juntas. El trabajo de Emil Kraepelin, fundador de la Psiquiatría, sentó las bases de la demencia vascular y fue mentor de Alois Alzheimer. Sigmund Freud empezó haciendo Neurofisiología en animales. Mucho más cercano, Luis Simarro, pasó a la historia como un gran neuropatólogo que trajo a España las técnicas de tinción de plata, que enseñó a Ramón y Cajal.

Estos son, en gran medida, herederos de la influencia de la metáfora computacional: La Neurología es la disciplina “de lo que se rompe, lo estructural, el *hardware*; mientras que la Psiquiatría es de lo funcional”. Tenemos que ir a otro modelo, “no sé si ‘conexionista’, pero desde luego un modelo único, porque ambas especialidades trabajamos con el mismo órgano”. El ponente recomendaba precaución con los modelos, recordando cuando se empleó la máquina de vapor como modelo del psicoanálisis.

Un reciente análisis de la revista *Genes*<sup>2</sup> sobre la base neurobiológica de los trastornos psiquiátricos respalda esa perspectiva que aúna ambas disciplinas.



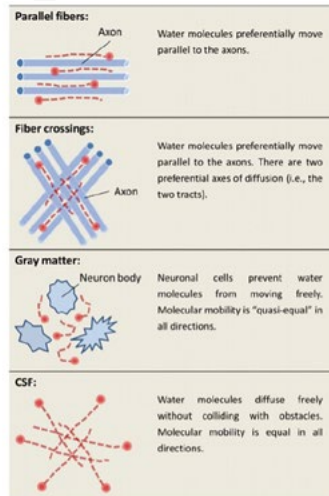
*Dr. David Pérez Martínez*

---

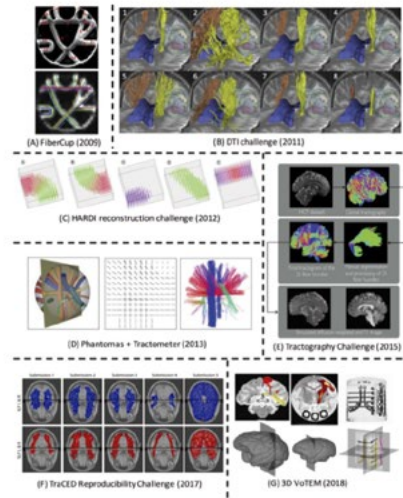
“La Neurología es la disciplina  
“de lo que se rompe, lo  
estructural, el hardware;  
mientras que la Psiquiatría es de  
lo funcional”. Tenemos que ir a  
un modelo único, porque ambas  
especialidades trabajamos con  
el mismo órgano”

---

## Tractografía por difusión RM



Pasternak O et al. *Neuroimage*. 2018;182:259–282.



Schilling KG, et al. *Magn Reson Imaging*. 2019;57:194–209.

## “Hemos ninguneado durante décadas a los pacientes diciendo que eran pacientes límite entre la Psiquiatría y la Neurología”

“Durante años se ha dicho que es psiquiátrico el fenómeno en el que no hay ninguna lesión estructural, pero eso se debe a que no hemos sabido mirar bien”, reflexiona.

Desde hace una década, se cuenta con una “tecnología espectacular”, que es la **tractografía por difusión de resonancia magnética** que permite dibujar en vivo los axones y las conexiones. Su valoración es que vamos hacia una era del conectoma, pudiendo saber en vivo qué pasa en el cerebro de los pacientes. En este punto contrastaba imágenes “rudimentarias” obtenidas en 2009 frente a las actuales que permiten cuantificar qué grado de conexión o de pérdida de conexión tienen unas áreas cerebrales con otras.<sup>3,4</sup>

Este avance conduce al trabajo de Koshiyama<sup>5</sup> donde se pueden ver las alteraciones en los pacientes esquizofrénicos y las diferencias, la firma de los grandes trastornos psiquiátricos, como el trastorno bipolar, la esquizofrenia, el trastorno depresivo mayor y el trastorno del espectro autista. Cada uno tiene unas alteraciones estructurales “que los neurólogos decimos que no existían en esos pacientes”. Claro que existen, asegura.

Un conocido trabajo sobre síntomas neuropsiquiátricos en la enfermedad de Alzheimer<sup>6</sup> explica los síntomas psiquiátricos en pacientes con acumulación de beta-amiloide y se pueden ver alteraciones neuropsiquiátricas: no es preclínica, sino que tiene otro tipo de clínica. “Los neurólogos estábamos equivocados”, admitía.

“Pero si hay un área en la cual los neurólogos no hemos acertado, ha sido en la de los trastornos funcionales neurológicos. Es paradójico porque a eso se dedicaba Charcot, al que considerábamos el padre de la Neurología. Hemos ninguneado durante décadas a los pacientes diciendo que eran pacientes límite entre la Psiquiatría y la Neurología. ¿Dónde estaba el problema de estos pacientes? En el cerebro. Las alteraciones se aprecian sobre todo en la resonancia magnética funcional. Hay una desconexión entre el área motora suplementaria y el área motora primaria, o una hiperactividad de la amígdala y de las emociones en estos pacientes que provocan gran parte de los síntomas”.<sup>7-8</sup>

Por tanto, y como decía el Dr. Lahera, debemos ir hacia un concepto integrado de mente y cerebro, proseguía. El modelo de la neurociencia clínica es un buen modelo pero, “al final son nombres, podemos elegir el que queramos, pero tenemos que combinar el acervo de ambas disciplinas y la IA, las ciencias computacionales, la lingüística... ese va a ser el pegamento que nos una a ambos”.<sup>9</sup>

A la pregunta “¿qué tenemos que aprender los neurólogos de la Psiquiatría?”, respondía con un trabajo de “otro” Dr. David Pérez, subrayando que **“los neurólogos hemos dado demasiada importancia a lo cognitivo (por importante que sea) y hemos minusvalorado la conducta y, sobre todo, lo emocional, así como los factores psicosociales que afectan a nuestros pacientes”**.<sup>10</sup>

Finalmente, hacía hincapié en la importancia de desarrollar un lenguaje común clínico que fomente el trabajo interdisciplinar. Los neurólogos deberíamos reorientar la inclinación por el localizacionismo hacia un modelo más conexionista, que es donde está la realidad, con disfunciones basadas en redes, nodos... con una formación conjunta que permita a los psiquiatras llegar a ser expertos en la exploración neurológica y a los neurólogos conocer modelos teóricos de la Psiquiatría, “en lo que nos queda mucho camino por recorrer”, así como mejorar conocimiento de la psicoterapia y para valorar los factores psico-sociales que influyen en la experiencia del enfermo.

“Volviendo a Jano, siempre se le adoraba en los inicios, como el de este nuevo camino que ahora emprendemos”, concluía.

En el debate, el **Dr. José Manuel Montes Rodríguez** recordaba las palabras del Nobel **Erik R. Kandel**, ponente en una edición anterior del encuentro CNS Exeltis Day, quien se mostraba opuesto a la división entre Psiquiatría y Neurología: “Tiene tan poco sentido como que hubiera cardiólogos del ventrículo derecho y cardiólogos del ventrículo izquierdo”. Convencido, el público, de la necesidad de unir las dos disciplinas, planteaban preguntas sobre el modo de hacerlo, si sería mayor el peso de una u otra rama de la Medicina, a lo cual respondía el Dr. Pérez que es la sintomatología del paciente la que debería orientar al equipo interdisciplinar. Una aproximación secundada por el Dr. Lahera. Él mismo respondía también a una pregunta del moderador sobre cómo conocer, desde la sinapsis, la complejidad de las patologías, a lo que aventuraba que el mejor conocimiento del cerebro sano es un primer paso clave en este complejo escenario. En ese punto, otra pregunta del Dr. Pérez sería “si estamos dotados para conocer cómo funciona nuestro cerebro”, que quizá sea un debate más allá de la cuestión del día, pero no por ello menos apasionante.



La audiencia también planteaba cómo aglutinar el hecho de que en las categorías de patologías DSM se haya consagrado la división del lenguaje, a lo cual el Dr. Pérez respondía apostando por dejar de lado esas divergencias para centrar todo el interés en el paciente. “Trascendamos las terminologías, el salto es aún mayor: las ciencias de la mente deberían compartir su acervo de conocimiento y usar el mismo lenguaje, pero es solamente un ladrillo en la obra, que es lo asistencial”, planteaba. Para el Dr. Lahera la perspectiva que no ayuda es la gremial. En el diseño de la asistencia, el viaje del paciente sería la guía para orientar la atención, con protocolos dentro de estructuras más amplias que las actuales, constituidas por equipos interdisciplinarios que atiendan al paciente en todo el proceso. “El psiquiatra con interés en Neurología y el neurólogo con interés por la Psiquiatría, los percibimos como valiosos, el sistema debe precisamente fomentar esas perspectivas”.

---

**“Trascendamos las terminologías, el salto es aún mayor: las ciencias de la mente deberían compartir su acervo de conocimiento y usar el mismo lenguaje, pero es solamente un ladrillo en la obra, que es lo asistencial”**

---

---

**1.** Vargas M, Lahera G. et al. Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq., 2011; 31 (111), 589-599; **2.** Zuo Y, et al. Genes 2021, 12(7), 1101; **3.** Pasternak O et al. Neuroimage. 2018;182:259–282; **4.** Schilling KG, et al. Magn Reson Imaging. 2019;57:194–209; **5.** Koshiyama D et al. Mol Psychiatry. 2020;25:883–895); **6.** Eikelboom WS et al. Neurology. 2021;97:e1276–e1287; **7.** Piramide N et al. J Neurol 2021 Nov 12; **8.** Hassa T, et al. O. Neuroimage Clin. 2017;15:143–150; **9.** Martin JB. AJP. 2002;159:695–704; **10.** Perez DL et al. JNP. 2018;30:271–278



# TRASTORNOS DEL SUEÑO: NEUROBIOLOGÍA, NEUROFISIOLOGÍA Y CRONOBIOLOGÍA



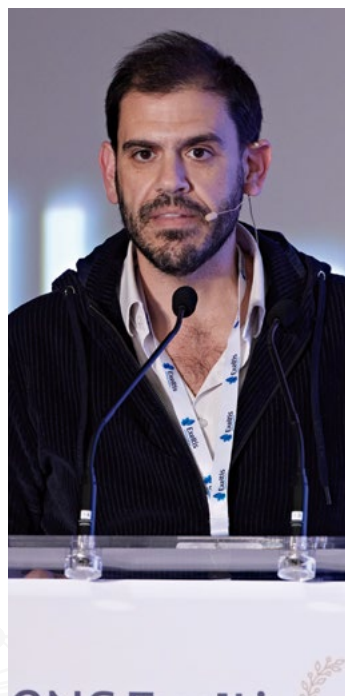
**Dr. Jesús Porta-Etessam**

*Jefe de Sección de Neurología  
Hospital Clínico Universitario  
San Carlos. Madrid.*



**Dr. Juan Madrid Pérez**

*Catedrático de Fisiología,  
director del Laboratorio de  
Cronobiología. Universidad  
de Murcia, IMIB-Arrixaca,  
CIBERFES (ISCIII)*



**Dr. Hernando Pérez Díaz**

*Director del Centro de Neurología  
Avanzada de Sevilla-Málaga*

El **Dr. Jesús Porta-Etessam**, Jefe de Sección de Neurología del Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid, moderador de la segunda mesa, empezaba recordando que uno de los elementos que aúnan Neurología y Psiquiatría es el sueño, sobre el cual versaría esa segunda parte de la reunión científica, “una dimensión clave para la calidad de vida de los pacientes con diversas patologías”.

Participaban en calidad de ponentes el **Dr. Hernando Pérez Díaz**, director del Centro de Neurología Avanzada de Sevilla-Málaga y el **Dr. Juan Madrid Pérez**, Catedrático de Fisiología, director del Laboratorio de Cronobiología. Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, CIBERFES (ISCIII).

## LOS RITMOS SON NECESARIOS

El **Dr. Juan Antonio Madrid** se declaraba “relojero” de profesión por su especialización en el fenómeno del sueño. Su primera consideración fue que “los ritmos son necesarios” para la preparación, la anticipación y solamente es posible anticipar lo predecible. Su intervención se estructuraba sobre cuatro grandes temas: ritmos, tiempos, trastornos circadianos y crono-potenciación. En su percepción, existe una preocupación creciente por la salud en la sociedad, quizá por el envejecimiento, es una preocupación por la salud “integral”. En la definición de hábitos saludables, la noción sobre la importancia de la alimentación es incompleta si no se incluye el factor tiempo: “cuándo se come” y la actividad física debe también ir acompañada de la consideración del tiempo.

El sueño, que no siempre se menciona espontáneamente como factor para una vida saludable, a su entender, el más importante de estos factores. Es un ritmo circadiano que se repite cada 24 horas, pero uno más entre los cientos de ritmos que vivimos, señalaba. Los ritmos circadianos aparecen en múltiples funciones y procesos. Por ejemplo, el perfil de la presión arterial más saludable tiene oscilaciones que se manifiestan en el efecto de la medicación (mejor control con la terapia nocturna).<sup>1</sup>

En las pruebas de PCR para la detección de SARS-CoV-2, la detección de verdaderos positivos cambia en un 70% si la prueba se hace a mediodía comparada con la noche y el virus es más contagioso en la franja central del día.<sup>2</sup>

La toxicidad de la quimioterapia convencional también cambia rítmicamente. Y algo que no se sabía “hasta hace solamente tres semanas” cuando una publicación ha mostrado que la nueva generación de medicamentos de inmunoterapia frente al cáncer de pulmón avanzado -en este caso nivolumab- tiene efectos cuatro veces mayores cuando se administra por la mañana.<sup>3</sup>

Todos estos ritmos dependen de un sistema complejo, el sistema circadiano, que tiene tres elementos: relojes, sincronizadores y salidas. **El reloj más importante se encuentra en el hipotálamo**, unas 20.000 neuronas agrupadas en ‘cluster’, cada una de las cuales contiene un reloj molecular que permite el establecimiento de ciclos en todos los órganos y tejidos. Cuando los relojes se aíslan del entorno, pueden des-viarse del ciclo. Por término medio retrasan unos 20 min al día. Necesitamos señales externas que pongan en hora el reloj. Esas señales las aportan los sincronizadores: luz y oscuridad, que han perdido parte sustancial de su regularidad con los tiempos modernos. Otros son la actividad física, los horarios sociales y de alimentación.



Dr. Juan Madrid Pérez

La melatonina cumple la tarea “fundamental” de distribuir “de la cabeza a los pies” la señal de que ha llegado la noche, programando las células “en modo noche” para favorecer el sueño, la reparación tisular, el ayuno y otras actividades nocturnas. La melatonina es la “oscuridad química”



El sueño está condicionado por un tiempo interno, un tiempo ambiental y un tiempo social.

El ponente describía su funcionamiento a partir de un experimento que su equipo realizó como parte de una colaboración con la Universidad de Surrey para un documental de la BBC. Durante un periodo de diez días sin referencias externas, aislado totalmente del entorno en un búnker nuclear, un voluntario modificó su conducta de descanso de la siguiente forma: dormía cuanto era necesario cada día, pero lo hacía a horas distintas “cada día un poco más tarde”. El retraso era siempre el mismo, entre 30 y 40 min cada día, lo cual llevó a la conclusión de que el reloj interno es “de una precisión sorprendente”. En la segunda parte, se establecieron señales sincronizadas (luz, llamada telefónica, conversación con los responsables del equipo, indicaciones para que realizara actividad física, etc.).

Durante la pandemia, han aparecido personas con patrones de conducta similares en cuanto al sueño por efecto del aislamiento. El experimento terminó con una recuperación de los ritmos normales.<sup>4</sup>

En cuanto al tiempo ambiental, “el tiempo entra por los ojos”, en palabras del escritor Julio Cortázar en 1962. El tiempo dio la razón a esa intuición con una serie de investigaciones que culminan con la publicación, en 2002, de un trabajo revolucionario en la revista Science, que muestra que en la retina existe un conjunto de células ganglionares, “neuronas” que captan la luz azul.<sup>5</sup>

Esas células, con un pigmento llamado melanopsina, conectan con el núcleo hipotalámico y le dan la señal de tiempo ambiental. Es una vía luminosa pero no consciente (existen personas ciegas con esa vía intacta y que, por lo tanto, necesitan exposición a la luz para la regulación de sus ritmos). Un elemento que actúa como nexo entre el tiempo ambiental y el reloj interno es la melatonina, que cumple la tarea “fundamental” de distribuir “de la cabeza a los pies” la señal de noche, programando las células “en modo noche” para favorecer el sueño, la reparación tisular, el ayuno y otras actividades nocturnas. La melatonina es la “oscuridad química”. La melatonina se libera de noche cuando la pineal recibe la señal del reloj. Una luz en mitad de la noche inhibe la melatonina. La sensibilidad de la melatonina a la luz es “tremenda”: El 50% de inhibición se produce con una intensidad de 24-25 luxes (extremadamente tenue).<sup>6</sup>

La complejidad del sistema es uno de los motivos por los cuales los trastornos del sueño son particularmente frecuentes. La Academia Americana del Sueño establece siete trastornos: **retraso de fase, avance de fase, ritmo sueño-vigilia irregular, ritmo de sueño-vigilia en curso libre (hipernictameral), ‘jet-lag’, trastorno por trabajo a turnos y trastorno circadiano debido a condiciones médicas.**

Para explicarlos, comenzando por el retraso de fase, el Dr. Madrid empleaba una gráfica de segmentos con la parte de oscuridad representada en fondo azul oscuro entre las 11 de la noche y las 8 de la mañana. La secreción de melatonina, un indicador de tiempo interno se muestra como una línea roja y el sueño en azul claro. En una fase normal el sueño se mantiene dentro de esa franja.

En el **trastorno por adelanto de fase**, se produce (por hábitos o genética), ocurre cuando el sueño sucede antes de lo socialmente aceptado. Cuando se intenta cambiar el sueño acostándose más tarde, a menudo ocurre que la persona sigue levantándose demasiado pronto.

El segundo, el **retraso de fase**, es epidémico, “típico de los adolescentes”. Se caracteriza por dormir y levantarse mucho más tarde de lo socialmente aceptado. Puede derivar en un insomnio de conciliación si no se trata debidamente. Además, estos pacientes suelen mostrar un patrón diferente de sueño entre los días de trabajo y los días libres, lo que se conoce como “jet-lag” social.

Los **patrones irregulares** son típicos de pacientes con trastornos neurodegenerativos, con un núcleo supraquiasmático degenerado. Ocurre, por ejemplo, en personas con enfermedad de Parkinson.



## Trastornos circadianos del sueño



En el **trabajo por turnos**, la situación más cronodisruptiva es la que produce el turno nocturno fijo. Es particularmente difícil mantener un ritmo de sueño estable diurno por la enorme fuerza de los condicionantes sociales.

“¿Qué podemos hacer para compensar estas situaciones?”, se preguntaba. Su mantra es: regularidad (comidas, horarios de despertar, contactos sociales y actividad física); contrastar (el día tiene que ser luminoso, ruidoso, con comidas, movido... mientras que la noche es para la desconexión, oscura, en ayunas) “cuanto mayor sea el contraste, mejor funcionan los relojes”. El último es sincronizar los ritmos a su hora normal.

Lao-Tsé: “El hombre sabio, no haciendo nada, no deja nada sin hacer” era su última reflexión. El sueño es así.

“El hombre sabio, no haciendo nada, no deja nada sin hacer”  
(Lao-Tsé) El sueño es así





## ¿PARA QUE SIRVE EL SUEÑO?

El **Dr. Hernando Pérez** comenzaba su ponencia con una contundente afirmación “no es posible ser un buen neurólogo si no se piensa en el sueño. Si concebimos el cerebro o la mente (producto del cerebro) como una fábrica, las tareas de mantenimiento se realizan desde el sueño: la limpieza, el balance energético, la reorganización neuronal, el aprendizaje, la transición de la memoria del corto a largo plazo... son funciones que se realizan durante el sueño. El fenómeno tiene un papel determinante en nuestra calidad de vida y en las enfermedades neurológicas. El sueño no REM tiene funciones de reparación de estructuras y el sueño REM tiene que ver con la reorganización neuronal. También tiene impacto en lo afectivo y anímico, con potencial para empeorar cuadros depresivos, entre otros. El descanso es, por tanto, clave para la Neurología y la Psiquiatría y es determinante en la entrevista clínica en ambos escenarios.

Desde la cronobiología, el envejecimiento natural confiere cambios: nacemos como seres polifásicos -durmiendo mucho en las primeras etapas de la vida-; poco a poco se consolida un sueño bifásico entre los 1 y los 5 años de vida; en la senectud es algo que se recupera. En este punto, retomaba el tema del retraso de fase que el Dr. Madrid explicaba en su intervención. Los ciclos de la mujer también acarrear diferentes patrones de sueño.

En este contexto, extraía las lecciones aprendidas en la enfermedad de Alzheimer (y otras patologías multisistémicas como enfermedad de Parkinson y la demencia por cuerpos de Lewy). En la Universidad Pablo de Olavide de Sevilla, se ha estudiado cómo las alteraciones del sueño incrementan el riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer por la afectación de esa función de mantenimiento que consiste en la eliminación de ‘detritus’, que se realiza durante el sueño. En esa función también se elimina beta-amiloide. La disrupción circadiana y el descenso de melatonina se combinan con acumulación de esta proteína.<sup>7</sup>

En su opinión, uno de los grandes descubrimientos de la Neurología en los últimos años (2002) es el del sistema glinfático.

Durante la fase de sueño no REM los espacios perivasculares se dilatan un 60% y eso permite la penetración del líquido cefalorraquídeo. Durante esa fase se ejecuta la limpieza de nuestro cerebro: si no descansamos bien, se depositan detritus tóxicos y esto puede dar lugar a mayor predisposición a desarrollar una enfermedad como la enfermedad de Alzheimer, pero más allá, hay implicaciones en pacientes con traumatismos, hidrocefalia y estados de baja presión, porque las tareas de mantenimiento actúan durante el sueño y si no se realizan, nos predisponen a ese tipo de dolencias.<sup>8</sup>

Se ha sugerido que una privación de, solamente, 31 horas de sueño ya supone un depósito cinco veces superior al nivel de los hipocampos del beta-amiloide. Esto, noche tras noche, va a tener una mayor incidencia.<sup>9,10</sup>



*Dr. Hernando Pérez*

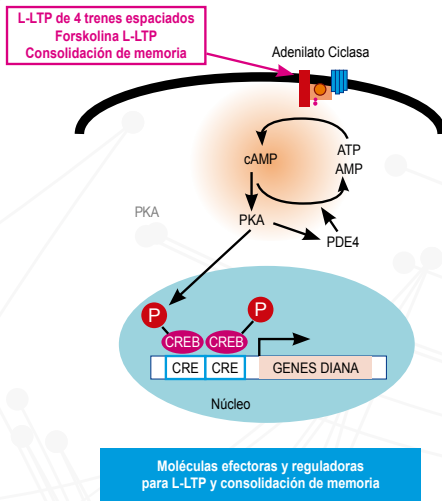
---

### Las alteraciones del sueño incrementan el riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer

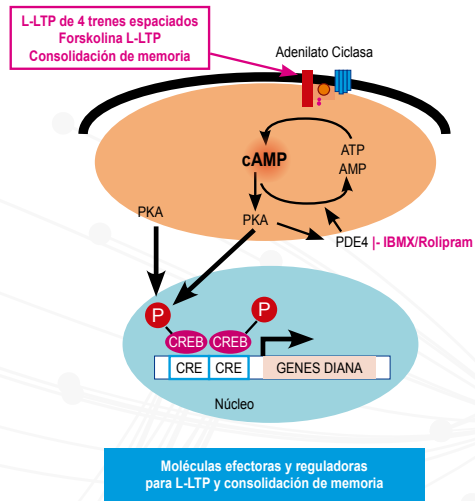
---

## La privación del sueño afecta la señalización de cAMP en el hipocampo

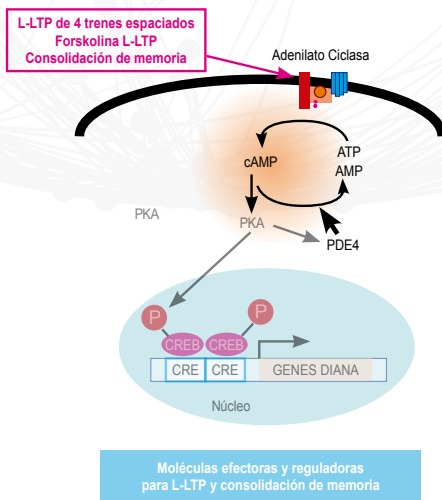
### A. Inducción de cAMP sin privación del sueño



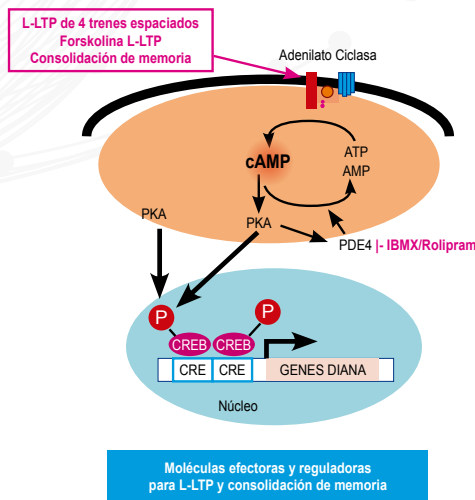
### B. Inducción de cAMP sin privación del sueño + Tratamiento con Inhibidor de la Fosfodiesterasa



### C. Inducción de cAMP con privación del sueño



### D. Inducción de cAMP con privación de sueño + tratamiento con inhibidores de la fosfodiesterasa



#### Ratones privados del sueño:

Mayores niveles de la enzima PDE4 y menores de AMPc: molécula importante en la formación de nuevas conexiones sinápticas en el hipocampo.

Tratando a los ratones con inhibidores de la PDE4, se logra reducir el déficit de cAMP inducido por la privación de sueño, y reinstaurar la plasticidad sináptica y la memoria dependiente del hipocampo.

Cuanto más beta-amiloide se tiene en ciertas partes del cerebro, se tiene menos sueño profundo y, en consecuencia, peor memoria. Además, cuanto menos profundo sea el sueño, menos eficaz es la limpieza de esta mala proteína. Es un círculo vicioso.

Adaptado de: Vecsey et al. *Nature* volume 461, pages 1122–1125, 2009

Otro de los sistemas a valorar en este contexto es el sistema hipocretina-orexina. En los pacientes con narcolepsia con cataplexia, hay una ausencia total de actividad del sistema, pero se ha observado un fenómeno de acción atenuada con el envejecimiento y en la enfermedad de Alzheimer. Dentro de las narcolepsias causadas por ciertas enfermedades, existe un fenotipo asociado a la enfermedad de Parkinson. No obstante, no todos los pacientes desarrollan ese tipo de narcolepsia, ya que para que se produzca una caída de la hipocretina de un 50% en líquido cefalorraquídeo, se requiere una pérdida de un 73% de neuronas hipo-



## Los niveles menores de hipocretina pueden estar implicados en el frecuente estado de somnolencia diurna de los pacientes con enfermedad de Parkinson.

cretinérgicas que están a nivel del hipotálamo, mientras que normalmente ese dintel no se alcanza, aunque sí se llega a ese umbral en pacientes con narcolepsia.<sup>11</sup>

Los niveles menores de hipocretina, de acuerdo con el ponente, pueden por tanto estar implicados en el frecuente estado de somnolencia diurna de los pacientes con enfermedad de Parkinson.

