

II TRASTORNOS AFECTIVOS Y DE ANSIEDAD

DR. STEVEN E. HYMAN

DR. MICHAEL A. JENIKE

DR. NED H. CASSEM

Introducción

La identificación y el tratamiento de los trastornos afectivos y de ansiedad por los médicos de la atención primaria tendría un efecto importante en la salud de la población de Estados Unidos, donde este tipo de trastornos representan las enfermedades psiquiátricas mayores más frecuentes. Dependiendo de lo estricto de los criterios, quizá el 10 por ciento de los adultos sufrirá en algún momento un episodio depresivo que mejoraría con el tratamiento. Sin embargo, a pesar de la existencia de tratamientos eficaces, es muy frecuente que los casos de depresión no se diagnostiquen, y aún cuando el trastorno se identifica, a menudo el tratamiento es inadecuado.¹⁻⁴ El tratamiento inadecuado de la depresión ocasiona aumento de la morbilidad, sufrimiento del individuo y aumento del riesgo de suicidio. Los pacientes con un trastorno depresivo no tratado o tratado en forma deficiente, incluso los que tienen síntomas aislados de depresión,⁵ presentan un grado menor de actividad física, social y personal, consideran su estado de salud como grave y sufren más manifestaciones somáticas que las personas sanas. Estas alteraciones pueden ser crónicas y son equivalentes o peores a las que se asocian con condiciones médicas crónicas importantes como diabetes mellitus, hipertensión arterial o artritis.^{4,6} Además, la depresión y los padecimientos médicos crónicos tienen efectos dañinos aditivos sobre la capacidad funcional del paciente.⁶ El tratamiento inadecuado de la depresión aumenta también el riesgo de suicidio; en un estudio de todas las personas con depresión mayor que se suicidaron durante un año en Finlandia, el 45 por ciento recibía atención psiquiátrica al momento de la muerte, pero pocas tenían un tratamiento médico adecuado para la depresión.⁷

Las fobias son los trastornos de ansiedad más frecuentes; sin embargo, otros trastornos de ansiedad potencialmente serios e incapacitantes, incluyendo el trastorno de pánico y la agorafobia, tienen una incidencia total de tres a cinco por ciento.^{8,9} Existen tratamientos excelentes para los trastornos de ansiedad, pero como en el caso de la depresión, muchos casos no se detectan o se tratan en forma inadecuada. El no tratar los trastornos de ansiedad, en especial el de pánico, puede ocasionar múltiples visitas al médico general, con desmoralización progresiva del paciente y estudios costosos e inadecuados. Además, si se retrasa el tratamiento adecuado de los trastornos de pánico, aumenta el riesgo de síntomas de ansiedad secundarios e incapacitantes, como la agorafobia y el abuso de sustancias.

Epidemiología, genética, y fisiopatología de los trastornos afectivos

El estado de ánimo se refiere a un estado emocional permanente del individuo (el afecto indica fluctuaciones a corto plazo del estado emocional). Por lo tanto, el término trastornos del estado de ánimo suele usarse para describir condiciones en las que las alteraciones del estado emocional son los síntomas centrales. Según la cuarta edición del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV)¹⁰ de la *American Psychiatric Association*,¹⁰ los trastornos afectivos graves más importantes que se observan en la práctica médica general son la depresión mayor, el trastorno distímico (término del DSM-IV para la depresión crónica más leve) y el trastorno bipolar (la enfermedad maníaco depresiva).

EPIDEMIOLOGIA

Dependiendo de la población estudiada y de la rigidez de los criterios diagnósticos, el riesgo acumulado de depresión en la población general se calcula en cinco a 20 por ciento.¹¹ El riesgo acumulado en toda la vida de trastorno bipolar es de uno a dos por ciento. En casi todos los estudios se ha demostrado que las mujeres tienen un riesgo mayor de sufrir depresión que los hombres.¹² Independientemente de la cultura, el riesgo de presentar depresión de moderada a severa es cerca de dos veces más alto en mujeres que en hombres. Por el contrario, el trastorno bipolar parece afectar a hombres y a mujeres por igual. La edad de inicio de la depresión unipolar parece estar disminuyendo, y la incidencia de depresión ha aumentado en cohortes sucesivas de nacidos en varios países occidentales, incluyendo los Estados Unidos, Canadá, Alemania y Suecia.^{13,14} Esta tendencia no ha podido ser explicada completamente por defectos en el diagnóstico, en la obtención de datos o en la notificación.

Los trastornos afectivos implican la presencia de enfermedades importantes y un riesgo considerable de muerte. En los pacientes con depresión recurrente, el 15 por ciento cometen suicidio.¹⁵ Los individuos con trastornos afectivos también tienen una mortalidad más alta que sujetos controles de la misma edad por la mayor incidencia de accidentes y otras enfermedades.^{16,17} En un estudio prospectivo de 16 años de duración de una muestra de la población general, la mortalidad en los pacientes con trastornos afectivos fue 1.5 veces mayor que la esperada con base en la tasa de mortalidad en una población grande de referencia.¹⁷

GENETICA

Se conoce desde hace tiempo que los trastornos afectivos tienen tendencia familiar. Este patrón ha sido confirmado por estudios que compararon la incidencia de la enfermedad en familiares de individuos deprimidos con la frecuencia de depresión en personas normales. Por ejemplo, la prevalencia de los trastornos afectivos en familiares de primer grado de individuos con depresión es por lo menos el doble que en los familiares de individuos seleccionados al azar.¹⁸ La naturaleza familiar del trastorno bipolar es muy clara. El riesgo acumulado del trastorno bipolar en familiares de primer grado de personas con el trastorno es de ocho a 25 por ciento, en comparación con el uno al dos por ciento en la población general. En general, los estudios realizados en familias también indican que el trastorno unipolar y el trastorno

bipolar tienen diferentes patrones de transmisión hereditaria, aunque la relación entre estos trastornos es compleja. En la mayoría de los estudios se ha observado que los familiares de individuos con trastorno bipolar tienen una incidencia alta de trastornos unipolar y bipolar, mientras los familiares de los pacientes con trastorno unipolar tienen una incidencia alta de trastorno unipolar únicamente.^{19,20}

Los datos que indican que la transmisión familiar de los trastornos afectivos es atribuible en parte a genes compartidos provienen de estudios en gemelos monocigotos y dicigotos y de estudios de individuos adoptados. Un estudio evaluó a los familiares biológicos y adoptivos de los adultos con trastornos afectivos. Los familiares biológicos de los adultos con trastornos afectivos tuvieron una incidencia ocho veces más alta de depresión unipolar y una incidencia 15 veces mayor de suicidio que los familiares biológicos de individuos normales con características similares.²¹ Estos datos constituyen una prueba de que los factores genéticos contribuyen al desarrollo de depresión unipolar y al suicidio. Los estudios realizados en gemelos también aportan pruebas de que existe una base genética en los trastornos afectivos. La contribución genética parece ser sobre todo importante en el trastorno bipolar, con base en la alta coincidencia entre los gemelos monocigotos comparados con los gemelos dicigotos.²² En un estudio, la coincidencia del trastorno unipolar fue de 54 por ciento en gemelos monocigotos y de 24 por ciento en gemelos dicigotos, mientras la coincidencia en el trastorno bipolar fue del 69 por ciento en gemelos monocigotos y de 19 por ciento en gemelos dicigotos.²³

Los estudios de los árboles genealógicos de familias extensas enfocados a enfermedades dentro y entre las generaciones (el denominado análisis de segregación) permiten elaborar hipótesis acerca del modo de transmisión de los trastornos afectivos. Por ejemplo, estos estudios pueden indicar si la predisposición a un trastorno afectivo en particular muestra un patrón de herencia mendeliano, que en tal caso se aislaría como un locus mayor, o un patrón de herencia más complejo. Por lo general, estos análisis de datos acumulados de familias han fracasado en establecer que los trastornos afectivos tienen un modo de transmisión constante.¹⁸ Este resultado no es sorprendente en vista de que muchos estudios han indicado que los trastornos afectivos tienen etiologías heterogéneas. Por ejemplo, un estudio mostró que los familiares de primer grado de pacientes con depresión mayor de aparición temprana (antes de los 30 años de edad) tenían un riesgo elevado de sufrir trastornos afectivos, pero esto no se observó en los familiares de primer grado de individuos con otros tipos de depresión.²⁴

El análisis de asociación ha resultado muy difícil en padecimientos en que no hay evidencias de herencia mendeliana simple, incluyendo los trastornos afectivos. El análisis de asociación en los trastornos psiquiátricos ha sido obstaculizado por tres factores adicionales. En primer lugar, a diferencia de los trastornos como la fibrosis quística o la enfermedad de Huntington, los trastornos psiquiátricos son difíciles de diagnosticar con seguridad. Por lo tanto, en muchos estudios genéticos y familiares, los individuos afectados y no afectados pueden ser clasificados en forma errónea.²⁵ En segundo lugar, aun cuando los pacientes pudieran ser clasificados por el fenotipo con seguridad, en muchos trastornos psiquiátricos, como la depresión mayor y la esquizofrenia, la etiología será heterogénea. Por ende, los pacientes que por el fenotipo tienen la misma enfermedad en realidad pueden presentar enfermedades genéticamente diferentes. Además, existen fenocopias, en las cuales un fenotipo producido por el

ambiente es semejante a otro fenotipo producido por un genotipo específico. Por último, el apareamiento compatible (la tendencia para aparearse con individuos que tienen características físicas o del comportamiento parecidas) parece ser común entre los individuos con un trastorno psiquiátrico mayor.²⁶

FISIOPATOLOGIA

La fisiopatología de los trastornos afectivos se conoce poco, aunque existen muchas evidencias que implican a los sistemas de monoaminas cerebrales y a sus blancos sinápticos tanto en la patogenia como en el tratamiento. Las características de la depresión mayor y del trastorno bipolar que aún deben aclararse son su evolución episódica, con recuperación y recaída, y la evidencia de participación de factores genéticos y ambientales en la patogenia. (La influencia de los factores genéticos es mucho mayor en el trastorno bipolar). Una clave importante sobre la fisiopatología de los trastornos afectivos es que los diversos síntomas parecen referirse a muchas regiones distintas del cerebro. Por ejemplo, la depresión mayor se caracteriza por alteraciones del sueño, que pueden incluir el tallo cerebral y quizá marcapasos circadianos en el hipotálamo, secreción excesiva de cortisol compatible con disfunción del hipotálamo, alteraciones del estado emocional que pueden reflejar disfunción de las estructuras límbicas y alteraciones cognoscitivas (que varían de la incapacidad para concentrarse hasta pensamientos suicidas), que parecen originarse en la corteza cerebral. La arquitectura de los sistemas de proyección de monoaminas y del sistema colinérgico muy relacionado en el cerebro los hace buenos candidatos para producir alteraciones diseminadas en la función sináptica que pudiera ser responsable de la depresión y el trastorno bipolar.²⁷

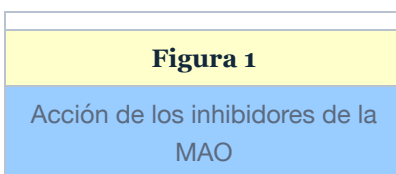
El sistema de monoaminas en el cerebro utiliza norepinefrina, serotonina, dopamina e histamina como neuro-trasmisores. Estos sistemas de proyección de monoaminas derivan de un pequeño número de neuronas en el centro reticular del tallo cerebral y se proyectan en todo el cerebro y la médula espinal. El sistema colinérgico, relacionado desde el punto de vista funcional, deriva del tallo cerebral y también de varios núcleos en el prosencéfalo basal. Aunque cada una de estas proyecciones tiene una especificidad regional clara, una sola neurona de norepinefrina o serotonina puede proyectarse a múltiples áreas corticales funcional-mente no relacionadas o incluso a áreas cerebrales corticales y subcorticales. De las monoaminas, una gran cantidad de datos farmacológicos han implicado a la norepinefrina y a la serotonina en la patogenia de la depresión.

La norepinefrina se produce en el locus cerúleo (LC), un pequeño núcleo en la región dorsal de la protuberancia, y por varios núcleos pequeños cercanos. Prácticamente toda la norepinefrina de la corteza cerebral deriva del LC. Los cuerpos celulares de las neuronas serotoninérgicas se encuentran dentro de un pequeño número de núcleos cerca del rafé del tallo cerebral. Las proyecciones de las neuronas de serotonina son las más divergentes de todas las monoaminas, innervando prácticamente cada estructura en el sistema nervioso central, aunque con diferentes densidades.

La organización anatómica de los sistemas de norepinefrina y serotonina, en la que un pequeño número

de neuronas inerva áreas amplias del sistema nervioso central, combinado con su fisiología conocida, sugiere que realizan funciones reguladoras intrínsecas en el cerebro. Las evidencias fisiológicas confirman que estos neurotransmisores parecen estar involucrados en la respuesta de grandes áreas de circuitos cerebrales, en lugar de transmitir datos individuales.²⁷ Desde el punto de vista funcional, las monoaminas y la acetilcolina tienen papeles críticos para determinar si una persona está despierta o dormida, su nivel de atención y grado de motivación, si la persona está introvertida o atendiendo a estímulos externos y en el recuerdo de las memorias. No es sorprendente que la manipulación farmacológica de estos sistemas tenga profundos efectos psicotrópicos.

Históricamente, las hipótesis que asociaron los trastornos afectivos con los sistemas cerebrales de norepinefrina y de serotonina se basaron no solo en la anatomía y fisiología, sino en observaciones farmacológicas. Se observó en la clínica que alrededor del 15 por ciento de los pacientes tratados en forma crónica con el antihipertensivo reserpina desarrollaban un síndrome indistinguible de la depresión natural. Se encontró que la reserpina depletaba las neuronas de norepinefrina, serotonina y dopamina. Los primeros antidepresivos que se descubrieron también modificaban las monoaminas, en especial a la norepinefrina y la serotonina. Los inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) inhiben una enzima que degrada los neurotransmisores monoamina. Debido a que esta enzima se localiza en las terminales presinápticas, su inhibición prolonga la vida de los neurotransmisores localizados en el citoplasma presináptico, aumentando la cantidad disponible para almacenarse en las vesículas sinápticas y liberarse después. La imipramina y todos los otros antidepresivos tricíclicos inhiben la recaptura de la norepinefrina y la serotonina en grados variables [ver figura 1]. Debido a que la recaptura es el principal mecanismo por el que se terminan las acciones sinápticas de las monoaminas, los antidepresivos tricíclicos aumentan en forma aguda la cantidad de estos neurotransmisores dentro de la sinapsis. Recientemente se ha iniciado el uso clínico de antidepresivos que inhiben en forma específica la recaptura de serotonina (los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, o ISRS).



Juntas, todas estas observaciones farmacológicas originaron la hipótesis simple de que la depresión era el resultado de una neurotransmisión inadecuada de monoaminas y que los antidepresivos clínicamente eficaces actuaban aumentando la disponibilidad sináptica de monoaminas al bloquear su eliminación de la sinapsis (tricíclicos y antidepresivos relacionados) o inhibiendo su degradación intracelular (inhibidores de la MAO). Esta hipótesis²⁸ se enfocó inicialmente a la norepinefrina, pero se extendió después para incluir también a la serotonina. Estas hipótesis iniciales fueron muy importantes en el desarrollo de modelos biológicos en psiquiatría. Sin embargo, son demasiado simplistas y han sido sustituidas por nuevas hipótesis.

Las hipótesis iniciales originaron predicciones sobre la liberación (recambio) de norepinefrina y la serotonina en la depresión. La medición indirecta del recambio a través de la cuantificación de los metabolitos de la monoamina, como el metabolito de la norepinefrina, 3-metoxi-4-hidroxifenileitoleflicol (MHPG) o el metabolito de la serotonina, 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA), en el líquido cerebroespinal, el suero y la orina, no han producido ningún patrón consistente de alteración en sujetos con diagnóstico bien establecido de depresión o manía. Los intentos clínicos para predecir la respuesta al tratamiento con base en los patrones de excreción urinaria de los metabolitos, por ejemplo, el tratamiento de pacientes con excreción urinaria de MHPG baja con antidepresivos, como la desipramina, que inhibe en forma selectiva la recaptura de norepinefrina, no han tenido éxito. El éxito logrado en la formación de subgrupos de depresión para recibir tratamientos diferentes se ha basado en síndromes clínicos y no en la medición de metabolitos (v.gr., la observación de que ciertos pacientes con depresión atípica pueden responder mejor a ISRS o inhibidores de la MAO).

