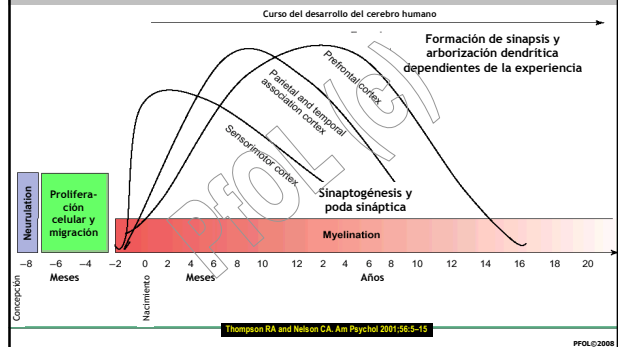


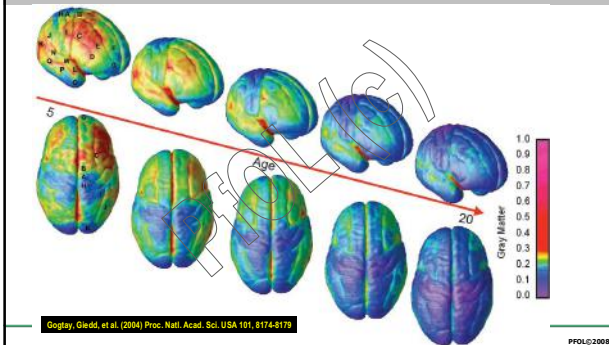
Manejo Farmacológico de las Consecuencias Clínicas del Trauma en la Niñez

Jorge M Tamayo, MD, BMSS

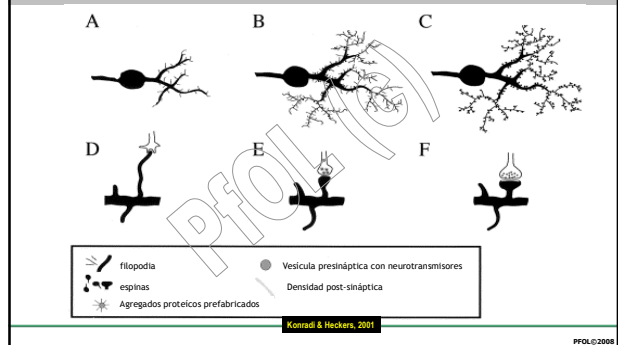
Indicadores del Desarrollo Cerebral



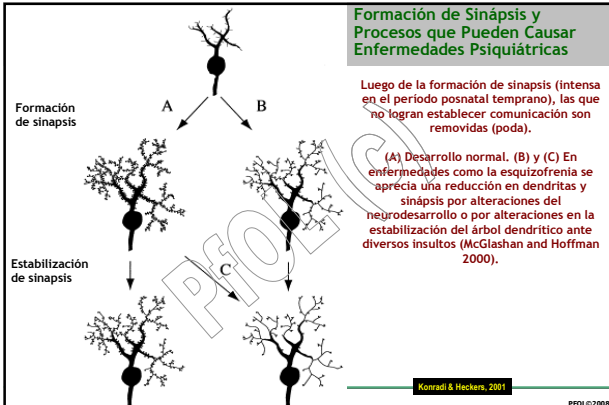
Maduración Cerebral entre los 5 y 20 Años



Sinaptogénesis Durante el Desarrollo Neuronal Temprano



Formación de Sinapsis y Procesos que Pueden Causar Enfermedades Psiquiátricas



Definiendo Trauma

- (1980): “un evento fuera del rango usual de experiencia humana que podría ser considerado como marcadamente distresante para cualquiera”
- Pero...
 - ◆ Los eventos traumáticos inusuales no son comunes.
 - ◆ Algunos eventos que se consideran fuera de la experiencia usual no son necesariamente traumáticos.
- (1994): “un evento que involucra una amenaza o una agresión actual y que involucra una respuesta subjetiva de miedo, horror o desesperanza”

Barlow D. <http://www.mclean.harvard.edu/pdf/news/milnbg070321.pdf>

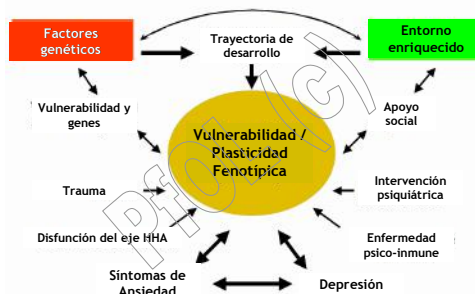
Características de los Niños Victimizados

- Se estima que más de **40 millones de niños** menores de 15 años son víctimas de maltrato cada año en el mundo
- El abuso sexual y físico se observa en todas las sociedades
- Efectos de género:
 - ◆ 80% de las víctimas de abuso sexual son niñas
 - ◆ Los chicos son más comúnmente abusados sexualmente por hombres sin vínculo familiar, las chicas por miembros de la familia