La hipocretina es un neuropéptido muy ubicuo que, con el 'input' de nuestros ciclos, estado nutricional, anímico, etc. Por medio de la leptina -entre otros agentes- va a cumplir dos funciones: el mantenimiento de un correcto nivel atencional en la vigilia y la activación motivacional para la alimentación o la actividad sexual.<sup>12</sup>

Además, se concede a la hipocretina un papel en la cognición, porque promueve la liberación de un neurotransmisor como la acetilcolina. En los ensayos animales con modelos para reposición de hipocretina, se mejora la capacidad colinérgica y, con ello, la motivación del ejemplar en experimentación.<sup>13</sup>

Por otra parte, también se le discute un papel glutamatérgico.

Consideraba, a continuación, que muchos de los pacientes con enfermedad de Parkinson, Alzheimer y demencia o enfermedad por cuerpos de Lewy, durante unos cinco años previos a la presentación de la enfermedad con síntomas cognitivos, son personas que empiezan a mostrar una pérdida significativa de peso. No es casual que con frecuencia procedan de consultas previas con internistas o médicos endocrinólogos por sospecha de procesos tumorales ocultos por la pérdida de peso inexplicable. "Es más frecuente de lo que pensamos y una de las marcas fenotípicas de las enfermedades neurodegenerativas", indicaba. La sarcopenia es fenotípica de la enfermedad y guarda relación con este sistema. Es el motivo por el cual la orexina es una potencial diana terapéutica.<sup>14</sup>

El eje retino-hipotálamo-pineal, también afectado en la enfermedad neurodegenerativa, abordado por el Dr. Madrid, llevaba de nuevo la atención a la melatonina y su estrecha vinculación con la serotonina y al efecto regulador de la luz en su síntesis.<sup>15</sup>

También la melatonina se pierde con la edad. Existen estudios que respaldan que su reposición desde un punto de vista biológico, mejorará la calidad de vida de los pacientes que muestren respuesta.<sup>16</sup>

Sobre la influencia del sueño y sus fases en las crisis epilépticas o cronoepileptología, el experto llamaba la atención sobre el hecho de que la farmacología va a tener que adaptarse a los ciclos de sueño de los pacientes para optimizar los tratamientos. En la epilepsia de ausencias, se ha observado actividad en el paso de sueño a vigilia o en la transición a sueño no REM. Es una epilepsia refleja a la activación de mecanismos precursores del sueño. La epilepsia del lóbulo frontal sería, antagónicamente, la de los sistemas de 'arousal' (activación).<sup>17</sup>

Todas estas consideraciones serán necesarias a la hora de establecer pautas terapéuticas. Lo mismo planteaba el ponente sobre la necesidad de tener presentes los **tres cronotipos: búhos (personas que se desenvuelven bien por la noche), alondras (personas que se despiertan con energía) y colibrís (cronotipos intermedios).**

En la epilepsia mioclónica juvenil, por ejemplo, es más prevalente el cronotipo vespertino.

En último lugar, dedicaría una reflexión a la neurofarmacología de la vigilia y el sueño, con neurotransmisores que mantienen la vigilia (hipocretina-orexina), que ya cuentan con sus antagonistas, entre ellos agentes comercializados únicamente de momento en Estados Unidos. En líneas generales, considera que el vademécum del neurólogo debe incluir agentes inhibidores de recaptación de los transportadores de monoaminas, anfetamina, agonistas indirectos de receptores presinápticos para noradrenalina y dopamina, inhibidores débiles de la recaptación de monoaminas del espacio sináptico e inhibidores de la recaptación de NA, entre otros.

La terapia para la mejora de la calidad del sueño se traduce en mejorías clínicas significativas en modelos de enfermedad de Parkinson, enfermedad por cuerpos de Lewy y es una posibilidad en multitud de patologías que debe modular las intervenciones terapéuticas para repercutir en la funcionalidad de los pacientes.

En el turno de preguntas de la audiencia, los ponentes aclararon pautas sobre la administración de melatonina. Se prefiere la administración en las dos horas previas al momento de acostarse y con preferencia con la liberación prolongada, matizando que “no es la panacea” pero puede ejercer como muro de contención frente al insomnio, respondía el Dr. Pérez. Además, prestar atención especial al control de calidad de las presentaciones. También es importante tomarla de manera regular a riesgo de que se experimente una menor eficacia, comentaba ahora el Dr. Madrid.

El Dr. Pérez, a preguntas de los presentes explicó el “síndrome del ocaso” en personas con enfermedad de Alzheimer, con manifestación de síntomas como desorientación durante las horas de la noche que está estrechamente relacionada con la institucionalización y para la cual se están estudiando diversas estrategias con terapia lumínica. El Dr. Madrid defendió esta estrategia puntualizando que los dispositivos deben estar diseñados para evitar parpadeos, daño ocular y simular con la máxima precisión los estímulos externos de origen natural.

## La melatonina se pierde con la edad y existen estudios que respaldan que su reposición puede mejorar la calidad de vida de los pacientes que muestren respuesta



1. Crespo et al. Chronobiol Int. 2013; 30: 159-175. 2. Mc Naughton et al. 2021 Biol. Rhythm, 36: 595-601. 3. Karaboue et al. 2022. Cancers 14; 896. 4. Bonmati et al. Front. Physiol. February 2020. 5. Berson DM, et al. Science 2002 Feb 8;295(5557):1070-3. 6. Philips et al. 2019. PNAS 116,24. 7. Y. Saeed and S.M. Abbot. Current Neurology and Neuroscience Reports 2017. 8. Nedergaard, Science, 2013. 9. E. Shokri-Kojori et al/PNAS 2018. 10. Vecsey et al. Nature volume 461, pages 1122–1125, 2009. 11. Gerashchenko D, Exp Neurol, 2003. 12. Fadel, Pasumarthi & Reznikov, Neuroscience, 2005. 13. J. Fadel, D. Frederick-Duus. Pharmacology, Biochemistry and Behavior 90 (2008) 156-162. 14. Buchman et al., 2005. Modified from Grundman, Arch Neurol, 2005. 15. Margarita L. Dubocovich et al. Pharmacol Rev 2010;62:343-380. 16. Wade et al. 2010; Wade et al. 2011. 17. Kristine Lossius et al. Epilepsy Behav. 2020.



# LA INTERFASE ENTRE CEFALEA Y DEPRESIÓN



**Dr. Francisco J. Grandas Pérez**

*Jefe de Servicio de Neurología  
Hospital General Universitario  
Gregorio Marañón, Madrid*



**Dr. Jesús Porta-Etessam**

*Jefe de Sección de Neurología  
Hospital Clínico Universitario  
San Carlos. Madrid.*



**Dr. Joan de Pablo Rabassó**

*Jefe de Servicio de Psiquiatría.  
Profesor agregado.  
Universidad Autónoma  
de Barcelona  
Hospital Universitari Germans Trias  
i Pujol. Barcelona*

Moderaba la sesión dedicada a cefalea y depresión el **Dr. Francisco Grandas Pérez**, Jefe de Servicio de Neurología en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, con las intervenciones del **Dr. Jesús Porta-Etessam**, Jefe de Sección de Neurología del Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid y el **Dr. Joan de Pablo Rabassó**, Jefe de Servicio de Psiquiatría y Profesor agregado en Universidad Autónoma de Barcelona y el Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Barcelona. Tanto los psiquiatras que ven cefaleas como los neurólogos que ven depresión se encuentran en esa interfase a la que alude el título de la sesión. “La depresión es un factor añadido, sobre todo en cefaleas crónicas y es frecuente que los pacientes deprimidos experimenten depresión”, recordaba en su introducción.

**La depresión es un factor añadido, sobre todo en cefaleas crónicas, y es frecuente que los pacientes deprimidos experimenten depresión**

## CEFALEAS (MIGRAÑA Y TENSIONAL) Y SU ASOCIACIÓN CON DEPRESIÓN / ANSIEDAD

Para el **Dr. de Pablo**, muy vinculado a la Psiquiatría “de enlace” es clave la noción de colaboración entre especialidades, muy estrechamente -en su caso- con la Neurología. En su perspectiva, está claro que cefalea y depresión se presentan asociadas con frecuencia superior a la esperada (respecto a la población sana y con variaciones en otros grupos) en la práctica clínica. En su disertación abordaría los grandes grupos de cefaleas (migraña y tensional) y su asociación con depresión / ansiedad, aunque sin olvidar otras causas de cefalea menos frecuentes.

Recomienda tener presentes las múltiples interacciones entre cefalea y depresión, la importancia de un estudio diagnóstico “detenido” de ambas entidades: “En el paciente que consulta por cefalea, valoremos la salud psiquiátrica y tratemos los trastornos, recordemos las interacciones entre los tratamientos respectivos, porque la iatrogenia es algo que vemos frecuentemente neurólogos y psiquiatras y, sin duda, existe una necesidad de nuevos estudios con nuevas metodologías”.<sup>1</sup>

Las interacciones son múltiples: la cefalea tensional se asocia especialmente a la ansiedad y la migraña a la depresión pero, en realidad, en la práctica, los límites no están en absoluto claros. De ahí se plantearon dos preguntas a los presentes:

1. ¿Son claros los límites entre migraña y cefalea tensional?
2. ¿Son claros los límites entre ansiedad y depresión?

A la primera pregunta, el auditorio se inclinó mayoritariamente por el “no” (68%). Para la segunda cuestión, fue aún más amplio el acuerdo en la respuesta, con un 73% de los asistentes respondiendo “no”. Esto da fe de la confusión en la que se hayan los clínicos ante la ausencia de biomarcadores biológicos para la objetivación.

















“En el día a día, el criterio clínico es el que se impone en aras de una mejor atención a los pacientes y que esa relación existe lo han documentado numerosos estudios”. Como muestra, presentaba los datos sobre cefalea, depresión y ansiedad en 6.624 personas de 6 países europeos (incluyendo España). Constatan que la migraña se asocia a depresión ORs 2.1 [1.3–3.4] ( $p = 0.002$ ), ansiedad 4.2 [2.8–6.3] ( $p < 0.0001$ ); la cefalea tensional se asocia a ansiedad: ORs 2.5 [1.7–3.7] ( $p < 0.0001$ ) y la probable cefalea por medicación se asocia a depresión ORs 5.5 [2.2–13.5] ( $p < 0.0001$ ) y a ansiedad ORs 10.4 [4.9–21.8] ( $p < 0.0001$ ), este último dato con relevancia especial para los psiquiatras.<sup>2</sup>



Dr. Joan de Pablo Rabassó

La migraña está presente en un 33% en el escenario clínico de trastorno bipolar y más en bipolar tipo II (54 % frente 32 %), sobre todo en mujeres y en formas de inicio precoz, pudiendo existir un vínculo entre migraña y trastornos afectivos

## Cefalea y depresión, posibles relaciones

Cefalea como causa de depresión (por el estrés / agotamiento asociado).			
Cefalea como manifestación (síntoma) de la depresión.			
Cefalea consecuencia del tratamiento de la depresión.			
Depresión consecuencia del tratamiento de la cefalea (?).			
Cefalea y depresión como manifestaciones de un tercer trastorno.			 

El hallazgo se repite en un análisis de 749 pacientes con cefalea de 11 servicios de Neurología: 148 (19.7%) se diagnosticaron de depresión y 103 (13.7%) de ansiedad; 114 (15.2%) se diagnosticaron de cefalea causada por el trastorno psiquiátrico y 82 (10.9%) de depresión o ansiedad asociada a cefalea neurológica. La cefalea por depresión o ansiedad fue de intensidad leve / moderada y el insomnio fue el mayor predictor de trastorno psiquiátrico. La importancia del insomnio destacaba en su relación con depresión y cefalea y enlazaba con el contenido de la sesión precedente en el CNS Exeltis Day.<sup>3</sup>

Cefalea y depresión tienen posibles relaciones diversas, que incluyen: cefalea como causa de depresión (por estrés / agotamiento asociado); cefalea como manifestación (síntoma) de la depresión; cefalea consecuencia del tratamiento de la depresión; depresión consecuencia del tratamiento de la cefalea (con evidencia que respalda la relación y “también alguna de conclusiones opuestas”) y cefalea y depresión como manifestaciones de un tercer trastorno. En cualquier caso, todas deben contemplarse, la última como signo de alarma en la práctica clínica. “No debemos limitarnos a contemplar la opción más probable”, advertía.

Añadía evidencias sobre esta relación con un estudio sobre una población de 15.133 personas con migraña (73,0% mujeres, 43 edad media) y 77.453 controles, en el cual la migraña se asoció significativamente ( $P < 0,001$ ) con insomnio (OR 3,79 [3,6, 4.0]), depresión (OR 3,18 [3,0, 3,3]) y ansiedad (OR 3,18 [3,0 3,3]), destacando una vez más “la importancia del insomnio y su carácter bidireccional”.<sup>4</sup>

Sobre una población de 782 pacientes, se constata la relación con ansiedad OR 25,4 (6,9–93,8); depresión OR 8,07 (2,69–24,21) (síntomas físicos) e irritabilidad OR 7,46 (2,69–20,74).<sup>5</sup>

Un aspecto que considera asimismo relevante es la comorbilidad psiquiátrica con el trastorno bipolar, interesante porque al hablar de depresión “a secas” el proceso es mucho más inespecífico. Así, en depresión unipolar, la variabilidad en los estudios oscila entre el 8.6% y el 47.9%, mientras que en la depresión bipolar se aprecia una frecuencia 3 veces mayor en casos de migraña. La migraña está presente en un 33% en el escenario clínico de trastorno bipolar y más en bipolar tipo II (54 % frente 32 %), sobre todo en mujeres y en formas de inicio precoz, apuntando a un vínculo entre migraña y trastornos afectivos.<sup>6</sup>

Tener en cuenta este elemento contribuye a una mejor comprensión de otros fenómenos, como la asociación entre migraña y depresión desde el punto de vista del suicidio (19,4 % de pacientes pueden presentar ideación o conducta suicida). “Es la primera causa de muerte entre los 20 y los 35 años, es un tema que debe abordarse y al cual todos los clínicos debemos prestar atención evaluando el riesgo”, apuntaba.<sup>7</sup>

A nivel de la etiopatogenia conjunta, hay diferentes relaciones posibles: alteraciones del neurodesarrollo, bases genéticas (cada vez más evidencias de relación bidireccional entre ambos trastornos, por mecanismos genéticos compartidos), neurotransmisión, hormonas, estrés.<sup>8-10</sup>

En cuanto al tratamiento de la migraña y depresión, el ponente subrayaba la importancia de tratamientos específicos de cada trastorno, “en principio”, aunque, dado lo complejo de la interacción, también puede ser relevante la consideración de que algunos tratamientos contribuyan a mejorar ambos trastornos, “teniendo en cuenta las opciones terapéuticas adecuadas en cada caso”.<sup>11,12</sup>

Sobre la cefalea tensional, partía de cuestionarse la denominación en sí, puesto que se trata de una entidad de dudosa relación con tensión muscular y “básicamente, en la práctica, definida por ausencia de criterios de migraña”. Los criterios diagnósticos son vagos y cuentan con variables psicológicas asociadas, “fundamentalmente neuroticismo y alexitimia”. A lo cual añadía la puntualización de que se han observado diversas formas de ansiedad asociada a trastornos específicos o a ansiedad normal vinculada a estrés. La ansiedad es, en sí misma, un fenómeno natural que todos experimentamos, pero también hay trastornos, que se mezclan en la práctica clínica. Esa asociación acaba propiciando presentaciones diferentes.<sup>13,14</sup>

Una vez más, el insomnio tiene ese papel bidireccional que requiere una evaluación y tratamiento correctos.<sup>15</sup>

Mención especial merecía en la intervención de este experto la perspectiva de género, que ha sido ignorada en la historia de la Medicina, con abundantes evidencias sobre su importancia, entre ellas la documentación de una mayor asociación de la cefalea tensional con insomnio en hombres y con síntomas depresivos en mujeres.<sup>16</sup>

Volviendo a la cuestión del suicidio, ilustraba su importancia a partir de la comparación de 332 pacientes con cefalea tensional e igual número de controles sanos, sobre la cual un 24,7 % de pacientes presentaron ideación o conducta suicida con el insomnio como principal factor de riesgo asociado. “Debemos preguntar a los pacientes y tomar las medidas oportunas cuando esto se produzca”, insistía.<sup>17</sup>

Desde el punto de vista de la Psiquiatría, para el ponente es clave el diagnóstico del trastorno subyacente (ansiedad / depresión), con intervención para la ansiedad de base, el papel de los tratamientos psicológicos y el de los fármacos, a los cuales la respuesta puede ser diferente en sujetos con cefalea.<sup>18</sup>

Una revisión “rigurosa” muestra “una vez más” que ISRS y venlafaxina ofrecen peores resultados que los tricíclicos en la cefalea tensional (asociada a ansiedad).<sup>19</sup>

---

**El insomnio tiene un papel bidireccional que requiere una evaluación y tratamiento correctos**

---





## LA RELACIÓN BIDIRECCIONAL ENTRE DEPRESIÓN Y MIGRAÑA CRÓNICA

El **Dr. Jesús Porta** dedicaba su intervención a reflexionar sobre la relación bidireccional entre depresión y migraña crónica, “bidireccional pero compleja”, sobre la base de evidencias que explican la anticipación del dolor en pacientes con depresión y de que ambas patologías comparten mecanismos fisiopatológicos. No obstante, antes recordaba que, en el cómputo de años perdidos, la migraña es la segunda causa de discapacidad según la Organización Mundial de la Salud (OMS): “Uno de cada cinco de los presentes la sufrirá en algún momento de su vida”.

En la consulta de Neurología, se ha evolucionado de reducir la cefalea (en duración, por ejemplo), a mirar más allá de la enfermedad, mirar a la persona con sus particularidades que van a impactar en las decisiones terapéuticas con la orientación de buscar la mejor calidad de vida posible. Eso implica tener en cuenta sus preferencias (mantenimiento del peso, situación familiar, alteraciones del estado de ánimo por efecto de los neuropéptidos -incluso fuera de los brotes- etc.)

El neurólogo, miembro del Comité Científico del CNS Exeltis Day, invitaba a tener en cuenta que en los pacientes con dolor crónico se aprecia una afectación de la calidad de vida “que facilita la aparición de síndromes depresivos” y que los fenómenos de anticipación pueden facilitar la aparición de abuso de analgésicos. En consecuencia, se inclina por una evaluación concienzuda de la presencia de depresión “especialmente en la población de pacientes de toma excesiva de analgésicos e, independientemente de los factores establecidos, abordar el tratamiento de la depresión”. Asimismo, subrayaba la importancia de una adecuada individualización, tanto desde la óptica del diagnóstico como la del tratamiento.

A su modo de ver, se ha avanzado enormemente en el conocimiento de los mecanismos que explican la migraña y, lamentablemente, no tanto de la cefalea en racimos. Como se había planteado en otros momentos de la jornada, hace años que se conoce la relación entre la depresión y la migraña, así como su carácter bidireccional: los pacientes migrañosos tienden a desarrollar depresión y los depresivos a presentar migraña, pero la relación es más estrecha que la observada en otras patologías crónicas dolorosas, matizaba. De hecho, la depresión es un factor de cronificación de la migraña.

“Los pacientes migrañosos tienden a desarrollar depresión y los depresivos a presentar migraña, pero la relación es más estrecha que la observada en otras patologías crónicas dolorosas”



Dr. Jesús Porta-Etessam

## Depresión y migraña

Estudio	Tipo	Diagnóstico	Prevalencia
Desai 2014	U cefaleas	MINI	34,0
Samaan 2009	Caso control	SCAN BDI	81,5
Hung 2009	Consulta neurología	HAMD-S	47,9
Rateclift 2009	Poblacional	CIDI	14,8
Camarda 2008	Poblacional	CES-D	47,0
Jette 2008	Poblacional	CIDI	8,6
Lannteri-Minet 2005	Poblacional	HADS	23,2
Kecceki 2003	Poblacional	DSM	

## Ansiedad y migraña

Estudio	Tipo	Diagnóstico	Prevalencia
Desai 2014	U Cefaleas	MINI	17,64
Holryd 200	Poblacional	BDI	17
Puca 199	U Cefaleas	CIDI	56
Verri 1998	Poblacional	SCID-P	69,3

Es un fenómeno que no es ajeno a otras cefaleas, pero sí más patente en la migraña, de modo que los pacientes con migraña crónica presentan mayor riesgo de ansiedad generalizada y depresión que otras cefaleas.<sup>20</sup>

La cefalea con mayor presentación de ideas autolíticas es la cefalea en racimos, de ahí que haya sido también llamada **“cefalea del suicido”**. En los años 90, Breslau relacionó la migraña en jóvenes con una mayor tasa de intentos autolíticos. La ideación suicida es especialmente frecuente en las cefaleas crónicas, pero es algo que “los neurólogos deberíamos tener más presente”.

La ideación autolítica es más prevalente en pacientes con migraña con aura y frecuencias elevadas de episodios. Además, los pacientes con dolor neuropático crónico -no solamente cefalea- tienen una mayor prevalencia de depresión.<sup>21,22</sup>

Al margen de estas consideraciones, el ponente se centraba, por ser de su máximo interés, en la situación clínica: “¿Por qué un paciente migrañoso puede tener depresión?” Lo primero que pensamos es en la discapacidad. Podría justificarlo, pero existen factores genéticos, cada vez mejor conocidos -sobre todo en migraña sin aura- como poligenéticos y que comparten elementos con otras enfermedades. Otro factor “de especial interés” es el curioso fenómeno de los síntomas asociados que se manifiestan en pacientes tratados con éxito que en varios días recaen, aunque sea levemente, con afectación severa del estado de ánimo. Eso indica que uno de los síntomas de la migraña puede ser el bajo estado de ánimo.

Lo interesante (y satisfactorio desde el punto de vista profesional) es que “cuando tengo un paciente con migraña y depresión, es posible que mejorando la migraña solucione la depresión”.

---

**“La ansiedad no desencadena la migraña, en realidad la desencadena el momento de relajarse después de haber sufrido ansiedad”**

---

En cuanto a su impacto epidemiológico, recordaba que la migraña es la tercera enfermedad con mayor prevalencia, la segunda más incapacitante según la OMS. Los pacientes que tienen únicamente, por ejemplo, cuatro días al mes con dolor (todos los sábados), pueden ver su calidad de vida muy afectada por la limitación en sus únicos días de descanso. “La ansiedad no desencadena la migraña, en realidad la desencadena el momento de relajarse después de haber sufrido ansiedad”, puntualiza el ponente.

En la relación fisiopatológica entre depresión y migraña, hay fenómenos curiosos como el riesgo aumentado en la fase final del embarazo, a pesar de que la migraña tiende a mejorar en el embarazo “particularmente a partir del segundo trimestre”.<sup>23</sup>

“Pero vayamos más allá”, los anticuerpos monoclonales contra el péptido CGRP parecen una solución, pero es que además se ha observado en todos los estudios que en pacientes cuya cefalea no mejora, sí lo hace la depresión, hasta el punto de que alguno de estos fármacos se han propuesto como tratamientos de la depresión para determinar si el péptido está desempeñando un papel en esta enfermedad. Así, el CGRP puede ser un marcador de migraña y cuadro depresivo asociado a esa alteración.<sup>24</sup>

Otros péptidos implicados en la migraña, con estudios que los asocian a la depresión, son el neuropéptido Y y el PACAP. En algunos pacientes, por tanto, la fisiopatología basta para explicar la relación entre los dos procesos, añade.<sup>25-29</sup>

Retomaba el planteamiento inicial sobre la relación genética a partir de un modelo de la herencia de la migraña a nivel neuronal y vascular que también predisponen a padecer otras patologías, como vértigo, epilepsia, ictus, Tourette, ansiedad, depresión, trastorno obsesivo y déficit de atención “por esta herencia poligénica de la migraña”. La bidireccionalidad se constata además en estudios en gemelos con depresión y migraña -un fenómeno que había mencionado el ponente anterior-.<sup>30-33</sup>

---

## “El CGRP puede ser un marcador de migraña y del cuadro depresivo asociado a esa alteración”

---



El ánimo bajo como expresión de la migraña, ya mencionado es algo que se ha observado en estudios publicados. Es una sensación de tristeza al margen del dolor, incluso en el prodromo “se observa falta de energía o intención de realizar actividades”.<sup>34</sup>

Es un fenómeno que se ha documentado en ensayos clínicos con toxina botulínica y otros agentes. En la clínica, esto se traduce en que los pacientes con estado de ánimo bajo no son sujetos con una tendencia a lamentarse, sino pacientes con un síntoma asociado que mejora con tratamientos eficaces de la migraña.<sup>35-38</sup>

La audiencia preguntaba la opinión de los ponentes sobre la percepción extendida entre algunos neurólogos, de que la cefalea por tensión no existe, sino que es una manifestación de un trastorno afectivo. La pregunta raya lo filosófico y es también producto de una categorización por exclusión que, como se ha dicho, “es un cajón de sastre”, pero que en la práctica clínica la experiencia ayuda a resolver sobre la individualidad del paciente.

Se descartó la relación entre la lateralidad del dolor y los trastornos afectivos, por ser un aspecto no estudiado, a diferencia de la duración del dolor medio en días y la discapacidad y, a instancias del público, se constató que en torno al 30% de los neurólogos “son migrañosos”; un fenómeno elevado entre la población de estudiantes y aún más alto entre los profesionales en ejercicio (más altas entre neurólogos que entre médicos de otras especialidades y mucho más que en la población general).

---

**“El ánimo bajo como expresión de la migraña ya observado en estudios publicados, es una sensación de tristeza al margen del dolor, incluso en el prodromo. Se observa falta de energía o intención de realizar actividades”**

---

1. Matthew S. Robbins. JAMA 2021 May 11; 325 (18): 1874-1885.
2. Lampl et al. The Journal of Headache and Pain 17, 59 (2016).
3. Cui-Bai WEI et al. Chinese Medical Journal; (24): 1394-1399, 2016.
4. Dawn C. Buse et al. The Journal of Headache and Pain 21, 23 (2020).
5. Prieto MF, et al. J Headache Pain 2017 Dec;18(1):37.
6. Tova Minen M, et al. 2016 Jul;87(7):741-9.
7. Pei JH et al. Journal of Affective Disorders 2020, 277: 253-259
8. Farnaz Amoozegar. International Review of Psychiatry. 2017. May: 504-515.
9. Zhang Q, et al. J Cell Mol Med 2019 Jul;23(7):4505-4513.
10. Yang Y, et al. Cephalalgia 2016 Jun;36(7):679-91.
11. Cook CL, et al. J Am Assoc Nurse Pract 2018 Nov;30(11):630-637.
12. Blumenfeld AM, et al. J Headache Pain. 2019 Feb 1;20(1):12.
13. Lars Bendtsen, Rigmor Jensen. Neurol Clin 2009 May;27(2):525-35.
14. Andreas Straube, Anna Andreou. J Headache Pain 2019 Apr 8;20(1):35.
15. Kim J, et al. J Headache Pain 2017 Sep 12;18(1):95.
16. Cigarán-Méndez M, et al. Women Health 2018 Oct;58(9):1037-1049.
17. Jong-Geun S, et al. J Clin Neurosci 2019 Nov;69:21-25.
18. Bendtsen L, et al. Eur J Neurol 2010 Nov;17(11):1318-25.
19. Banzi R, et al. Cochrane Database Syst Rev 2015 May 1;2015(5):CD011681.
20. Kowacks F, et al. Arq Neuropsiquiat. . 2000 Mar;58(1):197.
21. Strigo IA, et al. Arch Gen Psychiatry 2008 Nov;65(11):1275-84.
22. Kucyi A, et al. J Neurosci 2014 Mar 12;34(11):3969-75.
23. Welander NZ, et al. J Affect Disord 2021 Dec 1;295:733-739.
24. Angelucci F, et al. Acta Neuropsychiatr 2019 Apr;31(2):93-99.
25. Svenningsson P, et al. Front Psychiatry. 2017; 8: 102.
26. Mathé AA, et al. Neurosci Lett 1994 Dec 5;182(2):138-42.
27. Bei Shao, et al. Physiol Behav 2015 Feb;139:224-30.
28. Seigltie MP, et al. Psychopharmacology (Berl) 2015 Oct;232(20):3821-31.
29. Meloni E, et al. Psychoneuroendocrinology 2016 Feb;64:12-21.
30. Yang Y, et al. Cephalalgia 2016 Jun;36(7):679-91.
31. Leo RJ, et al. Scand J Pain 2016 Apr;11:136-145.
32. Chen MH, et al. J Affect Disord 2021 Jan 15;279:687-691.
33. Petschner P, et al. PLOS One 2021 Dec 31;16(12):e0261477.
34. Vries Lentsch S, et al. J Affect Disord 2022 Jan 15;297:502-507.
35. Blumenfeld , et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2019 Mar;90(3):353-360.
36. Aydinlar El, et al. The Journal of Headache and Pain volume 18, Article number: 23 (2017)
37. Affatato O, et al. J Transl Med. 2021; 19: 133.
38. Lipton RB, et al. Headache 2021 Apr;61(4):662-672.



# TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA: APROXIMACIÓN DESDE LA NEUROLOGÍA Y LA PSIQUIATRÍA



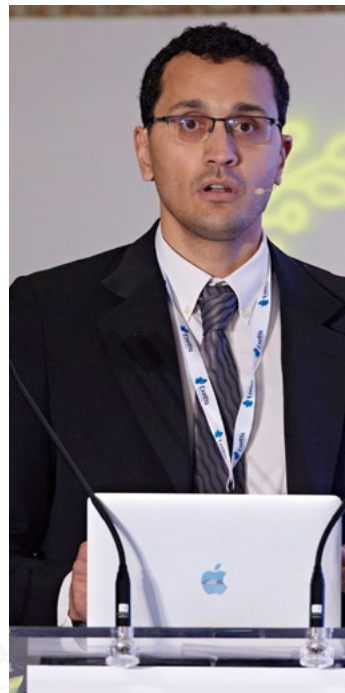
**Dr. Luis F. Agüera Ortiz**

*Jefe de Sección.  
Servicio de Psiquiatría  
Hospital Universitario  
12 de Octubre, Madrid*



**Dra. Mara Parellada**

*Profesora Titular de Psiquiatría.  
Universidad Complutense, Madrid.  
Servicio de Psiquiatría.  
Hospital Universitario Gregorio  
Marañón, Madrid*



**Dr. Juan Pablo Cuello**

*Especialista en Neurología.  
Hospital Universitario Gregorio  
Marañón, Madrid*

El **Dr. Luis F. Agüera Ortiz**, presentó la sesión plenaria sobre trastorno del espectro autista, “un área poco conocida y fascinante desde el punto de vista clínico y de investigación”. Para abordar estos temas, introdujo a la **Dra. Mara Parellada**, Profesora Titular de Psiquiatría de la Universidad Complutense y del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid y al **Dr. Juan Pablo Cuello**, especialista en Neurología del mismo hospital. El moderador destacó el rol de ambos profesionales en el desarrollo de AMITEA, un programa de Atención Médica Integral a Trastornos del Espectro Autista en cuya creación han tenido un papel decisivo.

“El trastorno del espectro autista es un área poco conocida y fascinante desde el punto de vista clínico y de investigación”

## TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA: DESDE PSIQUIATRÍA

La **Dra. Parellada** arrancó su exposición abordando las definiciones para el TEA “Hablamos de un espectro que no solo se aplica al diagnóstico, si no a cada uno de los síntomas que se manifiestan; componiendo una especie de crisol de distintas dificultades, donde lo nuclear es la disfunción social en un sentido muy amplio”. “Esa disfunción social no es la inhibición clásica, es una ausencia de conocimiento de las claves sociales junto a, generalmente, una serie de repeticiones verbales inusuales”.

El DSM-5, a nivel de criterios diagnósticos, distingue dos dominios sintomáticos: la alteración en la comunicación y en la interacción social recíproca y la alteración de comportamiento, intereses o características sensoriales. La primera viene definida por tres aspectos: problemas en la comunicación verbal y no verbal, en la interacción social recíproca y en la relación con iguales. “Generalmente, respecto a las alteraciones del comportamiento se manifiestan dos los siguientes síntomas: movimientos, comportamientos o verbalizaciones repetitivos, inflexibilidad, intereses repetitivos o inusuales y, por último, alteraciones en procesamiento de la información sensorial. Se tiene que dar un inicio en la infancia y debemos poner apellidos al diagnóstico de TEA. Debemos definir el nivel de lenguaje que tiene, que nivel intelectual o si existen comorbilidades médicas sustanciales”, explicó la experta.

Todas estas combinatorias hacen que el TEA sea multifacético y dimensional, con intereses muy intensos, restrictivos o extraños; rigidez comportamental o cognitiva, necesidad de rutinas, comportamientos o movimientos repetitivos, estereotipados y anomalías en el procesamiento sensorial. Su dimensionalidad hace que haya casos sin inclinación social y otros con inclinación social”. Además, la psiquiatra subrayó que “sin disfuncionalidad no hay trastorno”.

Todos estos aspectos son los que más condicionan que la presentación sea diferencial. “La patoplastia viene determinada por el nivel de lenguaje y edad. Además, la gravedad del trastorno, el nivel intelectual y los trastornos de conducta son otros moderadores de cómo se presenta la patología”.

La comorbilidad dentro del TEA es muy alta. La experta destacó que hasta en un 30% de los casos a lo largo de la vida tienen epilepsia. “Es una experiencia vital muy difícil con altísimas comorbilidades biológicas y psico biográficas”, añadió. Un 70% de los pacientes a los 11 años tiene alguna comorbilidad, como el TDHA, ansiedad, fobias en la infancia, etc.



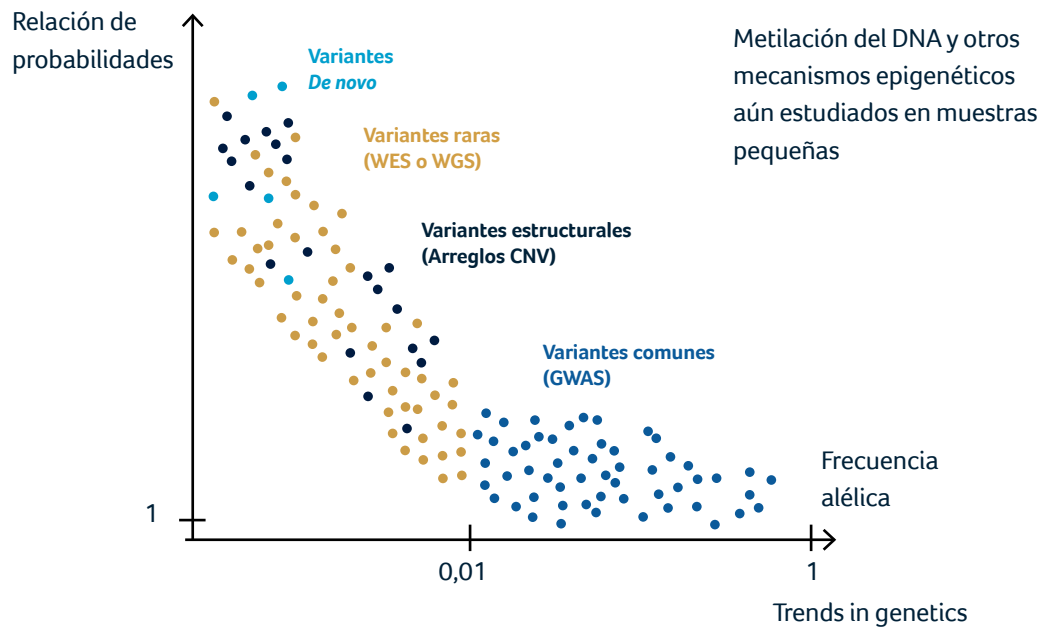
*Dra. Mara Parellada*

---

**“Un 70% de los pacientes a los 11 años tiene alguna comorbilidad, como el TDHA, ansiedad, fobias en la infancia, etc.”**

---

## Efecto aditivo de los distintos tipos de variantes génicas para generar riesgo de autismo



En la edad adulta, aumentan a algunas comorbilidades:<sup>1</sup> la depresión sube a un 40% y la psicosis a un 30%.<sup>2</sup>

Por ello, la especialista apuesta por “aprender a diagnosticar la comorbilidad independientemente del nivel de lenguaje del niño”. “Con pocas capacidades psicológicas y cognitivas es facilísimo caer en un cuadro depresivo endogenomorfo y saltarse el trastorno adaptativo. Hay que tratar antes las comorbilidades psiquiátricas. Es importante que ese abordaje sea precoz porque no contamos con los recursos de las personas normotípicas”.

Además, la doctora Parellada ofreció datos sobre suicidio y TEA, con especial incidencia entre la franja de edad de 45 a 54 años.<sup>3</sup> “Hay unos porcentajes muy altos y los afectados lo pasan muy mal. Las personas con autismo de alto funcionamiento, en la transición a la vida adulta, cuando ven sus limitaciones, aparece el miedo a la soledad y sufren unas tasas de depresión y ansiedad muy altas. A veces minimizamos el sufrimiento asociado”.

Respecto a las necesidades sanitarias de este grupo de población, hay que tener en cuenta que cualquier patología médica puede afectar al comportamiento y al procesamiento cognitivo produciendo dolor y malestar, con irritabilidad o alteración del nivel de alerta y disminución de la eficiencia del procesamiento mental. Para la experta, “si esto es así en todas las personas, en los casos de TEA hay una reducción de las capacidades cognitivas y competencias comunicativas y un nivel mucho más alto de confusión, alteración de la capacidad de atención, desorganización, frustración, agresividad y problemas perceptivos. Cualquier problema físico tiene mayor repercusión comportamental”.

La doctora Parellada compartió algunas de las experiencias desarrolladas en la Unidad de Atención Médica Integral a Trastornos del Espectro Autista del Hospital Gregorio Marañón. “Con el objetivo de mejorar el abordaje integral, intentamos facilitar que las personas con autismo reciban la atención especializada igual que el resto de la población y coordinarlo de un modo adaptado a las particularidades de estos pacientes. La Unidad de Atención Médica Integral a Trastornos del Espectro Autista publicó el diseño y los resultados de este programa<sup>4</sup> en cuanto se puso en marcha y despertó mucho interés desde el principio”. Destacó, en este sentido, la “especial implicación” de los Servicios de Medicina Interna y el rol del personal de Enfermería que ejerce la gestión de casos. Para la psiquiatra, “se



trata de romper las barreras compartimentales que hay entre una persona con autismo y el sistema nacional de salud a través de varias técnicas. El objetivo es prestar servicios de acompañamiento entre la familia, los educadores y la Enfermería; desarrollar sistemas de comunicación aumentativa y alternativa, trabajar en la priorización, la información, los ajustes de espacios y horarios, la continuidad de cuidados, los procedimientos de Enfermería centralizados, la minimización de variables nuevas, la individualización de protocolos, etc.”

Asimismo, hizo hincapié en que en la búsqueda de la etiología del TEA en niños de 5 años sin rasgos dismórficos. Las pruebas complementarias a realizar prioritarias son las pruebas genéticas. El rendimiento diagnóstico de las pruebas genéticas es del 20% o 25%. Los algoritmos diagnósticos han puesto a la genética en un nivel mucho más alto”.

Es muy importante hacer un diagnóstico etiológico. En el TEA, hay distintas vías fisiopatológicas alteradas y, en definitiva, el fenotipo se manifiesta en lo comportamental, en lo social y en aspectos que tienen una base biológica. “Ahí se puede intervenir de muy diferentes maneras. La mayor parte de los genes alterados tienen que ver con la modificación de la cromatina o con el mecanismo de transcripción o de comunicación sináptica entre neuronas. Todos los genes de alto riesgo de autismo se unen en este tipo de procesos. Existen modelos del impacto de las variantes génicas según el fenotipo intelectual.<sup>5</sup>

Respecto al tratamiento, la experta citó como terapias aprobadas aripiprazol y risperidona para los problemas de irritabilidad en el autismo, pero se utilizan otras aproximaciones terapéuticas *off-label*.<sup>6</sup> También hizo alusión a la Atención Temprana, “actuando a tiempo y contando con el apoyo de la familia, mejora el pronóstico comunicativo y cognitivo, no tanto los síntomas nucleares”.

La doctora Parellada terminó su intervención citando una encuesta realizada por la FDA dirigida a pacientes y familiares con autismo sobre los problemas que suponían un reto mayor para ellos. En primer lugar, se encontraron los problemas de comunicación y, en segundo lugar, la depresión y la ansiedad. “Estudiamos mucho las estereotipias, los comportamientos repetitivos pero lo que preocupa a las personas con autismo y sus familias es poderse comunicar y mantener cierta estabilidad emocional”, concluyó.

---

**“Lo que preocupa a las personas con autismo y sus familias es poderse comunicar y mantener cierta estabilidad emocional”**

---







## TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA: DESDE NEUROLOGÍA

El **Dr. Juan Pablo Cuello**, del Servicio de Neurología del Hospital Gregorio Marañón de Madrid, neurólogo consultor en el servicio de AMITEA desde 2012, centró su intervención en su experiencia clínica que suele abarcar sobre todo a pacientes mayores de 15 años ya diagnosticados, con las distintas comorbilidades que puedan presentar. Según el DSM-5, el diagnóstico tiene dos pilares fundamentales: los problemas para la comunicación social y el patrón de conducta repetitivo o restrictivo. En segundo término, el TEA puede o no tener afectación del lenguaje y afectación cognitiva asociados.

“A lo largo de los años, los diagnósticos fueron haciéndose más sensibles y eso implicó un aumento del diagnóstico y la prevalencia de la enfermedad, tanto por haber mejorado su diagnóstico como por la migración desde otros diagnósticos que se realizaban erróneamente”.<sup>7</sup>

En un porcentaje bajo, entre el 6% y el 15% de los casos, es posible encontrar una causa específica. “Si un paciente de tres años tiene un diagnóstico o sospecha de TEA, se le estudia a través de *microarrays*, una audiometría y nada más, a no ser que tenga un fenotipo dismórfico. En ese caso, se suele ajustar el estudio diagnóstico a la sospecha específica”.

Encontramos, asimismo, muchas patologías subyacentes que se asocian con el TEA, como el síndrome del cromosoma X frágil, el síndrome de Down, en síndrome de Moebius, etc.”

Los hechos indican que no todas las personas que reciben un diagnóstico de TEA presentan los mismos síntomas, pueden existir grandes diferencias. También que la presentación clínica puede ser similar, pero la etiología muy variada. En un tercio de los casos, presentan discapacidad intelectual asociada. En su opinión, la amplitud del espectro dificulta el estudio de las bases neuronales del autismo. “Esto hace que si analizamos la evidencia encontremos contradicciones entre unos grupos y otros. Por ejemplo, las neuronas espejo, que son aquellas áreas del cerebro que se activan cuando una persona ve a otra realizando un movimiento, se considera que son la base de los procesos de imitación y del aprendizaje por imitación. Hay evidencia que indica que en el autismo hay una disfunción del sistema de neuronas espejo.<sup>8</sup> No obstante, estos hallazgos no se han podido replicar en otras cohortes de pacientes con TEA”.<sup>9</sup>

---

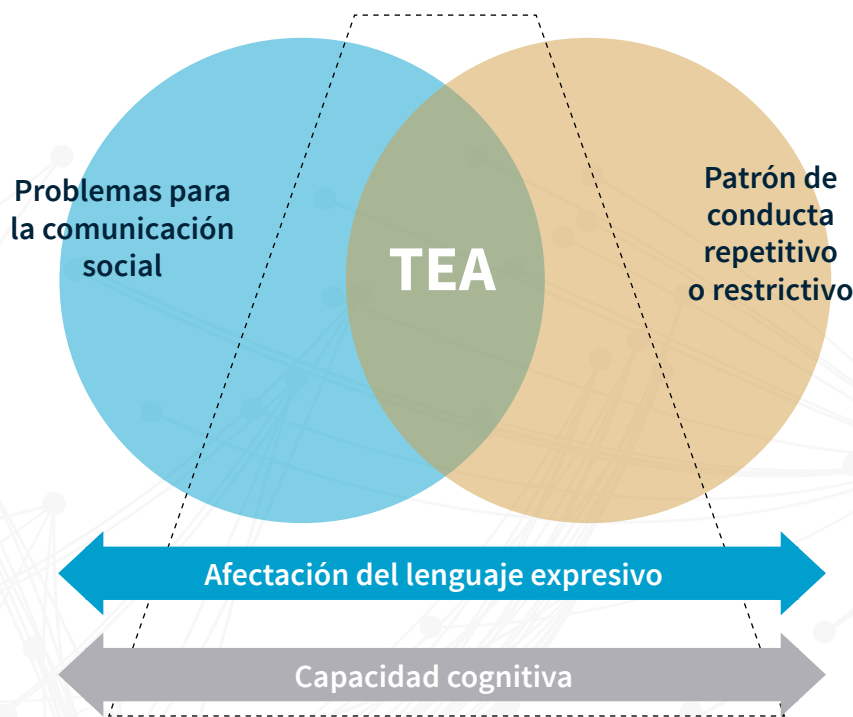
“Las neuronas espejo son aquellas áreas del cerebro que se activan cuando una persona ve a otra realizando un movimiento, se considera que son la base de los procesos de imitación y del aprendizaje por imitación. Hay evidencia que indica que en el autismo hay una disfunción del sistema de neuronas espejo”

---



Dr. Juan Pablo Cuello

*Esquema simplificado de la sintomatología nuclear del trastorno del espectro autista (TEA), con afectación en diferentes esferas o niveles del funcionamiento del individuo*



Respecto al efecto sobre la conectividad neuronal, el experto recordó que el **autismo** no es un trastorno neurológico localizado en una región cerebral, sino que **afecta a redes neuronales**. Citó estudios que apuntan a una alteración en las estructuras de sustancia blanca interhemisféricas y un exceso de conexiones locales, pero con resultados muy heterogéneos.<sup>10</sup>

Según los datos provenientes de la consulta especializada en autismo (AMITEA) del Hospital Gregorio Marañón, el experto hizo incapié en que el perfil de paciente autista que ve un neurólogo suele ser aquellos que asocian discapacidad intelectual. “En mi consulta -prosiguió el experto- las co-morbilidades neurológicas que se presentan con mayor frecuencia son las crisis epilépticas, los trastornos de la marcha, los trastornos del movimiento, los efectos adversos medicamentosos, las alteraciones del sueño y las cefaleas”. La epilepsia es muy frecuente, con una prevalencia reportada que puede variar entre un 8% y un 30% de los pacientes.<sup>11</sup> Entre los factores que podrían predisponer a la epilepsia, el especialista señaló la discapacidad intelectual, la afectación grave del lenguaje, ser de sexo femenino y la edad. Además, señaló las dificultades para su diagnóstico ya que “es muy difícil la realización de las pruebas complementarias habituales en este perfil de pacientes”.<sup>12</sup> Así, “muchos diagnósticos acaban siendo empíricos, a través de la información que nos trasladan los familiares del paciente”. El doctor compartió durante la sesión algunos vídeos que muestran casos reales de pacientes en su cotidianidad que son de ayuda a los clínicos a la hora de establecer diagnósticos.

Respecto a las alteraciones del sueño, que son muy frecuentes dentro del espectro, predominan el insomnio, las parasomnias, los despertares frecuentes, la ansiedad del sueño, etc. con una prevalencia de entre el 40% y el 80% de los casos.

Sobre los trastornos conductuales, es importante prestarles atención. “En ocasiones, podemos detectar otros problemas asociados y es complejo para el día a día de las familias”.

Entre otros casos reales, el doctor Cuello dedicó unos minutos a mostrar el ejemplo de un chico que, a través de su perfil de Instagram (@rhys\_guitar), dio muestra de cómo en solo

dos años adquirió un gran virtuosísimo con la guitarra. La madre de este chico, que ha ayudado a visibilizar la realidad de las familias con autismo, decía personalmente al doctor Cuello, cuando la contactó para pedirle autorización para exponer su caso, “sé que puede haber muchas asociaciones negativas con la palabra autismo, pero en nuestro hogar, aunque ha habido momentos difíciles, en su mayoría ha sido una forma nueva y emocionante de aprender y una perspectiva única del mundo”.

Para finalizar, el experto destacó que la Neurología de adultos tiene un rol secundario en el manejo del autismo. “Ahora bien, buena parte de las comorbilidades que presenta el autismo serán valoradas por un neurólogo. En mi opinión, en el futuro, la amplitud del espectro se irá acortando, facilitando la aparición de biomarcadores y eso favorecerá el estudio de las causas subyacentes del trastorno”, explicó el doctor Cuello para cerrar la intervención.

## “La aparición de biomarcadores y favorecerá el estudio de las causas subyacentes del trastorno”



**1.** Basado en Leyfer et al., 2006; Simonoff et al., 2008; Johnston et al. 2014; IACC Workshop: Under-Recognized Co-Occurring Conditions in ASD - September 2014; Selten et al., 2015 **2.** Basado en Leyfer et al., 2006; Simonoff et al., 2008; Selten et al., 2015 **3.** Cassidy S, Bradley P, Robinson J, Allison C, McHugh M, Baron-Cohen S. Suicidal ideation and suicide plans or attempts in adults with Asperger's syndrome attending a specialist diagnostic clinic: a clinical cohort study. *Lancet Psychiatry*. 2014 Jul;1(2):142-7. **4.** Parellada M, Boada L, Moreno C, Llorente C, Romo J, Muela C, Arango C. Specialty Care Programme for autism spectrum disorders in an urban population: A case-management model for health care delivery in an ASD population. *Eur Psychiatry*. 2013 Feb;28(2):102-9. **5.** Toma C. Genetic Variation across Phenotypic Severity of Autism. *Trends Genet*. 2020 Apr;36(4):228-231. **6.** Kumar B, Prakash A, Sewal RK, Medhi B, Modi M. Drug therapy in autism: a present and future perspective. *Pharmacol Rep*. 2012;64(6):1291-304. **7.** Weintraub K. The prevalence puzzle: Autism counts. *Nature*. 2011 Nov 2;479(7371):22-4. doi: 10.1038/479022a. **8.** Cornelio-Nieto JO. Autismo infantil y neuronas en espejo [Infantile autism and mirror neurons]. *Rev Neurol*. 2009 Feb 27;48 Suppl 2:S27-9. **9.** Dinstein I, Thomas C, Humphreys K, Minshew N, Behrmann M, Heeger DJ. Normal movement selectivity in autism. *Neuron*. 2010 May 13;66(3):461-9. **10.** Palau-Baduell M, Salvadó-Salvadó B, Clofent-Torrentó M, Valls-Santassusana A. Autismo y conectividad neural [Autism and neural connectivity]. *Rev Neurol*. 2012 Feb 29;54 Suppl 1:S31-9. **11.** Besag FM. Current controversies in the relationships between autism and epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2015 Jun;47:143-6. **12.** Tuchman R, Cuccaro M. Epilepsy and autism: neurodevelopmental perspective. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011 Aug;11(4):428-34.

# EVALUANDO Y PROMOVRIENDO LA SALUD CEREBRAL A LO LARGO DE LA VIDA



**Dr. Francisco J. Grandas Pérez**

*Jefe de Servicio de Neurología  
Hospital General Universitario Gregorio  
Marañón, Madrid*



**Dr. Álvaro Pascual-Leone**

*Scientific Director, Guttman Brain  
Health Institute  
Professor in Neurology, Harvard  
Medical School  
Senior Scientist, Hinda and Arthur  
Marcus Institute for Aging Research  
and Medical Director, Deanna and  
Sidney Wolk Center for Memory  
Health at Hebrew SeniorLife*

El moderador de esta sesión, el **Dr. Francisco Grandas**, Jefe de Servicio de Neurología y Profesor Titular de la Universidad Complutense y Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, se refería al ponente como “uno de los neurólogos más relevantes en la actualidad”.

El **Dr. Álvaro Pascual-Leone**, Director del Wolk Center for Memory Health Hebrew SeniorLife, Senior Scientist del Marcus Institute y Catedrático de Neurología Harvard Medical School (Estados Unidos) y Director Científico en Guttman Brain Health Institute de Barcelona, fundamentaba la importancia del tema en el hecho de que las discapacidades cerebrales son una gran amenaza para los seres humanos y la sociedad, en mayor medida que el cáncer y las enfermedades cardiovasculares combinadas.





---

## “Una de cada cuatro personas sufre discapacidad cerebral de naturaleza “no transitoria”, que impacta no solamente en estos enfermos sino también en sus familiares, amigos y sus comunidades”

---

Una de cada cuatro personas sufre discapacidad cerebral de naturaleza “no transitoria”; el 50% de los adultos mayores de 40 años está afectado por este tipo de condición, que impacta no solamente a los enfermos sino también a sus familiares, amigos y sus comunidades. Además, suponen un gasto de más del 15% del producto interior bruto mundial y se estima que en el año 2030, más del 50% del impacto económico de la discapacidad tendrá su origen en este tipo de dolencia.

El problema es creciente. Gracias a los avances de la Medicina y la salud pública por primera vez hay más mayores que niños en el mundo, lo cual permite aprovechar su sabiduría y su valor. No obstante, la edad es el mayor factor de riesgo de las enfermedades neurológicas y psiquiátricas. Los avances en la esperanza de vida se deben, de hecho, principalmente, al aumento de los años vividos con discapacidad. En EE.UU. y también en Europa, son la primera causa de pérdida de rendimiento y de aumento de años vividos en condición de discapacidad.

Dada esta situación, es necesario un cambio de abordaje, según ha constatado la Organización Mundial de la Salud. La iniciativa global de la ONU para el envejecimiento saludable busca precisamente añadir “vida”, entendida como vida con buena salud, a los años que se ganan en longevidad.

Ese es el enfoque del ponente: la promoción de la salud general y la prevención de la discapacidad cerebral, que se articularía en seis claves:

- Hacer de la salud cerebral el primer objetivo en materia de salud
- Ser conscientes de que la Medicina de la salud cerebral (no de la patología cerebral) es posible
- Tener un impacto real practicando la Medicina en la persona como un todo, usando la tecnología para monitorizar la vida cotidiana
- Promover la reserva cognitiva
- Centrar la atención en la causa y el tratamiento de la discapacidad y no en la enfermedad, guiando o modulando la plasticidad cerebral, con atención a las circuitopatías
- Promover la resiliencia cerebral, incluso en presencia de patología

### LA SALUD CEREBRAL COMO OBJETIVO

El cerebro no solamente nos relaciona con el entorno. La mitad de su actividad está dirigida al propio organismo. Ese aspecto de enterocepción supone que el órgano desempeña una labor esencial, que justifica que se convierta en el centro de la actividad sanitaria, en línea con el primero de los seis principios previamente enumerados. Si queremos promover salud global, promover salud cerebral es crítico.<sup>1</sup>

El resultado de ese papel crítico del cerebro es que, cuando se padece una enfermedad y se manifiestan los síntomas, el enfermo está afectado “como un todo”.

Además, el diagnóstico basado en síntomas hace que durante un periodo que puede prolongarse años, la enfermedad existe en estado presintomático, en el cual sería más interesante intervenir. Es el planteamiento del estudio *Barcelona Brain Health Initiative* que lleva a cabo el equipo del propio ponente, con un abordaje centrado en aprender de varias disciplinas de la Medicina para su aplicación en el campo de la Neurología y la Psiquiatría: una neurociencia clínica de la salud.

### BIOMARCADORES DE PERTURBACIÓN

Con el transcurso de los años, algunas personas mantienen la función mientras que otras la pierden. Matizaba en este punto que no se limita en su consideración a la función cognitiva, puesto que funciones como el empleo de vocabulario pueden ganar con los años. “Tradicionalmente se piensa que el envejecimiento empeora la capacidad cognitiva, pero hemos visto que esto es producto de la enfermedad”, aclaraba. Hay factores personales, ambientales y relacionados con los hábitos “a veces más potentes que los condicionantes genéticos” que explican que algunas personas preserven la función.