Por supuesto, si existen alteraciones de neurotransmisores en las neuronas que contienen aminas o colinérgicas, esto no significa que las mediciones realizadas en sangre periférica o incluso en el LCR las demuestren, porque estas alteraciones pueden afectar solo a una pequeña población de neuronas, ocurrir solo en ciertos momentos y quizá solo como respuesta a un número limitado de estímulos. Sin embargo, una falla central de todas las versiones de esta hipótesis sobre la deficiencia de monoaminas fue la observación de que los efectos inhibidores de los antidepresivos sobre la recaptura o la monoamino oxidasa ocurren muy rápido, en minutos a horas, mientras que la mejoría clínica requiere semanas de tratamiento.

A pesar de estas dificultades, la anatomía y fisiología de los sistemas de monoaminas hace que persista esta hipótesis sobre la patogenia. Investigaciones más recientes se han enfocado a alteraciones más sutiles en estos sistemas, incluyendo la sensibilidad de los receptores pre y posinápticos a la regulación de señales en las neuronas que reciben señales de monoaminas.²⁷ Si son útiles, los intentos por desarrollar modelos animales de trastornos afectivos también serán muy útiles para entender la patogenia.

Alteraciones del sueño

La vigilancia electroencefalográfica (EEG) del sueño revela un patrón típico de alteraciones en los pacientes con depresión. En vista de que en las fases de inicio y de cambio en el sueño intervienen monoaminas neurotransmisoras y acetilcolina, puede ser posible relacionar la presencia de alteraciones del sueño en los trastornos afectivos con otros aspectos de la fisiopatología.

El sueño puede clasificarse con base en la electro-encefalo-grafía en movimientos oculares rápidos (MOR) y en cuatro fases del sueño sin MOR, de la 1 a la 4. En condiciones normales el sueño comienza con la fase 1 sin MOR y progresa hasta la fase 4. El primer período MOR suele comenzar 90 a 100 minutos después de empezar a dormir; este periodo intermedio se denomina intervalo de latencia MOR. Normalmente, hay tres a cinco periodos MOR por noche, aumentando la duración de cada periodo MOR a medida que transcurre la noche.

Las cuatro alteraciones más frecuentes en pacientes con depresión son el comienzo más temprano del sueño MOR, la disminución notable en las fases del sueño 3 y 4, los cambios en la actividad MOR fásica y los trastornos en la continuidad del sueño.²⁹ El acortamiento del intervalo de latencia MOR es la alteración más frecuente y específica de todas ellas.³⁰ Los pacientes con depresión, ya sea los que sufren depresión mayor o el trastorno bipolar en fase de depresión, comienzan la actividad MOR en la primera hora del sueño. Los pacientes deprimidos también tienen más movimientos oculares durante el sueño o aumento de la actividad MOR que los individuos normales, o que los individuos con otros trastornos psiquiátricos o alteraciones del sueño. El tratamiento con fármacos antidepresivos suele corregir el acortamiento del intervalo de latencia MOR. Sin embargo, parece ser que el bupropión, un antidepresivo eficaz, reduce más la latencia MOR y aumenta el porcentaje de sueño y tiempo MOR, lo que hace dudar sobre la posible relación entre la normalización de las fases del sueño y la recuperación de la depresión.³¹

Alteraciones neuroendócrinas

Existe la posibilidad de que el estudio dinámico de las hormonas periféricas pueda proporcionar datos neuroendócrinos sobre la función del cerebro en los trastornos afectivos en vista de que las hormonas hipotalámicas y algunas hormonas hipofisiarias son reguladas por monoaminas neurotransmisoras. La observación de que los pacientes con depresión mayor tienen secreción excesiva de cortisol y disminución en la sensibilidad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal a la dexametasona, que es un glucocorticoide sintético potente, representa uno de los hallazgos más reproducibles en la psiquiatría biológica. Cerca de la mitad de los pacientes con depresión muestran hipersecreción notable de cortisol.^{32,33} En algunos pacientes la secreción de cortisol diaria alcanza niveles similares a los que se observan en los pacientes con enfermedad de Cushing. Al parecer, esta alteración es resultado de un defecto a nivel del hipotálamo o supratálámico que afecta la regulación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH).^{34,35} Ninguna de estas alteraciones neuroendócrinas, incluyendo las del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, es lo bastante común o específica para ser utilizada como una prueba diagnóstica en la práctica clínica. Sin embargo, constituyen un área de investigación continua.

Depresión mayor

MANIFESTACIONES CLINICAS Y DIAGNOSTICO

El término depresión se utiliza en muchos sentidos. Puede denotar una reacción normal ante circunstancias de la vida (estar "abatido" o "triste"), un síntoma psiquiátrico aislado o un síndrome psiquiátrico grave en que las alteraciones afectivas se acompañan de otros síntomas generalizados. Con el objetivo de identificar poblaciones relativamente puras de pacientes con trastornos afectivos para tratamiento y estudio, han sido aceptadas en forma generalizada dos divisiones. Una de ellas es la diferenciación entre los trastornos afectivos primarios y los secundarios. Los trastornos afectivos secundarios son aquéllos que pueden ser atribuidos a una causa orgánica (v.gr., los efectos de un medicamento o algún trastorno neurológico) o a un trastorno psiquiátrico no afectivo mayor (v.gr.,

alcoholismo, abuso de drogas, esquizofrenia); los trastornos afectivos primarios no son atribuidos a ninguna de estas causas. La otra división es entre los trastornos afectivos unipolares y bipolares.³⁶ El diagnóstico de trastorno unipolar se establece cuando el paciente sufre depresión pero no manía, mientras el diagnóstico de trastorno bipolar se diagnostica cuando el paciente con depresión presenta episodios de manía. Por lo general, la distinción entre trastornos unipolares y bipolares se apoya en los estudios familiares (ver antes) y en las diferencias en la respuesta al litio.

El DSM-IV utiliza el término depresión mayor para referirse a la depresión unipolar primaria episódica de grado moderado. No existe un indicador biológico definitivo para este trastorno, ni existen manifestaciones patognomónicas. Por lo tanto, el diagnóstico se realiza utilizando una serie de criterios basados en la observación clínica [*ver tabla 1*]. Aunque los criterios del DSM-IV representan casi con seguridad a un grupo de pacientes con etiologías diferentes, son útiles en la práctica clínica en vista de que identifican a los individuos que pueden responder a los medicamentos antidepresivos o al tratamiento electroconvulsivo independientemente de la edad, el tipo de enfermedad (v.gr., posparto o involucional), la naturaleza de los síntomas psicológicos, o si pueden identificarse factores precipitantes para el episodio.

Tabla 1 Criterios del DSM-IV para el diagnóstico de depresión mayor

A. Cuando menos cinco de los siguientes síntomas, presentes casi todos los días durante un lapso de dos semanas representando un cambio en el funcionamiento previo (uno de los síntomas debe ser estado de ánimo deprimido o pérdida de interés o placer):

Nota: No incluir síntomas que son claramente causados por un padecimiento médico general o ideas delirantes o alucinaciones incongruentes.

1. Talante deprimido la mayor parte del día, indicado por la sensación subjetiva (v.gr., sentimiento de tristeza o vacío) o por observación de otros (v.gr., parece a punto de llorar).
2. Disminución considerable en el interés o placer por todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día.
3. Pérdida de peso (sin estar a dieta), aumento de peso, (v.gr., cambio de más del 5% del peso corporal en un mes), aumento o disminución del apetito casi todos los días.
4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.
5. Retraso o agitación psicomotora casi todos los días (observada por otros y no solo la mera sensación subjetiva de inquietud o lentificación).
6. Fatiga o pérdida de la energía casi todos los días.
7. Sensación de minusvalía o de culpa excesiva o inapropiada (no solo la mera autocensura o culpa acerca de estar enfermo), lo cual puede ser ilusorio, casi todos los días.
8. Menor capacidad para pensar o concentrarse o indecisión casi todos los días (subjetiva u observada por otros).
9. Pensamientos recurrentes acerca de la muerte (no solo miedo a morir) o de suicidio sin un plan específico, o un intento suicida o el plan específico para cometerlo.
10. Descartar otras causas de estos síntomas.
 1. Los síntomas causan estrés clínicamente significativo o deterioro en áreas sociales, laborales u otras áreas funcionales importantes..
 2. Los síntomas no se deben a efectos fisiológicos directos de una sustancia (v.gr., abuso de drogas, un medicamento) o a una condición médica general (v.gr., hipotiroidismo).
 3. Los síntomas no parecen deberse a privaciones.

La depresión mayor se distingue de la tristeza o de la aflicción normales por la severidad, generalización y duración del trastorno afectivo, y por la presencia de alteraciones neurovegetativas, como trastornos del sueño (con mayor frecuencia insomnio con despertar muy temprano), cambios en el apetito (a menudo anorexia), hipodinamia, alteraciones psicomotoras o variación diurna en el estado de ánimo (de manera característica empeora en la mañana). El estado de ánimo deprimido ocurre en la mayoría de los pacientes, aunque en algunos individuos las alteraciones afectivas predominantes son la irritabilidad y la pérdida de interés. Los pacientes con depresión casi siempre pierden la capacidad para disfrutar de las

actividades habituales, como el comer, el trabajo, el sexo, las diversiones o las actividades con la familia y los amigos. Son típicas la pérdida de ilusiones y la falta de autoestima. Los pacientes a menudo manifiestan dificultad para concentrarse, lentitud de pensamiento y memoria deficiente. Así mismo, suelen presentar rumiaciones y sentimiento de culpa. También suelen desarrollarse ideas suicidas, que pueden volverse frecuentes y graves. Pueden existir alteraciones psicomotoras, como el retraso (i.e., lentitud en el movimiento y en el lenguaje) o, en forma alterna, la agitación.

Factores de riesgo

El factor de riesgo más comprobado en la depresión y en otros trastornos afectivos es el antecedente familiar positivo. El papel de los eventos negativos durante la vida para precipitar la depresión ha sido difícil de aclarar. En la práctica clínica, con frecuencia se identifican factores precipitantes de la depresión en forma retrospectiva, que con frecuencia consisten en una pérdida o disgusto importante, pero es difícil asociarlos en forma causal con el inicio de la depresión o establecer si el supuesto precipitante no es en realidad un síntoma temprano de depresión. Una hipótesis apoyada por varios grupos de datos consiste en que la mayoría de los episodios iniciales de depresión son provocados por un evento negativo serio en la vida, aunque un pequeño número de personas, quizá representativo y con mayor carga genética, no tiene este factor precipitante.³⁷ Por el contrario, en las recurrencias depresivas, en especial las caracterizadas por síntomas vegetativos serios o síntomas psiquiátricos, la posibilidad de un evento reciente negativo no es mayor que en la población general no deprimida.

Es claro que se requiere de investigación adicional para aclarar la contribución relativa de los diferentes factores para precipitar los episodios depresivos. Un intento por desarrollar un modelo etiológico para los episodios depresivos en mujeres se basó en una población de 680 parejas de mujeres gemelas que fueron evaluadas en tres ocasiones a intervalos mayores de un año. El modelo de adaptación correcta predijo la mitad de la variación en la susceptibilidad a depresión mayor. En orden descendiente, los principales predictores de riesgo fueron eventos estresantes en la vida, factores genéticos, antecedente de depresión previa y el temperamento de la persona (en especial alto grado de neurosis).³⁸

Algunos otros trastornos psiquiátricos aumentan también el riesgo de depresión mayor. Los individuos con trastornos de la personalidad, sobre todo el trastorno de la personalidad límite, parecen tener un riesgo alto para desarrollar depresión mayor y otros trastornos afectivos. Algunos investigadores han considerado que ciertos casos de trastornos de la personalidad límite son representativos de un trastorno que comparte la misma etiología que la depresión pero que tiene manifestaciones diferentes.³⁹

Evolución de la enfermedad

Aunque la mayoría de los pacientes con depresión unipolar tienen una evolución episódica, quizá el 15 a 20 por ciento de los enfermos tienen evolución crónica, con episodios que duran más de un año y sin regreso al funcionamiento basal normal. Los factores de riesgo para cronicidad incluyen un trastorno de personalidad comórbido y la presencia de síntomas psicóticos. Cerca del 50 al 70 por ciento de los

pacientes con trastorno unipolar tienen episodios recurrentes. Aproximadamente el 10 por ciento de los pacientes que han sufrido un episodio inicial de depresión mayor presentarán después un episodio de manía. El mejor indicador predictivo de la recurrencia del trastorno bipolar es el antecedente familiar. En los trastornos unipolares y bipolares, la frecuencia de recurrencias parece aumentar en función del número de episodios pasados. Durante toda su vida, un paciente con trastorno unipolar tiene un promedio de tres a cinco episodios. Los estudios actuales indican que cerca de la mitad de todos los pacientes con trastorno bipolar presentan siete o más recurrencias,⁴⁰ aunque existe una gran variación. Los informes preliminares indican que un indicador predictivo adicional de recurrencia entre los pacientes con trastorno unipolar es la aparición de depresión antes de los 20 años de edad.⁴¹ Algunos individuos tienen un patrón de depresiones recurrentes en que las presiones psicosociales resultan factores precipitantes evidentes de los episodios al inicio de la enfermedad, aunque los episodios se vuelven más frecuentes e independientes con el tiempo.⁴²

La evolución de un episodio no tratado de depresión mayor es por lo general de siete a 14 meses; una minoría de los episodios duran dos años o más. La duración de la enfermedad puede reducirse a cuatro o a ocho semanas con el tratamiento óptimo. Según estudios sobre tratamiento con antidepresivos tricíclicos, los pacientes con depresión unipolar tienen gran riesgo de recaída si se suspende el tratamiento antes de 16 semanas.⁴³ Por lo tanto, en los pacientes que responden al tratamiento, es conveniente continuar el mismo durante un periodo de seis meses. Sin embargo, una minoría sustancial de pacientes sufre recurrencias frecuentes (i.e., desarrollo de nuevos episodios) incluso después del tratamiento exitoso. El riesgo de recurrencia es mayor en pacientes con una evolución crónica antes de la recuperación, con episodios previos múltiples (tres o más), o con un primer episodio en fases tardías de la vida. Para estos individuos, la duración óptima del tratamiento de mantenimiento se desconoce, pero puede ser de años. Según investigaciones actuales, parece ser que los antidepresivos mantienen su eficacia durante por lo menos cinco años.⁴⁴ Para los pacientes con antecedente de episodios depresivos de menos de 2.5 años antes, puede ser benéfica la profilaxis continua por lo menos durante cinco años.⁴⁴

En el pasado era difícil mantener un tratamiento con antidepresivos tricíclicos por tiempo prolongado por los efectos adversos inmediatos, como xerostomía y constipación, y otros que empeoraban o surgían con el tiempo, como aumento de peso y caries dentales. Con los nuevos medicamentos, como los ISRS y el bupropión, es más fácil administrar tratamiento de mantenimiento, aunque no se cuenta con datos sobre su eficacia a largo plazo. Sin embargo, incluso estos medicamentos nuevos no están exentos de efectos adversos, como la disfunción sexual ocasionada por los ISRS.

Subtipos de depresión

Los subtipos de depresión de mayor importancia clínica son la melancolía, la depresión con rasgos psicóticos y la depresión con patrones de recurrencia estacionales.

Melancolía El término melancolía se aplica a un grupo relativamente uniforme de pacientes con depresión mayor que tienen alteraciones neurovegetativas notables (v.gr., trastornos del apetito y del

sueño), antecedentes de una o más recurrencias y ningún trastorno importante de la personalidad entre los episodios. Existen evidencias crecientes de que los antidepresivos tricíclicos pueden ser más útiles que los ISRS para los pacientes con depresión melancólica más severa (v.gr., los hospitalizados).⁴⁵ Debido a que su mecanismo de acción es semejante al de otros tricíclicos, la venlafaxina puede también ser eficaz en este subtipo, aunque no se le ha estudiado en forma específica para este propósito.