Díaz-Huertas JA. Epidemiología. En: Niños maltratados. Casado J, Díaz JA & Martínez C. eds. Díaz de Santos Ediciones. Madrid 1997

PFOL02008

Interrelación Genes - Trauma en la Niñez



Plotzky PM, et al. Psychiatr Clin North Am. 1998;21:293-307

PFOL02008

Tipos de Trauma en la Niñez¹

- Abuso físico o sexual por adultos o pares
- Negligencia
- Maltrato psicológico
- Ser testigo de actos violentos, especialmente contra la madre
- Miembros familiares con enfermedades psiquiátricas, suicidio o abuso de drogas
- Miembros familiares encarcelados
- Pérdida o separación de los padres^{2,3}
- Bajo nivel socioeconómico^{2,3}

1. Feltham VJ et al. Am J Preventive Med 1998;14:245-250; 2. Cheng AT et al. Br J Psychiatry 2000;177:380-5; 3. Fergusson DL et al. Psychological Medicine 2000;30:23-39

PFOL02008

Adaptabilidad al Maltrato (“Resilience”)

- El maltrato no afecta a todos los niños en una forma predecible o consistente
- Los factores adaptativos incluyen: autoestima positiva y sentido de autonomía, y una reacción positiva con al menos una persona consistente e importante
- El abuso sexual:
 - ◆ Afecta a cada niño diferentemente
 - ◆ Debe ser intervenido con la promoción de un sentido de confianza, seguridad, desculpabilización y educación, y...
 - ◆ Métodos cognitivo-comportamentales y grupales para el manejo del trauma

PFOL02008

Abuso Sexual en la Niñez y Psicopatología

Consecuencia ^a	OR Ajustados	Estimado Poblacional de Riesgo ^b
Depresión mayor	5.4	14.0 %
Trastorno de ansiedad	3.2	13.3%
Trastorno de conducta	11.9	18.5%
Abuso/dep. alcohol	2.7	9.3%
Abuso/dep. drogas	6.6	10.8%
Intento suicida	5.0	19.5%

^a según Composite International Diagnostic Interview (CIDI) y Self-Report Delinquency Instrument (SRDI, for conduct disorder); ^b por abuso sexual en la niñez (sin contacto, contacto y cópula)