Su propuesta es la detección temprana y llevar a cabo una estratificación del riesgo para evitar el declive de la función. Cuanto antes, respecto al tratamiento convencional, mejor. Una de las herramientas útiles en este tipo de estrategia son los **biomarcadores de perturbación**, inspirados en el modelo de ‘juguete’ de la física, donde la perturbación se puede provocar mediante técnicas de estimulación no invasiva que registran las respuestas y las caracterizan. Eso permite ver el impacto de la perturbación sobre la respuesta cerebral. En este tipo de trabajo se han observado respuestas propias de jóvenes en sujetos añosos, y quienes manifiestan ese tipo de respuesta, en los años subsiguientes, la función cognitiva no entra en fase de declive. Así, es posible predecir la trayectoria cognitiva de los sujetos e identificar intervenciones tempranas a partir de un protocolo basado en revisiones anuales.

### EL PACIENTE COMO UN TODO

Sin ser ni de lejos una idea nueva, destacaba la importancia de la lección de Hipócrates: “Si tienes que elegir entre aprender sobre la enfermedad que tiene el enfermo o sobre el enfermo que tiene la enfermedad, elige esto último”. “En Psiquiatría, da la impresión de que esta idea está más clara”, declaraba, añadiendo que la frontera entre ambas disciplinas es “artificial”. Su planteamiento es reducir el riesgo de evolución de deterioro cognitivo leve a demencia centrándose en el paciente.<sup>2,3</sup>

En este contexto, importa el tipo de persona, global, incluyendo aspectos como la función motora y otros elementos independientes -al menos en principio- de la función cerebral.

“En salud nos dedicamos a un aspecto muy pequeño de la persona que a la postre afecta a su salud general y su salud cerebral. El uso de toxinas como el tabaco y los factores psicosociales pueden tener un peso enorme, pero no siempre los conectamos”. Es lo que se está analizando en el marco del proyecto *Barcelona Brain Health Initiative* (BBHI) promovido por el Institut Guttmann, un trabajo, aún en curso, sobre una población de 7.000 sujetos de los cuales 1.000 participan en un análisis de biomarcadores y, subgrupos de 500, en intervenciones para la promoción de la adherencia a las recomendaciones orientadas a la promoción de la salud cerebral. Han observado que la calidad del sueño, el plan vital y las relaciones sociales son algunos de los condicionantes de mayor relevancia.

“El efecto de estos distintos factores, en la mayoría de los casos, es directo, pero el plan vital tiene un efecto directo y mediador de todos los demás, lo cual ha sido un hallazgo particularmente interesante”, puntualizaba. Sin ser un plan fijo, sí debe ser algo que trascienda al individuo, independientemente de que se vaya adaptando en diferentes momentos.



## PROMOVER LA RESERVA COGNITIVA

Otro aspecto que diferencia a los sujetos con mejor evolución es la reserva cognitiva, lo cual hace que medirla sea relevante. Hacerlo entraña la posibilidad de diseñar estrategias para modificarla en beneficio de la salud cerebral. Es una aproximación a la salud que busca Linus Health, de la que el ponente es cofundador.

Como explicaba Constantin Von Monakow (1853-1930), es necesario considerar las diferencias entre localización de la lesión, localización funcional y el síntoma (discapacidad), “es una diferenciación que muchas veces ignoramos”. Esta consideración fue ilustrada con un caso clínico.

La respuesta de la red a una lesión depende, entre otros factores, de la plasticidad, a la cual se refería como “arma de dos filos”. También a partir de un caso clínico, el Dr. Pascual-Leone explicaba que la compensación en lesiones que causan afasia no fluente puede ser parte de la explicación de la patología: “una maladaptación, más que una adaptación”. De ahí la necesidad de localizar la lesión pero, también, de modular la plasticidad misma para que el resultado sea óptimo para el paciente. Esto es posible con técnicas de estimulación no invasiva. La alteración de los mecanismos de plasticidad es un mecanismo compartido por diversos trastornos del espectro autista, la enfermedad de Alzheimer y la diabetes tipo 2.<sup>4</sup>

## ATENCIÓN EN LA CAUSA Y EL TRATAMIENTO DE LA DISCAPACIDAD

En el sistema nervioso, hay redes dinámicas que además tienen patrones de oscilaciones intrínsecas. A nivel de esas redes, se manifiestan los síntomas de las enfermedades y la discapacidad, que son la causa proximal de los síntomas de discapacidad. Las circuitopatías pueden asociarse a síntomas específicos. Esa perspectiva ofrece la oportunidad de desarrollar abordajes terapéuticos nuevos. En salud, hay un patrón espacio-temporal específico que, en situación de enfermedad, bien por la patología o por estresores, altera la estructura y la función. Si podemos hacer que ese patrón se normalice, no solamente podemos tener impacto sobre síntomas y enfermedad, sino quizá un efecto reparador sobre el proceso patológico.

“Aunque parezca ciencia-ficción”, ya es posible intervenir de forma no invasiva con estimulación aplicada en el propio domicilio de la persona, “en su vida cotidiana”. Un ejemplo es el Starstim-Home system de la compañía Neuroelectrics, con sede en Barcelona. Son técnicas que se han empleado en personas con demencia y alteraciones del estado de ánimo como la depresión.<sup>5</sup>

El abordaje permite la selección de dianas específicas en diferentes tipos de patologías y para distintos síntomas y discapacidades.

## PROMOVER LA RESILIENCIA CEREBRAL

Si hay una firma característica para cada función, quizá también la haya para la resiliencia cerebral. Es una posibilidad terapéutica que, sin ser una cura, sí potencialmente sea una intervención para evitar la discapacidad asociada a enfermedades cerebrales.<sup>6</sup>

Finalmente, aportaba hallazgos sobre el impacto del confinamiento en la salud cerebral. En ellos, se muestran diferencias en términos de resiliencia entre sujetos. Globalmente el impacto es negativo, pero su equipo tiene interés en la caracterización de los sujetos resilientes a partir de la firma espacio-temporal en respuesta a una perturbación partiendo de datos previos de los sujetos. Es, de nuevo, el modelo de ‘juguete’ simplificado que muestra la respuesta del órgano a un factor estresor.

El modelo es potencialmente útil ante otros estresores, al margen de la pandemia. Es el eje de un estudio financiado por los estadounidenses NIH (Institutos Nacionales de Salud, por sus siglas en inglés), de S. Inouye, M. Shafi y el propio ponente.

La revisión anual del estado del cerebro debe, bajo esta perspectiva, ser obligatoria y abordar el sujeto en su totalidad, conlucía, de lo contrario, el peso de la enfermedad cerebral será tal en el futuro que nuestra sociedad no podrá sobrellevarlo, advertía para concluir.

---

## La revisión anual del estado del cerebro debe ser obligatoria y abordar el sujeto en su totalidad

---



1. Álvaro Pascual-Leone, Álvaro Fernández Ibáñez y David Bartrés-Faz. El cerebro que cura. 2019. Plataforma Editorial. Colección Actual. 2. Ward et al. Annals of Neurology 2021. 3. Pascual-Leone et al. Annals of Neurology 2021. 4. Oberman et al. Eur J Neurosci 2021. 5. Siddqi et al. Am J Psychiatry 2020. 6. Pascual-Leone et al. Ann Neurol 2021.



# CONFERENCIA MAGISTRAL EPIGENÉTICA

AUTORES

ÍNDICE



**Dr. Luis F. Agüera Ortiz**

*Jefe de Sección.  
Servicio de Psiquiatría  
Hospital Universitario  
12 de Octubre, Madrid*



**Dr. Manel Esteller Badosa**

*Director del Instituto de  
Investigación contra la Leucemia  
Josep Carreras, Barcelona*

Como moderador, el **Dr. Luis F. Agüera Ortiz**, Jefe de Sección del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, daba la bienvenida al **Dr. Manel Esteller Badosa**, Director del Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras de Barcelona y ponente de la conferencia magistral, no sin antes referirse a la epigenética como “esa disciplina de la cual todos querríamos saber más” y hacer un repaso a la trayectoria del conferenciante con hitos como su trabajo en la Universidad Johns Hopkins, su transición de la Oncología a la Genética y su valor como “investigador en España que trabaja en España”.

Su conferencia -adelantaba- versaría sobre el trabajo en el laboratorio con células del sistema nervioso y su aplicación en determinadas enfermedades.

**“Cuando hablamos de diferencias epigenéticas entre humanos, duplicar un humano en laboratorio parece complicado pero lo cierto es que la naturaleza sí lo hace, “produce clones humanos”: los gemelos monocigóticos”**

La Epigenética tiene que ver con la identidad, trastocada en muchas alteraciones psiquiátricas. La identidad de las células y las personas tiene que ver con el genoma, pero no en el organismo, en el cual todas las células tienen el mismo ADN. Lo que las diferencia es su programación “software”, con un mismo “hardware”.

El epigenoma es lo que hace una neurona de una célula madre. En último término, son “marcas químicas”. Las marcas epigenéticas son dos: la primera se basa en que el ADN está compuesto de A, C, G y T en 6.000 millones de nucleótidos.

El ADN, en cada célula, mide dos metros. El modo en el cual se agrupa (no está alineado) es diferente en el cortex prefrontal que en otras partes del organismo. Se organiza alrededor de las histonas. Todo esto está alterado en las enfermedades humanas. Las histonas regulan, por poner un ejemplo, las diferencias entre la memoria a largo y a corto plazo.<sup>1</sup>

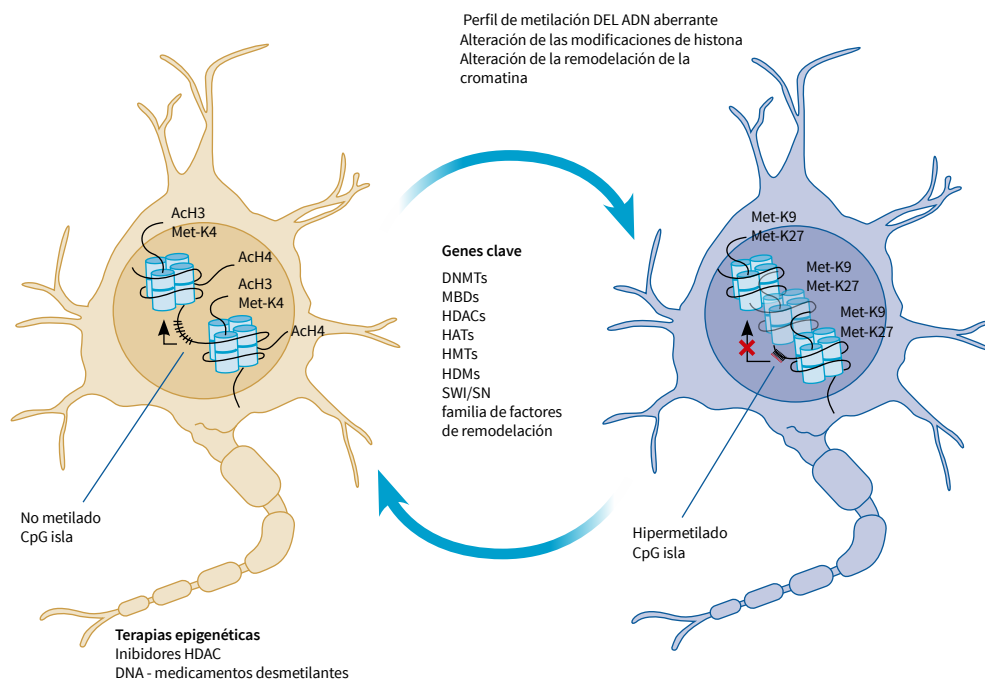
En el laboratorio se pueden crear, a partir de una célula madre, diferentes tipos de células humanas. En el proceso se modifica el ADN pero también las histonas.<sup>2-4</sup>

Esto quiere decir que, aunque hablemos de patología humana, necesitamos a veces modelos cercanos a nosotros. Con el chimpancé compartimos el 99,9% del genoma, aunque solo un 10% del epigenoma (en genes del habla, por ejemplo). Esa diferencia tiene que ver con la metilación diferente de genes que compartimos, regulados de forma distinta.<sup>5</sup>

Cuando hablamos de diferencias epigenéticas entre humanos, duplicar un humano en laboratorio parece complicado, pero lo cierto es que la naturaleza sí lo hace, “produce clones humanos”: los gemelos monocigóticos. Con el mismo ADN, los gemelos pueden ser diferentes entre sí, algo que no está en su ADN. Lo que se observó hace años es que los gemelos homocigóticos presentan diferencias en la metilación del ADN y en las histonas que provocan fenotipos distintos y distinta penetrancia de enfermedades.<sup>6</sup>

Cuando pasamos de una neurona sana a una neurona alterada hay un cambio en las marcas epigenéticas y en las proteínas que las regulan. Un caso claro son las enfermedades minori-

### Mecanismo epigenético en enfermedades neurológicas



tarias. Suelen ser inmunodeficiencias o patologías neurológicas. Hay mutaciones en modificadores de histonas, en genes que metila el ADN.

Un claro ejemplo es el **síndrome de Corneli ange**, donde encontramos una mutación que hace que esos dos metros de ADN no estén correctamente agrupados, con contacto entre genes “que nunca deberían verse”, lo cual provoca la alteración de centenares de genes.<sup>7,8</sup>

Quizá la patología neurológica más frecuente y conocida desde el punto de vista de la epigenética es el **síndrome de Rett**. Es la segunda causa de discapacidad intelectual en mujeres, después del síndrome de Down. Tienen una mutación del gen *MECP2*, que es una proteína imán que se une al ADN metilado y reprime genes. Estas niñas (los niños no son viables) no suprimen genes. Los genes se expresan prácticamente a su libre albedrío.<sup>9-13</sup>

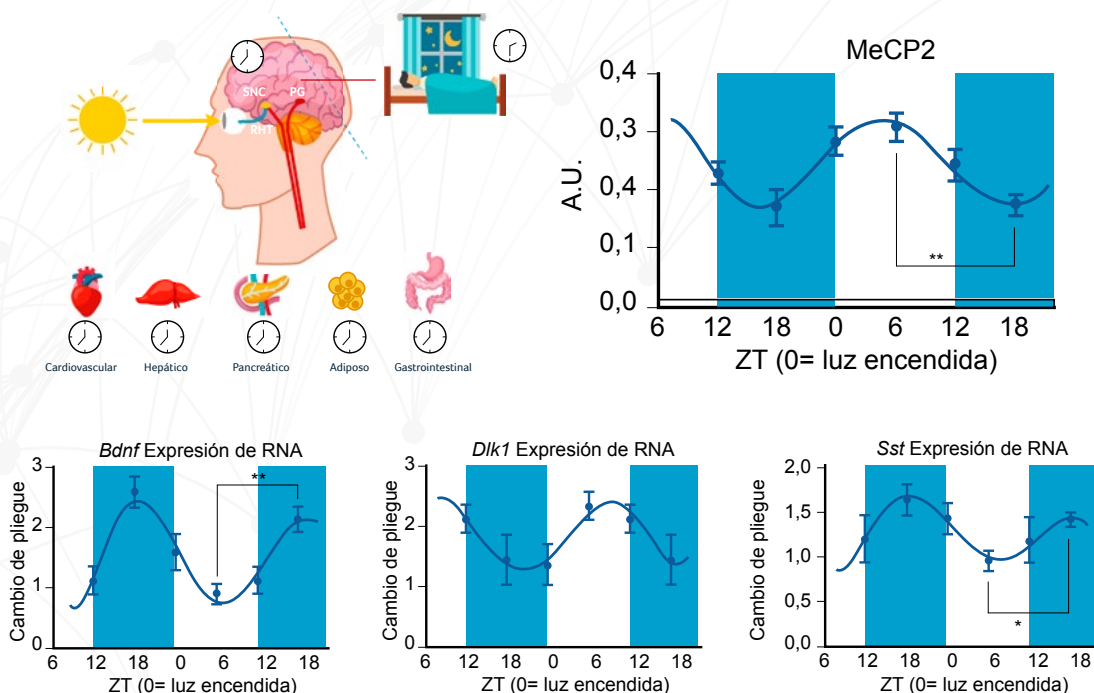
La proteína puede manifestar mutaciones en diferentes dominios, lo cual provoca la distinta expresión fenotípica de la enfermedad. Por eso, el espectro de la enfermedad oscila desde niñas que no hablan, no interaccionan, a niñas que aparentemente se relacionan con normalidad.<sup>14</sup>

Esto se debe a que se trata de una proteína compleja que cumple muchas funciones y hemos visto que hay formas de devolverle actividad. Las neuronas de estas niñas no están muertas, no es una enfermedad que curse con neurodegeneración. Están “simplemente” inmaduras. Podemos intentar promover su maduración con fármacos en un “despertar de las neuronas” (en referencia a la película basada en el trabajo del neurólogo y divulgador Oliver Sacks.<sup>15-17</sup>

El conferenciante se declaró encantado con las disertaciones previas sobre el sueño, en el cual la proteína *MCP2* tiene un ritmo de expresión circadiano, lo cual explicaría las alteraciones del descanso nocturno en esas pacientes.<sup>18</sup>

Señalaba como curioso el hecho de que a veces en una niña con aparente **síndrome de Rett** no es posible localizar esa mutación. Esto es posible porque es necesario examinar los exomas: más genes y en más secuencias. A veces no tienen la mutación en el gen codificante sino en la región reguladora, en los promotores de ese gen.

### Cambios en la cromatina cerebral y *MeCP2* dependientes del ciclo circadiano



Martínez de Paz et al, *PLoS One* (2015)<sup>18</sup>



Dr. Manel Esteller Badosa

---

“Si morimos con un genoma relativamente similar al que teníamos al nacer, el epigenoma sí que se transforma de forma sustancial. Se van perdiendo las marcas y una neurona puede expresar genes de otras células”

---

No obstante, también es cierto que, en ocasiones, se ha visto que las “niñas Rett” atípicas, sin mutación, en el fondo no lo son. Se trata de pacientes con otras enfermedades neurológicas: **síndrome de Dravet**, **síndrome de Pitt-Hopkins** y otros.

“Esto es importante porque algunos de ellos pueden ser tratados, al ser déficit metabólicos, con mejora significativa de la sintomatología”.<sup>19</sup>

En un cribado, se ha localizado un gen nuevo que causa síndrome de Rett y discapacidad intelectual. Es un gen que modifica las histonas. Podría hablarse de un síndrome nuevo, aún sin nombre, debido a mutaciones en este gen (JMJD1C o jumonji).<sup>20</sup>

Por otra parte, el ponente apuntaba que existen muchos ejemplos que muestran que la evolución existe, y uno “muy claro” es que en los genes alterados en el síndrome de Rett, mutados en el gusano para experimentación por excelencia (*C. elegans*) se pueden ver alteraciones de la locomoción, como los de las pacientes Rett.

En otro modelo animal (ratón), la mutación Rett hace que los ejemplares mantengan unidas sus extremidades en un gesto que es característico en las niñas afectadas.

También se ha observado en el modelo animal una similitud con la enfermedad de Parkinson en cuanto a déficit de dopamina y se ha planteado usar L-dopa, con mejoras en la sintomatología (en el modelo animal), así como con inhibidores GSK3b.<sup>21,22</sup>

En el síndrome de duplicación de MECP2, propio de niños (las niñas no son viables) hay un exceso de represores. Cursa con discapacidad intelectual. Para estudiar el gen, se han empleado modelos animales (pollos) en los que se pueden incorporar copias extra del gen, asociadas con defectos del tubo neural.<sup>23</sup>

Abordaba, en esta parte de su conferencia, algunos conceptos relacionados con el envejecimiento y la capacidad intelectual en este periodo de la vida. En el epigenoma de un recién nacido, uno de 50 años y otro de 90, se observan cambios. “Si morimos con un genoma relativamente similar al que teníamos al nacer, el epigenoma sí que se transforma de forma sustancial”. Se van perdiendo las marcas, una neurona puede expresar genes de otras células. “Empieza a fallar la programación”, aclaraba.<sup>24</sup>





Un ejemplo máximo de ese fallo de programación es el de las enfermedades relacionadas con envejecimiento prematuro: la progeria. Los niños con progeria pueden tener enfermedad de Alzheimer y tienen el epigenoma propio de una persona de 80 años. Biológicamente, esa es su edad.

Hay una fuerte inversión en la farmacia antienvjecimiento usando fármacos epigenéticos, un área hoy en día de alto poder económico.<sup>25</sup>

En el laboratorio, hemos estudiado distintos epigenomas para determinar su patrón epigenético, como el de la células de Schwann.<sup>26</sup>

En colaboración con equipos estadounidenses, el grupo del ponente examinó el cerebro de humanos y un modelo animal (ratones) con atención al epigenoma desde el nacimiento hasta la muerte. Observaron que entre los 0 y los 16 años, el epigenoma experimenta una enorme transformación, “la programación es exponencial, porque estamos en la fase de aprendizaje”. La información, química en buena parte, ha de incorporarse a las células en ese periodo. Le sigue una fase de meseta y a los 64, 65 comienza un declive que puede tener forma de meseta o un gran descenso acusado (neurodegeneración). El pico de la adolescencia está asociado a la enfermedad “¿neurológica o psiquiátrica?” por excelencia, que es la esquizofrenia. Es una enfermedad que se presenta cuando estás en el punto de realizar la última “programación”, y algo va mal.<sup>27</sup>

El pico de la adolescencia está asociado a la enfermedad “¿neurológica o psiquiátrica?” por excelencia, ¿qué es la esquizofrenia? Es una enfermedad que se presenta cuando se está en el punto de realizar la última “programación”

Si vamos al otro lado del espectro, a partir de los 65 años, aparece la neurodegeneración. Hay observaciones similares en en ratón y humano en este periodo que tienen que ver con genes reguladores de la proteína beta-amiloide.<sup>28</sup>

En el hipocampo, se observan alteraciones propias del mal de Alzheimer a causa de la metilación del ADN y guarda, en este caso, una relación estrecha con la fosforilación de TAU, otra proteína que se ha vinculado con las enfermedades neurológicas.<sup>29</sup>

Las alteraciones en neuropatías son significativas, como los son sus especificidades, dado que existen muchos subtipos de neurona, cada una con su epigenoma distinto. De hecho, es la única célula postmitótica del cuerpo humano. Su regulación debe ser epigenética (porque no se duplican) y pueden presentar cambios de metilación específicos (sanos) que definen cada región.<sup>30</sup>

Un elemento común a todos los tipos de cáncer es que tienen angiogénesis, crecen. También las demencias comparten patrones epigenómicos.<sup>31,32</sup>

De este planteamiento parten los intentos terapéuticos orientados a dianas como ANK1 y RHBDF2 (compartido con tumores del glioma, lo cual tiene mucho sentido, apuntaba). “Puede que algún día un fármaco oncológico anti EGFR tenga utilidad en patologías del cerebro”.<sup>33</sup>

Por otra parte, recordaba que las diferencias entre individuos se explican en parte por polimorfismos, pequeñas variaciones en el ADN. Algunas son puramente poblacionales (estatura, color del cabello o la piel), mientras que otras se relacionan con rasgos de propensión a enfermedades (diabetes, tolerancia a infecciones). “No es solamente nuestra genética sino la regulación de esa genética”.<sup>34</sup>

Un ejemplo es la predisposición a la neurodegeneración, sobre todo a enfermedad de Alzheimer, con variantes en la apolipoproteína E (APOE), un fenómeno conocido. También hemos encontrado que los grandes estudios epidemiológicos genéticos con 10.000 sujetos enfermos y 10.000 sin ellos, se realizan también en epigenética y pueden identificar particularidades que confieren mayor riesgo de desarrollar enfermedad.<sup>35,36</sup>

Existe un factor (PM20D1) que, con cierta variación epigenética, aumenta el riesgo de Alzheimer. Tiene que ver con el metabolismo en general y con la obesidad. Hay una conexión. La metilación heredada hace que esos dos metros de ADN estén organizados de una forma alterada.<sup>37</sup>

Existe un factor (PM20D1) que, con cierta variación epigenética, aumenta el riesgo de Alzheimer. Tiene que ver con el metabolismo en general y con la obesidad.

A fecha de hoy es posible ver todo el genoma de una sola célula. Eso da una idea de clave de la heterogeneidad y va a ser un foco de interés crucial, no tan revolucionario como la PCR, “pero casi”.

En cuanto a tratamientos curativos de algunas de estas enfermedades, solo llegarán si podemos reemplazar el gen alterado, una suerte de ‘corta-pegar’ específico, añadía.<sup>38,39</sup>

“Lo que ya hemos hecho es devolver el gen MeCP2 a las neuronas a las que faltaba, quitando el gen mutado y expresando el correcto y las hemos diferenciado para que sean gabaérgicas (vuelven a expresar MeCP2). Son neuronas que se intentarán trasplantar en el futuro”.

Esta última afirmación animaba preguntas sobre posibles intervenciones, que el ponente distinguía entre intervenciones sintomatológicas y curativas. Admitiendo el valor de las primeras, sobre las segundas indicaba que en ocasiones se ha logrado, en el campo de la Oftalmología, pero “entrar en el cerebro es mucho más complejo”. El caso es que el primer paso ya se ha dado. Incluso mencionó algún fármaco de efecto epigenético, que empezó a usarse sin que se conociera este efecto (valproato). En el campo en el que más se ha avanzado es en cáncer, añadía.

A preguntas sobre la utilidad de los virus en este tipo de intervención, recordaba que en Oncología ya son una realidad.

Asimismo, ofrecía reflexiones sobre el impacto de la actividad física e intelectual en el epigenoma, “bajo la consigna de la moderación” como estrategia óptima.

## “Existe un factor (PM20D1) que, con cierta variación epigenética, aumenta el riesgo de Alzheimer. Tiene que ver con el metabolismo en general y con la obesidad”



1. Llinàs-Arias and Esteller, *Open Biology* 2017 by The Royal Society **2**. Berdasco and Esteller, *Developmental Cell* 2010 **3**. Berdasco et al., *American Journal of Pathology* 2012 **4**. Agustín F. Fernández et al. *Genome Res.* 2015;25:27-40 **5**. Hernando-Herraez et al., *PLoS Genetics*, 2013 **6**. Fraga MF, et al. *PNAS* 2005, 102 (30) 10604-10609 **7**. Urdinguio, Sanchez-Mut and Esteller, *Lancet Neurology*, 2009 **8**. García P, et al., *Nature Communications* 2021 **9**. Fraga et al. *NAR* 2003 **10**. Ballestar et al. *EMBO J* 2003 **11**. Lopez-Serra et al. *Cancer Res* 2006 **12**. Lopez-Serra et al., *Oncogene* 2008 **13**. Lopez-Serra et al., *British Journal of Cancer* 2008 **14**. Ausio, Martínez de Paz and Esteller, *Trends in Molecular Medicine*, 2014 **15**. Clavería-Gimeno et al., *Scientific Reports* 2017 **16**. Ortega-Alarcon et al., *Biomolecules* 2020 **17**. Ortega-Alarcon et al., *Int J Biol Macromol* 2021 **18**. Martínez de Paz et al, *PLoS One* (2015) **19**. Lucariello et al., *Human Genetics* 135, 1343-1354, 2016 **20**. Saez et al., *Genetics in Medicine*, 2015 **22**. Jorge-Torres et al., *Cell Reports* 2018 **23**. Petazzi et al., *Neurobiology of Disease*, 2014 **24**. Heyn et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012 **25**. Heyn et al., *Epigenetics* 2013 **26**. Ashwin Woodhoo's group, *Neuron* 2014 **27**. Lister et al., *Science* 2013 **28**. Sanchez-Mut et al., *Brain* 2013 **29**. Sanchez-Mut et al., *Hippocampus* 2013 **30**. Delgado-Morales and Esteller, *Molecular Psychiatry* 2017 **31**. Delgado-Morales and Esteller, *Molecular Psychiatry* 2017 **32**. Sanchez-Mut et al., *Translational Psychiatry* 2016 **33**. Sanchez-Mut et al., *Translational Psychiatry* 2016 **34**. Heyn et al., *Genome Research* 2013 **35**. Heyn et al., *Genome Biology* 2016 **36**. Heyn et al., *Oncogene* 2017 **37**. Sanchez-Mut et al., *Nature Medicine* 2018 **38**. Riemens et al., *Prog Neurobiol.* 2018 **39**. Riemens et al., *Adv Exp Med Biol.* 2017

# CASOS CLÍNICOS. COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DE ENFERMEDADES SISTÉMICAS



Dr. Manuel Arias Gómez

El **Dr. Manuel Arias Gómez**, Jefe de Sección de Neurología en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, se declaraba “neurólogo general” por vocación, aunque matizaba que es algo a lo que aspira más que un logro que considere haber completado.