Depresión con síntomas psicóticos En una minoría de los pacientes con depresión mayor, se desarrollan síntomas psicóticos (v.gr., ideas delirantes o alucinaciones) durante la evolución de la enfermedad. La depresión con rasgos psicóticos parece ser más frecuente en pacientes con trastorno bipolar. Se desconoce si la tendencia familiar o la patogenia de la enfermedad en pacientes con trastorno unipolar y síntomas psicóticos son diferentes de las que se observan en otros pacientes con trastorno unipolar.⁴⁶ La identificación de los síntomas psicóticos tiene importancia clínica en vista de que su presencia identifica a los pacientes con deterioro severo, riesgo alto de suicidio⁴⁷ y necesidad de proporcionar tratamiento combinado con antidepresivos y antipsicóticos o tratamiento electroconvulsivo.⁴⁸ También es importante distinguir clínicamente la depresión con síntomas psicóticos del trastorno psicoafectivo. En la depresión con síntomas psicóticos, estos síntomas ocurren solo durante el episodio franco de trastorno afectivo, mientras que en el trastorno psicoafectivo los síntomas persisten incluso después de que han desaparecido los síntomas afectivos. La depresión con datos psicóticos (incluso si tiene ideas delirantes que no son acordes con el problema afectivo) tiene mejor pronóstico que el padecimiento psicoafectivo.⁴⁹ Además, los pacientes que tienen un trastorno psicoafectivo tienen más posibilidad de requerir tratamiento a largo plazo con medicamentos antipsicóticos, a diferencia de los pacientes que sufren depresión con datos psicóticos.

Depresión estacional recurrente Se ha identificado un grupo de pacientes con depresión que sigue un patrón de recurrencia estacional, quizá un 10 por ciento.⁵¹ Los enfermos con trastorno unipolar suelen presentar depresiones en el otoño-invierno, aunque también ocurren episodios durante la primavera-verano. Los pacientes con trastorno bipolar con síntomas estacionales suelen sufrir depresiones en el otoño-invierno y manía o hipomanía en la primavera-verano. La historia familiar no sirve para distinguir los padecimientos estacionales de los que no lo son,^{51,52} y se observan ambos en los mismos pedigreos. Los pacientes con depresión estacional tienen más hipersomnia, polifagia y aumento de peso que los depresivos no estacionales.⁵² Los pacientes con depresiones durante el otoño-invierno suelen responder a la fototerapia, que consiste en la exposición a luz brillante,⁵³ pero también mejoran con el tratamiento antidepresivo farmacológico.

Depresión atípica La depresión atípica es un término que se usa para describir a pacientes con depresión mayor que presentan reactividad afectiva exagerada en respuesta a eventos, sobre todo un rechazo extremo a la sensibilidad, y que además tienen síntomas como hipersomnia, hiperfagia (v.gr., deseo de carbohidratos), y fatiga importante. Algunos de estos enfermos tienen reversión del patrón diurno en el afecto que se observa con frecuencia en los pacientes con melancolía, empeorando los síntomas del paciente atípico durante la tarde. La depresión atípica tiende a iniciarse a edad temprana y recurrir. Los pacientes suelen responder mejor a los inhibidores de la MAO que a los tricíclicos, aunque

estos últimos son superiores al placebo.^{54,55} Los ISRS, que tienen mayor facilidad de uso de los inhibidores de la MAO, también son mejores que los tricíclicos en este grupo de pacientes, aunque no se ha establecido aún si son tan eficaces como los inhibidores de la MAO.

Distimia La distimia es un término empleado en el DSM-IV para describir a los pacientes con depresión leve crónica. Según el DSM-IV, el diagnóstico de distimia requiere una duración de los síntomas de por lo menos dos años, y los síntomas son menos severos que en la depresión mayor. Los pacientes con distimia manifiestan de manera característica disforia crónica y desarrollan con frecuencia patrones irracionales de pensamientos negativos. Los pacientes a menudo son pesimistas y tienen poca autoestima. Las manifestaciones somáticas son frecuentes, pero los síntomas neurovegetativos de depresión mayor son pocos o no existen.

Se ha intentado clasificar a los pacientes con depresión crónica de acuerdo a la edad de aparición, a los antecedentes familiares o psiquiátricos y a la respuesta al tratamiento farmacológico.⁵⁶ La definición de distimia en el DSM-IV tal vez comprende un grupo heterogéneo de individuos, incluyendo los pacientes con (1) depresión mayor con recuperación parcial, (2) depresión atenuada o depresión leve crónica verdadera y (3) trastornos de la personalidad. Además, un alto porcentaje de pacientes distímicos tiene un trastorno médico o psiquiátrico concomitante. Los episodios de depresión mayor pueden definir el curso de la distimia.

A pesar de que los síntomas son menos severos que en la depresión mayor, la distimia tiene consecuencias muy negativas en la calidad de vida y los aspectos funcionales. El grado de morbilidad suele reflejar más la duración del padecimiento y no el número de síntomas. Datos antiguos sugieren que los pacientes distímicos respondían relativamente poco a los antidepresivos porque se pensaba que los síntomas más leves ameritaban dosis bajas de estos medicamentos. Esto causaba dosificación y duración inadecuadas.⁵⁰ Los estudios modernos sobre tratamiento con ISRS y tricíclicos en dosis adecuadas indican que la distimia es un trastorno que responde al tratamiento,⁵⁷ y que los beneficios del mismo se mantienen si éste se continúa por tiempo suficiente, como en la depresión mayor. Los enfermos con distimia se benefician también con la psicoterapia cognoscitiva del comportamiento, para tratar los patrones disfuncionales y negativos del pensamiento.

Diagnóstico diferencial de los trastornos de depresión mayores

Cuando se realiza el diagnóstico de una enfermedad psiquiátrica, deben excluirse posibles causas orgánicas de los síntomas. Algunas enfermedades orgánicas [ver tabla 2] y medicamentos producen síndromes depresivos importantes. Los medicamentos y el alcohol están entre las causas más frecuentes de depresión secundaria. El hipotiroidismo (en los ancianos, el hipotiroidismo y el hipertiroidismo) también suele simular depresión. Los trastornos de demencia precoz pueden confundirse con depresión o ser agravados por ésta.

Tabla 2 Causas médicas generales de depresión

Medicamentos	ACTH, alfametildopa, barbitúricos y medicamentos con actividad similar, benzodiacepinas, betabloqueadores (v.gr., propranolol), fármacos colinérgicos, esteroides, estrógenos (incluyendo anticonceptivos orales), levodopa, ranitidina, cimetidina, reserpina
Relacionado con el abuso de drogas	Abuso de alcohol, supresión de cocaína y otros psicoestimulantes, abuso de sedantes hipnóticos
Endócrinas y metabólicas	Hipertiroidismo (sobre todo en los ancianos), hipotiroidismo, hiperadrenalismo (síndrome de Cushing), hipercalcemia, hiponatremia, diabetes mellitus, intoxicación por plomo, porfiria, uremia
Neurológicas	Tumores cerebrales (sobre todo frontales), demencias (sobre todo al inicio de la enfermedad), enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, padecimiento cerebrovascular (sobre todo en el hemisferio dominante), hematoma subdural, sífilis, epilepsia no controlada, enfermedad de Wilson
Nutricionales	Pelagra deficiencia de vitamina B ₁₂
Diversas	Síndrome carcinoide, carcinoma pancreático, polimialgia reumática, lupus eritematoso generalizado, infecciones virales (sobre todo mononucleosis e influenza), enfermedad de Lyme

El tratamiento de la depresión secundaria a una causa orgánica suele consistir en la corrección de la enfermedad primaria o en la suspensión del medicamento causal. Sin embargo, la depresión puede ser secundaria a trastornos que no tienen tratamiento específico. En particular, algunos padecimientos neurológicos ocasionan depresión mayor con una frecuencia alta. En varios de estos padecimientos, como el infarto cortical, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington, el síndrome depresivo responderá a los fármacos antidepresivos.

Los padecimientos cerebrovasculares son una causa muy importante de depresión secundaria que puede tratarse. La incidencia de depresión después del padecimiento cerebrovascular, sobre todo el hemisferio dominante, es mayor que la esperada en cualquier grado de incapacidad cuando se compara con otras enfermedades neurológicas, como la esclerosis lateral amiotrófica.⁵⁹ El tratamiento antidepresivo intensivo puede mejorar el apetito del paciente, el interés y el entusiasmo en los programas de rehabilitación. La depresión nunca debe evolucionar sin tratamiento simplemente porque el médico considere al padecimiento como una respuesta adecuada a un trastorno orgánico.

El abuso de sustancias es otra causa común de depresión secundaria. Aunque la depresión y el

alcoholismo suelen coexistir, parecen ser enfermedades independientes con patrones distintos de herencia.⁶⁰ La depresión suele presentarse como un efecto secundario del alcoholismo, posiblemente por los efectos tóxicos del alcohol sobre el cerebro. La incidencia de depresión en alcohólicos desintoxicados no es mayor que en la población general.⁶¹ La desintoxicación debe preceder a la administración de medicamentos antidepresivos en los alcohólicos en vista de que el abuso continuo de alcohol afecta la continuidad del esquema antidepresivo, altera la depuración metabólica de los antidepresivos y causa depresión sinérgica del sistema nervioso central. Por lo general, los antidepresivos deben reservarse para los pacientes que persisten con depresión cuatro semanas después de la desintoxicación alcohólica, aunque estos fármacos están indicados al inicio si los síntomas de la depresión son muy importantes. Existen datos preliminares de que algunos antidepresivos, como la desimipramina, son útiles en algunos pacientes durante la desintoxicación de cocaína.⁶² Son necesarios estudios adicionales antes de que este procedimiento terapéutico sea aceptado en la práctica clínica.

Pruebas de laboratorio en la depresión

Con el objetivo de ayudar a los clínicos a establecer el diagnóstico de depresión con seguridad, se han desarrollado diversas pruebas, incluyendo la prueba de supresión con dexametasona (PSD)⁶³ y la prueba de estimulación de la hormona liberadora de tirotropina (TRH). Por desgracia, hasta ahora ninguna de estas pruebas ha sido lo bastante sensible o específica para utilizarlas en la práctica clínica.^{64,65} Sin embargo, la PSD, que detecta la hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, continúa siendo útil en la investigación psiquiátrica.

En la forma más simple de la PSD, se administra una dosis de 1 mg de dexametasona a las 11 P.M. y al siguiente día se mide la concentración sérica de cortisol a la 4 P.M. Una concentración de 5 µg/dl o mayor se considera positiva (i.e., evidencia de falta de supresión). La sensibilidad de la PSD es de cerca de 40 a 50 por ciento en la depresión mayor, pero puede ser de 60 a 70 por ciento en trastornos afectivos muy severos, incluyendo la manía y el trastorno esquizoafectivo, sobre todo cuando existen síntomas psicóticos. La PSD es 90 por ciento específica (i.e., negativos verdaderos) en individuos normales, pero la especificidad puede ser tan solo del 70 por ciento cuando existen otras enfermedades psiquiátricas e incluso menor en las demencias, precisamente en los padecimientos en que la prueba podría ser útil por la inseguridad en el diagnóstico. Diversos padecimientos orgánicos, además de la pérdida de peso y la ingestión de alcohol, barbitúricos o anti-convulsivos, también producen resultados positivos falsos.^{64,65} Por lo tanto la PSD tiene poca utilidad en la práctica clínica. En la actualidad, no existe una prueba o una serie de pruebas que justifique la restricción de la prueba de tratamiento eficaz con antidepresivos cuando se sospecha de enfermedad depresiva mayor con base en las manifestaciones clínicas.

CONDICIONES CONCOMITANTES

Depresión en el paciente con enfermedad orgánica

La depresión debe considerarse como una complicación frecuente de las enfermedades orgánicas graves.

Ocurre con una frecuencia muy alta en pacientes hospitalizados con enfermedad coronaria (18 por ciento) y en aquéllos con cáncer (20 a 42 por ciento). La depresión también es una complicación común de las enfermedades del sistema nervioso central, sobre todo epilepsia, esclerosis múltiple, enfermedad de Cushing, padecimientos cerebro-vasculares,⁵⁸ enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson,⁶⁶ y enfermedad de Huntington.⁶⁷

El diagnóstico de depresión puede ser difícil de realizar en pacientes con enfermedades orgánicas graves coexistentes. Por ejemplo, los pacientes con cáncer avanzado a menudo sufren pérdida de peso, hipodinamia e ideas recurrentes de muerte. Sin embargo, cuando los pacientes con cáncer reciben el tratamiento médico óptimo pero persisten con estado de ánimo deprimido, insomnio y sentimientos de minusvalía, el médico puede proporcionar bienestar importante al iniciar el tratamiento con antidepresivos. Por desgracia los pacientes con enfermedades orgánicas y con depresión mayor no son tratados por los síntomas psiquiátricos, a pesar de la prueba de que el tratamiento alivia de manera notable los síntomas y mejora su estado médico global.

Depresión en los ancianos

Los síntomas de depresión mayor en los ancianos son los mismos que en los pacientes más jóvenes, aunque a veces más sutiles. Muchos ancianos son reacios a hablar sobre síntomas mentales, y pueden enfocarse a sus molestias somáticas. La agitación y el insomnio inicial son más frecuentes que en los jóvenes, aunque muchos tienen un despertar excesivamente temprano. Además, en un grupo de ancianos se desarrollan deficiencias cognoscitivas, que incluyen falta de atención o de capacidad para concentrarse (síntomas que también se presentan en los jóvenes). Estos síntomas deben responder al tratamiento antidepresivo si son causados por depresión. El diagnóstico de depresión, a diferencia de la demencia, se sospecha por la aparición rápida de deterioro cognoscitivo acompañada de síntomas neurovegetativos. Sin embargo, el diagnóstico puede ser difícil por que puede ocurrir depresión durante las fases tempranas de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias degenerativas. En los casos inciertos o mixtos está justificado el tratamiento empírico con antidepresivos. En los ancianos es especialmente importante evitar los medicamentos muy anticolinérgicos porque pueden alterar el conocimiento en forma independiente. Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, el bupropión y quizá el venlafaxine, que no tienen propiedades anticolinérgicas, pueden ser buenas opciones anti-depresivas. Entre los tricíclicos, la desipramina y la nortriptilina son las preferidas, pero se asocian con riesgo de hipotensión postural.

Es importante que la depresión no se considere como una consecuencia esperada del retiro o de otros cambios en las circunstancias de la vida asociadas al envejecimiento. El tratamiento vigoroso de la depresión con medicamentos, quizá en combinación con psicoterapia cognoscitiva del comportamiento, mejora mucho la calidad de vida y la salud general. Además, a pesar de la creencia clínica de lo contrario, la depresión en el anciano responde al tratamiento en la misma proporción que en las personas más jóvenes.⁶⁸

No todos los pacientes deprimidos presentan tendencias suicidas, aunque todos los pacientes deprimidos deben ser evaluados por la posibilidad de que lo cometan. En los Estados Unidos, el suicidio constituye la 10ª causa de muerte, lo que representa por lo menos 22,000 a 25,000 muertes al año. La mortalidad real puede ser mayor en vista de que muchos suicidios son disfrazados como accidentes. En los hombres blancos entre los 15 y 19 años de edad, el suicidio ocupa el segundo lugar de todas las causas de muerte; en los médicos menores de 40 años de edad, el suicidio ocupa el primer lugar.

El porcentaje de pacientes con trastornos afectivos primarios que mueren por suicidio ha sido calculado en 15 por ciento.¹⁵ Esta cifra se basa en la revisión de 17 informes sobre la evolución y las consecuencias de los trastornos afectivos que incluyeron un total de 4,983 pacientes con un seguimiento promedio de 7.9 años. Aunque el porcentaje de los pacientes que murieron por suicidio en estos estudios fluctuó de 12 a 60 por ciento, el análisis mostró que el porcentaje de todas las muertes relacionadas con suicidios entre los pacientes con enfermedades afectivas alcanzó un límite del 15 por ciento a medida que la población estudiada se aproximó al 100 por ciento de mortalidad. En general, el riesgo de morir por suicidio fue 30 veces más alto en pacientes con trastornos afectivos primarios que en la población general. Estudios adicionales indican que el riesgo de suicidio aumenta por el antecedente familiar de suicidio positivo. Este riesgo elevado parece ser resultado en parte de la alta probabilidad de heredar un trastorno psiquiátrico, sobre todo un trastorno afectivo. Sin embargo, el antecedente familiar de suicidio constituye un riesgo adicional independiente del diagnóstico del individuo.^{69,70}

Determinación del riesgo de suicidio Las ideas suicidas a menudo son mantenidas muy en secreto; por tanto, al comentar el tema del suicidio, el médico en primer lugar debe establecer una relación adecuada con el paciente y enseguida preguntar acerca de las ideas suicidas en una manera enfática, tranquila e imparcial. El preguntar a los pacientes acerca del suicidio no fomenta la idea; de hecho, los individuos con tendencia suicida pueden mejorar al preguntarles acerca de ello. Los médicos no deben intentar disuadir a los pacientes de sus ideas suicidas. El paciente puede interpretar esta recomendación o consejos tranquilizadores como una falta de empatía o de permiso para hablar. Los pacientes deben ser evaluados por presentar pensamientos suicidas (ideas, deseos y motivos), intentos suicidas (el grado hasta el cual intenta llevar a cabo sus ideas suicidas) y planes suicidas. Debe determinarse si los pacientes han elaborado planes de suicidio detallados, si los medios para el suicidio están disponibles y si el plan es potencialmente letal. También debe determinarse si los pacientes han tomado alguna medida para ser salvados y si tienen algún interés realista en el futuro.