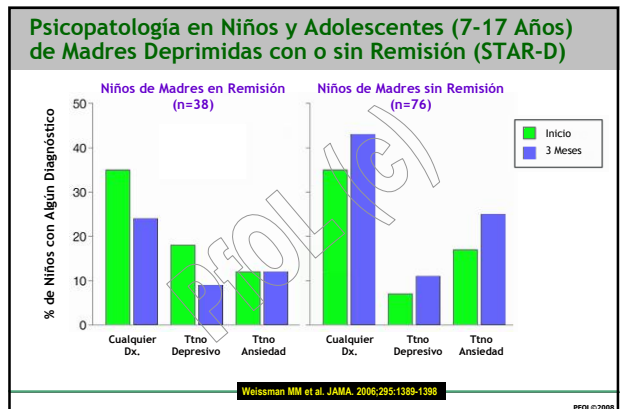
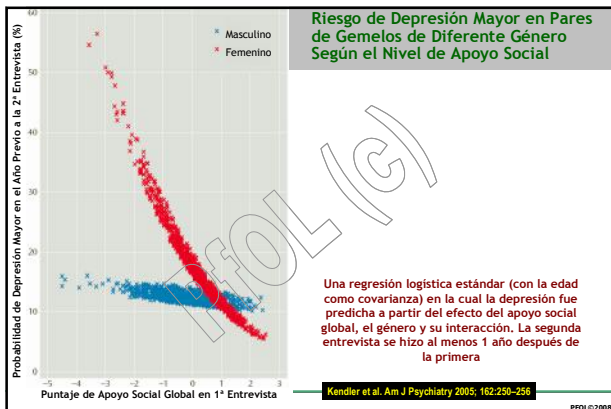
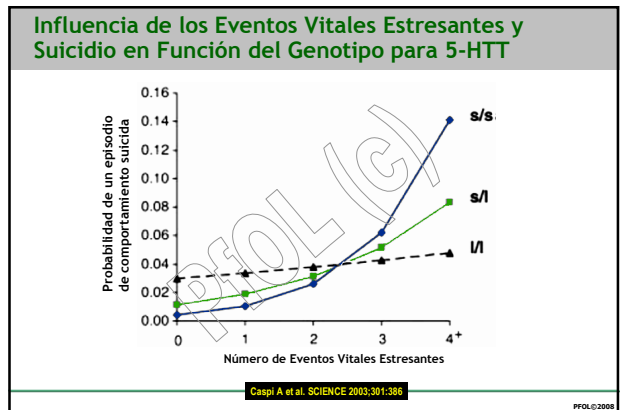
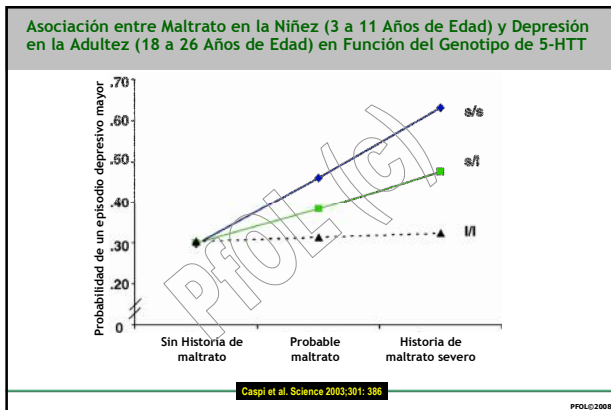
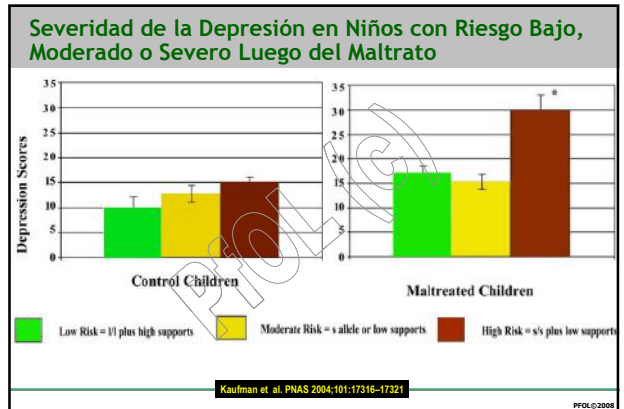
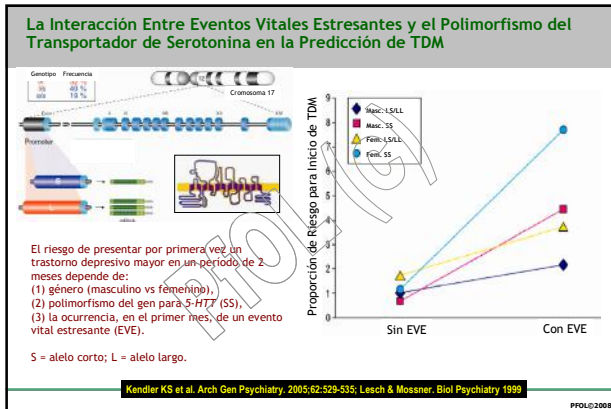
Fergusson DL et al. J Am Acad Child Adol Psychiatry 1998;34:1365-1374

PFOL02008

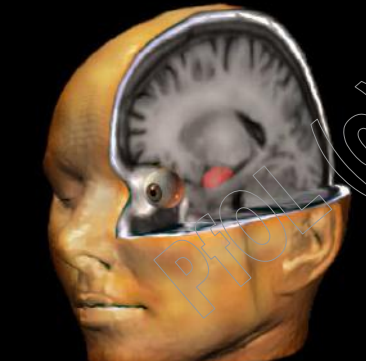
TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN EN LA NIÑEZ

INFLUYE LA PRESENCIA DE MALTRATO EN LA RESPUESTA?

PFOL02008



La Amígdala: Puerta de Entrada a las Emociones



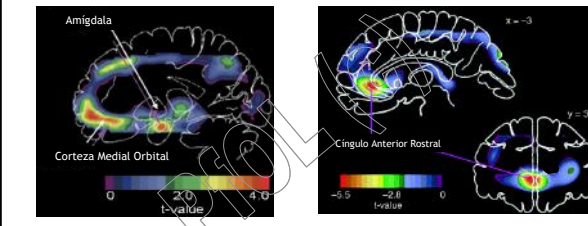
Para la mayoría de los individuos la amígdala funciona como un moderador de riesgo o amenaza apropiado

La hiperactividad amigdalina, sin embargo, se asocia con ansiedad y depresión

Phillips, M.L., et al. *Biol. Psychiatry* 2003;54:504-514

PFOL02008

Anormalidades en el Flujo Sanguíneo y Metabolismo Cerebral Regional en Pacientes con Depresión Mayor

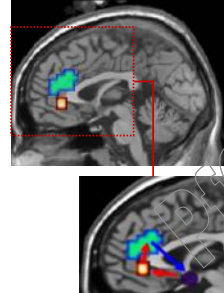


Los pacientes con TDM exhiben un incremento en el flujo sanguíneo de la amígdala y las cortezas orbital medial izquierda, orbitolateral y ventrolateral!