El ponente desarrolló su explicación en base a una serie de casos que comparten un elemento sistémico: se trata de dolencias que pueden, directamente o por sus complicaciones, afectar a múltiples órganos o sistemas corporales. Su naturaleza puede ser genética ambiental o mixta. También son todos casos en los cuales él ha intervenido personalmente.

## PRIMER CASO

Mujer de 71 años con antecedentes de enfermedad de Graves (hace 40 años), operada de carcinoma de endometrio (hace 5 años). Su padre padeció polimialgia reumática. Había recibido la **vacuna anti-Covid-19** (AD26.COV2-Janssen), primera dosis. A las 48 horas, refiere cefalea, dolor intenso en cintura escapular y pelviana, rigidez de hombros y caderas y embotamiento mental. A las 72 horas experimenta episodios transitorios de disfasia y torpeza de brazo derecho. Ingreso hospitalario a la semana con 2 crisis comiciales. En la analítica se observan VSG de 95 mm a la 1ª hora, dímero D y proteína C reactiva elevados. Los estudios serológicos y PCR para diversos virus y fueron negativos. Había bandas oligoclonales en espejo. El panel inmunológico (incluidos FR, ANA, ANCA) e investigación de trombofilia negativos. ECG y ecocardiograma: normales y angio-RM: cerebral normal. Se sospechó de arteritis de células gigantes (ACG) y polimialgia reumática (PMR) -confirmada por biopsia-. Se ha mantenido asintomática con corticoides.

Conociendo las complicaciones neurológicas de Covid y lo que trae el síndrome post-Covid, no se había descrito hasta la fecha ningún caso de ACG y PMR simultáneas desencadenadas por la vacuna, aunque sí han sido reportados 5 casos de ACG y otros tres de PMR.<sup>1</sup>









La asociación de disautonomía gastrointestinal, miastenia gravis y timoma es una entidad muy rara y la presentación de la sintomatología puede ser indolente y secuencial, lo que genera dificultades diagnósticas. En este caso concreto, implicó a tres especialidades. El tratamiento con anticolinesterásicos puede mejorar los síntomas disautonómicos. El tratamiento de la neoplasia subyacente, si la hubiese, puede resultar curativo.<sup>6</sup>

### TERCER CASO

Se trata de un varón de 56 años, marinero de profesión, sin antecedentes relevantes, que acude a Urgencias en julio de 2002 al presentar dos **crisis tónico-clónicas generalizadas** con TAC normal e ingresa en agosto por *status* de crisis parciales complejas. El paciente tiene células, proteínas y glucosa normales en LCR.

Reingresa por *status* epiléptico y LCR leve pleocitosis linfoide con normogluorraquia. Reportaron el caso (décimo en el momento) de encefalitis luética. “Está bien tener el protocolo en mente, pero las presentaciones no encajan siempre en ellos”, advertía.<sup>7</sup>

### CUARTO CASO

Títulado ‘**Neurología y virus de la hepatitis C**’, trata de una enfermedad muy prevalente (500.000-800.000 personas en España y 71.000.000 en el mundo). Además de hepatotropo, el virus puede ser linfotropo (linfoma) y neurotropo (polineuropatías e incluso miopatía), con ciertas similitudes respecto a SARS-CoV-2.<sup>8,9</sup>

El ponente presentaría a continuación dos ejemplos más.

- El primero, una mujer de 49 años exadicta a drogas VP, con hepatitis C, vértigo, hipoacusia bilateral, depresión, fatiga, cefalea, episodios de diplopía y crioglobulinas.
- El segundo, una mujer de 41 años ex adicta a DVP con hepatitis C, tromboembolismo pulmonar, arteriopatía, psicosis y crioglobulinas positivas y pleocitosis linfoide y signos de encefalopatía. Responde bien a corticoides. Se trató la hepatitis con antivirales y, posteriormente, tiene otro episodio: el linfocito siguió “contaminado” por el virus, con consecuencias en el sistema nervioso, incluida vasculitis.

La hepatitis C es una enfermedad del sistema nervioso, por tanto.<sup>10</sup>

### QUINTO CASO

El caso número 5 es un varón de 36 años con historia de migraña y hepatitis C, crisis de cefalea intensa (tipo trueno) que lo llevan varias veces a hospital comarcal. TC y LCR normales. Tiene una crisis parcial y TCG-SG a la semana del inicio y es trasladado a Santiago. A los 15 días, se muestra confuso, con paresia intensa de la pierna derecha. El equipo médico descubrió más tarde que antes del inicio del cuadro había consumido cocaína. PRES: Encefalopatía posterior reversible complicada con infarto. **Síndrome de Call-Feming**.

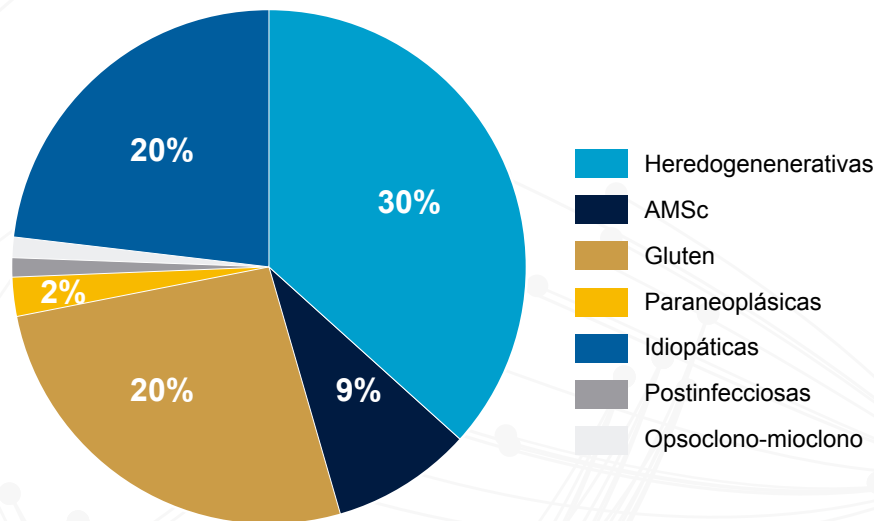
Se han publicado trabajos con causas múltiples para casos como éste, una de las causas es la cocaína, pero la lista no es extensa.<sup>11-13</sup>

### SEXTO CASO

El sexto caso es una ataxia SCA35. Una mujer de 32 años con cerebelitis postinfecciosa a los 19 años con recuperación total. Consulta por ataxia progresiva de un año de evolución. Atrofia cerebelosa en RM ENMG y PESS normales. Se realiza un estudio inmunológico. Tenía elevada la alfa-fetoproteína.

Tiene variante missense en heterocigosis en un “viejo conocido”, el gen TGM6: NM\_198994.2:c.110C>T (p.Ser37Leu), que causa la SCA35, “al lado de la nuestra”. Hasta la fecha, se han descrito 14 mutaciones.<sup>14,15</sup>

## Ataxias en el adulto



Adaptado de Hadjivassiliou M et al. Causes of progressive cerebellar ataxia: prospective evaluation of 1500 patients. JNNP 2017;88:301-309.

El Dr. Arias ilustra con un gráfico una recomendación diagnóstica que considera de gran utilidad. “En las ILOCA (ataxia cerebelosa idiopática de presentación tardía, por sus siglas en inglés) buscar las PACA (ataxia cerebelosa primaria atoinmune)“, a partir de un “exhaustivo” trabajo que identificó la exposición a gluten como causa del 20% de las ILOCA. “Hay que buscar bandas oligoclonales y asumir que puede ser autoinmune”.

El matiz añadido es que puede no tener sintomatología intestinal, pero merece la pena buscar la ataxia por gluten porque tiene tratamiento.<sup>16</sup>

### SÉPTIMO CASO

Se trataba de una polineuropatía desmielinizante y MGUS en una paciente que se queja de disminución de sensibilidad “en calcetín”, además de dificultad para caminar; en las manos tiene también “dormidas” la punta de los dedos. En la exploración se aprecia: debilidad distal en miembros inferiores con imposibilidad para caminar de talones y dificultad para hacerlo de puntillas; hipoestesia superficial en calcetín; hipopalestesia en miembros inferiores. Mínima hipoestesia “en dedos de guante” en manos. Reflejos tendinosos conservados. Está operada de menisco y de histerectomía. Presenta pico monoclonal IgM de significado incierto (tiene realizada biopsia de médula ósea), pero con relevancia clínica, lo cual considera clave. El tratamiento con rituximab mejora o estabiliza el cuadro y desaparece el pico monoclonal.<sup>17</sup>

### OCTAVO CASO

Una mujer de 59 años, vegetariana, con un índice de masa corporal de 16, remitida por Oftalmología (atrofia óptica y escotoma centrocecal) con ligero deterioro cognitivo (MOCA 26/30) y ataxia de línea media con tándem imposible; Romberg +, piramidalismo e incontinencia urinaria. Queda ingresada.

El nivel de B12 era < 150 pg/ml. Las causas de **déficit de vitamina B12** son numerosas: genéticas, fármacos (antiepilépticos, omeprazol, metformina...), inmunológicas, cirugía gástrica e intestinal, enteritis regional, tuberculosis intestinal, estados carenciales, vegetarianos y veganos, tercera edad... Los vegetarianos y veganos lo son para disminuir el riesgo de enfer-

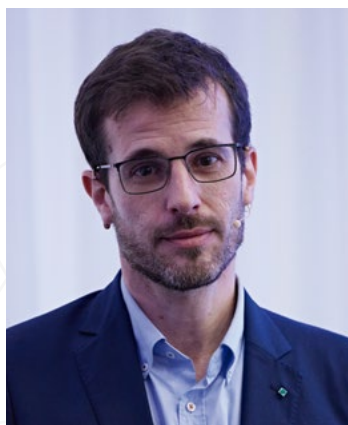
medad arteriosclerótica, pero deberían conocer que el déficit el déficit de B12 condiciona un aumento de la homocistinemia, que es causa de enfermedad vascular. Mejora con la administración de B12.<sup>18</sup>

“Los vegetarianos y veganos lo son para disminuir el riesgo de enfermedad arteriosclerótica, pero deberían conocer que el déficit el déficit de B12 condiciona un aumento de la homocistinemia, que es causa de enfermedad vascular”



**1.** Mejren A, Sorensen CM, Gormsen LC, et al. Large-vessel giant cell arteritis after COVID-19 vaccine. *Scand J Rheumatol.* 2021; 28:1-2. **2.** Kaulen LD, Doubrovinskaia S, Mooshage Ch, Jordan B, Purrrucker J, Haubner C, et al. Neurological autoimmune disease following vaccinations against SARS-CoV-2. *Eur J Neurol.* 2021; 00:1-9. **3.** Anderson NE, et al. *Neurology* 1996; 47: 985-987. **4.** Vernino S, et al. *Neurology* 1998; 50: 1806-1813. **5.** Pande R and Leis AA. *Muscle Nerve* 1999; 22: 1600-1602. **6.** Song et al. *BMC Neurol* (2021) 21:408. Parkinsonism and dysautonomia with anti-CV2/CRMP5 associated paraneoplastic neurological syndromes mimicking multiple system atrophy: a case report. **7.** Sesar A, Arias M, et al. *J Neurol* (2008) 255: 438-440. **8.** *Brain Sci.* 2021 Dec; 11(12): 1569. **9.** *Gastroenterology.* 2012 Mar;142(3):428-31 **10.** *J. Gastroent.* 2012 11. Ismail et al. A broad spectrum of PRES. **12.** *BMC Neurol* (2021) 21:386 **13.** Singhal, A. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome. 2019 UpToDate. **14.** Arias M. *Neurologia* 2016. Claves para diagnosticar las AR **15.** Lin CH et al. *Cerebellum.* 2019; 18(2): 291-294 **16.** Hadjivassiliou M et al. Causes of progressive cerebellar ataxia: prospective evaluation of 1500 patients. *JNNP* 2017;88:301-309. **17.** Fernand JP, et al. *Blood* 2018; 132: 1478-1485. **18.** R. Pawlk. Is vitamin B12 deficiency a risk factor for cardiovascular disease in vegetarians? *Am J Prev Med* 2015 Jun;48(6):e11-26

# ACTUALIZACIONES TERAPÉUTICAS



**Dr. Andreu Massot-Tarrús**

*Hospital Universitario Mútua  
Terrassa*



**Dr. Xavier Montalbán Gairín**

*Jefe de Servicio de Neurología y  
Director del Centro de Esclerosis  
Múltiple de Cataluña (Cemcat),  
Hospital Universitario Vall d'Hebron*



**Dr. Jesús Esteban Pérez**

*Servicio de Neurología, Unidad de  
Enfermedades Neuromusculares,  
Hospital Universitario  
12 de Octubre, Madrid*

El **Dr. Andreu Massot-Tarrús**, del Hospital Universitario Mútua Terrassa, que abordó los avances para tratar la epilepsia farmacorresistente y que aboga por los tratamientos específicos para encefalopatías del desarrollo y epilépticas monogénicas, destaca nuevos fármacos para vías negligidas (cannabidiol, fenfluramina) o múltiples dianas (cenobamato) y el papel de la neuroinflamación en la epilepsia. Entre las claves de su disertación se encontrarían, además, la mejoría de la neuroestimulación con la estimulación del nervio vago y las técnicas quirúrgicas, incluidas mínimamente invasiva en aras de una menor comorbilidad.

El arsenal terapéutico se ha incrementado de forma exponencial en las últimas décadas, los fármacos más empleados actualmente son los de tercera generación, con menos efectos secundarios e interacciones, “pero las series históricas parecen demostrar que se mantiene un porcentaje más o menos estable de pacientes farmacorresistentes”.

Para superar este reto, se está dando paso desde el modelo tradicional de terapia empírica (basada en efectividad contra tipos de crisis) a la Medicina de precisión basada e las necesidades individuales de los pacientes en función de sus características genéticas, funcionales, su fenotipo, su perfil psicosocial y biomarcadores, mitigando asimismo las comorbilidades. Se están desarrollando estrategias farmacológicas y no farmacológicas innovadoras con dianas terapéuticas alternativas o sin mecanismo de acción bien conocido. La Medicina de precisión se limita en la actualidad a las epilepsias monogénicas, que son minoritarias.

**“Se está dando paso desde el modelo tradicional de terapia empírica a la Medicina de precisión basada e las necesidades individuales de los pacientes”**



El análogo de rapamicina inhibidor del complejo mTOR **everolimus**, como ejemplo de reposicionamiento, estaba aprobado para cáncer renal avanzado, en 2018, se autorizó su empleo como adyuvante en epilepsia por complejo de esclerosis tuberosa en niños mayores de dos años y adultos. Se han observado mejorías en SEGA, en angiomiolipomas renales y linfangioleiomiomatosis.<sup>1</sup>

Otra gran novedad de los últimos años, con un mecanismo de acción “alternativo y poco definido”, es el **cannabidiol**. Ha sido aprobado primero por la FDA (Estados Unidos) y luego por la EMA en síndromes de Dravet y Lennox-Gastaut en mayores de dos años. La agencia europea del medicamento (EMA) lo ha aprobado, en 2021, para el síndrome complejo de esclerosis tuberosa. Algunos estudios preliminares sugieren que es eficaz en casos de síndrome de West, CDKL5 y epilepsias de causa infecciosa y tumoral. En España, se aprobó en septiembre de 2021 pero solo en asociación con clobazam porque es un potente inhibidor enzimático (CYP2C19 y CYPD6). La combinación puede potenciar efectos adversos como anorexia, diarrea, vómitos, etc. y, a veces, hay que disminuir la dosis de clobazam.<sup>2</sup>

Por otra parte, **fenfluramina** fue aprobada por la EMA en 2020 como adyuvante en síndrome de Dravet para mayores de 2 años. Su mecanismo de acción es novedoso: es un agonista no-selectivo receptor 5-HT<sub>2b-c</sub> y modulador alostérico positivo sigma-1, como se vio posteriormente. Se administra en solución oral.

Se usaba en Estados Unidos como anorexígeno en los años 60, retirado por problemas de valvulopatía e hipertensión pulmonar pero luego, al estudiarse su efecto antiepiléptico, se observó que las dosis mucho más bajas (máx. 0,35 mg/Kg/12h o 26 mg/d) no producían estos efectos adversos.

Es necesario vigilar el riesgo de síndrome serotoninérgico asociado a antidepresivos y se exige una monitorización ecográfica y electrocardiográfica. También puede ser eficaz en síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia por déficit CDKL5 y síndrome de Sunflower.<sup>3</sup>

La principal novedad de los últimos años es **cenobamato**, aprobado por la FDA en 2019 y por la EMA en marzo 2021 como adyuvante para epilepsia focal en adultos. Se espera su comercialización en España en verano de 2022. Tiene un mecanismo de acción dual: inactivación de canales de Na<sup>+</sup> y como modulador alostérico positivo receptor GABA-A. Lo más interesante de este fármaco es que en los ensayos ha demostrado una gran eficacia, hasta un 64% de respondedores y una tasa de libertad de crisis muy alta, del 14%, aunque habrá que confirmarlo, pero hay buenas expectativas.

---

“El arsenal terapéutico se ha incrementado de forma exponencial en las últimas décadas pero se mantiene un porcentaje más o menos estable de pacientes farmacorresistentes”

---



Dr. Andreu Massot-Tarrús



	Gen	Proteína (función)	Síndrome	Tratamiento
Tratamientos sustitutivos	SLC2A1	GLUT1	Sdr. deficiencia GLUT1	Dieta cetogénica
	ALDHT7A1	B6 (déficit)	Ep. dependiente de piridoxina	Piridoxina
	PNPO	P5P (déficit)	Deficiencia PNPO	Piridoxalfosfato
	TPP1	TTP1 (déficit)	NCL tipo 2	Cerliponasa alfa
	FOLR1	Folato (déficit)		Acido fólico
	BTD	B6 (déficit)	Enc. ep. por déficit B6	Biotinidasa
Basadas en función	SCN1A	Nav 1.1 (pérdida función)	Sdr. Dravet	Evitar inh. canales Na+
	SCN2A	Nav 1.2 (pérdida o ganancia función)	BFNE, DEE, EIMFS	Inhs. canales Na+ si inicio <3 meses
	SCN8A	Nav 1.6 (ganancia función)	DEE, BFNE, EIMFS	Inhs. canales Na+
	KCNQ2	Kv 7.2 (pérdida función)	DEE, BFNE	Retigabina
	KCNT1	KvCa 4.1 (ganancia función)	AD-NFLE, EIMFS, DEE	Quinidina
	GRIN1A	NMDA2a (ganancia función)	DEE	Memantina
	GABRB3	NA	LGS	Vinpocetina
	EPM2A/2B	Malina/Laforina (déficit)	Enf. Lafora	Metformina
	PCDH19	Alopregnanolona (déficit?)	PCDH19-FE	Ganaxolona
Vía mTOR	TSC1 y 2	mTOR (activación)	Esclerosis Tuberosa, displasia focal	Everolimus
	DEPDC5	GATOR1 (déficit)	FFEVF, Sdr. West, mTLE familiar	Everolimus

Es bien tolerado aunque con efectos adversos como somnolencia, vértigo, diplopía e inestabilidad en las fases de titulación. Puede provocar reacciones de hipersensibilidad (sobre todo en titulaciones rápidas) y puede acortar el intervalo QT. Es un inhibidor del citocromo CYP2C19 e induce CYP2C8 (puede reducir los niveles de carbamazepina en sangre).<sup>4</sup> En cuanto a la neuroinflamación, existen indicios de implicación de algunas vías inflamatorias en el desarrollo y progresión de algunas epilepsias, concretamente la vía de la caspasa 1-IL-1R1-TLR4 (síndrome de FIRES), una epilepsia de presentación muy dramática, sobre todo asociada a fiebre con crisis de muy difícil control y status epiléptico.<sup>5</sup> Cada vez hay más casos de respuesta a anakinra (antagonista IL-1R), en este contexto para evitar la cascada de citoquinas e inflamación. Otras estrategias también se están evitando.

La **estimulación del nervio vago** es conocida como tratamiento adyuvante paliativo, con eficacia óptima aproximadamente en el 6º mes en adultos y niños con epilepsias focales y generalizadas: 63% respondedores y 8% libertad de crisis a los 2-4 años sobre series de más de 6.000 pacientes. Los últimos modelos permiten detectar taquicardias bruscas, lo cual ha mejorado el rendimiento de los dispositivos. Permiten programación horaria y tienen menor tamaño.<sup>6</sup>

La **termocoagulación por radiofrecuencia guiada por SEEG**, una técnica conocida y empleada para tratar pacientes psiquiátricos, se ha retomado por el perfeccionamiento de los

dispositivos de imagen. Permite tratar múltiples lesiones en una misma sesión. Es paliativa y se utiliza como marcador, útil en casos de lesiones profundas.<sup>7</sup>

Finalmente, la **termoterapia con laser intersticial guiada por RM** tiene, en opinión del ponente, el valor de ser una técnica mínimamente invasiva, ya disponible en algunos centros de España, que también permite aprovechar las trayectoria de los electrodos profundos y ofrece un elevado grado de precisión. Se ha demostrado eficaz y segura. Cuenta con series extensas (ensayo multicéntrico 234 pacientes ELT medial, sobre todo en EE.UU., con una media de libertad de crisis incapacitantes del 58% (algo menor que el de las cirugías clásicas) pero una comorbilidad cognitiva mucho menor.<sup>8</sup>

El **Dr. Xavier Montalbán Gairín**, Jefe de Servicio de Neurología y Director del Centro de Esclerosis Múltiple de Cataluña (Cemcat), del Hospital Universitario Vall d'Hebron, abordaba a continuación la nueva terapia del trastorno del espectro de la **neuromielitis óptica (NMOSD y NMO)**. El trastorno se conoce desde el siglo XVIII. Es mejor describirlo como enfermedad autoinmune del SNC que como enfermedad desmielinizante.<sup>9</sup>

Tiene un mecanismo bien conocido. Los anticuerpos AQP4-IgG son patogénicos, es una de las enfermedades autoinmunes del sistema nervioso en las que un anticuerpo concreto causa la enfermedad.<sup>10,11</sup>

En “una mirada atenta” a los pacientes negativos para anticuerpos, hay un porcentaje variable (10%-40% según las series) con anticuerpos anti-MOG, que se comportan de una forma diferente.<sup>12,13</sup>

En el tratamiento de los brotes, administrar corticoides antes de los primeros siete días tiene un efecto claro (como la plasmaféresis).<sup>14,15</sup>

El diagnóstico diferencial de la esclerosis múltiple es clave porque el tratamiento empeora claramente a los pacientes con NMO, como se ha demostrado con cuatro fármacos.<sup>16</sup>

En el tratamiento crónico, el más utilizado aún es **rituximab**.<sup>17</sup> De forma empírica, podemos emplear **azatioprina y micofenolato**; ambos alteran la replicación del ADN.<sup>18</sup> Rituximab, en la experiencia de quienes llevan tiempo tratando NMO, es superior a estas dos opciones. Entre las novedades están **satralizumab, eculizumab e inebilizumab**.<sup>19,20</sup>

- Satralizumab cuenta con ensayos clínicos frente a placebo (SAkura-Sky), pero todos los pacientes estaban recibiendo tratamiento con algún inmunosupresor -excluyendo rituximab- y puramente frente a placebo (SAkura-Star).

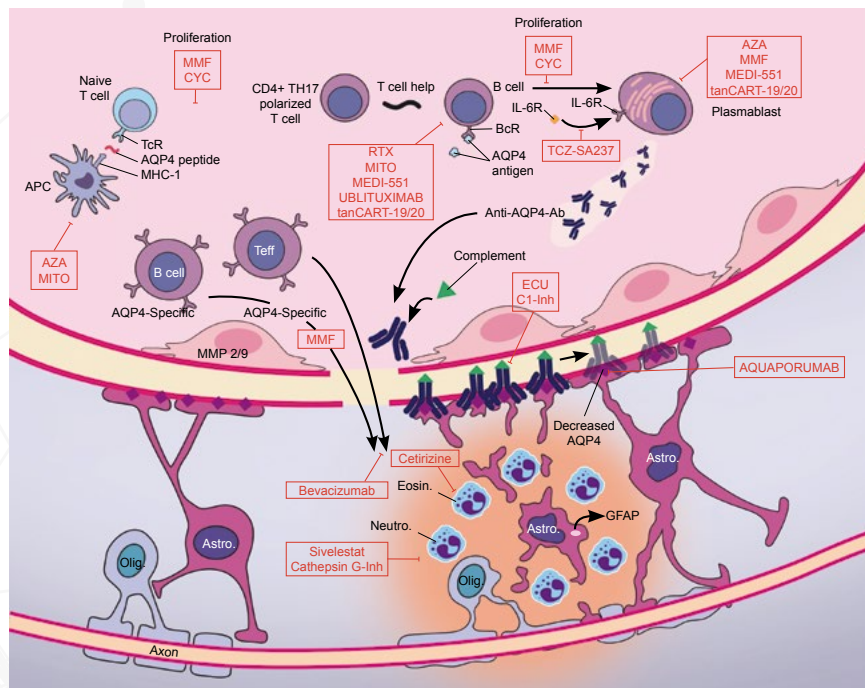
“El trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD y NMO) se conoce desde el siglo XVIII, es mejor describirlo como enfermedad autoinmune del SNC que como enfermedad desmielinizante”



Dr. Xavier Montalbán Gairín



## Mecanismo de acción de nuevos fármacos



Aquaporumab

Bevacizumab

C1q-targeted  
monoclonal  
antibody

Ocrelizumab

Ofatumumab

Immune  
tolerance

Eculizumab, en el estudio PREVENT se compara con placebo y se excluye la terapia con rituximab. Inebilizumab también se compara con placebo (en el estudio N-MOMentum). Si hablamos de satralizumab hay que hablar de IL-6. En los ensayos se ha visto una reducción del 62% en el riesgo de brotes.<sup>21</sup> A largo plazo, aún se observa la reducción: 51% para la población general y 66% para los positivos en anticuerpos AQP4.<sup>22</sup>

- Eculizumab se ha analizado en el estudio PREVENT, solamente con pacientes positivos para anticuerpos AQP4. El efecto fue muy importante: 94% de reducción en los brotes en relación a placebo. Es fundamental la vacuna para la prevención de la infección por meningococo.<sup>23</sup>
- Inebilizumab se analiza en el estudio N-MOMentum, con un pequeño porcentaje de pacientes negativos, controlado con placebo. El efecto también fue importante, con una reducción del 73% del riesgo de crisis (77% en positivos).<sup>24,25</sup>

Entre las perspectivas futuras, el Dr. Montalbán destacaba **aquaporumab, bevacizumab, anticuerpos monoclonales dirigidos a C1q, ocrelizumab, ofatumumab y tolerancia inmune**. En el futuro, las comparaciones frente a placebo serán aún más difíciles dado el amplio abanico de opciones terapéuticas.





Las modificaciones de hábitos, como evitación de frío o ingesta de potasio en casos con desencadenantes especiales y la actividad física, son recomendables aunque esta última estrategia carece de estudios adecuados, pero sí indicios de que no resulta perjudicial.