La falta de esperanza es el aspecto de la depresión que se correlaciona más con el comportamiento suicida.⁷¹ Los factores demográficos, como la edad, el alcoholismo y el sexo, también influyen en el riesgo de suicidio. La incidencia de suicidio en los hombres aumenta en forma constante con la edad y llega al máximo cuando el hombre tiene más de 80 años, mientras que la incidencia en las mujeres llega al máximo entre los 55 y 65 años de edad. El alcoholismo aumenta el riesgo de suicidio. Aunque en las mujeres el intento de suicidio es dos a tres veces más frecuente que en los hombres, la mortalidad por

suicidio es cerca de tres veces más frecuente en los hombres que en las mujeres. Factores adicionales que incrementan el riesgo de suicidio incluyen antecedentes de intentos suicidas, antecedentes familiares de suicidios, conmemoración de fallecimientos, presencia de una enfermedad orgánica grave, aislamiento o alejamiento de las actividades sociales y rechazo de ayuda. En vista de la incidencia cada vez mayor de suicidio entre los adolescentes y los adultos jóvenes, es importante preguntar acerca de pensamientos suicidas en estos pacientes y en los grupos de riesgo tradicionales.

Los suicidios también ocurren en pacientes hospitalizados bajo tratamiento médico o quirúrgico. Una revisión de 70,404 ingresos consecutivos a hospitales generales mostró que 17 pacientes se suicidaron durante la hospitalización; solo dos de las víctimas no tenían diagnóstico de enfermedad psiquiátrica (los dos pacientes presentaban cáncer).⁷² El signo más importante de suicidio inminente fue la pérdida de la relación entre el paciente y el personal del hospital, como lo demuestra el hecho que los dos pacientes con cáncer creían que el personal consideraba su padecimiento como incurable.

Manejo del paciente suicida Cuando el médico determina que existe un riesgo alto de suicidio, debe tomarse alguna medida. Es necesaria la transgresión sutil pero deliberada del secreto habitual de la relación médico paciente. Los planes autodestructivos nunca deben mantenerse en secreto cuando su descubrimiento puede evitar la muerte del paciente. Esta indicada la intervención inmediata del médico cuando parece que el paciente en realidad llevará a cabo el plan suicida. Bajo estas circunstancias, la persona debe ser hospitalizada, en contra de su voluntad si es necesario.

En los pacientes que están determinados a intentar el suicidio, la evaluación repetida del potencial del paciente para suicidarse es una característica importante de las consultas subsecuentes. Resultan adecuadas las preguntas directas acerca del intento de suicidio, de los planes y del grado de desesperación. No deben proporcionarse cantidades considerables de medicamentos potencialmente letales y los familiares deben intervenir en la vigilancia del paciente cuando parezca que serán de utilidad.

En ocasiones, los médicos que tratan a las personas suicidas deben solicitar apoyo profesional o interconsultas. Los individuos con tendencia suicida persistente cansan a aquéllos que los cuidan y suelen originar odio verdadero. Se ha dicho que el suicidio es un intento de abandonar el esqueleto en el armario de otra persona. Es importante recordar que el suicidio puede ocurrir a pesar de que el médico haya cumplido todas sus responsabilidades profesionales.

TRATAMIENTO

La enfermedad depresiva mayor es un padecimiento que puede poner en peligro la vida y que requiere tratamiento agresivo. Los pilares del tratamiento son los fármacos antidepresivos. En las depresiones leves, hay informes de que algunos tipos de psicoterapia son tan eficaces como el tratamiento con fármacos antidepresivos.⁷³

Medicamentos antidepresivos

Los medicamentos antidepresivos son un grupo heterogéneo de compuestos que son eficaces en el tratamiento de la depresión mayor. La mayoría también son eficaces en el tratamiento del trastorno de pánico y otros trastornos de ansiedad, y un subgrupo, la clomipramina y los ISRS son eficaces en el tratamiento de los trastornos obsesivo-compulsivos. Con base en sus propiedades neuroquímicas, los antidepresivos pueden subdividirse en cuatro grupos, pero esta agrupación también tiene implicaciones para el espectro terapéutico de acción y perfil de efectos adversos⁵⁰. Los cuatro grupos son los ISRS, los tricíclicos y antidepresivos cíclicos relacionados, los inhibidores de la MAO y otros compuestos antidepresivos (bupropión, venlafaxine, trazodona y nefazodona).

Entre los pacientes que satisfacen los criterios del DSM-IV de depresión mayor, se identifiquen o no precipitantes ambientales, el 50 por ciento se recupera por completo con un solo tratamiento de cualquier antidepresivo eficaz. La recuperación es aparente en un lapso de seis semanas si el medicamento se administra en dosis adecuadas. En el resto de los pacientes, la mayoría muestra mejoría por lo menos parcial, pero el 10 a 15 por ciento no mejora en forma significativa. Los enfermos con padecimientos psiquiátricos comórbidos, como trastornos de la personalidad, muestran tasas de respuesta menores que los pacientes que solo tienen depresión. Para los pacientes que no se recuperan por completo, puede ser benéfico seleccionar otro antidepresivo. La razón más común de fracaso del tratamiento es la dosis inadecuada o la duración demasiado breve del tratamiento.⁵⁰ El tratamiento farmacológico suele continuarse durante seis meses, y su suspensión antes de 20 semanas se asocia con una tasa elevada de recaídas.⁴³ Los pacientes que no responden a los medicamentos pueden mejorar con el tratamiento electroconvulsivo que, con las condiciones actuales de administración, es muy seguro y eficaz.⁷⁴

Como ya se describió, los pacientes con una evolución crónica antes del tratamiento o tres o más episodios previos de depresión tienen alto riesgo de recurrencia si el tratamiento se suspende a los seis meses. Estos pacientes pueden beneficiarse del tratamiento a largo plazo (por varios años).⁴⁴ Aunque se había pensado que el tratamiento de mantenimiento podía ser eficaz en dosis menores de las requeridas en el tratamiento agudo, el consenso actual es que se requieren dosis completas para que la profilaxis contra las recurrencias sea eficaz.⁵⁰

Con excepción de la amoxapina, que posee propiedades neurolépticas y que puede causar discinesia tardía, los antidepresivos no ocasionan efectos adversos acumulativos en los pacientes con trastorno unipolar. Un número muy pequeño de pacientes tratados con ISRS ha desarrollado apatía como efecto adverso con el tratamiento a largo plazo, que puede confundirse con recurrencia de la depresión. La apatía en ausencia de síntomas depresivos asociados es indicación para disminuir la dosis, y no para aumentarla.

Con todas las clases de antidepresivos puede presentarse pérdida de la eficacia en un pequeño porcentaje de los pacientes con el tiempo. En estos casos la dosis puede aumentarse, puede intentarse un antidepresivo de clase diferente o puede instituirse tratamiento combinado.⁵⁰

En los pacientes bipolares los antidepresivos pueden acortar la longitud del ciclo, causando ciclamiento rápido.⁷⁵ Por lo tanto, en estos pacientes debe evitarse hasta donde sea posible el uso prolongado de antidepresivos. Si un paciente cambia a manía durante el tratamiento antidepresivo debe suspenderse este medicamento e iniciarse tratamiento antimanía.

Cuando la depresión mayor se acompaña de síntomas psicóticos, está indicado el tratamiento combinado de un anti-depresivo y un antipsicótico, o la institución de tratamiento electroconvulsivo. Existen evidencias convincentes de que la depresión mayor acompañada de síntomas psicóticos no responde bien a los antidepresivos o antipsicóticos como agentes únicos. Estudios controlados demuestran que la depresión con características psicóticas se trata en forma más eficaz con la combinación de un antidepresivo y un anti-psicótico (70 a 80 por ciento de respuestas) que con cualquiera de ellos aislado (30 a 50 por ciento de respuestas). El tratamiento anticonvulsivo es por lo menos tan eficaz como el esquema combinado de antidepresivo-antipsicótico y es la medida de elección si falla el tratamiento farmacológico.

Psicoterapia

Varios estudios han comparado la psicoterapia con los medicamentos en el tratamiento de la depresión. Dos formas de psicoterapia con duración relativamente corta (la psicoterapia conductual cognoscitiva y la psicoterapia interpersonal) fueron diseñadas en forma específica para tratar la depresión. Estas psicoterapias parecen prometedoras como alternativas a los medicamentos en el tratamiento de la depresión leve y posiblemente de la depresión moderada. La psicoterapia conductual cognoscitiva está diseñada para ayudar a los pacientes deprimidos a corregir las distorsiones cognoscitivas y las ideas de desadaptación por las cuales se imaginan su ambiente y su futuro en términos negativos.⁷⁶ La psicoterapia interpersonal consiste en ayudar al paciente a identificar y comprender los problemas interpersonales y los conflictos, y a desarrollar medios más adecuados para relacionarse con otros.⁷⁷ Dos formas adicionales de psicoterapia (la psicoterapia psicodinámica o exploradora y el psicoanálisis) no fueron diseñadas para tratar la depresión, y no existen estudios para apoyar su uso en el tratamiento de este padecimiento.

En un estudio multicéntrico extenso, y diseñado en forma adecuada, se comparó la psicoterapia interpersonal y la psicoterapia conductual cognoscitiva con un tratamiento de referencia convencional y un placebo.⁷³ El grupo de referencia recibió el antidepresivo tricíclico imipramina y el grupo placebo una sustancia inerte; los dos grupos también recibieron tratamiento clínico que consistió de apoyo, estimulación y consejos. En el estudio se intentó estandarizar las psicoterapias entre los médicos y las instituciones. Los resultados de los estudios son complejos. En la depresión leve, las dos formas de psicoterapia fueron casi tan eficaces como la imipramina, y muy poco más eficaces que el placebo. Estos resultados indican que en algunos casos de depresión leve, el contacto de apoyo regular con un profesional capacitado, que fue incluido en el grupo placebo, puede ser terapéutico. En los pacientes del estudio con depresión más severa, esto es, aquéllos con depresión moderada, la imipramina fue muy

superior en eficacia a las psicoterapias, aunque éstas fueron claramente superiores al placebo. Ninguno de los pacientes en el estudio presentó síntomas psicóticos ni fue necesario el tratamiento intrahospitalario en vista de que el trastorno no era tan grave.

Los datos actuales apoyan la idea de que en la depresión leve los pacientes pueden elegir entre la farmacoterapia y uno de las formas de psicoterapia diseñadas para el tratamiento de la depresión. Si estos tratamientos fracasan los medicamentos suelen ser eficaces. Sin embargo, en el tratamiento de la depresión más severa la farmacoterapia parece ser superior. El tratamiento farmacológico tiene las ventajas de ser más barato y de tener un efecto más rápido que la psicoterapia. Para el médico no psiquiatra, la farmacoterapia tiene la ventaja adicional de no requerir ninguna preparación especial. Resulta un aspecto importante de la investigación actual la suposición de si las psicoterapias ofrecen beneficios específicos a largo plazo y protección contra las recaídas.

Cuando la psicoterapia (sola o con farmacoterapia) se utiliza para tratar la depresión, el terapeuta debe ser activo y accesible. La actitud condescendiente puede ocasionar que el clínico omita algunos síntomas importantes y puede ser interpretada por los pacientes como rechazo. Las evaluaciones deben ser completas y los terapeutas deben plantear preguntas directas en relación con aspectos como la desesperanza y los pensamientos suicidas.

Tratamiento electroconvulsivo

El tratamiento electroconvulsivo continúa siendo el tratamiento más eficaz en la depresión mayor severa.⁷⁹ Está indicado para el tratamiento de la depresión asociada con resistencia o intolerancia a medicamentos, síntomas psicóticos, catatonia o enfermedades orgánicas que contraindican la administración de fármacos. Con la anestesia actual, el tratamiento electroconvulsivo es muy seguro, se calcula que la mortalidad es la misma que la de la anestesia general en la cirugía menor. La única contraindicación absoluta es la presión craneal elevada. Con los procedimientos modernos ya no ocurre el deterioro de la memoria a largo plazo, que era una preocupación en el pasado.⁷⁴ Suelen proporcionarse siete u ocho tratamientos.

Trastorno bipolar

MANIFESTACIONES CLINICAS Y DIAGNOSTICO

El DSM-IV establece que un paciente tiene trastorno bipolar cuando ha presentado un episodio de manía [ver tabla 3], a pesar de que no haya sufrido episodios de depresión. Esta clasificación es apoyada por datos de antecedentes familiares y por observaciones de la evolución de la enfermedad. El DSM-IV describe a pacientes que tienen manías francas y depresiones como bipolar I y a los pacientes con hipomanías (manías leves) y depresiones como bipolar II.

Tabla 3 Criterios del DSM-IV para el diagnóstico de un episodio maniaco

- A. Un periodo definido de alteraciones afectivas exaltadas, persistentes, expansivas o irritables, de por lo menos 1 semana de duración (si requiere hospitalización).
- B. Durante el episodio de alteración afectiva, persistencia de cuando menos tres de los siguientes síntomas (cuatro si el estado de ánimo se caracteriza solo por irritabilidad), los cuales se presentan en grado importante:
1. Aumento de la autoestima o grandiosidad.
 2. Disminución de la necesidad de dormir (v.gr., sentirse descansado después de solo 3 hr de sueño).
 3. Locuacidad o insistencia por seguir hablando.
 4. Fuga de ideas o sensación de que los pensamientos están corriendo.
 5. Distracción (la atención se desvía con mucha facilidad ante estímulos externos sin importancia o irrelevantes).
 6. Hiperactividad física (ya sea social, en el trabajo, la escuela o sexual) o agitación psicomotora.
 7. Participación excesiva en actividades placenteras que pueden ser potencialmente peligrosas (v.gr., irse de juerga, indiscreciones sexuales, inversiones económicas sin sentido).
- C. Los síntomas no satisfacen los criterios de un episodio mixto (i.e., maniaco y depresivo, caso en el que se diagnostica un episodio mixto).
- D. Los trastornos afectivos son de severidad suficiente para causar deterioro notable en el funcionamiento ocupacional, en las actividades sociales habituales o en las interrelaciones con otros, o requerir hospitalización para evitar daño a sí mismo o a otros, o existen datos psicóticos.
- E. Los síntomas no son causados por los efectos fisiológicos directos de una sustancia (v.gr., una droga, un medicamento u otro tratamiento) o un padecimiento médico general (v.gr., hipertiroidismo).

Nota: Los episodios maníacos que claramente son causados por el tratamiento antidepresivo somático (v.gr., medicamentos, tratamiento electroconvulsivo, fototerapia) no deben diagnosticarse como un trastorno bipolar tipo 1.

El inicio de los episodios tiende a ser agudo, con síntomas que se desarrollan durante un periodo de días a semanas. Los episodios depresivos de los pacientes con trastorno bipolar son indistinguibles de los que presentan los individuos con trastorno unipolar. Los síntomas de manía suelen incluir euforia o irritabilidad, hiperdinamia y disminución en la necesidad de dormir. Los pacientes a menudo son entrometidos, hipersexuales e impulsivos; tienen autoestima excesiva, que puede ser delirante. Al examen del estado mental, parecen distraídos; el lenguaje a menudo es en voz alta, rápido y difícil de interrumpir (presionado). Con frecuencia los pacientes no pueden concentrarse en un tema y saltan con

rapidez de una idea a otra (fuga de ideas), lo que dificulta la comprensión.