*Dr. Jesús Esteban Pérez*

El **Dr. Jesús Esteban Pérez**, del Servicio de Neurología, Unidad de Enfermedades Neuromusculares del Hospital Universitario 12 de Octubre, abordaba a continuación la parte del encuentro dedicada a **miotonia no distrófica**.

Inicialmente, se han empleado antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina), quinina, acetazolamida y otros inhibidores de la anhidasa carbónica (diclorfenamida) sin evidencias muy sólidas, aunque la limitación en número de pacientes es aún un reto, también en las opciones más innovadoras.

En la actualidad, se dispone de fármacos con mejor eficacia probada, como **mexiletina**. Es el fármaco avalado con estudios de mejor calidad (eficacia con evidencia clase 1), aprobado por la EMA en 2019. Se ha evaluado en un estudio ciego, aleatorizado, controlado con placebo y cruzado en pacientes con miotonia no distrófica. Se observa mejoría en “rigidez”, de miotonia clínica y de calidad de vida, más acusada en pacientes con mutaciones en CLC1.<sup>26</sup>

**Lamotrigina** cuenta con un estudio similar, realizado por un equipo danés. Es un ensayo ciego, aleatorizado, controlado con placebo y cruzado, con dosis ascendente. Se observa mejoría similar a la de mexiletina.<sup>27</sup>

Con **ranozalina** se ha llevado a cabo un estudio abierto (ni ciego ni controlado) en el cual se observan mejorías subjetivas y en miotonia clínica.<sup>28,29</sup>

Estudios abiertos de otros productos incluyen mexiletina en un ensayo observacional de 63 pacientes (mejoría subjetiva, dispepsia y 12 refractarios); un ensayo observacional con 59 pacientes en Italia (mejoran más las MC recesivas y sodio); un estudio observacional en Ohio (EE.UU.) con 45 pacientes y con otros bloqueantes de sodio: procainamida, flecainida, fenitoína, carbamazepina y tocainida, así como un trabajo con toxina botulínica.

Destacaba como estudios preclínicos novedosos los que analizan otros bloqueantes del canal del sodio (**incluidos riluzol y safinamida**). Asimismo, se están explorando **activadores del canal del cloro** (chaperonas para el canal del cloro) y se están llevando a cabo nuevos estudios con variantes específicas y respuesta clínica diferenciada.

En la terapia no farmacológica, desgranaba las modificaciones de hábitos, como evitación de frío o ingesta de potasio en casos con desencadenantes especiales y la actividad física. Esta última estrategia carece de estudios adecuados, pero sí indicios de que no resulta perjudicial.

No se dispone de ensayos específicos para pacientes de Pediatría, “probablemente sean útiles los mismos fármacos que en adultos”. Se considera **acetazolamida** como primera medida, ya que se dispone de mayor experiencia de uso, con el matiz de que probablemente habría que considerar también **mexiletina**.<sup>30</sup>

En cirugía y anestesia, se recomienda evitar anestésicos despolarizantes por riesgo de inducción de crisis miotónica. Si se presenta el problema, probablemente por la rapidez la opción sería lidocaína intravenosa.

Durante el embarazo, parece que empeora clínicamente la enfermedad y no hay estudios de seguridad de los fármacos, aunque sí hay casos aislados de uso de mexiletina y acetazolamida sin problemas.<sup>31-33</sup>

---

1. Lechuga et al. 2019; Svarrer et al. 2019 2. Franco et al. 2021; Lattanzi et al. 2018 3. Sullivan et al. 2021 4. Riva et al. 2021 5. Yamanaka et al. 2021; Lai et al. 2020 6. Ryvlin et al. 2022; Englot et al. 2016 7. Bourdillon et al. 2018 8. Wu et al. 2019; Seto et al. 2022 9. Miyasawa I, et al Journal of Neurology 2002; 249:351-352. 10. Jarius S. et al, Nat Clin Pract Neurol 2008; 4: 202-214. 11. Pittock SJ et al. Arch Neurol 2006; 63:964-969. 12. Hamid SHM et al. J Neurolo 2017; 264: 2088-2094. 13. Sepúlveda M et al. Mult Scler 2017; 24: 1843-1851. 14. Stiebel-Kalish H et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2019; 6: e572. 15. Bonnan M et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017 Oct 13 16. Warabi Y et al. J Neurol Sci 2007; 252: 57-61. 17. Kim SH, et al. JAMA Neurol 2013; 70: 1110-1117. 18. Mealy et al, JAMA Neurol 2014; 71: 324-330. 19. Tradtrantip L, et al Expert Opin Ther Targets 2020; 24: 219-229. 20. Zhu W et al. Neurosci Bull 2020; 36: 1213-1224. 21. Yamamura T et al. N Eng J Med 2019; 381: 2114-2124. 22. Greenberg Bet al, Presented at the 8th ACRIMS-ECTRIMS Meeting (MSVirtual2020) PO711. 23. Pittock SJ et al. N Engl J Med 2019; 381: 614-625. 24. Graf J et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2020 Dec 16;8(1):e918 25. Cree BAC et al. Lancet 2019; 394: 1352-1363. 26. Vicart S, et al. Neuromuscul Disord. 2021 Jun 27.S0960-8966(21)00164-4. 27. Andersen G, et al. Brain. 2021 40;2295-2305 28. Arnold WD, et al. Neurology® 2017;89:710-713 29. LoRusso MD, et al. Muscle Nerve. 2019 February ; 59(2): 240-243 30. Stunnenberg BC, et al. Muscle Nerve. 2020;1-15. 31. Snyder Y, et al. Muscle Nerve. 2015;52:1013-1015. 32. Gregg AR, et al. J Perinatol. 1988;8:33-35. 33. Falardeau J, et al. J Neuroophthalmol. 2013;33:9-12

# PSICOFÁRMACOS EN NEUROLOGÍA. ANTIPSICÓTICOS



Dr. Javier Olivera Pueyo

El **Dr. Javier Olivera Pueyo**, Psiquiatra del Hospital Universitario San Jorge (Huesca) al que correspondía el desarrollo del tema, comentaba ante todo, que a las numerosas patologías neurológicas que cursan con síntomas psicóticos correspondía la colaboración entre disciplinas “es imprescindible”.

**El uso de antipsicóticos es “necesario y eficaz”, pero debe imponerse la precaución en enfermedades neurológicas”**

Los antipsicóticos son fármacos de “reciente” aparición (años 60 del siglo XX) cuya acción se asoció al efecto adverso de un antihistamínico, la clorpromazina, con efecto neuroléptico. Su mecanismo de acción principal es el bloqueo D2: efecto antidopaminérgico, y sus efectos secundarios son frecuentes -neurológicos, síndrome extrapiramidal-. Los antipsicóticos de segunda generación ejercen efectos sobre receptores 5HT2 y tienen otros efectos: anticolinérgicos, antihistamínico, alfa-adrenérgicos, etc.

El ponente consideraba su uso “necesario y eficaz”, pero insistía en que debe imponerse la precaución en enfermedades neurológicas; en la enfermedad de Parkinson, reduciendo antidopaminérgicos; en demencia, considerando previamente el tratamiento no farmacológico de los SPCD; en epilepsia, los antidopaminérgicos que entrañan menor riesgo que los anticolinérgicos. También apuntaba que existen ensayos prometedores con antipsicóticos de tercera generación.

Jean Delay y Pierre Deniker (1952) utilizan por primera vez el 4560 RP en enfermos psicóticos específicamente, en inyección: hibernación artificial, sedación y observan una mejoría de las alucinaciones, los delirios y la confusión mental.

En 1955 crean el concepto de “neuroléptico” en sustitución de “neuropléjico” definiendo sus efectos: ataraxia, sedación, reducción de síntomas psicóticos, la aparición de síntomas extrapiramidales o parkinsonianos (nuestro “caballo de batalla”) y su acción sobre estructuras subcorticales.

El ponente hacía un repaso a la evolución histórica de los antipsicóticos desde clorpromazina hasta los actuales antipsicóticos de tercera generación, con varios hitos clave.

El primer antipsicótico atípico es la **clozapina**, que considera “un importante descubrimiento y un fármaco que, de nuevo en la actualidad, ocupa un papel relevante en el tra-

## Los antipsicóticos de segunda generación, además del efecto D2, ejercen otros efectos sobre receptores 5HT2, sumando a los efectos anticolinérgicos, antihistamínicos, adrenérgicos, otros efectos serotoninérgicos y procognitivos. Su uso es “necesario y eficaz”, pero siempre con precaución en las enfermedades neurológicas

tamiento de las psicosis” indicado para esquizofrenia resistente con protocolo por riesgo de agranulocitosis. Su regreso a la práctica clínica llega con la indicación específica en psicosis en enfermedad de Parkinson y tratamiento de discinesias tardías.

Con un mecanismo muy similar al de los fármacos de segunda generación (lo cual hace al ponente cuestionarse su denominación), los antipsicóticos de tercera generación comercializados o en estudio en España son **lurasidona** (aprobado por AEMPS), **pimvanserina** (aprobado FDA), **brexipiprazol** (aprobado FDA) y **cariprazina** (aprobado por AEMPS).

En cuanto a sus mecanismos, respuesta clínica y efectos secundarios, recomendaba la lectura de un artículo de Kaar et al. sobre afinidad receptorial, en la que no tuvo oportunidad de profundizar durante su intervención.

Sobre la **psicosis en la enfermedad de Parkinson**, recordaba factores de riesgo como edad avanzada, comorbilidad, trastorno de conducta del sueño REM, medicación dopaminérgica, gravedad y duración de la EP. Es importante la identificación de posibles desencadenantes, incluyendo fármacos anticolinérgicos, antiparkinsonianos, relajantes musculares, hipnótico-sedantes, que se aconseja reducir. Las opciones terapéuticas son **clozapina y quetiapina**.

Si el paciente no mejora y no son eficaces las medidas no farmacológicas, se aconsejan antipsicóticos de segunda generación como **clozapina, pimavanserina** (la primera opción en Estados Unidos y única aprobada por la FDA, pero fuera de indicación en España) o **quetiapina**, comentaba el ponente, puesto que es partidario de emplear esta medicación con cautela.

### Antipsicóticos de 3ª generación

Molécula	Mecanismo acción	Efectos adversos	Indicaciones
Lurasidona	Antagonista de receptores D2 y D3, 5-HT2A, 5-HT7 y $\alpha$ 2C Baja afinidad 5HT2C Afinidad mínima H1 y receptores muscarínicos	Acatisia Naúseas Sedación y somnolencia	Aprobado por la AEMPS para Esquizofrenia y por FDA para Trastorno bipolar I (en episodio depresivo)
Pimavanserina	NO es antagonista de receptores DA y sí un agonista inverso y antagonista de receptores 5HT2A con alta afinidad	Edemas periféricos Estado confusional Prolongación QT	Aprobado FDA para el tratamiento de los síntomas psicóticos en la enfermedad de Parkinson
Brexipiprazol	Agonista parcial de receptor 5-HT1A y los receptores D2 y D3 Antagonista de receptores 5-HT2A, 5-HT2B y 5 HT7	Acatisia Aumento de Peso Síndrome metabólico	Aprobado FDA para el tratamiento de EQZ Ensayos para agitación en Alzheimer
Cariprazina	Agonista parcial de receptores D2 y D3, con mayor afinidad D3	Acatisia Insomnio Aumento de peso	Aprobada por AEMPS para Esquizofrenia y por FDA para manía en trastorno bipolar





Otros antipsicóticos como aripiprazol, olanzapina o risperidona no se recomiendan porque la evidencia de su eficacia no compensan sus efectos parkinsonizantes. La estrategia en Neurología debe ser, como en Psiquiatría, iniciar a dosis muy bajas.

En el territorio de los **síntomas psicológicos y conductuales de la demencia**, destacaba la revisión de 29 estudios sobre 15 antipsicóticos atípicos, 7 típicos, 4 anticonvulsivantes y 3 IACE que documenta beneficios con **risperidona y olanzapina**, siendo más eficaz la primera terapia, con precaución en cuanto al aumento de riesgo de accidente cardiovascular, reacciones extrapiramidales, infecciones respiratorias y mortalidad (similar con todos los atípicos) y posible efecto cognitivo negativo.

En los ensayos controlados con placebo en pacientes con demencia tratados con risperidona, aripiprazol y olanzapina existe una mayor incidencia de reacciones adversas cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y accidentes isquémicos transitorios) respecto a los tratados con placebo. Solamente la **risperidona** está aprobada para el tratamiento de los pacientes con **psicosis secundaria a demencia**, el resto de antipsicóticos atípicos se encuentran fuera de indicación (“no indicados en ficha técnica”).

Los antipsicóticos atípicos se usan frecuentemente fuera de indicación en caso de agitación en la demencia, ansiedad y TOC. A partir de una revisión de 162 estudios, se observan beneficios significativos “pero poco importantes” para aripiprazol, olanzapina y risperidona en trastornos conductuales de la demencia. Quetiapina se emplea para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada y risperidona es beneficiosa para TOC, pero con efectos adversos muy frecuentes como contrapartida, lo cual hace que no sean una buena opción en este escenario clínico.

La Sociedad Americana de Geriátrica recomienda evitar el uso de antipsicóticos para el tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos de la demencia. De hecho el ponente no considera necesario tratar siempre los síntomas psicóticos en los pacientes con demencia. Debería plantearse solamente si genera importante angustia y malestar. Se están utilizando antipsicóticos para tratar agitación y agresividad para los que no siempre están indicados.

Esas reservas hicieron que los reguladores impusieran visados. En general, el empleo de antipsicóticos se está restringiendo, añadió, no obstante, su empleo está extendido en las residencias españolas.

El gobierno de Aragón ha añadido otro documento de visado específico para el uso de quetiapina en pacientes con demencia debido a la elevada prescripción de este antipsicótico en los SPCD.

La pauta de su equipo, si hay agitación con síntomas psicóticos, un antipsicótico único o un estabilizante con un antipsicótico; sin ideas delirantes, iniciar con fármaco de otro grupo diferente al de los antipsicóticos. Hay que buscar estrategias para no llegar al empleo de antipsicóticos y preferir las alternativas disponibles, además de considerar el abordaje no farmacológico.

En el contexto de **epilepsia**, indicaba que los **antidopaminérgicos** (haloperidol, risperidona) implican menor riesgo que anticolinérgicos (clozapina).

Se están realizando ensayos esperanzadores con **antipsicóticos de tercera generación**.

Finalmente, insistía en que la colaboración entre ambas disciplinas es algo “imprescindible” en el abordaje de este tipo de patologías con síntomas neurológicos, psiquiátricos o neuropsiquiátricos y conductuales, con un abordaje tan complicado en el que estamos “condenados a entendernos”.

• Jean Delay y Pierre Deniker Annales Médico-Psychologiques. 1952 • Ackenheil M, Weber K. Dialogues in Clinical Neuroscience - Vol 4 . No. 4 . 2002  
 • Gómez Ayala, AE. Farmacia Profesional. 2006, 20(9): 73 - 78 • Stahl' s Essential Psychopharmacology. 4th edition. Cambridge. 2021 • Pontone G, 2019; Gómez Ayala, AE. Farmacia Profesional. 2006, 20(9): 73 - 78 • Scott Stroup T and Gray N. World Psychiatry. 2018; 17: 341-356 • Seeman P, Can J Psychiatry 2002;47:27-38 • S. Rege. Psychscenhub. 2018 • Maikl S et al. Neurological Side Effects of Psychotropic Medications. Psychiatr Ann. 2021; 51(9): 402 - 409 • Kaar SJ, et al. Neuropharmacology 2020; 172: 107704. • Jack J. Chen. Ment Health Clin 2017; 7 (6): 262-270 • Modificado de McShane, Int Psychogeriatr, 2000 • Agüera L et al. Psicogeriatría 2017; 7 (Supl 1): S1-S37 • Ruelaz Maher A et al. JAMA. 2011; 306(12): 1359 - 1369 • Sociedad Americana de Geriátrica N Engl J Med 2006; 335: 15. • JAGS - J Am Geriatr Soc. 2012 • Agüera L et al. Psicogeriatría 2017; 7 (Supl 1): S1-S37 • Bazire S. Psychotropic Drug Directory. LCR. 2014.

## TRASTORNOS DE PERSONALIDAD



Dr. José Luis Carrasco Perera

Para el **Dr. José Luis Carrasco Perera**, Catedrático-Jefe de Sección de Psiquiatría del Hospital Clínico San Carlos y la Universidad Complutense, los trastornos de la personalidad no habían estado amparados en el ámbito de las neurociencias pero, hoy día, constituyen un constructo nosológico amplio, bien diferenciado y muy heterogéneo.

“El trastorno de la personalidad es un patrón anormal de conducta y un patrón permanente de experiencias internas anormales, en el sentido de anómalas”

Con el objetivo de abordar en profundidad su definición, el doctor inició su intervención con las actuales definiciones del DSM5. “Puede que cambien las cosas más adelante pero el DSM, en general, considera el trastorno de la personalidad como un patrón anormal de conducta y un patrón permanente de experiencias internas anormales, en el sentido de anómalas. Estas conductas anormales serían no esperables o consideradas desajustadas culturalmente y afectarían a todo al ámbito psíquico, de modo generalizado e inflexible”, explicó. El patrón permanente de experiencias anormales internas se referiría a experiencias exageradas o distorsionadas, pero nunca delirantes o sin juicio de la realidad y esto las apartaría de las psicosis. Asimismo, el DSM5 considera que tiene que existir un trastorno funcional. “El trastorno de la personalidad en Medicina, para nosotros los clínicos, es una enfermedad que si no la tratas, **puede conducir hacia la desadaptación o el deterioro**”.

El doctor Carrasco hizo hincapié en cierta confusión generalizada a la hora de definir exactamente el trastorno de la personalidad. A través de encuesta a la audiencia, el experto preguntó si los trastornos de la personalidad constituyen un grupo nosológico válido definido por: la presencia de síntomas conductuales y afectivos permanentes; la disfunción primaria de la identidad y la función interpersonal; la imposibilidad de encuadrarlo en otros grupos nosológicos; la aparición temprana y por la inmodificabilidad de los síntomas o, por último, los trastornos de la personalidad no constituyen un grupo válido. “Todas estas aseveraciones pueden ser correctas.

Para profundizar en la definición, expuso el planteamiento del modelo alternativo sobre los trastornos de la personalidad, para futuras ediciones del DSM 5, que introduce los términos de trastornos en la regulación del *self* y trastornos en la función interpersonal.

“Introduce dos elementos que no estaban en la Psicopatología clásica del *self*: la identidad, la identidad de sí mismo, la evidencia de sí mismo. Este concepto estaba restringido a un ámbito más psicoanalítico, pero no formaba parte de los libros de Psicopatología clásica. Dentro de la regulación del ‘*self made*’ habla de alteraciones de la identidad. También incluye la autointegración, el sentir que uno es siempre lo mismo y que, más o menos, se conserva un eje central”, indicó. Además de la falta de integración de la visión de los otros, “la falta de autodirección es un fenómeno importante ya que el trastorno de personalidad se caracteriza por una especie de apatía que parece indicar que el enfermo no quiere curarse”.

Respecto a las anomalías de la función interpersonal, afectarían a la empatía y a la intimidad. Vamos poco a poco intentando ver qué es eso y en qué partes del cerebro y en qué partes de la función psíquica y neurobiológica residen.

El trastorno dará lugar a patrones de relaciones interpersonales que van a ser anormales por exagerados, por anormalmente dependientes. No hay trastorno de la personalidad donde no haya otro, una función interpersonal que está alterada. En ese ámbito conceptual nos movemos más cómodamente. El experto diferenció un primer grupo de síntomas que más se suelen diagnosticar, los más evidentes, como los síntomas conductuales emo-

---

**“La falta de autodirección es un fenómeno importante ya que el trastorno de personalidad se caracteriza por una especie de apatía que parece indicar que el enfermo no quiere curarse”**

---

*Trastorno Límite de la Personalidad (TLP)*





Dr. José Luis Carrasco Perera

“Los criterios de **borderline** incluyen aspectos que son hoy todavía más frecuentes en la expresión emocional o la expresión patoplástica de la mujer”

cionales, las relaciones intensas interpersonales inestables, el caos interpersonal, la rabia, la ira inapropiada, los ataques de ira, la inestabilidad afectiva, cambios súbitos de ánimo, conductas suicidas y autodestructivas y otras conductas impulsivas relacionadas con drogas, sexo o trastornos alimentarios.

“Estos síntomas serán más prevalentes cuando estamos en la consulta en Urgencia y claramente indicarán un Trastorno Límite de la Personalidad (TLP), pero hay que tener cuidado pues son los menos específicos también se dan en otros trastornos y eso nos lleva, en ocasiones, a errores diagnósticos”.

En segundo término, está el intenso miedo al abandono, que es algo que no exterioriza el paciente, pero que estará detrás de muchas de las conductas anteriores. Para el doctor Carrasco, “la difusión de la identidad o la fragilidad de la identidad son aspectos que hay que buscar a través de una serie de preguntas. Del mismo modo, las ideas paranoides a veces hay que buscarlas y a veces son episodios micropsicóticos”.

El TLP es bastante prevalente en la comunidad. Según los estudios y atendiendo a criterios de disfuncionalidad, puede andar entre el 0,7% y el 2% en adultos.<sup>1</sup> Aproximadamente, un 1% son trastornos *borderline* que tienen una disfuncionalidad clínica importante. Entre un 5% y 9% podrían tener un trastorno límite de la personalidad a lo largo de su vida. Es más frecuente en los adolescentes y a partir de los 40 años disminuye la prevalencia.<sup>2</sup>

Los estudios realizados en la comunidad con entrevistas estructuradas y cuestionarios no presentan diferencias de sexo o raza. Sin embargo, en los ámbitos clínicos, cuando se analiza la evidencia de ambulatorios, centros de salud y hospitales, la prevalencia aumenta significativamente hasta un 20%.<sup>3</sup> “Ahí sí que aparece más frecuente, hasta tres veces, en las mujeres que en hombres y las Unidades de Trastorno de la Personalidad están llenas de mujeres con mucha diferencia respecto al número de hombres”. En opinión del ponente, esto puede tener que ver con probablemente con la patoplastia. Una vez que el paciente está en el ámbito clínico y existe daño interno, quizá la forma de expresarse, en parte por razones culturales y quizá algunas razones biológicas, es diferente. “Los criterios de *borderline* incluyen aspectos que son hoy todavía más frecuentes en la expresión emocional o la expresión patoplástica de la mujer. Los hombres, por su parte, están más diag-





## “Tanto el GABA como el glutamato han sido investigados y se han encontrado déficits del GABA o incrementos del glutamato en zonas del córtex cingulado anterior que estarían relacionados con la agresividad y la impulsividad”

nosticados de trastorno por consumo de sustancias, trastornos antisociales o no están ni siquiera diagnosticados”.<sup>4</sup>

Respecto a la predisposición genética, aludió a componentes hereditarios y destacó que “puede definirse un factor global *borderline* que es heredable o tiene un alto porcentaje de heredabilidad”.<sup>5</sup> Los estudios de genes que se han hecho hasta ahora, estudios amplios GWAS, han encontrado genes similares a la esquizofrenia, trastorno bipolar o depresión, pero no han encontrado genes específicos.<sup>6</sup> En ese sentido, estaría dentro de una visión multifactorial de vulnerabilidad del trastorno mental grave. “Aparte de los genes, hay una vulnerabilidad del desarrollo y es sabido que los pacientes adultos con TLP han tenido más incidencia de abusos psíquicos, físicos o sexuales, más frecuencia de consumo de sustancias entre los padres, una altísima prevalencia de *bullying*, etc. A esto se suman otras vulnerabilidades que afectan a la forma de regular las emociones. “La misma vulnerabilidad puede tener distintos desencadenantes”.

La tendencia en la investigación sobre este ámbito ha ido orientada a la búsqueda de fenotipos, factores psicológicos o sociales y endofenotipos, que es donde el doctor Carrasco quiso centrar su exposición.

El Trastorno Límite de la Personalidad se sitúa más en una desregulación afectivo-conductual debida a una combinación de factores neurobiológicos e interpersonales. Así, expuso que para investigar endofenotipos etiológicos es necesario saber cuáles son los fenotipos más fuertes. “Atendiendo a la literatura, los fenotipos más definidos en el sustrato neurobiológico son la ira desproporcionada, la desregulación emocional, el déficit de mentalización y la hipersensibilidad interpersonal. Respecto a los endofenotipos bioquímicos, cabe destacar neurotransmisores, cortisol/ACTH, factores inflamatorios y oxitocina. De todos ellos, el déficit serotoninérgico es el que conocemos desde hace más tiempo”.<sup>7</sup> “El sistema dopaminérgico podría tener que ver con esa naturaleza afectiva-adictiva del TLP; no solo para sustancias, si no para el amor, las relaciones afectivas y esa dificultad para despegarse de las personas: los patrones interpersonales adictivos”.

El **sistema de norepinefrina** también ha sido fruto de la investigación en relación con la impulsividad cognitiva.<sup>8</sup> Especialmente, sobre la hipersensibilidad colinérgica y su demostrada relación con ese estado de rabia y hostilidad continua.<sup>9</sup> También existe desde hace tiempo evidencia sobre el **factor liberador de corticotrofina (CRF)**, asociado con la angustia de separación y el apego;<sup>10</sup> la **betaendorfina**, asociada a estados emocionales positivos y el **déficit de GABA** en el ACC relacionado con la agresión. “Tanto el GABA como el glutamato han sido investigados y se han encontrado déficits del GABA o incrementos del glutamato en zonas del córtex cingulado anterior que estarían relacionados con la agresividad y la impulsividad”,<sup>11</sup> manifestó el doctor Carrasco.

Además de estos modelos de neurotransmisores relacionados con el control emocional, el experto acercó otras aproximaciones al trastorno límite de la personalidad basadas en el control de respuesta al estrés en individuos que son intolerantes al mismo. Esta respuesta anormal al estrés puede manifestarse a través del aumento de la supresión del cortisol con la prueba de la dexametasona, la hiperactivación de los receptores de glucocorticoides y



ACTH, el aumento de la reactividad química y física al estrés<sup>12</sup> o el aumento de la activación de patrones inflamatorios oxidativos a nivel plasmático y celular.<sup>13</sup>

“Con los test de supresión de dexametasona, el Trastorno Límite de la Personalidad fue el primer trastorno psiquiátrico que mostraba un patrón de respuesta parecido al trastorno por estrés postraumático, que consistía en una hiperrespuesta a una hipersupresión del cortisol frente a la hiposupresión, que era más típica de la depresión mayor y de las esquizofrenias y de la mayoría de los trastornos del ámbito psiquiátrico”. Así, el Trastorno de la Personalidad estaría cerca de los trastornos postraumáticos frente a los trastornos clásicos de la Psiquiatría, vinculados al hipertiroidismo y a una baja supresión en el test de dexametasona. “Esto llevaría a la hipótesis de un receptor glucocorticoide hiperactivado, responsable de que, con poca dexametasona, inmediatamente se suprimiera el cortisol”.

Otro de los ejes relacionados con el estrés es el eje inflamatorio oxidativo. No es específico del *borderline* y está presente en diferentes trastornos psiquiátricos. El estrés mantenido y el sufrimiento mantenido, acaban activando las vías inflamatorias, la liberación de citoquinas, los sistemas inflamatorios intracelulares y, en general, una reacción inflamatoria y oxidativa que finalmente termina produciendo daño celular de algún tipo.

En este campo, existen estudios sobre Trastorno Límite de la Personalidad. El doctor Carrasco citó algunos estudios propios en trastornos psicóticos y en trastornos depresivos.<sup>14</sup> Hay una serie de sustancias, como las Cox2 o el INUS, que son parte de la cadena inflamatoria. Cuando las cosas van mal, cuando hay estrés, sufrimiento, cuando hay conflicto interpersonal, existe una reacción también con **sustancias antiinflamatorias**, como el receptor nicotínico Alfa 7 anticolinérgico.