Durante los episodios de manía, el estado de ánimo suele estar exaltado. En esas ocasiones, el estado de ánimo del paciente es alegre, cordial, entusiasta y contagioso. Sin embargo, la euforia puede ser bastante frágil y el paciente de manera súbita puede presentar irritabilidad, ira o tristeza con la mínima provocación. De hecho, es característico de la manía que el afecto pueda ser muy lábil; por lo tanto, aun cuando el estado de ánimo predominante es de euforia, el paciente puede tener períodos breves de llanto o incluso sentirse deprimido y con tendencia suicida.

Algunos pacientes no muestran euforia o solo poca, o están eufóricos únicamente al inicio del episodio de manía; estos pacientes pueden ser sobre todo irritables, paranoides y disfóricos.^{80,81} No es raro que los médicos clasifiquen en forma incorrecta a estos pacientes como deprimidos o esquizofrénicos con base en su estado mental. El diagnóstico de manía disfórica se basa en el antecedente de trastorno bipolar, en la evolución de un episodio actual y en la presencia de otros componentes del síndrome maníaco (v.gr., hiperdinamia y disminución en la necesidad de dormir). Es importante confirmar el diagnóstico de manía disfórica en vista de que la administración errónea de antidepresivos puede agravar el cuadro clínico.

Los síntomas psicóticos son frecuentes durante los episodios de manía.⁸² Estos síntomas suelen ser congruentes con la exaltación del estado de ánimo; por ejemplo, los pacientes pueden tener ideas delirantes de poderes especiales o escuchar voces que les dicen que son el Mesías. Sin embargo, algunos pacientes, sobre todo los adolescentes, presentarán síntomas psicóticos floridos, incluyendo ideas delirantes fantásticas. Alguna vez se consideró que estos síntomas floridos eran patognomónicos de esquizofrenia.^{82,83} El diagnóstico correcto se basa en la presencia de síntomas maníacos típicos, en la evolución de la enfermedad y en los antecedentes familiares.

Evolución de la enfermedad

El trastorno bipolar aparece de manera característica al inicio de la edad adulta, sobre todo en la segunda o tercera década de la vida, aunque la aparición en la infancia cada vez es más reconocida. La aparición tardía es menos frecuente; sin embargo, los primeros episodios de manía pueden ocurrir incluso en ancianos. Aunque muy pocos pacientes tienen solo un episodio aislado, los pacientes con trastorno bipolar suelen presentar recurrencias. El grado de sucesión entre la manía y la depresión varía de manera amplia entre los individuos. Es un patrón común de la enfermedad que los episodios se vuelven más frecuentes con la edad.^{40,42}

Con frecuencia los episodios de manía y depresión ocurren a intervalos de tres meses. Entre los episodios de depresión y manía la mayoría de los pacientes están asintomáticos, aunque hasta una tercera parte de los pacientes tienen algunos síntomas residuales. Tal vez el cinco por ciento de los pacientes sufren síntomas crónicos a pesar del tratamiento. Los individuos con síntomas psicóticos crónicos superpuestos al trastorno unipolar o bipolar a menudo son clasificados como esquizoafectivos. En algunos casos, los

episodios de manía son precipitados por el tratamiento antidepresivo y la pérdida de horas de sueño.

Una pequeña parte de los pacientes con trastorno bipolar tienen más de tres recurrencias al año. Estos pacientes, definidos como cicladores rápidos, tienden a ser refractarios al tratamiento y responden muy poco a la administración de litio. Existen informes preliminares de que algunos cicladores rápidos pueden responder sobre todo al fármaco anticonvulsivo carbamacepina. Los cicladores rápidos y los individuos con trastorno bipolar más típico suelen ser encontrados en la misma familia, lo que indica que las dos formas de la enfermedad no tienen una base genética diferente. La recurrencia rápida ocurre con más frecuencia en las mujeres.⁷⁵ Un porcentaje alto de pacientes comienzan con recurrencia rápida mientras son tratados con anti-depresivos.^{40,76} En un estudio de 51 pacientes, el 73 por ciento tomaban antidepresivos en el momento de la aparición de la recurrencia rápida.⁸⁴ Existen datos preliminares que sugieren que el antidepresivo bupropión puede ser el menos problemático a este respecto. Las alteraciones tiroideas pueden predisponer al desarrollo de recurrencia rápida.⁸⁵

Diagnóstico diferencial del trastorno bipolar

Como ocurre en la depresión mayor, no existen signos patognomónicos en el trastorno bipolar. Por lo tanto, el diagnóstico debe establecerse con base en las manifestaciones clínicas, en la evolución de la enfermedad y, cuando sea posible, en los antecedentes familiares. Incluso en presencia de síntomas psicóticos típicos o de disforia, por lo general la manía puede distinguirse de la esquizofrenia. La manía se caracteriza por una aparición súbita y una evolución episódica, mientras que el comienzo de la esquizofrenia suele ser insidioso y de evolución crónica, aunque las exacerbaciones pueden superponerse a las manifestaciones crónicas. Los pacientes esquizofrénicos no suelen tener alteraciones notables del sueño o cambios en el apetito y en el vigor. El afecto de los individuos con esquizofrenia con frecuencia es cordial y las ideas delirantes suelen ser más bizarras que las observadas en la manía. Los esquizofrénicos por lo general tienen antecedentes familiares importantes de trastornos afectivos y no responden al tratamiento con litio.

Los trastornos de la personalidad se caracterizan por estados de ánimo inestables, como en los trastornos de la personalidad límite o histriónica, pueden producir síntomas similares a la hipomanía (manía leve) y depresión. Sin embargo, las alteraciones neurovegetativas por lo general son leves o no existen. Además, en estos trastornos de la personalidad las fluctuaciones en el estado de ánimo a menudo son muy rápidas y ocurren en término de horas. Por el contrario, en el trastorno bipolar las fluctuaciones en el estado de ánimo global ocurren en algunos días, aunque los pacientes con manía muestran labilidad notable.

Los medicamentos (v.gr., esteroides, cocaína, anfetaminas y fenciclidina) y el alcohol pueden producir un cuadro de desinhibición, estado de ánimo exaltado, irritabilidad, inestabilidad emocional y psicosis que puede simular manía aguda. Por lo tanto, el antecedente de administración de medicamentos y la detección de sustancias tóxicas son parte indispensable de la evaluación diagnóstica en la manía. Diversos medicamentos y enfermedades orgánicas también pueden producir trastornos que simulan

manía [ver tabla 4].⁸⁶

Tabla 4 Causas médicas generales de manía	
Medicamentos	Uso o supresión de alprazolam, captopril, cimetidina, ranitidina, ciclobenzaprina, glucocorticoides y ACTH, isoniácida, levodopa y otros agonistas dopaminérgicos, psicoestimulantes
Relacionado con el abuso de drogas	Abuso o supresión de alcohol;abuso crónico o dosis altas de cocaína,anfetaminas, u otro psicoestimulante; fenciclidina (PCP)
Endócrinas y metabólicas	Enfermedad de Addison,síndrome de Cushing (la depresión es una manifestación más frecuente), hemodiálisis,encefalopatía hepática (inicial), hipertiroidismo, porfiria,deficiencia de vitamina B ₁₂
Neurológicas	Tumores cerebrales, encefalitis, paresia general, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple,complicaciones neurológicas de SIDA, delirio orgánico, lesiones del lóbulo temporal (a menudo del hemisferio no dominante), enfermedad de Wilson

TRATAMIENTO

La manía requiere de tratamiento inmediato en vista de que puede agravarse con rapidez y porque da como resultado la elaboración de juicios deficientes que ponen en peligro las relaciones interpersonales, el empleo y los recursos económicos del individuo. El tratamiento de la manía se basa en la administración de medicamentos, en la preparación de un ambiente con pocos estímulos y en la restricción de actividades peligrosas. El tratamiento inicial suele llevarse a cabo en forma más satisfactoria en el hospital. En vista de que los pacientes maníacos no pueden desempeñarse y discutir en forma razonable, resulta mejor comenzar las medidas terapéuticas apropiadas tan pronto como se realiza el diagnóstico y llevarlas a cabo de manera firme y tranquila con el mínimo de discusión y con la ayuda de la familia del paciente cuando sea posible.

Muchos estudios controlados han demostrado que el litio es eficaz en la manía aguda en el 70 al 80 por ciento de los casos cuando se alcanza una concentración sérica de cerca de 1 mmol/L. No suele observarse mejoría hasta por lo menos 14 días después de iniciar el tratamiento y la recuperación completa puede tardar cuatro a seis semanas o más. En vista de que la respuesta terapéutica al litio es lenta, los medicamentos antipsicóticos suelen comenzarse de inmediato cuando la manía es severa. Los medicamentos antipsicóticos tienen un efecto antimaniaco específico aún cuando no existan síntomas

psicóticos evidentes. El litio puede administrarse después de una evaluación médica; debe valorarse la función renal antes de comenzar la administración del medicamento.

Los indicadores predictivos de una respuesta pobre al litio incluyen antecedentes de respuesta deficiente al medicamento, ciclamiento rápido, síntomas disfóricos, síntomas mixtos de depresión y manía y enfermedades orgánicas o psiquiátricas coexistentes. El agente anticonvulsivo carbamacepina parece ser una alternativa eficaz al litio en el tratamiento de la manía aguda^{87,88} y puede actuar de manera sinérgica con el litio en algunos casos refractarios al tratamiento. Existen datos preliminares de que otro anticonvulsivo, el ácido valproico, también es eficaz en el tratamiento de la manía aguda.

La mayoría de los pacientes con trastorno bipolar presentarán recurrencias; varios estudios realizados en forma adecuada⁸⁹ y la experiencia clínica de muchos años demuestran que el litio disminuye la frecuencia y la severidad de las recurrencias maníacas y depresivas en la mayoría de los pacientes con trastorno bipolar. Sin embargo, el litio no suprime las recurrencias y parece ser menos eficaz en los pacientes con antecedente de recurrencias frecuentes,⁹⁰ sobre todo cuando son cicladores rápidos. En el tratamiento de los pacientes con ciclamiento rápido, resulta de utilidad graficar los ciclos y el uso de medicamentos.⁹¹ Deben buscarse y tratarse en forma intensiva las alteraciones tiroideas. El tratamiento con litio no debe suspenderse demasiado pronto, en vista de que algunos cicladores rápidos solo comenzarán a mostrar mejoría después de un año de tratamiento. Cuando un paciente con ciclamiento rápido tiene una respuesta deficiente al litio a pesar de una prueba terapéutica adecuada con el medicamento, está indicada la sustitución o la adición de carba-macepina. En el tratamiento de los cicladores rápidos el uso de antidepresivos debe reducirse al mínimo cuando sea posible.

Trastornos de ansiedad

La ansiedad es una combinación de emociones negativas e intensas y de conocimientos que están asociados con una sensación de peligro o de la falta de control sobre las situaciones. La mayoría de los casos de ansiedad no requieren tratamiento médico. Sin embargo, en algunas ocasiones la ansiedad se vuelve tan severa que causa sufrimiento notable y afecta los mecanismos de adaptación; en estas circunstancias, está indicado el tratamiento.

La ansiedad puede ocurrir (1) como resultado de situaciones cotidianas, (2) como un síntoma de un trastorno de ansiedad primario, o (3) secundaria a otro trastorno psiquiátrico, como depresión, o a otra enfermedad orgánica, como tirotoxicosis. Las manifestaciones de ansiedad en todos estos casos pueden variar en forma notable en intensidad, duración y en el tipo de sintomatología. El DSM-IV distingue dos formas clínicas de ansiedad que pueden observarse en cualquiera de las situaciones anteriores: la ansiedad generalizada, que es de duración prolongada y leve, y las crisis de pánico, que son breves y se caracterizan por síntomas notables. En la clasificación de los trastornos de ansiedad primarios en el DSM-IV, la ansiedad generalizada de cronicidad y severidad moderada se clasifica como trastorno de ansiedad generalizado (TAG). Las crisis recurrentes de pánico son los síntomas principales del trastorno de pánico. Otros trastornos de ansiedad reconocidos por el DSM-IV incluyen las fobias simples y las

fobias sociales. La exposición de los pacientes al estímulo fóbico produce ansiedad que varía desde malestar leve hasta el trastorno de pánico típico. Además, el DSM-IV clasifica al trastorno de estrés postraumático y al trastorno obsesivo-compulsivo, aunque estos padecimientos parecen tener una fisiopatología distinta.

EPIDEMIOLOGIA

La incidencia del trastorno de pánico es de cerca de uno a dos por ciento,^{8,92} aunque quizá el 10 por ciento de la población haya sufrido por lo menos una crisis de pánico aislado. La incidencia del trastorno de pánico en las mujeres es dos veces mayor que en los hombres. Cuando la agorafobia se considera junto con el trastorno de pánico, la incidencia combinada es del tres al cinco por ciento, y las mujeres tienen un riesgo tres veces más alto que los hombres. La incidencia del trastorno de ansiedad generalizado es de dos al cinco por ciento.

La edad típica de aparición del trastorno de pánico es al final de la adolescencia o al principio de la edad adulta, alcanzando la máxima frecuencia a los 25 años de edad. Por el contrario, el comienzo del trastorno de ansiedad generalizado no muestra una incidencia máxima definida. Más bien, la edad de máximo riesgo se extiende desde la niñez hasta la edad adulta.

GENETICA

El trastorno de pánico parece tener un componente genético, mientras que el trastorno de ansiedad generalizado no lo tiene. En un estudio familiar, el 17.3 por ciento de los familiares de primer grado de personas con trastorno de pánico también presentaron este padecimiento; un 7.4 por ciento adicional fue clasificado como con trastorno de pánico probable. Por el contrario, entre los familiares de primer grado de individuos normales, solo el 1.8 por ciento tuvieron trastorno de pánico y el 0.4 por ciento presentaron trastorno de pánico probable. Se encontró que el riesgo de trastorno de ansiedad generalizado no era diferente en las familias de ninguno de los grupos.⁹³ Los datos obtenidos de un estudio realizado en gemelos también indica que la transmisión familiar del trastorno de pánico tiene un origen genético. Los gemelos monocigotos tuvieron una concordancia significativamente más alta para el trastorno de pánico que los gemelos dicigotos. En el mismo estudio, los factores genéticos no fueron evidentes en el trastorno de ansiedad generalizado.⁹⁴ Es común que los pacientes con depresión mayor tengan un trastorno de pánico concomitante. Sin embargo, según estudios familiares, la depresión mayor y el trastorno de pánico se transmiten en forma independiente.⁹⁵ Aún se investiga el motivo de esta asociación frecuente.

FISIOPATOLOGIA

Las bases neuroanatómicas de la ansiedad normal y de los diversos trastornos de ansiedad no están bien definidas. Sin embargo, algunas regiones del cerebro han sido relacionadas con diversas formas de ansiedad. Estas zonas incluyen los sistemas de proyección noradrenérgica y serotoninérgica, el sistema límbico y la corteza paralímbica.