Aparte de las sustancias inflamatorias, hay **sustancias oxidativas** como el TBAR y los nitritos. “Desconocíamos esto hace pocos años incluso cuando hablábamos de la psicósomática. Gran parte de la psicósomática tendrá relación con estos mediadores”, matizó.

Además, el doctor adelantó la publicación de nuevas evidencias que demuestran la hipótesis de la hiperactividad del receptor glucocorticoide. “Ya hemos encontrado una deficiente expresión proteica del receptor de glucocorticoides el TLP que puede abrir una vía para entender sus mecanismos, que presentan factores inflamatorios y factores oxidativos. Hay un aumento del metabolismo inflamatorio y oxidativo que, en general, es negativo en el TLP, a su vez relacionado con la respuesta mantenida al estrés”.

La empatía tiene dos componentes muy diferenciados: una empatía afectiva, la representación compartida que permite vincularse con el otro y una empatía cognitiva que requiere un proceso activo cognitivo.<sup>15</sup> “Dentro de la Neurobiología de la empatía sabemos algo de la oxitocina<sup>16</sup> y su relación con el reconocimiento de emociones faciales<sup>17</sup> y sabemos que reduce la hipersensibilidad interpersonal e influye en la hipersensibilidad al rechazo.<sup>18</sup> Conocemos, desde hace más de 10 años, la hipótesis de la desconexión de amígdala prefrontal en los Trastornos Límite de la Personalidad,<sup>19</sup> que viene a ser un modelo de regulación emocional que implica una hiperactivación límbica con una deficiente actuación prefrontal y, según se ha demostrado en los últimos años, también producido por una deficiente traducción del lenguaje emocional al lenguaje cortical”, expuso el doctor Carrasco.

A través de neuroimagen estructural se ha demostrado que en el sistema límbico hay una reducción del volumen de la amígdala, que no se presenta generalmente en adolescentes y una reducción del volumen del hipocampo. En la zona prefrontal, existe una reducción del volumen de materia gris en el giro cingulado anterior y posterior,<sup>20</sup> una reducción de los volúmenes de materia gris en la corteza prefrontal dorsolateral y en la corteza prefrontal orbitofrontal izquierda en una fase temprana del trastorno límite.<sup>21</sup> Además, la investigación actual sugiere cambios morfológicos tempranos en la corteza prefrontal de los pacientes con trastorno límite de la personalidad.



Por otro lado, es importante subrayar la variabilidad de respuesta límbica en *borderline* con respuestas hiperactivas e hipoactivas a distintos tipos de estímulos emocionales. Se produce un **aumento de la activación de la amígdala en comparación con los individuos de control** al ver diapositivas que inducen emociones aversivas o al ver imágenes de expresiones faciales emocionales humanas. Según expuso el experto, esta activación se da también durante el recuerdo de un acontecimiento vital no resuelto. Hay evidencias de una menor o mayor activación del córtex prefrontal en pacientes con TLP tras la inducción de emociones negativas, en comparación con los controles sanos.

La investigación con Tomografía por Emisión de Positrones (PET) muestra hipometabolismo prefrontal cuando se muestran imágenes autobiográficas en pacientes traumatizados. En el estudio PET de provocación de agresión, el TLP activó la corteza orbital y los controles activaron la corteza prefrontal medial y el córtex cingulado. La combinación de la hiper-respuesta de la amígdala izquierda a los estímulos negativos y la activación prefrontal deficiente es un hallazgo consistente en el TLP. Los pacientes con TLP no activan las regiones de control cognitivo como lo hacen los individuos sanos, lo que contribuye a la inestabilidad afectiva y a la impulsividad.

Sigue existiendo una amplia variabilidad de las áreas prefrontales específicas afectadas y gran diversidad según los estímulos y las tareas cognitivas utilizadas. La medicación reduce la hiperreactividad de la amígdala y podría afectar a los resultados de la activación.

En definitiva, el experto subrayó que las bases biológicas del TLP son complejas y comprenden distintos endofenotipos. Los modelos fisiopatológicos del TLP implican alteraciones en sistemas de neurotransmisión que participan en la regulación emocional y sistemas que participan en la cognición social y en la empatía. Por su parte, los modelos neurales del TLP muestran una tendencia a la hiperactivación amigdalar frente a estímulos emocionales junto a una deficitaria activación prefrontal. La hipofrontalidad en los trastornos de la personalidad está ligada al déficit de regulación emocional o conductual, dando lugar a conductas impulsivas y disruptivas que a su vez favorecen la estimulación negativa ambiental. Asimismo, la hipofrontalidad en estos trastornos está ligada también al déficit de representación y simbolización de estos pacientes.

---

**“Los modelos fisiopatológicos del TLP implican alteraciones en sistemas de neurotransmisión que participan en la regulación emocional y sistemas que participan en la cognición social y en la empatía”**

---



1. Eaton NR, Greene AL. Personality disorders: community prevalence and socio-demographic correlates. *Curr Opin Psychol* 2018; 21: 28–32.
2. Grant BF, Chou SP, Goldstein RB, et al. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV borderline personality disorder: results from the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 533–45.
3. Ellison WD, Rosenstein LK, Morgan TA, Zimmerman M. Community and clinical epidemiology of borderline personality disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2018; 41: 561–73.
4. Trull TJ, Jahng S, Tomko RL, Wood PK, Sher KJ. Revised NESARC personality disorder diagnoses: gender, prevalence, and comorbidity with substance dependence disorders. *J Pers Disord* 2010; 24: 412–26.
5. Stepp SD, Lazarus SA, Byrd AL. A systematic review of risk factors prospectively associated with borderline personality disorder: Taking stock and moving forward. *Pers Disord* 2016; 7: 316–23.
6. Witt SH, Streit F, Jungkunz M, et al. Genome-wide association study of borderline personality disorder reveals genetic overlap with bipolar disorder, major depression and schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2017; 7: e1155.
7. Coccaro EF, Siever LJ, Klar HM, Maurer G, Cochrane K, Cooper TB, Mohs RC, Davis KL. Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders. Correlates with suicidal and impulsive aggressive behavior. *Arch Gen Psychiatry*. 1989 Jul;46(7):587-99.
8. Kavoussi RJ, Coccaro EF, Klar H, Lesser J, Siever LJ. The TRH-stimulation test in DSM-III personality disorder. *Biol Psychiatry*. 1993 Aug 15;34(4):234-9.
9. Steinberg BJ, Trestman R, Mitropoulou V, Serby M, Silverman J, Coccaro E, Weston S, de Vegvar M, Siever LJ. Depressive response to physostigmine challenge in borderline personality disorder patients. *Neuropsychopharmacology*. 1997 Oct;17(4):264-73.
10. Panksepp (1993)
11. Ende G, Cackowski S, Van Eijk J, Sack M, Demirakca T, Kleindienst N, Bohus M, Sobanski E, Krause-Utz A, Schmahl C. Impulsivity and Aggression in Female BPD and ADHD Patients: Association with ACC Glutamate and GABA Concentrations. *Neuropsychopharmacology*. 2016 Jan;41(2):410-8.
12. Carrasco jl et al, 1997. Enhanced cortisol response to dexamethasone in BPD patients without Posttraumatic syndrome. *British Journal of Psychiatry* 1997. 16-4: 135-144.
13. Zimmerman DJ, Choi-Kain LW. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in borderline personality disorder: a review. *Harv Rev Psychiatry* 2009; 17: 167–83.
14. Díaz-Marsá M, Macdowell KS, Guemes I, Rubio V, Carrasco JL, Leza JC. Activation of the cholinergic anti-inflammatory system in peripheral blood mononuclear cells from patients with borderline personality disorder. *J Psychiatr Res*. 2012 Dec;46(12):1610-7.
15. Ripoll LH, Snyder R, Steele H, Siever LJ. The neurobiology of empathy in borderline personality disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2013 Mar;15(3):344.
16. Ebert A, Brüne M. Oxytocin and Social Cognition. *Curr Top Behav Neurosci*. 2018;35:375-388.
17. Timmermann M, Jeung H, Schmitt R, Boll S, Freitag CM, Bertsch K, Herpertz SC. Oxytocin improves facial emotion recognition in young adults with antisocial personality disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2017 nov; 85:158-164.
18. Fertuck EA, Grinband J, Stanley B: Facial trust appraisal negatively biased in borderline personality disorder. *Psychiatry Res* 2013; 207:195–202.
19. New AS, Hazlett EA, Buchsbaum MS, Goodman M, Mitelman SA, Newmark R, Trisdorfer R, Haznedar MM, Koenigsberg HW, Flory J, Siever LJ. *Neuropsychopharmacology*. 2007 Jan 3.
20. Hazlett EA, New AS, Newmark R, Haznedar MM, Lo JN et al. Reduced anterior and posterior cingulate gray matter in borderline personality disorder. *Biol Psychiatry*. 2005 Oct 15;58(8):614-23.
21. Carrasco JL, Tajima-Pozo K, Díaz-Marsá M, Casado A, López-Ibor JJ, Arrazola J, Yus M. Microstructural white matter damage at orbitofrontal areas in borderline personality disorder. *J Affect Disord*. 2012 Jul;139(2):149-53.



# INTERVENCIÓN PRECOZ DE LA PSICOSIS



**Dr. Miquel Bioque Alcázar**

*Servicio de Psiquiatría y Psicología,  
Hospital Clinic de Barcelona*



**Dra. Carmen Moreno Ruiz**

*Jefe de Sección de Psiquiatría,  
Instituto de Psiquiatría y Salud  
Mental, Hospital General  
Universitario Gregorio Marañón,  
Madrid*

A nivel evolutivo, del total de personas que sufren un episodio psicótico, entre un 30% y un 35% acaban con un diagnóstico de esquizofrenia y trastornos relacionados; un 35 o 40% con trastornos afectivos y entre un 25% y un 35% con otros trastornos (psicosis breves, no especificadas, etc.).<sup>1</sup> Al contrario de la percepción generalizada, existe una alta estabilidad diagnóstica prospectiva, de un 93% a cinco años, en las psicosis del espectro de esquizofrenia, así como en las psicosis afectivas (84%). Por el contrario, otros diagnósticos presentan una baja estabilidad en casos de psicosis breve o psicosis no especificada. Muchos de estos cambios terminan en un diagnóstico de esquizofrenia tras cinco años de evolución.

**“Del total de personas que sufren un episodio psicótico, entre un 30% y un 35% acaban con un diagnóstico de esquizofrenia y trastornos relacionados”**

## PRIMER EPISODIO PSICÓTICO

La intervención del **Dr. Miquel Bioque Alcázar**, del Servicio de Psiquiatría y Psicología del Hospital Clínic de Barcelona se centró en el diagnóstico precoz de la psicosis. Desde el punto de vista clínico, hay pocos indicadores de si un paciente va a evolucionar hacia una psicosis afectiva o no afectiva. Un grupo de estudios norteamericano describe algunos aspectos psicopatológicos que pueden ayudar a categorizar estos episodios.<sup>2</sup> “Aquellos pacientes que tengan síntomas de primer rango graves (excitación, paranoia) y déficits cognitivos van a tener una trayectoria evolutiva hacia la esquizofrenia. Por otro lado, evolucionarán hacia cuadros de trastorno bipolar aquellos pacientes que presentan insomnio, labilidad afectiva y taquipsiquia. En estas personas, los antecedentes familiares son de psicosis afectivas”, indicó el doctor Bioque.

El experto presentó datos de un estudio promovido desde el Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (Cibersam) que demostró que en pacientes con un primer episodio psicótico (PEP), tras dos años de seguimiento, aquellos que acababan con un diagnóstico de trastorno bipolar eran los que presentaban mejor funcionamiento psicosocial, menos síntomas negativos y mayor flexibilidad cognitiva.<sup>3</sup>

A la hora de determinar cuál de los siguientes factores precede a un pobre funcionamiento en los años posteriores a un primer episodio psicótico, la severidad de los síntomas negativos al inicio es el más determinante.<sup>4</sup> Otros factores predictores serían el diagnóstico de esquizofrenia, ser varón, el mal funcionamiento premórbido, una pobre red social, falta de estudios y un bajo nivel socioeconómico.<sup>5</sup>

Sobre los síntomas negativos como predictor de funcionalidad y calidad de vida en primeros episodios psicóticos, destacó que la sintomatología negativa es el predictor más relevante de una peor funcionalidad sociolaboral futura y de la calidad de vida. La evidencia disponible ha encontrado una reducción en la sintomatología negativa un año después del primer episodio. Este cambio se estabiliza a los dos años.<sup>6</sup> En muestras juveniles de inicio precoz, la sintomatología negativa persistente va a condicionar un peor funcionamiento cognitivo y funcionalidad.<sup>7</sup>

A nivel laboral, las tasas de empleo disminuyen tras el primer episodio. Según el registro nacional de toda la población de Suecia diagnosticada de esquizofrenia y trastorno bipolar en los años 2006-2013, atendiendo a las tasas de empleo en los tres años antes y en los 5



Dr. Miquel Bioque Alcázar

“Entre los factores predictivos de un primer episodio psicótico, la severidad de los síntomas negativos al inicio es el más determinante. Otros serían el diagnóstico de esquizofrenia, ser varón, el mal funcionamiento premórbido, una pobre red social, falta de estudios y un bajo nivel socioeconómico”

años posteriores al primer episodio, la tasa de empleo disminuyó del 24% al 10% en casos de esquizofrenia y del 45% al 34% en casos de trastorno bipolar.<sup>8</sup> “Los factores asociados como positivos para ese desarrollo laboral fueron un alto nivel de educación, mayor edad, la ausencia de trastorno por consumo de sustancias, bajo número de hospitalizaciones, vivir en matrimonio o convivencia o ser varón”, matizó.

Tras presentar un primer episodio psicótico, la mayoría de pacientes (hasta en un 80% según los estudios) presentarán una recaída en los cinco años siguientes. El doctor Bioque aclaró que “no podemos predecir con variables clínicas qué pacientes recaerán antes de abandonar el tratamiento”.

Entre los factores modificables, es importante trabajar con las resistencias y optimizar el uso de prozapina en estos pacientes, la falta de adherencia al tratamiento o la pobre conciencia de enfermedad y el trastorno por uso de tóxicos comórbido, especialmente cannabis.” En este sentido, aportó datos que indican que alrededor del 50% de las personas que presentan un primer episodio psicótico son consumidores de cannabis con un patrón de trastorno por uso. De hecho, el uso continuado de cannabis después del inicio tiene un alto porcentaje de recaída, en parte vinculado al abandono del tratamiento.<sup>9</sup> “Entre un 20% y un 36% de los efectos perjudiciales adversos del consumo continuado de cannabis en pacientes con primer episodio psicótico estarían mediados a través de sus efectos en la adherencia a la medicación.<sup>10</sup> Por eso, las intervenciones dirigidas a la adherencia a la medicación podrían en parte ayudar a mitigar el daño del consumo de cannabis en la psicosis”, explicó el doctor Bioque.

**“Tras presentar un primer episodio psicótico, la mayoría de pacientes (hasta en un 80% según los estudios) presentarán una recaída en los cinco años siguientes”**



Las recaídas no son gratuitas, hacen que la enfermedad progrese y eso tiene efectos en el volumen cerebral. Así lo demuestran tanto indicadores de pérdida generalizada de tejido y volumen cerebral total, como la pérdida en subregiones, en particular los lóbulos frontales. Los períodos prolongados de recaída pueden tener un efecto negativo en la integridad del cerebro en la esquizofrenia, lo que sugiere la importancia de implementar medidas proactivas que prevengan la recaída y mejoren la adherencia al tratamiento.<sup>11</sup>

En definitiva, “el tratamiento ideal de un PEP debe ser precoz, atendido por equipos de intervención precoz especializados y con un enfoque interdisciplinar que combine el abordaje médico y psicosocial”, subrayó. Asimismo, consideró muy importante establecer el tratamiento adecuado haciendo hincapié en que, tras un primer episodio de esquizofrenia, los pacientes deben recibir un tratamiento antipsicótico de mantenimiento. “La falta de un tratamiento antipsicótico adecuado se relaciona con un aumento de la mortalidad<sup>12</sup> y, del mismo modo, las dosis demasiado altas también son contraproducentes”.

Según el experto, el perfil de efectos secundarios es la principal diferencia entre los antipsicóticos a la hora de tratar un primer episodio psicótico. Así, los criterios para la elección del antipsicótico deben contemplar criterios de eficacia, tolerabilidad, comorbilidades somáticas conocidas, interacciones farmacocinéticas, consciencia de enfermedad o la aceptación subjetiva por el enfermo. Los estudios científicos no han demostrado grandes diferencias de eficacia (excepto clozapina en casos de esquizofrenia resistente).

La evolución tras el PEP es variable, tanto desde el punto de vista nosológico como funcional. Existe un modelo de estadiaje y centenares de biomarcadores en estudio, que deben llevarnos a personalizar nuestras intervenciones ya que un porcentaje elevado de los PEP están en un gran riesgo de recaer si no intervenimos de manera adecuada y precoz. “No se han replicado características clínicas o demográficas que nos ayuden a predecir que pacientes recaerán o no tras discontinuar el tratamiento, pero existe criterios basados en la evidencia que nos pueden ayudar a personalizar la elección del tratamiento antipsicótico, con un importante peso de los efectos secundarios”, concluyó el doctor Bioque.

---

**“La evolución tras el PEP es variable, tanto desde el punto de vista nosológico como funcional”**

---







## TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS Y PSICÓTICOS EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA

Los trastornos psiquiátricos y psicóticos empiezan en muchos casos, cerca de un 30%, en la infancia y la adolescencia.<sup>13</sup> Para ahondar en el abordaje de este problema en las primeras etapas de la vida, la **Dra. Carmen Moreno**, Jefe de Sección de Psiquiatría del Instituto de Psiquiatría y Salud Mental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, aclaró algunas cuestiones de concepto. “Cuando hablamos de esquizofrenia de inicio temprano (EOS) nos referimos a un inicio antes de los 18 años y cuando hablamos de esquizofrenia de inicio en la infancia (COS) antes de los 13 años. A partir de los 15 años, el aumento de prevalencia es evidente”.

No son muy distintos los criterios diagnósticos para los casos en la infancia y la adolescencia. Existen diferencias en las manifestaciones clínicas, pero no en criterios diagnósticos. En muchos casos diagnosticados en adultos, existían ya alteraciones a nivel cognitivo, alteraciones en síntomas negativos y una disminución significativa en el funcionamiento social y ocupacional con dificultades severas para alcanzar un nivel adecuado de desarrollo académico o interpersonal.<sup>14</sup> “En los casos infantiles, realizamos un diagnóstico diferencial con cualquier tipo de psicosis, igual que se realiza en adultos; pero la expresión sintomática presenta diferencias sutiles pero muy importantes. Las alucinaciones pueden ser multimodales, los delirios pueden estar menos estructurados, existe dificultad para distinguir un discurso desorganizado de alteraciones en el neurodesarrollo, etc. Los síntomas negativos son más complejos de identificar y se confunden fundamentalmente con la depresión”, afirmó la doctora Moreno.

Los factores pronósticos más destacados en primeros episodios de inicio temprano son la duración de la psicosis sin tratar y la ausencia de alteraciones premórbidas. “Sabemos que el tiempo que tardamos en tratar una psicosis es mayor en adolescentes<sup>15</sup> y esto es un contrasentido”. A la hora de analizar las razones de esta duración de la psicosis sin tratar, las causas responden a muchos factores. Según la doctora Moreno, “está relacionado con los pacientes y familiares, por la negación de la gravedad del problema, el miedo al estigma o la ocultación de síntomas. También está relacionado con los proveedores de salud, con nosotros mismos, con fallos para reconocer o entender el problema y con el sistema sanitario, por la complejidad del sistema de cuidados y otras dificultades existentes”. La experta cita una revisión sistemática del equipo de Christoph Correll<sup>16</sup> que explica que cuando se establecen programas de intervención precoz de psicosis de inicio temprano, los resultados van a favor de la especialización y el seguimiento.

**Los factores pronósticos más destacados en primeros episodios de inicio temprano son la duración de la psicosis sin tratar y la ausencia de alteraciones premórbidas. “Sabemos que el tiempo que tardamos en tratar una psicosis es mayor en adolescentes<sup>15</sup> y esto es un contrasentido”**



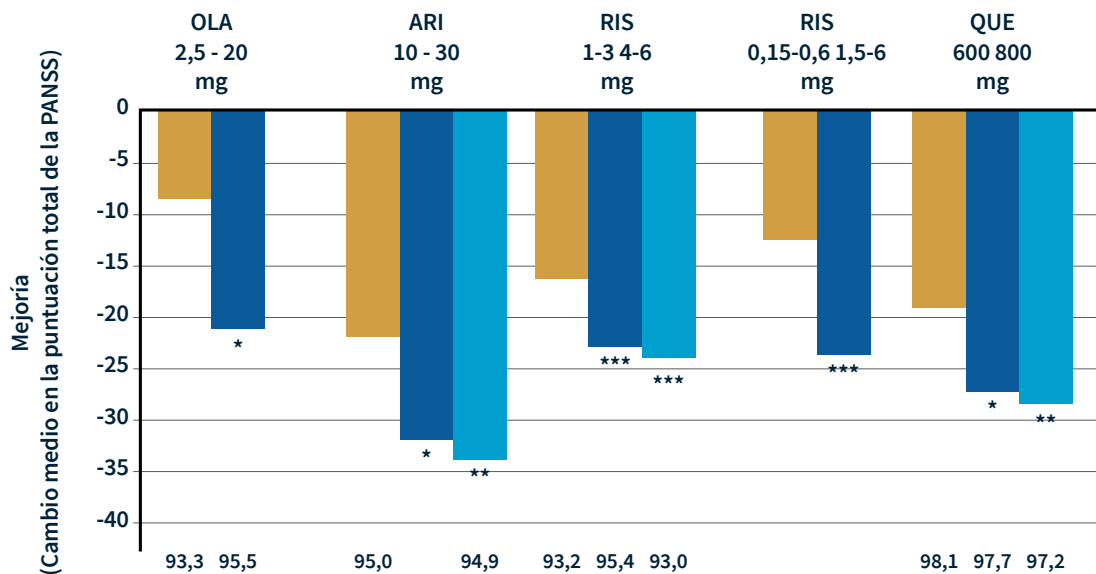
*Dra. Carmen Moreno Ruiz*

Además, la experta realizó un repaso de los antipsicóticos aprobados por la Agencia Europea del Medicamento para adolescentes con esquizofrenia: **aripiprazol, lurasidona, paliperidona y clozapina**. “En lo que se refiere a la eficacia, los datos de revisiones sistemáticas muestran mucha similitud en el principal grupo de estas opciones terapéuticas para **aripiprazol, paliperidona, risperidona, quetiapina, olanzapina y molindona**.<sup>17</sup> Hay resultados mixtos, en el caso de la asenapina y poca eficacia en el caso de la ziprasidona”. Por otro lado, hizo hincapié en la clozapina, aprobada para mayores de 16, “que es el único antipsicótico que realmente tiene evidencia de eficacia en esta población en casos de esquizofrenia resistente”.

En su opinión, para decidir las opciones terapéuticas es necesario valorar en función de los eventos adversos en cada paciente. “El aumento de peso es claramente mayor con olanzapina y puede ser un problema para personas en desarrollo, fundamentalmente mujeres a una edad muy vulnerable. La acatisia es más frecuente con antipsicóticos típicos así como el aumento de prolactina, más frecuente con risperidona, paliperidona y olanzapina. Aripiprazol y quetiapina presentan un mejor pronóstico a nivel funcional y de tolerabilidad, pero también presentan eventos adversos”. Respecto a la lurasidona, “existe menor riesgo de aumento de peso que asenapina, olanzapina, risperidona, paliperidona y quetiapina; un riesgo similar de síntomas extrapiramidales o acatisia que otros antipsicóticos atípicos y un menor riesgo de discontinuación que aripiprazol y paliperidona”.<sup>18</sup> Por último, quiso recordar que la exposición a antipsicóticos a edades tempranas se asocia a aumento del riesgo de diabetes mellitus.<sup>19</sup>

Entre las recomendaciones básicas para la selección de antipsicóticos, la doctora Moreno destacó la elección de antipsicóticos de segunda generación, la importancia de evaluar la historia personal y familiar de respuesta previa o los efectos adversos relacionados con los antipsicóticos y elegir el antipsicótico que cause menos efectos secundarios o que no cause los efectos secundarios tan temidos por el paciente. “La dosis no debe basarse en edad o peso, sino en eficacia o limitaciones debidas a efectos secundarios. Si tras unas cuatro o seis semanas de an-

### Mejoría en PANSS total en ECAS en adolescentes con esquizofrenia (13-17 años)



\*p<0,05 vs. placebo

\*\*p<0,01 vs. placebo

\*\*\*p<0,001 vs. placebo

1. Kryzhanovskaya et al. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009 Jan;48(1):60-70.

2. Findling RL et al. *Am J Psychiatry*. 2008 Nov;165(11):1432-41

3. Haas M et al. Poster presented at 160th meeting of American Psychiatric Assoc. 2007

4. Haas M et al. *Br J Psychiatry*. 2009 Feb;194(2):158-64 5. Findling RL et al. AACAP Meeting 2008



tipsicótico a dosis plena, la respuesta es insatisfactoria, hay que probar otro antipsicótico. Si el paciente es intolerante o incapaz de completar el tratamiento con el primer antipsicótico, hay que probar otro, hasta que sea posible completar un tratamiento a dosis adecuada el tiempo adecuado”. Además, en casos de esquizofrenia que presenten síntomas positivos resistentes al tratamiento, tras dos tratamientos adecuados, es necesario probar clozapina. Por último, hizo hincapié en “evitar el uso simultáneo de varios antipsicóticos y la discontinuación abrupta”.

En el cierre de su intervención, la experta avanzó algunas experiencias con el Programa PIENSA (Programa de Intervención en Psicosis Adolescente) que han demostrado que la intervención precoz ayuda a mejorar el pronóstico, mejora los síntomas negativos y la actividad social y disminuye las visitas a Urgencias, manteniéndose esto último a lo largo del tiempo.<sup>20</sup> En este sentido, quiso poner énfasis en que la intervención precoz mejora el pronóstico de la psicosis. “El tiempo que transcurre entre el primer episodio de psicosis hasta que se inicia el tratamiento tiene una gran influencia en la evolución a largo plazo. Los antipsicóticos de segunda generación son eficaces para los trastornos psicóticos de inicio temprano como la esquizofrenia, pero debemos realizar consideraciones de eficacia-tolerabilidad clave en pacientes con primer episodio”, concluyó.

## “El programa PIENSA , ha demostrado que la intervención precoz ayuda a mejorar el pronóstico, mejora los síntomas negativos, disminuye las visitas a Urgencias y mejora la actividad social”

1. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Rutigliano G, Heslin M, Stahl D, Britten Z, et al. Diagnostic Stability of ICD/DSM First Episode Psychosis Diagnoses: Meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2016;42(6):1395-1406. 2. Rosen, C., R. Marvin, J. L. Reilly, O. Deleon, M. S. Harris, S. K. Keedy, H. Solarí, P. Weiden and J. A. Sweeney (2012). “Phenomenology of first-episode psychosis in schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar depression: a comparative analysis.” *Clin Schizophr Relat Psychoses* 6(3): 145-151. 3. Salagre E, Grande I, Vieta E, Mezquida G, Cuesta MJ, Moreno C, Bioque M, Lobo A, González-Pinto A, Moreno DM, Corripio I, Verdolini N, Castro-Fornieles J, Mané A, Pinzon-Espinosa J, Bonnin CDM, Bernardo M, Group P. Predictors of Bipolar Disorder Versus Schizophrenia Diagnosis in a Multicenter First Psychotic Episode Cohort: Baseline Characterization and a 12-Month Follow-Up Analysis. *J Clin Psychiatry.* 2020 Nov 3;81(6):19m12996. 4. Austin, S. F., O. Mors, R. G. Secher, C. R. Hjorthoj, N. Albert, M. Bertelsen, H. Jensen, P. Jeppesen, L. Petersen, L. Randers, A. Thorup and M. Nordentoft (2013). “Predictors of recovery in first episode psychosis: the OPUS cohort at 10 year follow-up.” *Schizophr Res* 150(1): 163-168. 5. Berge, D., A. Mane, P. Salgado, R. Cortizo, C. Garnier, L. Gomez, C. Diez-Aja, A. Bulbena and V. Perez (2015). “Predictors of Relapse and Functioning in First-Episode Psychosis: A Two-Year Follow-Up Study.” *Psychiatr Serv* 67(2): 227-233. 6. Mezquida G, Cabrera B, Bioque M, Amoretti S, Lobo A, González-Pinto A, Espliego A, Corripio I, Vieta E, Castro-Fornieles J, Bergé D, Escartí MJ, Ibañez Á, Penadés R, Sánchez-Torres AM, Bernardo M; PEPs Group. The course of negative symptoms in first-episode schizophrenia and its predictors: A prospective two-year follow-up study. *Schizophr Res.* 2017 Nov;189:84-90. 7. Puig O, Baeza I, de la Serna E, Cabrera B, Mezquida G, Bioque M, Lobo A, González-Pinto A, Parellada M, Corripio I, Vieta E, Bobes J, Usall J, Contreras F, Cuesta MJ, Bernardo M, Castro-Fornieles J; PEPs Group. Persistent Negative Symptoms in First-Episode Psychosis: Early Cognitive and Social Functioning Correlates and Differences Between Early and Adult Onset. *J Clin Psychiatry.* 2017 Nov/Dec;78(9):1414-1422. 8. Holm M, Taipale H, Tanskanen A, Tiihonen J, Mitterdorfer-Rutz E. Employment among people with schizophrenia or bipolar disorder: A population-based study using nationwide registers. *Acta Psychiatr Scand.* 2021 Jan;143(1):61-71. 9. Schoeler T, Petros N, Di Forti M, Pingault JB, Klammer E, Foglia E, Small A, Murray R, Bhattacharyya S. Association Between Continued Cannabis Use and Risk of Relapse in First-Episode Psychosis: A Quasi-Experimental Investigation Within an Observational Study. *JAMA Psychiatry.* 2016 Nov 1;73(11):1173-1179. 10. Schoeler T, Petros N, Di Forti M, Klammer E, Foglia E, Murray R, Bhattacharyya S. Poor medication adherence and risk of relapse associated with continued cannabis use in patients with first-episode psychosis: a prospective analysis. *Lancet Psychiatry.* 2017 Aug;4(8):627-633. 11. Weiss RD. Contingency management for patients with serious mental illness and stimulant dependence. *Am J Psychiatry.* 2013 Jan;170(1):6-8. 12. Torniainen M, Mitterdorfer-Rutz E, Tanskanen A, Björkenstam C, Suvisaari J, Alexanderson K, Tiihonen J. Erratum. Antipsychotic treatment and mortality in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2016 Mar;42(2):528. 13. Lee FS, Heimer H, Giedd JN, Lein ES, Šestan N, Weinberger DR, Casey BJ. Mental health. Adolescent mental health—opportunity and obligation. *Science.* 2014 Oct 31;346(6209):547-9. 14. Sommer IE, Bearden CE, van Dellen E, Breetvelt EJ, Duijff SN, Majer K, van Amelsvoort T, de Haan L, Gur RE, Arango C, Díaz-Caneja CM, Vinkers CH, Vorstman JA. Early interventions in risk groups for schizophrenia: what are we waiting for? *NPJ Schizophr.* 2016 Mar 9;2:16003. 15. Dominguez MD, Fisher HL, Major B, Chisholm B, Rahaman N, Joyce J, Woolley J, Lawrence J, Hinton M, Marlowe K, Aitchison K, Johnson S, Hodes M. Duration of untreated psychosis in adolescents: ethnic differences and clinical profiles. *Schizophr Res.* 2013 Nov;150(2-3):526-32. 16. Correll CU, Galling B, Pawar A, Krivko A, Bonetto C, Ruggeri M et al. Comparison of Early Intervention Services vs Treatment as Usual for Early-Phase Psychosis: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *JAMA Psychiatry.* 2018 Jun 1;75(6):555-565. 17. Pagsberg AK, Tarp S, Glinborg D, Stens-trøm AD, Fink-Jensen A, Correll CU, Christensen R. Acute Antipsychotic Treatment of Children and Adolescents With Schizophrenia-Spectrum Disorders: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2017 Mar;56(3):191-202. 18. Arango C, Ng-Mak D, Finn E, Byrne A, Loebel A. Lurasidone compared to other atypical antipsychotic monotherapies for adolescent schizophrenia: a systematic literature review and network meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2020 Sep;29(9):1195-1205. 19. Bobo WV, Cooper WO, Stein CM, Olsson M, Graham D, Daugherty J, Fuchs DC, Ray WA. Antipsychotics and the risk of type 2 diabetes mellitus in children and youth. *JAMA Psychiatry.* 2013 Oct;70(10):1067-75. 20. Calvo A, Moreno M, Ruiz-Sancho A, Rapado-Castro M, Moreno C et al. Intervention for adolescents with early-onset psychosis and their families: a randomized controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2014 Jun;53(6):688-96.

# TRASTORNO BIPOLAR



Dr. José Manuel Montes Rodríguez

El **Dr. José Manuel Montes Rodríguez**, Jefe de Sección Psiquiatría y Profesor Asociado en la Universidad de Alcalá y el Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid, trató de recopilar la evidencia disponible en el abordaje del trastorno bipolar (TB) acercándola a la realidad de la práctica clínica.

**“Cada vez sabemos con más certeza que el paciente no está libre de síntomas la mayor parte del tiempo. Esos síntomas subclínicos le hacen recaer, le provocan disfuncionalidad y, por lo tanto, hay que tratar adecuadamente”**

Desde el inicio de su intervención, el especialista quiso dejar claro que “es una enfermedad grave que afecta a otras áreas y es un trastorno crónico y recurrente”. En condiciones de práctica clínica habitual, se mantienen en remisión en el primer año, entre el 56% y el 77%, a los 4 años un 28% y a los 5 años un 10%.<sup>1</sup> A medida que aumentan los episodios, el tiempo entre un episodio y el siguiente va disminuyendo. “Cada vez sabemos con más certeza que el paciente no está libre de síntomas la mayor parte del tiempo.<sup>2</sup> Esos síntomas subclínicos le hacen recaer, le provocan disfuncionalidad y, por lo tanto, hay que tratar adecuadamente”, aclaró.

El TB presenta una serie de manifestaciones clínicas marcadas por la comorbilidad con otros trastornos: abuso de sustancias, trastornos de ansiedad, rasgos de personalidad, etc. Asimismo, existe un incremento de riesgo de enfermedades físicas lo que junto con otros factores añadidos pueden ir deteriorando cognitivamente al paciente,<sup>3</sup> incidiendo en los mecanismos inflamatorios como mecanismo subyacente.

“Sabemos que el tratamiento farmacológico en el trastorno bipolar es imprescindible, ayudando además a prevenir una evolución negativa, especialmente en cuestiones tan graves como el suicidio en el trastorno bipolar. Además, claramente mejora la mortalidad atribuida a otras causas, en áreas distintas como cardiovascular, oncología, cerebrovascular, accidentes, etc.”<sup>4</sup> explicó el doctor Montes. “Sabemos que cuantos más episodios vaya teniendo el paciente, peor va a ser la respuesta al tratamiento. El hecho de que haya





tenido más episodios es un factor predictor de mala respuesta al tratamiento y, por tanto, será clave prevenir esas recurrencias”.<sup>5</sup>

Respecto a los objetivos del tratamiento agudo de episodios maníacos, el experto subrayó que el objetivo es resolver síntomas disruptivos (hostilidad, agresión, agitación), estabilizar el estado de ánimo lo más pronto posible y sin inducir viraje a depresión. Asimismo, el tratamiento debe ser eficaz sin crear otros problemas, como síntomas extrapiramidales, hiperprolactinemia, cambio de peso, temblor, dado que el tratamiento probablemente será mantenido durante un periodo de tiempo y estos efectos no deseados pueden afectar a la adherencia.<sup>6</sup>

“Atendiendo a la evidencia disponible, los metaanálisis mostrados durante la sesión muestran que prácticamente todos los antipsicóticos que solemos utilizar son eficaces pero también que algunos otros fármacos no lo son en el tratamiento del episodio maníaco, como la gabapentina, la lamotrigina, o algunos otros antiepilépticos”,<sup>7</sup> afirmó el especialista.

Además, esbozó algunas claves de la Guía Clínica sobre Trastorno Bipolar del Ministerio de Sanidad de 2009 que ya establecían estos aspectos comentados del tratamiento.<sup>8</sup> El doctor Montes destacó que los antipsicóticos **risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol, ziprasidona y asenapina** son más efectivos que el placebo en el tratamiento de la manía aguda, tanto en monoterapia como en asociación con eutimizantes, excepto la ziprasidona; y que haloperidol es más efectivo que el placebo en el tratamiento de la manía aguda, “pero su perfil de tolerabilidad es menos aceptable, especialmente en cuanto al desarrollo de síntomas extrapiramidales y acatisia”.

Uno de los problemas en el tratamiento de la manía es el hecho de la aparición de síntomas mixtos. “En la manía esto es frecuente y se relaciona con disforia e irritabilidad, cuya frecuencia va aumentando, a veces por el consumo de antidepresivos o sustancias, y que provocará síntomas depresivos que dificultan el tratamiento, la respuesta al mismo y aumentará la estancia media del paciente maníaco”.<sup>9</sup>

Por otro lado, la depresión es un punto clave esencial en el tratamiento del trastorno bipolar. Muchos casos empiezan con un trastorno depresivo y la dificultad para tratarla es mucho más habitual que en la manía. Para el experto, el abanico de opciones comprende el litio, anticonvulsivantes (valproato, carbamacepina, lamotrigina), antidepresivos, antipsicóticos atípicos (olanzapina, quetiapina, lurasidona, cariprazina), y algunas alternativas como los agonistas dopaminérgicos (metilfenidato, pramipexol, modafinilo) o la ketamina. Además, citó algunos datos favorables para el futuro de la esketamina. Por último, “deberemos contemplar tratamientos no farmacológicos como la psicoterapia, la terapia electroconvulsiva (TEC), la estimulación magnética transcraneal, la estimulación del nervio vago o la estimulación cerebral profunda”, subrayó.

El experto desglosó pormenorizadamente en su exposición algunas claves sobre estas estrategias terapéuticas y la evidencia disponible. Así, afirmó que “la evidencia actual sobre la eficacia del litio en el tratamiento de la depresión aguda tanto en monoterapia como en asociación es limitada.<sup>10</sup> Incluso su papel en la prevención de episodios depresivos es cuestionable”. El valproato, igualmente, “muestra poca evidencia para el tratamiento de la depresión, aunque sí ha mostrado eficacia en la prevención de episodios maníacos”.<sup>11</sup>

---

**“Sabemos que el tratamiento farmacológico es imprescindible ayuda a prevenir todos los pronósticos negativos, especialmente en cuestiones tan graves como el suicidio en el trastorno bipolar”**

---

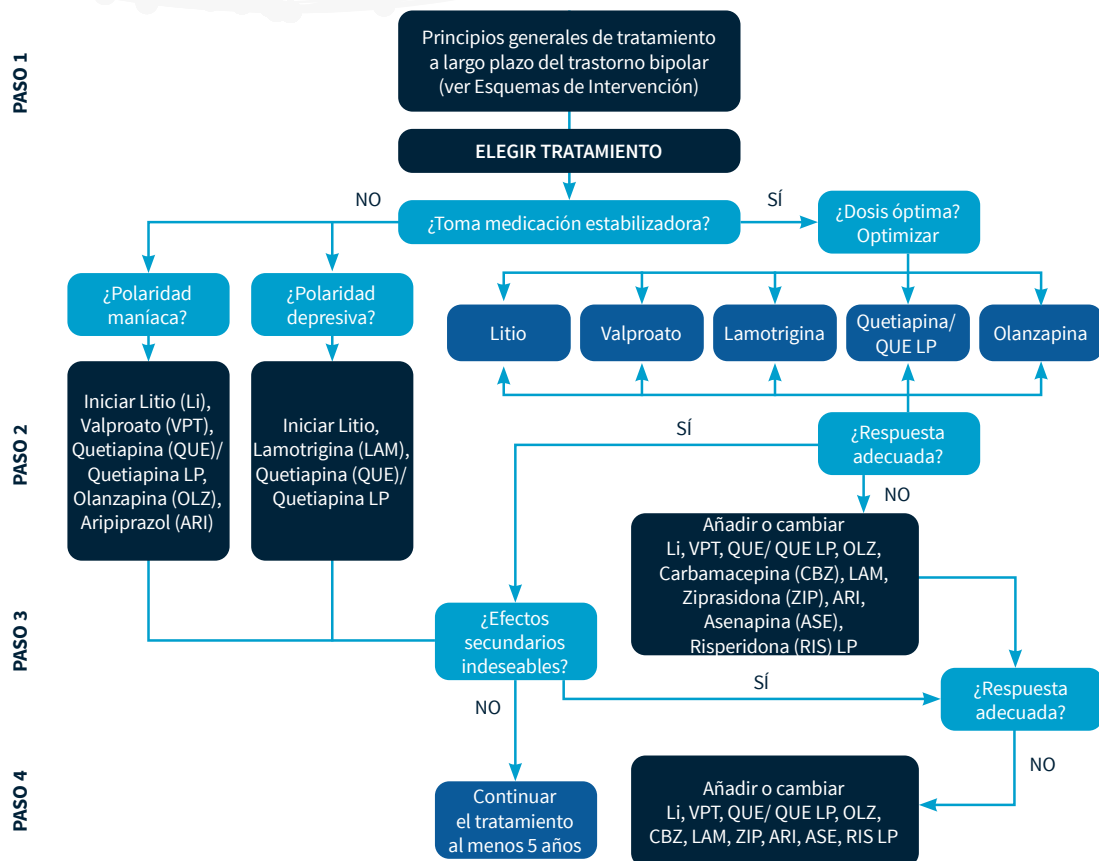
Olanzapina + floxetina, combinación aprobada en Estados Unidos, ha mostrado más eficacia que olanzapina sola.<sup>12</sup> La quetiapina es la opción que ha demostrado más evidencia clínica, según datos comparados con litio y paroxetina.<sup>13</sup> También hizo alusión a la lamotrigina, “eficaz en la prevención de episodios depresivos pero la evidencia nos ha dicho que solo uno de los estudios disponibles demostró que era eficaz en el tratamiento agudo de la depresión bipolar”.<sup>14</sup>

Por otro lado, en el ámbito de los antipsicóticos, el experto destacó el papel de los nuevos antipsicóticos, por ejemplo, la lurasidona, “no comercializada aun en España para la depresión bipolar aunque sí en EEUU con estudios de eficacia que así lo avalan”.<sup>15</sup> También destacó que la cariprazina está aprobada en Estados Unidos<sup>16</sup> y citó estudios que avalan el uso de ziprasidona en depresión con síntomas mixtos.<sup>17</sup>

Respecto a los antidepresivos, “los pocos metaanálisis disponibles demuestran su eficacia y aunque aparentemente no muestran riesgo de viraje, los análisis pormenorizados sí demuestran riesgos y no se debe generalizar”,<sup>18</sup> advirtió Montes. “Si distinguimos bipolaridad tipo I y tipo II es posible poder seleccionar antidepresivos.”<sup>19,20</sup> Así lo establece la Sociedad Internacional de Trastorno Bipolar, que en su consenso matizó el mayor riesgo de tricíclicos y duales y concluía que incluso había pacientes que podrían beneficiarse de un tratamiento de mantenimiento”.<sup>21</sup>

El experto manifestó que el litio no es eficaz en todos los pacientes, aunque es la primera línea en el tratamiento de mantenimiento el trastorno bipolar. “También sabemos por el estudio Balance que el hecho de añadir valproico mejora la eficacia, lo que nos aproxima

### Algoritmo de tratamiento farmacológico para el mantenimiento del trastorno bipolar





a la necesidad de combinaciones para aumentar la eficacia.<sup>22</sup> El valproato puede ser eficaz también para disminuir el consumo de alcohol cuando existe un problema asociado de ese tipo”.<sup>23</sup>

Por último, citó algunas revisiones sistemáticas sobre el tratamiento de mantenimiento que establecen la quetiapina como la opción que muestra más eficacia en la prevención de la depresión en comparación con los otros tratamientos.<sup>24</sup>

Un problema importante en los tratamientos de mantenimiento es la adherencia terapéutica. Hasta un 70% de los pacientes que tomaba algún antipsicótico, que son la mayoría de pacientes en tratamiento de mantenimiento para trastorno bipolar, no lo tomaba adecuadamente.<sup>25</sup>

Para ayudarnos en el abordaje del mantenimiento, se introdujo el término de Polaridad Predominante, que diferencia polaridad maniaca y polaridad depresiva,<sup>26</sup> y eso habría que tenerlo en cuenta a la hora de elegir un tratamiento de mantenimiento. Por otra parte, también resaltó que la evidencia específica para los pacientes con trastorno bipolar tipo II es menos sólida.

En conclusión, el experto recalcó que el rol de las **combinaciones de fármacos** ya que hay estudios que avalan el efecto sinérgico de varias combinaciones. Los pacientes en su conjunto necesitaban una media de 2,9 fármacos para iniciar una mejoría estable y en los no respondedores, de media se utilizaron casi 7,2 fármacos, con una media de cambios añadidos a 1,8 fármacos basales.<sup>27</sup>

Pese a todo, el doctor Montes explicó que “casi el 50% de los pacientes presenta recurrencias a pesar del tratamiento y que los síntomas residuales aumentan el riesgo de recurrencia. Pocos pacientes quedan libres de síntomas (26%) y la remisión debe ser el objetivo del tratamiento.

Por ello debemos hacer más cosas. La psicoeducación es algo tremendamente eficaz, mejora la conciencia de enfermedad, la adherencia, proporciona rutinas saludables, disminuye el consumo de sustancias, etc. Además, hay que recurrir a psicoterapia porque existen muchas comorbilidades relacionadas con problemas de ansiedad, respuesta al estrés, para las que se pueden aportar herramientas”.

Por último, como consideraciones generales el experto abogó por seleccionar entre todas las alternativas posibles, sin excluir ninguna; discutir las alternativas con el paciente e incluir en la selección características del trastorno en el paciente (subtipo, polaridad, gravedad y frecuencia episodios, respuestas previas), características de las alternativas farmacológicas y presencia de comorbilidades.

En las preguntas, se puso de manifiesto las dudas sobre el abordaje farmacológico del trastorno bipolar en pacientes embarazadas. El experto recalcó la idoneidad de “hablarlo con la paciente desde el principio, incluso antes de quedarse embarazada”. “Pese a los efectos secundarios, lo ideal es abordarlo de forma conjunta y dejar que sea la paciente quien tome la decisión”.

---

**“Casi el 50% de los pacientes presenta recurrencias a pesar del tratamiento, los síntomas residuales aumentan el riesgo de recurrencia. Solo el 26% de los pacientes quedan libres de síntomas y la remisión debe ser el objetivo del tratamiento”**

---



1. Calvo A, Moreno M, Ruiz-Sancho A, Rapado-Castro M, Moreno C et al. Intervention for adolescents with early-onset psychosis and their families: a randomized controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014 Jun;53(6):688-96.
2. Goodwin GM, Anderson I, Arango C, Bowden CL, Henry C, Mitchell PB, Nolen WA, Vieta E, Wittchen HU. ECNP consensus meeting. Bipolar depression. Nice, March 2007. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008 Jul;18(7):535-49.
3. De Dios C, Ezquiaga E, García A, Soler B, Vieta E. Time spent with symptoms in a cohort of bipolar disorder outpatients in Spain: a prospective, 18-month follow-up study. *J Affect Disord*. 2010 Sep;125(1-3):74-81.
4. da Costa SC, Passos IC, Lowri C, Soares JC, Kapczinski F. Refractory bipolar disorder and neuroprogression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016 Oct 3;70:103-10.
5. Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect Disord*. 2002 Apr;68(2-3):167-81.
6. Post RM, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, Keck PE Jr, McElroy SL, Leverich GS, Luckenbaugh DA, Rowe M, Pizzarello S, Kupka RW, Grunze H, Nolen WA. Complexity of pharmacologic treatment required for sustained improvement in outpatients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2010 Sep;71(9):1176-86; quiz 1252-3.
7. Yatham LN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Disorders: guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disorder* 2005; 7 (suppl 3): 5-69.
8. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller HJ, Kasper S. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania. *World J Biol Psychiatry*. 2009;10(2):85-116.
9. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar. Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Universidad de Alcalá. Asociación Española de Neuropsiquiatría. 2012. UAH / AEN Núm. 2012 10. Martin-Carrasco M, Gonzalez-Pinto A, Galan JL, Ballesteros J, Maurino J, Vieta E. Number of prior episodes and the presence of depressive symptoms are associated with longer length of stay for patients with acute manic episodes. *Ann Gen Psychiatry*. 2012 Mar 10;11(1):7.
11. Goodwin G. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition—recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*. 2009;23(4):346-388.
12. Ghaemi SN, Gilmer WS, Goldberg JF, Zablotsky B, Kemp DE, Kelley ME, Bauer AD, Fleck J, Filkowski MM, Stan VA, Dunn RT. Divalproex in the treatment of acute bipolar depression: a preliminary double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry*. 2007 Dec;68(12):1840-4.
13. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, Mitchell PB, Centorrino F, Risser R, Baker RW, Evans AR, Beymer K, Dube S, Tollefson GD, Breier A. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Nov;60(11):1079-88.
14. Weisler et al. *J Clin Psy*. May, 2008; Young et al, 2008. Poster presented at 161st APA Congress. San Diego (USA). May 2008. Olausson et al. Poster presented at 161st APA Congress. San Diego (USA). May 2008.
15. Thase ME, Jonas A, Khan A, Bowden CL, Wu X, McQuade RD, Carson WH, Marcus RN, Owen R. Aripiprazole monotherapy in nonpsychotic bipolar I depression: results of 2 randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol*. 2008 Feb;28(1):13-20.
16. Ibidem.
17. Ibidem.
18. Patkar A1, Gilmer W, Pae CU, Vöhringer PA, Zifra M, Pirok E et al. A 6 week randomized double-blind placebo-controlled trial of ziprasidone for the acute depressive mixed state. *PLoS One*. 2012;7(4): e34757.
19. Patkar A1, Gilmer W, Pae CU, Vöhringer PA, Zifra M, Pirok E, Mulligan M, Filkowski MM, Whitham EA, Holtzman NS, Thommi SB, Logvinenko T, Loebel A, Masand P, Ghaemi SN. A 6 week randomized double-blind placebo-controlled trial of ziprasidone for the acute depressive mixed state. *PLoS One*. 2012;7(4):e34757.
20. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L, Friedman ES, Bowden CL, Fossey MD, Ostacher MJ, Ketter TA, Patel J, Hauser P, Rapport D, Martinez JM, Allen MH, Miklowitz DJ, Otto MW, Dennehy EB, Thase ME. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med*. 2007 Apr 26;356(17):1711-22.
21. Bond DJ, Noronha MM, Kauer-Sant'Anna M, Lam RW, Yatham LN. Antidepressant-associated mood elevations in bipolar II disorder compared with bipolar I disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2008 Oct;69(10):1589-601.
22. International Society for Bipolar Disorders Clinical (ISBD) Recommendations for Antidepressant Use in Bipolar Disorders.
23. BALANCE investigators and collaborators, Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, Azorin JM, Cipriani A, Ostacher MJ, Morriss R, Alder N, Juszczak E. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 Jan 30;375(9712):385-95.
24. Salloum IM, Cornelius JR, Daley DC, Kirisci L, Himmelhoch JM, Thase ME. Efficacy of valproate maintenance in patients with bipolar disorder and alcoholism: a double-blind placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Jan;62(1):37-45.
25. Lindström L, Lindström E, Nilsson M, Höistad M. Maintenance therapy with second generation antipsychotics for bipolar disorder - A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2017 Apr 15;213:138-150.
26. Montes JM, Maurino J, Diez T, Saiz-Ruiz J. Telephone-based nursing strategy to improve adherence to antipsychotic treatment in schizophrenia: A controlled trial. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2010 Nov;14(4):274-81.
27. Colom F, Vieta E, Daban C, Pacchiarotti I, Sánchez-Moreno J. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2006 Jul;93(1-3):13-7.





CNS Exeltis

AUTORES

ÍNDICE

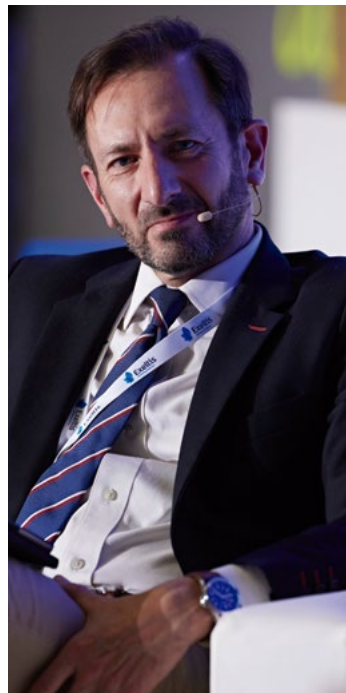


CONCLUSIONES Y CIERRE



**Dr. Jesús Porta-Etessam**

*Jefe de Sección de Neurología  
Hospital Clínico Universitario  
San Carlos. Madrid.*



**Dr. José Manuel Montes  
Rodríguez**

*Jefe de Sección de Psiquiatría  
Hospital Universitario  
Ramón y Cajal. Madrid  
Profesor Asociado  
Universidad de Alcalá.*



**D. Alberto Fábregas Gil**

*Director General de Exeltis España  
y Portugal*

El **Dr. Jesús Porta-Etessam**, fue el primero en intervenir en la exposición de conclusiones que, a modo de cierre, culminaban este Exeltis Day. “Reflexionando sobre las primeras charlas recordaba que Hipócrates hablaba de que las enfermedades mentales venían del cerebro y, mucho tiempo después, vino la dualidad en el cerebro. Descartes, padre del método anatomoclínico que utilizamos los neurólogos, escinde la manera de interpretarlo. Hoy día, compartimos ya en distinto nivel aspectos de genética, proteómica, neuropéptidos, el aspecto social, neuroimagen, tratamientos... Nos empeñamos en buscar ponencias que expliquen lo que nos une, pero también tenemos que pensar en qué es lo que nos separa. A lo mejor es más de nuestra amígdala que de la especialidad o las enfermedades que vemos.

Gracias a todos por haber venido y a Exeltis por organizarlo”, concluyó el doctor Porta-Etessam.

Por su parte, el **Dr. José Manuel Montes**, comentaba que habían sido más de 24 horas compartiendo presentaciones muy estimulantes y que el año que viene podremos repetir”. El doctor Montes recordó la importancia del Curso de Neuropsiquiatría que “nos puede servir de hilo conductor hasta el próximo Exeltis Day”. Está dividido en cuatro bloques independientes de 18 horas de formación impartida por 53 Psiquiatras y Neurólogos, especializados en cada tema, tratado con un enfoque transversal.

**D. Alberto Fábregas** quiso tener unas palabras de cierre para la audiencia, dedicando un profundo agradecimiento a todo el *advisory board*, “que ha trabajado durante un año para crear este programa” y a todos los asistentes por su presencia y su participación durante las sesiones del Exeltis Day.







**Exeltis**  
Rethinking healthcare