Se considera que las proyecciones noradrenérgicas del núcleo cerúleo intervienen en las crisis de pánico y en los síntomas parecidos a la ansiedad que se observan en la supresión de opio. Algunos investigadores argumentan que este núcleo es indispensable para la generación de ansiedad y temor.⁹⁶ En los monos despiertos, las neuronas del locus cerúleo se acostumbran con rapidez a los estímulos novedosos que no son nocivos, pero las mismas neuronas producen respuesta sostenidas a estímulos nocivos. Además, en los monos, la actividad espontánea del núcleo se asocia de manera constante con el grado de vigilia y excitación y con la activación en respuesta a los estímulos relacionados con el miedo. Es posible que el locus cerúleo también pueda ayudar a establecer los niveles apropiados de vigilia global en respuesta a estímulos externos en humanos.⁹⁷

La observación de que la infusión de lactato de sodio pueda provocar crisis de pánico en personas con trastorno de pánico pero no en individuos normales o en pacientes que han sido tratados en forma satisfactoria puede implicar también que el locus cerúleo interviene en la patogenia de la ansiedad. El lactato parece ser un inductor específico de pánico, más que un desencadenante inespecífico, aunque su mecanismo de acción aún no se conoce por completo. Una hipótesis factible es que el lactato actúa por un mecanismo similar al del CO_2 , otro inductor de pánico. El lactato es metabolizado con rapidez en ion bicarbonato (HCO_3^-) que no cruza la barrera hematoencefálica, pero produce un aumento en la PCO_2 central. La PCO_2 central elevada produciría en forma secundaria hiperventilación, aunque más importante, se sabe que el CO_2 aumenta la frecuencia de descarga y puede ocasionar otros efectos centrales mediados por quimiorreceptores medulares.⁹⁸

Tabla 5 Criterios del DSM-IV para el diagnóstico del trastorno de ansiedad generalizado

- A. Preocupación o ansiedad excesiva o irreal (expectación aprensiva) que ocurre la mayoría de los días por lo menos durante 6 meses, con respecto a eventos o actividades (como el trabajo o el desempeño escolar).
- B. La persona encuentra difícil controlar su preocupación.
- C. La ansiedad y preocupación se asocian con tres (o más) de los siguientes seis síntomas (por lo menos algunos presentes la mayoría de los días durante los últimos 6 meses)
- Nota: Solo se requiere uno en niños.
1. Inquietud o sentirse en el límite de una situación.
 2. Fatiga fácil
 3. Dificultad para concentrarse o mente en blanco.
 4. Irritabilidad.
 5. Tensión muscular.
 6. Trastornos del sueño (dificultad para quedarse o permanecer dormido, inquietud, sueño insuficiente).
- D. El foco de ansiedad y preocupación no se limita a los datos de un trastorno de eje I, Por ejemplo, la ansiedad o preocupación no se debe a tener un ataque de pánico (como en el trastorno de pánico), ser avergonzado en público (como en la fobia social), contaminarse (como en el trastorno obsesivo compulsivo), estar lejos de casa o los familiares (como en el trastorno de ansiedad por la separación), aumentar de peso (como en la anorexia nerviosa), tener múltiples molestias físicas (como el trastorno de somatización), o estar muy enfermo (como en la hipocondriasis) y la ansiedad y preocupación no ocurren solo durante el trastorno de estrés postraumático.
- E. La ansiedad, preocupación o síntomas físicos causan alteración clínicamente significativos deterioro en los aspectos sociales, laborales y otros.
- F. Los trastornos no son causados por efectos fisiológicos directos de una sustancia (v.gr., abuso de drogas, medicamentos), o un padecimiento médico (v.gr., hipertiroidismo) y no ocurren en forma exclusiva durante un trastorno afectivo, un trastorno psicótico o un trastorno en el desarrollo de la permeabilidad.

Sin embargo, no se conoce con seguridad la función precisa del locus cerúleo en los ataques de pánico. Por ejemplo, el agonista α_2 -adrenérgico clonidina, que inhibe la descarga del locus cerúleo, resulta eficaz para controlar muchos síntomas de supresión opiácea, incluyendo los síntomas parecidos a la ansiedad, pero no es un medicamento eficaz en el pánico.

La buspirona, una azaspirodecanediona que es agonista parcial de la 5-HT_{1A} está considerado como un

ansiolítico. Los receptores 5-HT_{1A} (un tipo de receptor de serotonina) funcionan como autorreceptores presinápticos y como receptores posinápticos. La buspirona puede actuar como ansiolítico al disminuir la liberación de serotonina de algunas terminales serotoninérgicas en los autorreceptores. Sin embargo, la eficacia clínica de la buspirona aún queda por demostrarse con claridad; el medicamento puede ser eficaz en el trastorno de ansiedad generalizado aunque no lo es en el trastorno de pánico. El conocimiento de la farmacología clínica de los sistemas serotoninérgicos en la ansiedad y en la depresión aún se encuentra en las primeras etapas.

MANIFESTACIONES CLINICAS, DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD

Ansiedad situacional o relacionada con el estrés

Cuando la ansiedad es resultado de una tensión cotidiana identificable suele ser autolimitada y pocas veces requiere tratamiento. Sin embargo, si la ansiedad es tal que produce disforia severa o comportamiento desadaptado, está indicado el tratamiento de duración breve. La psicoterapia conductual cognoscitiva o la psicoterapia psicodinámica de duración breve suelen ser eficaces en los pacientes que enfrentan situaciones ansiogénicas. En los individuos con ansiedad muy severa o que no son candidatos para la psicoterapia, a menudo es útil un ciclo corto de tratamiento con benzo-diacepinas. Las dosis relativamente bajas de benzodiazepinas de acción prolongada y potencia baja, como el diazepam en dosis de 5 mg al día, suelen ser suficientes e implican un riesgo mínimo de dependencia. La dosis diaria puede aumentarse cuando sea necesario, pero el equivalente de 30 mg de diazepam o menos debe ser suficiente en todos los casos de ansiedad situacional. La duración del tratamiento depende la persistencia y el curso del factor estresante que precipitó la ansiedad.

Las benzodiazepinas también pueden ser útiles en el tratamiento sintomático de ansiedad transitoria, del temor y de la tensión asociada con las enfermedades orgánicas, como el infarto del miocardio. La dosis es similar a la de otras formas de ansiedad situacional; a menudo, las dosis menores al equivalente de 30 mg/día de diazepam resultarán suficientes. En los ancianos o en los pacientes con insuficiencia hepática, el lorazepam o el oxazepam son mejores en vista de que no tienen metabolitos activos y no se acumulan; en estos pacientes es prudente administrar dosis más bajas.

Fobia social y ansiedad funcional

Se define a la fobia social como el miedo persistente a una o más situaciones sociales en las cuales la persona está expuesta a la posible supervisión por otros individuos y teme la humillación. Los ejemplos incluyen miedo al público, incapacidad para hablar en clase o en reuniones sociales, imposibilidad de escribir su nombre en público o incapacidad para orinar en sanitarios públicos. El grado de ansiedad puede variar desde leve y tolerable hasta una crisis de pánico. La fobia social se distingue en parte de la ansiedad normal por el grado de alejamiento o de limitación de las actividades sociales y laborales. Cuando las fobias sociales son severas ocasionan deterioro de las relaciones sociales y laborales por el hecho de evitar la situación fóbica. Quizá porque el alcohol produce efectos ansiolíticos temporales, el

alcoholismo parece ser una complicación posible de las fobias sociales.⁹⁹

En el miedo al público, los síntomas más desagradables son autonómicos, como las palpitaciones, la boca seca y el temblor. En vista de que las benzodiacepinas pueden afectar la agudeza mental, el tratamiento de elección suele consistir en un bloqueador betadrenérgico, como el propranolol o el atenolol, que puede producir menos efectos colaterales mentales. Para las personas con fobia social generalizada, la psicoterapia conductual cognoscitiva es el tratamiento de elección. Se ha demostrado que el inhibidor de la MAO fenelzine es más eficaz que el placebo, mientras que el betabloqueador atenolol no lo es.¹⁰⁰ Los ISRS parecen promisorios en el tratamiento de este trastorno, aunque no se han estudiado en forma sistemática. También puede ser eficaz la benzodiacepina alprazolam, aunque tiene el riesgo de producir dependencia.

Fobia simple

Las fobias simples consisten en el miedo a estímulos, como determinados objetos (v.gr., víboras, perros) o a situaciones específicas (v.gr., viajar en avión, encontrarse en sitios altos) y el tratar de evitarlas. Cuando el individuo está expuesto a un estímulo fóbico presenta ansiedad intensa que puede alcanzar el nivel de pánico. Las fobias simples se encuentran entre los trastornos mentales más frecuentes en los Estados Unidos.^{8,9} Existen pruebas preliminares acerca de su transmisión familiar.¹⁰¹

Probablemente el mejor tratamiento en las fobias simples sea la psicoterapia conductual cognoscitiva,¹⁰² y cuando sea posible debe enviarse al paciente a una clínica especializada. La psicoterapia orientada a la comprensión no ha demostrado beneficios en las fobias simples. Una sola dosis de alguna benzodiacepina puede ser útil cuando el paciente no tratado debe confrontar el estímulo fóbico, como un viaje en avión.

Trastorno de ansiedad generalizada

El trastorno de ansiedad generalizada es un trastorno de ansiedad caracterizado por preocupación excesiva e irreal durante más de seis meses, acompañado de síntomas específicos relacionados con la ansiedad, como tensión muscular, hiperactividad autonómica o vigilancia excesiva. No ocurren crisis de pánico. Aún queda por determinarse si los criterios del DSM-IV para el diagnóstico de ansiedad generalizada definen un solo padecimiento o un grupo heterogéneo de trastornos. A pesar de la inseguridad acerca de la validez científica de esta clasificación diagnóstica, estos criterios pueden ser de utilidad clínica en vista de que ayudan a identificar a un grupo de pacientes que requieren un tratamiento similar y que representan problemas terapéuticos parecidos.

Los pacientes con ansiedad generalizada suelen requerir tratamiento a largo plazo con ansiolíticos. Las benzodiacepinas a menudo son muy útiles, pero resultan más eficaces combinadas con un tratamiento no farmacológico, como las terapias conductuales cognoscitivas. En general, las benzodiacepinas de acción prolongada y de baja potencia son seguras y eficaces. Los compuestos de corta duración y de alta

potencia, como el alprazolam, no deben considerarse como medicamentos de primera elección, en vista de que se asocian con un riesgo elevado de dependencia y de síntomas de rebote entre las dosis.¹⁰³ Típicamente, la dosis de 15 a 30 mg/día de diacepam o su equivalente es eficaz, aunque en ocasiones, los pacientes requieren el equivalente de 40 a 60 mg/día de diacepam. Algunos individuos con trastorno de ansiedad generalizada muestran mejoría permanente después de un ciclo breve de tratamiento (dos a seis semanas), aunque la mayoría tendrán recurrencias cuando se suspende el tratamiento después de este periodo corto. El tratamiento prolongado de más de seis meses de duración parece ser seguro y eficaz en muchos pacientes;¹⁰⁴ sin embargo, debe intentarse suspender el medicamento en forma periódica para determinar si los síntomas primarios han disminuido. Cuando se suspende el medicamento, es importante distinguir la recurrencia de los síntomas originales de los síntomas relacionados con el efecto de rebote transitorio o de la supresión.¹⁰³ La buspirona y los antidepresivos constituyen una alternativa a las benzodiacepinas para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizado.¹⁰⁵

Trastorno de pánico

Las crisis de pánico, o episodios intermitentes de ansiedad intensa [*ver tabla 6*], son la característica principal del trastorno de pánico. El diagnóstico de trastorno de pánico se establece cuando ocurren por lo menos cuatro crisis de pánico en un período de cuatro semanas o cuando una o más crisis son seguidas del temor de continuar con los episodios, que persiste por lo menos un mes. Las crisis de pánico que no tienen factores precipitantes evidentes son clasificadas como crisis de pánico espontáneas. Las crisis que ocurren en respuesta a un estímulo fóbico son denominadas crisis de pánico situacionales. En vista de que las crisis de pánico espontáneas suelen asociarse con las circunstancias en las que ocurren, la exposición subsecuente a estas circunstancias puede desencadenarlas. Por lo tanto, en muchos pacientes las crisis de pánico situacionales son comunes.

Tabla 6 Criterios del DSM-IV para el diagnóstico de crisis de pánico

Periodos intermitentes de malestar o miedo intensos en los que se presentan cuatro o mas de los siguientes síntomas, que se desarrollan en forma súbita y alcanzan un máximo en 10 minutos:

1. Palpitaciones o taquicardia.
2. Diaforesis
3. Temblor o sacudidas
4. Sensación de disnea o desvanecimiento.
5. Sofocación.
6. Dolor o malestar torácico.
7. Náusea o malestar abdominal.
8. Mareo, sensación de inestabilidad o de lipotimia.
9. Desrealización (sensación de irrealidad) o despersonalización (estar separado de uno mismo).
10. Miedo de perder el control o enloquecer.
11. Miedo de morir.
12. Parestesias (adormecimiento u hormigueo).
13. Calosfríos o bochornos.

Otra forma de crisis de pánico se denomina crisis de síntomas limitados. Estos episodios se manifiestan solo por uno o dos síntomas, como mareo, taquicardia o disnea. Es muy difícil para el médico determinar si estos síntomas están relacionados con las crisis de pánico o con otras enfermedades orgánicas. Las crisis de síntomas limitados son una causa frecuente de evaluaciones médicas extensas e infructuosas. A menudo estas crisis limitadas ocurren al inicio de la evolución del trastorno de pánico, antes de que se desarrollen las crisis de pánico típicas. También pueden aparecer entre las crisis de pánico o representar síntomas residuales en pacientes en que el trastorno de pánico ha desaparecido.

Factores de riesgo El factor de riesgo más comprobado en el trastorno de pánico es el antecedente familiar positivo. Los adultos con trastorno de pánico y agorabia suelen describir su niñez como triste o proporciona el antecedente de ansiedad de separación infantil, como la fobia escolar.¹⁰⁶ En comparación con individuos normales, los hijos de padres con trastorno de pánico tienen una incidencia más alta de inhibición del comportamiento ante situaciones no familiares.¹⁰⁷ Aunque el trastorno de pánico puede ocurrir sin ninguna circunstancia precipitante evidente, aparece al inicio de la edad adulta después de la pérdida de un familiar, de la amenaza de perder a un familiar, de una enfermedad orgánica o de un episodio de abuso de drogas.

Se ha informado de la asociación entre el trastorno de pánico y el prolapso de la válvula mitral, aunque los datos son variables, tal vez por algún sesgo en la comprobación.¹⁰⁸ No obstante, no existió un

aumento demostrable en el trastorno de pánico en una selección aleatoria de pacientes con prolapso de la válvula mitral. Además, los estudios realizados en algunas familias¹⁰⁹ y las investigaciones acerca del tratamiento apoyan el hecho de que el trastorno de pánico es indistinguible clínicamente en pacientes con o sin prolapso de la válvula mitral. La posible importancia para el médico consiste en que el trastorno de pánico debe tratarse de la misma forma independientemente de si existe prolapso mitral. En particular, el tratamiento del trastorno de pánico como supuesto síntoma del prolapso mitral (v.gr., con un bloqueador betadrenérgico) no es probable que resulte eficaz. Al parecer, la incidencia de enfermedades cardiovasculares no aumenta en individuos con trastorno de pánico.¹¹⁰

Evolución de la enfermedad Los pacientes con trastorno de pánico pueden desarrollar complicaciones graves. La ansiedad anticipada relacionada con el miedo a sufrir la siguiente crisis de pánico y la actitud fóbica de evitar las circunstancias asociadas con las crisis se desarrollan hasta en el 80 por ciento de los pacientes. Los síntomas de ansiedad secundaria pueden volverse tan severos que son más incapacitantes que las crisis de pánico. Los pacientes pueden presentar agorafobia, lo que ocasiona una vida cada vez más aislada y la tendencia a evitar sitios concurridos y lugares con pocas salidas. Con el tiempo algunos de los individuos se confinan por completo en su casa. Sin embargo, la agorafobia se desarrolla sin crisis de pánico en algunas personas; esta observación obliga a dudar del mecanismo por el que las crisis de pánico y la agorafobia están relacionadas causalmente.

Otras complicaciones del trastorno de pánico incluyen la depresión secundaria y la desmoralización. En un estudio se detectó depresión mayor en el 70 por ciento de los pacientes con trastorno de pánico primario.¹⁰⁶ Los individuos con esta alteración también tienen un riesgo elevado de intentos suicidas.¹¹¹ Las crisis de pánico pueden ocasionar ingestión excesiva de alcohol, pero es más frecuente que sean resultado de su abuso. La agorafobia ha sido relacionada con la ingestión excesiva de alcohol, tal vez debido a que los individuos con agorafobia consumen alcohol para intentar auto-tratarse.⁹⁹

El trastorno de pánico y la ansiedad secundaria resultante tienden a ser crónicos y persistentes. La depresión secundaria puede ser episódica, característica que la distingue del trastorno de ansiedad primario.¹⁰⁶

Tratamiento Es importante identificar el trastorno de pánico en vista de que tiene una respuesta alta al tratamiento y porque el tratamiento inicial satisfactorio evitará el desarrollo de los síntomas incapacitantes de la ansiedad secundaria. Los ISRS, los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores de la MAO y las benzodiacepinas de alta potencia (v.gr., clonacepam y alprazolam)¹¹² son muy eficaces en el tratamiento de las crisis de pánico. Se ha demostrado que el alprazolam es eficaz en el tratamiento de la evitación fóbica y de la ansiedad anticipada, aunque el tratamiento de elección en estos síntomas continúa siendo la psicoterapia conductual cognoscitiva.

Para que el tratamiento sea eficaz es necesario utilizar la misma dosis de antidepresivo que en la depresión mayor. En vista de que los individuos con trastorno de pánico a menudo son muy sensibles a los efectos colaterales del medicamento, las dosis iniciales de antidepresivos deben ser más bajas que las

habituales (v.gr., 5 mg/día de fluoxetina) y aumentarse en forma gradual.

Una de las principales ventajas de las benzodiacepinas de alta potencia es la producción de pocos efectos colaterales, con excepción de la sedación. Además, a diferencia de los antidepresivos tricíclicos, actúan con rapidez. Los problemas con las benzodiacepinas se observan después, cuando se intenta suspender el medicamento, debido a que las dosis altas pueden causar tolerancia y dependencia con facilidad.¹¹³

Cuando se suspende la administración de benzo-diacepinas, debe ser en forma gradual. Por su vida media breve, el alprazolam tiende a producir síntomas de supresión más severos que el clonacepam.

No está bien establecida la duración óptima del tratamiento farmacológico. Resulta razonable suspender el medicamento después de que los pacientes han estado asintomáticos durante seis meses, aunque muchos pacientes tienen recaídas que requieren tratamiento a largo plazo. La ansiedad anticipada y la evitación fóbica, que se desarrollan en forma secundaria a las crisis de pánico, a menudo responden solo al tratamiento no farmacológico, sobre todo con la psicoterapia conductual cognoscitiva.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD

La ansiedad suele desarrollarse con frecuencia como un síntoma de otros trastornos psiquiátricos. Los pacientes con depresión mayor con frecuencia sufren ansiedad intensa e incluso presentan crisis de pánico. La presencia de trastorno afectivo importante con síntomas neuro-vegetativos antes de la aparición de las crisis de pánico indica que el diagnóstico primario es depresión. Cuando la depresión mayor es complicada por las crisis de pánico, el uso de inhibidores de la MAO es más eficaz que los antidepresivos tricíclicos.

Los pacientes con trastornos psicóticos pueden sufrir ansiedad intensa, que a menudo responde a las benzodiacepinas. La presencia de síntomas psicóticos excluye la posibilidad de un trastorno de ansiedad primario.

Los pacientes con trastorno de somatización, anteriormente denominado síndrome de Briquet, e hipocondriasis, suelen presentar ansiedad. Puede ser difícil distinguir a los individuos con estos trastornos de aquéllos con trastornos de ansiedad primarios que también manifiestan síntomas somáticos notables. Las manifestaciones somáticas de las personas con trastornos de ansiedad primarios por lo general fluctúan con más rapidez que los síntomas asociados con el trastorno de somatización. Además, los pacientes con trastorno de somatización a menudo presentan síntomas, como disfunción sexual, que no suelen ser importantes en los trastornos de ansiedad. Las personas con hipocondriasis pueden distinguirse por el hecho de que el convencimiento por la enfermedad y la preocupación por el organismo son los síntomas más notables.

La ansiedad suele ser resultado de una enfermedad orgánica o del uso de medicamentos [ver tabla 7]. Debe considerarse la posibilidad de una causa orgánica en todos los pacientes, pero sobre todo en los

individuos que desarrollan trastorno de ansiedad después de los 40 años de edad. Cuando la ansiedad es secundaria a otra enfermedad, el tratamiento del trastorno primario casi siempre es el más eficaz. El tratamiento sintomático temporal de la ansiedad con benzodiacepinas puede ser útil en algunos padecimientos orgánicos (v.gr., angina inestable) pero contraproducente en otros (v.gr., enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa o depresión mayor). Por lo tanto, debe individualizarse la decisión de utilizar ansiolíticos en forma temporal mientras se inicia el tratamiento definitivo. El abuso de psicoestimulantes, el abuso y la supresión de alcohol y la supresión de los depresores del sistema nervioso central y de los opiáceos pueden producir ansiedad intensa. Por lo tanto, deben averiguarse antecedentes de abuso de sustancias antes de comenzar el tratamiento para la ansiedad. Estos antecedentes son muy importantes cuando se contempla el tratamiento con benzodiacepinas en vista de que estos medicamentos implican el riesgo de abuso.

Tabla 7 Causas médicas generales de ansiedad

Efectos colaterales de los medicamentos	Medicamentos antihipertensivos, toxicidad de la digital, hipoglucemiantes orales o insulina, acatisia inducida por neurolépticos, teofilina y otras metilxantinas, exceso de hormona tiroidea
Relacionado con el uso o abuso de drogas	Supresión o abuso de alcohol; supresión de benzodiacepinas, barbitúricos; consumo excesivo de cafeína, anfetaminas, u otros psicoestimulantes; consumo excesivo de nicotina; reacción de pánico a la marihuana o los alucinógenos.
Endócrinas y metabólicas	Porfiria intermitente aguda, síndrome carcinoide, hipertiroidismo, o hipotiroidismo, hipercortisolismo, hipocalcemia, hipoglucemia, hiponatremia, insulinoma, menopausia, feocromocitoma
Neurológicas	Convulsiones límbicotemporales, mareos y vértigos
Cardiovasculares	Angina de pecho, arritmias, insuficiencia cardiaca congestiva, hipotensión, infarto del miocardio
Respiratorias	Reacciones alérgicas con laringoespasma o broncoespasmo, asma; enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía, neumotórax, edema pulmonar, embolia pulmonar.
Diversas	Anemia, toxicidad del glutamato monosódico

TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO

El trastorno obsesivo compulsivo (TOC) incluye pensamientos molestos recurrentes que el paciente reconoce que son producto de su propia mente (obsesiones), o comportamientos repetidos,

aparentemente sin propósito diseñados para evitar o neutralizar alguna consecuencia temida (compulsiones), o ambos [*ver tabla 8*]. El TOC suele comenzar en la adolescencia o edad temprana, pero puede ocurrir desde la infancia. La evolución es crónica y la severidad de los síntomas varía con el tiempo. La prevalencia de TOC durante toda la vida es de alrededor del 2.5 por ciento, con igual ocurrencia en varones y mujeres, aunque los hombres parecen iniciar a edad más temprana. Los estudios en gemelos sugieren un componente de susceptibilidad genético, pero no se ha establecido el modo de herencia.

Tabla 8 Criterios del DSM_IV para el diagnóstico de los trastornos obsesivos-compulsivos

A. Obsesiones o compulsiones. Obsesiones definidas por (1), (2), (3), (4)

1. Pensamientos, impulsos o imágenes recurrentes y persistentes que se presentan en algún momento del trastorno como molestias e inadecuadas, y que causan ansiedad o estrés importante.
2. Pensamientos, impulsos o imágenes que no son solo preocupaciones excesivas sobre problemas reales de la vida.
3. La persona intenta ignorar o suprimir estos pensamientos, impulsos o imágenes, o neutralizarlos con algún otro pensamiento o acción
4. La persona reconoce que los pensamientos, impulsos o imágenes obsesivos son producto de su mente (no como en la inserción del pensamiento).

Compulsiones, definidas por (1) y (2)

1. Comportamiento repetitivos (v.gr., lavado de manos, ordenar, revisar) o actos mentales (v.gr., rezar, contar, repetir palabras en silencio) que la persona siente que realizan en respuesta a una obsesión o de acuerdo con reglas que deben aplicarse en forma rígida.
2. Los comportamientos o actos mentales intentan prevenir o reducir el estrés, o evitar una situación atemorizante. Sin embargo, no están conectados en forma realista con aquello que desean neutralizar o prevenir, o son claramente excesivos.

B. En algún momento durante el curso del padecimiento la persona ha reconocido que las obsesiones o compulsiones son excesivas o ilógicas. Nota: esto no se aplica a los niños.

C. Las obsesiones o compulsiones causan estrés importante, toman tiempo (más de 1 hora al día) o interfieren de modo significativo con rutina normal de la persona, sus actividades laborales (o académicas), sociales o sus relaciones interpersonales

D. Si existen otros trastornos de eje I, el contenido de las obsesiones o compulsiones no se limita a éste (v.gr., preocupación por la comida ante un trastorno de la alimentación, jalar el pelo si existe tricotilomanía, preocupación por la apariencia en un trastorno de uso de sustancias, preocupación por tener una enfermedad seria si existe hipocondría, preocupación por deseos o fantasías sexuales en el caso de parafilia o rumiaciones culpables ante un trastorno de depresión mayor.)

E. El trastorno no es causado por los efectos fisiológicos de una sustancia (v.gr., abuso o uso de un medicamento o droga) o por un padecimiento médico.

El tratamiento del TOC se basa en medicamentos que suelen combinarse con terapia de comportamiento. Según estudios controlados, la clomipramina¹¹⁴ y los ISRS^{115,116} tienen actividad antiobsesional significativa. Los pacientes presentan principalmente rituales compulsivos que responden bien al tratamiento del comportamiento, incluyendo la exposición (v.gr., haciendo que toque una fuente temida de contaminación) y evitando las respuestas (v.gr., no permitiendo un ritual durante cierto periodo de tiempo). Para la mayoría de los pacientes la combinación de farmacoterapia y tratamiento del comportamiento es lo óptimo. El tratamiento del TOC con ISRS requiere dosis mayores de las típicamente recomendadas para la depresión. Para la fluoxetina suelen requerirse dosis de 60 a 80 mg/día,¹¹⁵ y se están estudiando dosis de hasta 120 mg/día. Otros ISRS que han demostrado ser por lo menos parcialmente eficaces en el TOC incluyen el sertraline, la paroxetina y el fluvoxamine. Los síntomas del TOC responden con más lentitud que los de la depresión mayor, por lo que la prueba con cada medicamento debe ser de por lo menos 12 semanas.⁵⁰

Bibliografía

1. Wells, KB, Hays RD, Burnam MA, et al: Detection of depressive disorder for patients receiving prepaid or fee-for-service care: results from the Medical Outcomes Study. JAMA 262:3298, 1989 [PMID 2585674]
2. Wells KB, Burnam MA, Rogers W, et al: The course of depression in adult outpatients. Arch Gen Psychiatry 49:788, 1992 [PMID 1417431]
3. Wells KB, Katon W, Rogers B, et al: Use of minor tranquilizers and antidepressant medications by depressed outpatients: results from the Medical Outcomes Study. Am J Psychiatry 151:694, 1994 [PMID 7909411]
4. Hays RD, Wells KB, Sherbourne CD, et al: Functioning and well-being outcomes of patients with depression compared with chronic general medical illness. Arch Gen Psychiatry 52:11, 1995
5. Broadhead WE, Blazer DG, George LK, et al: Depression, disability days, and days lost from work in a prospective epidemiologic survey. JAMA 264:2524, 1990 [PMID 2146410]
6. Wells KB, Stewart A, Hays RD, et al: The functioning and well-being of depressed patients: results from the Medical Outcomes Study. JAMA 262:914, 1989 [PMID 2754791]
7. Isometsa ET, Henriksson MM, Aro HM, et al: Suicide in major depression. Am J Psychiatry 151:530, 1994 [PMID 8147450]

8. Myers JK, Weissman MM, Tischler GL, et al: Six-month prevalence of psychiatric disorders in three communities: 1980-1982. Arch Gen Psychiatry 41:959, 1984 [PMID 6332591]
9. Robins LN, Helzer JE, Weissman MM, et al: Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. Arch Gen Psychiatry 41:949, 1984 [PMID 6332590]
10. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. American Psychiatric Association, Washington, DC, 1994
11. Regier DA, Boyd JH, Burke JD Jr, et al: One-month prevalence of mental disorders in the United States: based on five Epidemiological Catchment Area sites. Arch Gen Psychiatry 45:977, 1988
12. . Weissman MM, Klerman GL: Sex differences and the epidemiology of depression. Arch Gen Psychiatry 34:98, 1977 [PMID 319772]
13. Klerman GL, Lavori PN, Rice J, et al: Birth cohort trends in rates of major depressive disorder among relatives of patients with affective disorder. Arch Gen Psychiatry 42:689, 1985
14. Klerman GL, Weissman MM: Increasing rates of depression. JAMA 261:2229, 1989 [PMID 2648043]
15. Guze SB, Robins E: Suicide and primary affective disorders. Br J Psychiatry 117:437, 1970
16. Tsuang MT, Woolson RF, Fleming JA: Premature deaths in schizophrenia and affective disorders: an analysis of survival curves and variables affecting the shortened survival. Arch Gen Psychiatry 37:979, 1980 [PMID 7416910]
17. Murphy JM, Monson RR, Olivier DC, et al: Affective disorders and mortality: a general population story. Arch Gen Psychiatry 44:473, 1987 [PMID 3555383]
18. Weissman MM, Kidd KK, Prusoff BA: Variability in rates of affective disorders in relatives of depressed and normal probands. Arch Gen Psychiatry 39:1397, 1982 [PMID 7149900]
19. Andreasen NC, Rice J, Endicott J, et al: Familial rates of affective disorder: a report from the National Institute of Mental Health Collaborative Study. Arch Gen Psychiatry 44:461, 1987 [PMID 3579497]
20. McGuffin P, Katz R: The genetics of depression and manic-depressive disorder. Br J Psychiatry 155:294, 1989 [PMID 2692760]
21. Wender PH, Kety SS, Rosenthal D, et al: Psychiatric disorders in the biological and adoptive families of adopted individuals with affective disorders. Arch Gen Psychiatry 43:923, 1986

22. Gershon ES, Mark A, Cohen N, et al: Transmitted factors in morbid risk of affective disorders. *J Psychiatr Res* 12:283, 1975
23. Bertelson A, Harvald B, Hauge M: A Danish twin study of manic-depressive disorders. *Br J Psychiatry* 130:330, 1977
24. Price RA, Kidd KK, Weissman MM: Early onset (under age 30 years) and panic disorder as markers for etiologic homogeneity in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 44:434, 1987
25. Blacker D, Tsuang MT: Contested boundaries of bipolar disorder and the limits of categorical diagnosis in psychiatry. *Am J Psychiatry* 149:1473, 1992 [PMID 1415815]
26. Merikangas KR, Spence MA, Kupfer DJ: Linkage studies of bipolar disorder: methodologic and analytic issues: report of MacArthur Foundation Workshop on Linkage and Clinical Features in Affective Disorders. *Arch Gen Psychiatry* 46:1137, 1989 [PMID 2686577]
27. Hyman SE, Nestler E: *The Molecular Foundations of Psychiatry*. American Psychiatric Association, Washington, DC, 1993
28. Schildkraut JJ: The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 122:509, 1965
29. Kupfer DJ: REM latency: a psychobiologic marker for primary depressive disease. *Biol Psychiatry* 11:159, 1976
30. Kupfer DJ, Foster FG: Interval between onset of sleep and rapid-eye-movement sleep as an indicator of depression. *Lancet* 2:684, 1972 [PMID 4115821]
31. Nofzinger EA, Reynolds CF 3rd, Thase ME, et al: REM sleep enhancement by bupropion in depressed men. *Am J Psychiatry* 152:274, 1995 [PMID 7840365]
32. Carroll BJ, Curtis GC, Mendels J: Neuroendocrine regulation in depression: I. Limbic system-adrenocortical dysfunction. *Arch Gen Psychiatry* 33:1039, 1976
33. Carroll BJ, Curtis GC, Mendels J: Neuroendocrine regulation in depression: II. Discrimination of depressed from nondepressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 33:1051, 1976
34. Gold PW, Chrousos G, Kellner C, et al: Psychiatric implications of basic and clinical studies with corticotropin-releasing factor. *Am J Psychiatry* 141:619, 1984 [PMID 6324597]
35. Gold PW, Loriaux DL, Roy A, et al: Responses to corticotropin-releasing hormone in the hypercortisolism of depression and Cushing's disease: pathophysiologic and diagnostic implications. *N Engl J Med* 314:1329, 1986

[PMID 3010108]

36. Leonhard K: Aufteilung der Endogenen Psychosen, 2nd ed, Akademie-Verlag, Berlin, 1959, p 4
37. Brown GW, Harris TO, Hepworth C: Life events and endogenous depression: a puzzle reexamined. Arch Gen Psychiatry 51:525, 1994 [PMID 8031225]
38. Kendler KS, Kessler RC, Neale MC, et al: The prediction of major depression in women: toward an integrated etiologic model. Am J Psychiatry 150:1139, 1993 [PMID 8328557]
39. Akiskal HS: Subaffective disorders, dysthymic, cyclothymic and bipolar II disorders in the "borderline" realm. Psychiatr Clin North Am 4:25, 1981
40. Goodwin FK, Jamison KR: Manic-Depressive Illness. Oxford University Press, New York, 1990
41. Giles DE, Jarrett RB, Biggs MM, et al: Clinical predictors of recurrence in depression. Am J Psychiatry 146:764, 1989 [PMID 2729427]
42. Zis AP, Goodwin FK: Major affective disorders as a recurrent illness: a critical review. Arch Gen Psychiatry 36:835, 1979 [PMID 454102]
43. Prien RF, Kupfer DJ: Continuation drug therapy for major depressive episodes: how long should it be maintained? Am J Psychiatry 143:18, 1986
44. Kupfer DJ, Frank E, Perel JM, et al: Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. Arch Gen Psychiatry 49:769, 1992 [PMID 1417428]
45. Roose SP, Glassman AH, Attia E, et al: Comparative efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclics in the treatment of melancholia. Am J Psychiatry 151:1735, 1994
46. Glassman AH, Roose SP: Delusional depression: a distinct clinical entity? Arch Gen Psychiatry 38:424, 1981
47. Roose SP, Glassman AH, Walsh BT, et al: Depression, delusions, and suicide. Am J Psychiatry 140:1159, 1983 [PMID 6614220]
48. Spiker DG, Weiss JC, Dealy RS, et al: The pharmacological treatment of delusional depression. Am J Psychiatry 142:430, 1985 [PMID 3883815]
49. Tsuang D, Coryell W: An 8-year follow-up of patients with DSM-III-R psychotic depression, schizoaffective disorder, and schizophrenia. Am J Psychiatry 150: 1182, 1993 [PMID 8328561]

50. Hyman SE, Arana GW, Rosenbaum JR: Handbook of Psychiatric Drug Therapy, 3rd ed. Little, Brown & Co, Boston, 1995
51. Faedda GL, Tondo L, Teicher MH, et al: Seasonal mood disorders: patterns of seasonal recurrence in mania and depression. Arch Gen Psychiatry 50:17, 1993 [PMID 8422217]
52. Allen JM, Lam RW, Remick RA, et al: Depressive symptoms and family history in seasonal and nonseasonal mood disorders. Am J Psychiatry 150:443, 1993 [PMID 8434660]
53. Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, et al: Seasonal affective disorder: a description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. Arch Gen Psychiatry 41:72, 1984
54. Kayser A, Robinson DS, Nies A, et al: Response to phenelzine among depressed patients with features of hysteroid dysphoria. Am J Psychiatry 142:486, 1985 [PMID 3883817]
55. Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, et al: Phenelzine and imipramine in mood reactive depressives. Further delineation of the syndrome of atypical depression. Arch Gen Psychiatry 46:787, 1989
56. Akiskal HS, King D, Rosenthal TL, et al: Chronic depressions: I. Clinical and familial characteristics in 137 probands. J Affective Disord 3:297, 1981
57. Hellerstein DJ, Yanowitch P, Rosenthal J, et al: A randomized double-blind study of fluoxetine versus placebo in the treatment of dysthymia. Am J Psychiatry 150: 1169, 1993 [PMID 8328559]
58. Fedoroff JP, Starkstein SE, Parikh RM, et al: Are depressive symptoms nonspecific in patients with acute stroke? Am J Psychiatry 148:1172, 1991
59. Robinson RG, Kubos KL, Starr LB, et al: Mood disorders in stroke patients: importance of location of lesion (pt 1). Brain 107:81, 1984 [PMID 6697163]
60. Merikangas KR, Leckman JF, Prusoff BA, et al: Familial transmission of depression and alcoholism. Arch Gen Psychiatry 42:367, 1985 [PMID 3977554]
61. Hatsukami D, Pickens RW: Posttreatment depression in an alcohol and drug abuse population. Am J Psychiatry 139:1563, 1982 [PMID 7149054]
62. Gawin FH, Kleber HD, Byck R, et al: Desipramine facilitation of initial cocaine abstinence. Arch Gen Psychiatry 46:117, 1989 [PMID 2492422]
63. Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF, et al: A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Arch Gen Psychiatry 38:15, 1981 [PMID 7458567]

64. Arana GW, Baldessarini RJ, Ornstein M: The dexamethasone suppression test for diagnosis and prognosis in psychiatry: commentary and review. *Arch Gen Psychiatry* 42: 1193, 1985 [PMID 3000317]
65. The American Psychiatric Association Task Force on Laboratory Tests in Psychiatry: The dexamethasone suppression test: an overview of its current status in psychiatry. *Am J Psychiatry* 144:1253, 1987
66. Cummings JL: Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry* 149:443, 1992
67. Cassem EH: Depression and anxiety secondary to medical illness. *Psych Clin North Am* 13:597, 1990
68. Reynolds CF III, Frank E, Perel JM, et al: Treatment of consecutive episodes of major depression in the elderly. *Am J Psychiatry* 151:1740, 1994
69. Roy A: Risk factors for suicide in psychiatric patients. *Arch Gen Psychiatry* 39:1089, 1982
70. Tsuang MT: Risk of suicide in the relatives of schizophrenics, manics, depressives, and controls. *J Clin Psychiatry* 44:396, 1983
71. Beck AT, Kovacs M, Weissman A: Hopelessness and suicidal behavior: an overview. *JAMA* 234:1146, 1975 [PMID 1242427]
72. Reich P, Kelly MJ: Suicide attempts by hospitalized medical and surgical patients. *N Engl J Med* 294:298, 1976 [PMID 1246268]
73. Elkin I, Shea T, Watkins JT, et al: National Institute of Mental Health treatment of depression collaborative research program: general effectiveness of treatment. *Arch Gen Psychiatry* 46:971, 1989 [PMID 2684085]
74. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, et al: Effects of stimulus intensity and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *N Engl J Med* 328:839, 1993 [PMID 8441428]
75. Bauer MS, Calabrese J, Dunner DL, et al: Multisite data reanalysis of the validity of rapid cycling as a course modifier for bipolar disorder in DSM-IV. *Am J Psychiatry* 151:506, 1994
76. Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, et al: *Cognitive Therapy of Depression*. Guilford Press, New York, 1979
77. Klerman GL, Weissman MM, Rounsaville BJ, et al: *Interpersonal Psychotherapy of Depression*. Basic Books Inc, New York, 1984
78. Stewart JW, Mercier MA, Agosti V, et al: Imipramine is effective after unsuccessful cognitive therapy: sequential use of cognitive therapy and imipramine in depressed outpatients. *J Clin Psychopharmacol* 13:114, 1993 [PMID

8463443]

79. American Psychiatric Association Task Force on Electroconvulsive Therapy. The Practice of Electroconvulsive Therapy: Recommendations for Treatment, Training, and Privileging. American Psychiatric Association, Washington, DC, 1990
80. Carlson GA, Goodwin FK: The stages of mania: a longitudinal analysis of the manic episode. Arch Gen Psychiatry 28:221, 1973 [PMID 4684288]
81. Post RM, Rubinow DR, Uhde TW, et al: Dysphoric mania: clinical and biological correlates. Arch Gen Psychiatry 46:353, 1989 [PMID 2930331]
82. Pope HG Jr, Lipinski JF Jr: Diagnosis in schizophrenia and manic-depressive illness: a reassessment of the specificity of "schizophrenic" symptoms in the light of current research. Arch Gen Psychiatry 35:811, 1978 [PMID 354552]
83. Ballenger JC, Reus VI, Post RM: The "atypical" clinical picture of adolescent mania. Am J Psychiatry 139:602, 1982 [PMID 7072845]
84. Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE, et al: Rapid cycling affective disorder: contributing factors and treatment responses in 51 patients. Am J Psychiatry 145:179, 1988 [PMID 3341463]
85. Bauer MS, Whybrow PC, Winokur A: Rapid cycling bipolar affective disorder: I. Association with grade I hypothyroidism. Arch Gen Psychiatry 47:427, 1990
86. Krauthammer C, Klerman GL: Secondary mania: manic syndromes associated with antecedent physical illness or drugs. Arch Gen Psychiatry 35:1333, 1978 [PMID 757997]
87. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, et al: Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. JAMA 271:918, 1994 [PMID 8120960]
88. Small JG, Klapper MH, Milstein V, et al: Carbamazepine compared with lithium in the treatment of mania. Arch Gen Psychiatry 48:915, 1991 [PMID 1929761]
89. Prien RF, Caffey EM, Klett CF: Prophylactic efficacy of lithium carbonate in manic-depressive illness: Report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health Collaborative Study Group. Arch Gen Psychiatry 28:337, 1973 [PMID 4569674]
90. Gelenberg AJ, Kane JM, Keller MB, et al: Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. N Engl J Med 321: 1489, 1989 [PMID 2811970]

91. Post RM, Roy-Byrne PP, Uhde TW: Graphic representation of the life course of illness in patients with affective disorder. *Am J Psychiatry* 145:844, 1988 [PMID 3381929]
92. Eaton WW, Kessler RC, Wittche HU, et al: Panic and panic disorder in the United States. *Am J Psychiatry* 151:413, 1994 [PMID 8109651]
93. Crowe RR, Noyes R, Pauls DL, et al: A family study of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 40:1065, 1983
94. Torgersen S: Genetic factors in anxiety disorders. *Arch Gen Psychiatry* 40: 1085, 1983
95. Weissman MM, Wickramaratne P, Adams PB, et al: The relationship between panic disorder and major depression: a new family study. *Arch Gen Psychiatry* 50:767, 1993 [PMID 8215801]
96. Redmond DE Jr: Studies of the nucleus locus coeruleus in monkeys and hypotheses for neuropsychopharmacology. *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. Meltzer HY, Ed. Raven Press, New York, 1987, p 967
97. Foote SL, Bloom FE, Aston-Jones G: Nucleus locus ceruleus: new evidence of anatomical and physiological specificity. *Physiol Rev* 63:844, 1983 [PMID 6308694]
98. Klein DF: False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions. *Arch Gen Psychiatry* 50:306, 1993
99. Kushner MG, Sher KJ, Beitman BD: The relation between alcohol problems and the anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 147:685, 1990 [PMID 2188513]
100. Liebowitz MR, Schneier F, Campeas R, et al: Phenelzine vs atenolol in social phobia: a placebo-controlled comparison. *Arch Gen Psychiatry* 49:290, 1992 [PMID 1558463]
101. Fyer AJ, Mannuzza S, Gallops MS, et al: Familial transmission of simple phobias and fears: a preliminary report. *Arch Gen Psychiatry* 47:252, 1990 [PMID 2306167]
102. Marks IM: *Living with Fear: Understanding and Coping with Anxiety*. McGraw-Hill Book Co, New York, 1978
103. American Psychiatric Association Task Force on Benzodiazepine Dependency: *Benzodiazepine Dependence, Toxicity, and Abuse*. American Psychiatric Association, Washington, DC, 1990
104. Rickels K, Case WG, Downing RW, et al: One-year follow-up of anxious patients treated with diazepam. *J Clin Psychopharmacol* 6:32, 1986 [PMID 3950065]

105. Rickels K, Downing R, Schweizer E, et al: Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder: a placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. *Arch Gen Psychiatry* 50:884, 1993 [PMID 8215814]
106. Breier A, Charney DS, Heninger GR: Agoraphobia with panic attacks. *Arch Gen Psychiatry* 43:1029, 1986
107. Rosenbaum JF, Biederman J, Gersten M, et al: Behavioral inhibition in children of parents with panic disorder and agoraphobia. *Arch Gen Psychiatry* 45:463, 1988 [PMID 3358645]
108. Devereux RB, Kramer-Fox R, Brown WT, et al: Relation between clinical features of the mitral valve prolapse syndrome and echocardiographically documented mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol* 8:763, 1986 [PMID 3760352]
109. Crowe RC, Pauls DL, Slymen DJ, et al: A family study of anxiety neurosis: morbidity risk in families of patients with and without mitral valve prolapse. *Arch Gen Psychiatry* 37:77, 1980
110. Shear MK, Kligfield P, Harshfield G, et al: Cardiac rate and rhythm in panic patients. *Am J Psychiatry* 144:633, 1987 [PMID 2437810]
111. Weissman MM, Klerman GL, Markowitz JS, et al: Suicidal ideation and suicide attempts in panic disorder and attacks. *N Engl J Med* 321:1209, 1989 [PMID 2797086]
112. Ballenger JC, Burrows GD, DuPont RL, et al: Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results for a multicenter trial. *Arch Gen Psychiatry* 45:413, 1988 [PMID 3282478]
113. Schweizer E, Rickels K, Weiss S, et al: Maintenance drug treatment of panic disorder: I. Results of a prospective, placebo-controlled comparison of alprazolam and imipramine. *Arch Gen Psychiatry* 50:51, 1993
114. The Clomipramine Collaborative Study Group: Clomipramine in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 48:730, 1991
115. Tollefson GD, Rampey AH, Potvin JH, et al: A multicenter investigation of fixed-dose fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 51:559, 1994
116. Griest J, Chouinard G, DuBoff E, et al: Double-blind parallel comparison of three dosages of sertraline and placebo in outpatients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 52:289, 1995

Figuras

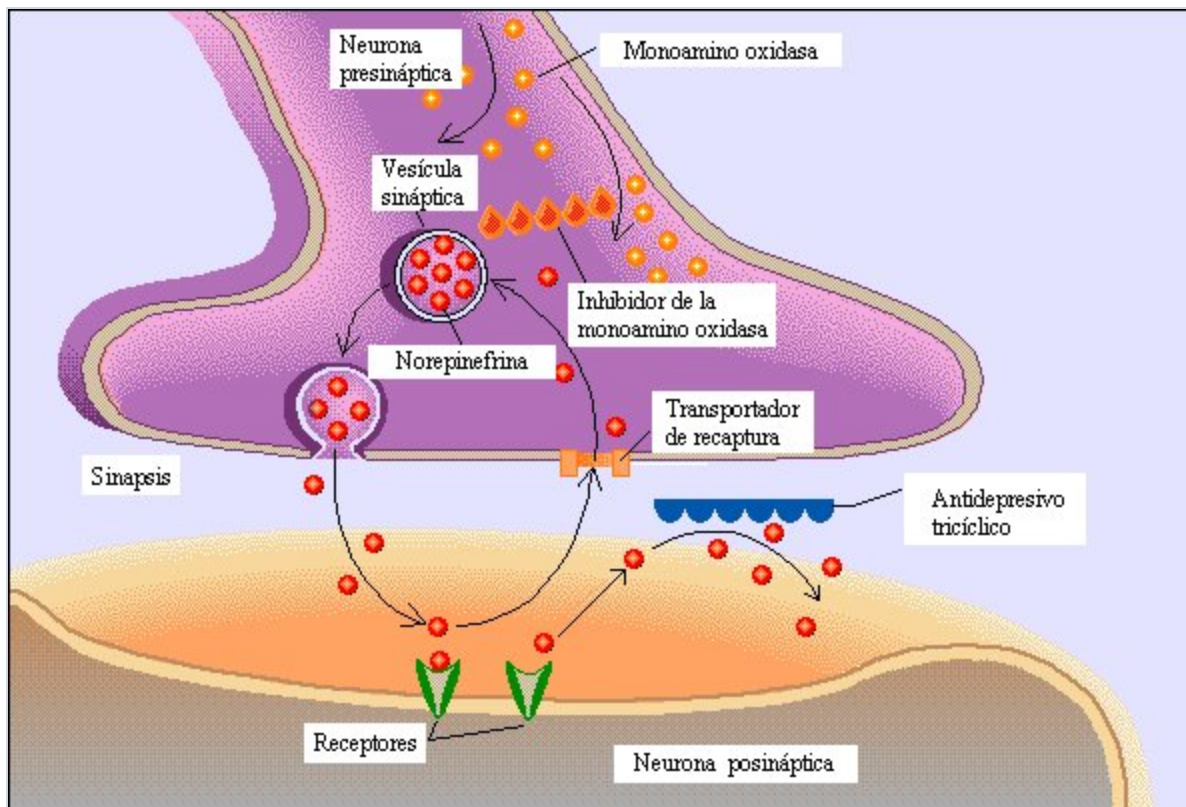


Figura 1 Acción de los inhibidores de la MAO Los inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) retrasan la degradación por la MAO de los neurotransmisores monoamina como la norepinefrina, aumentando la cantidad de neurotransmisor disponible para almacenarse en las vesículas sinápticas y liberarse en la sinapsis. Los antidepresivos tricíclicos inhiben la recaptura de los neurotransmisores, aumentando así su presencia en la sinapsis.