1. Drevets WC et al. *J Neurosci* 1992;12:3628-3641; 2. Drevets WC. *Curr Opin Neurobiol* 2001;11:240-249

PFOL02008

Especialización Funcional de las Regiones del Cingulo Anterior y sus Conexiones con la Amígdala

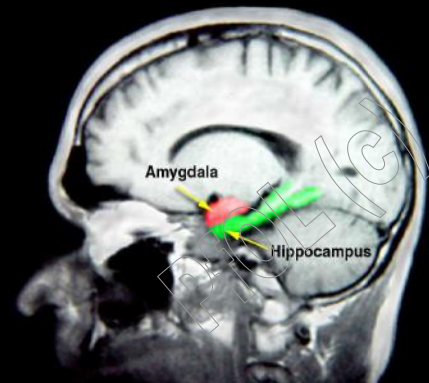


- La amígdala se proyecta directamente sólo al cíngulo subgenual¹
- El cíngulo subgenual se proyecta marcadamente al cíngulo anterior dorsal²
- Existe además una fuerte conexión entre el cíngulo anterior dorsal y la amígdala³

1. Kuniishi J. *Comp Neurol* 1998; 2. Morecraft. *Brain Res Bull* 1998; Pandya et al. *J Comp Neurol* 1981

PFOL02008

La Hiperactividad Amigdalina y la Reducción del Volumen Hipocampal

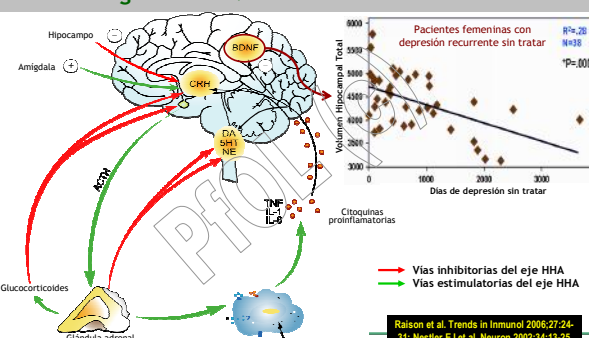


Los volúmenes hipocámpales se correlacionan inversamente con la duración del trastorno depresivo

Marek G & Duman RS. *Neural Circuitry and Signaling in Depression*. In: *Brain Circuitry and Signaling in Psychiatry*, American Psychiatric Publishing, Inc., 2002

PFOL02008

Alteraciones del Eje HHA y del Sistema Inmunológico en TDM

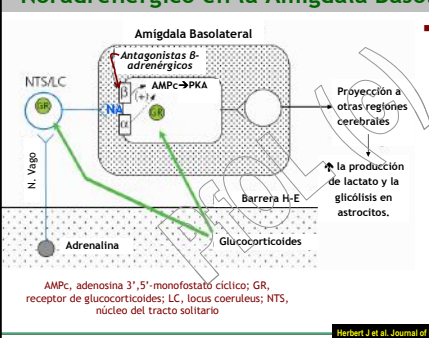


— Vías inhibitorias del eje HHA
— Vías estimulatorias del eje HHA

Raison et al. *Trends in Immunol* 2006;27:24-31; Nestler EJ et al. *Neuron* 2002;34:13-25

PFOL02008

Interacción de Glucocorticoides con el Sistema Noradrenérgico en la Amígdala Basolateral



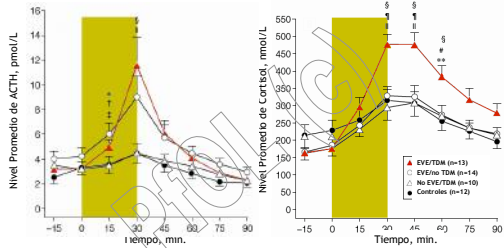
Los glucocorticoides activan el sistema noradrenérgico:

- por activación de GR en LC
- acoplándose a los α_1 y favoreciendo la activación de PKA por los $\beta_{1,2}$.

Herbert J et al. *Journal of Neuroendocrinology*, 2006, Vol. 18, 393-411

PFOL02008

Reactividad Pituitario-Adrenal en Mujeres Que Fueron Abusadas Física o Sexualmente en la Niñez

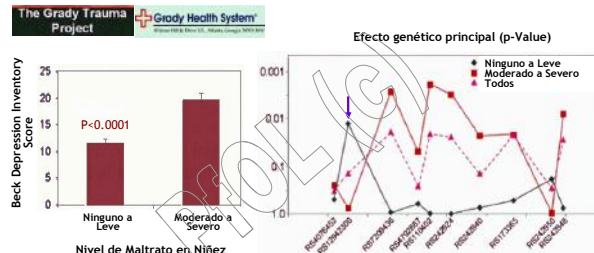


Área sombreada = inducción de estrés. EYE= evento vital estresante; *p<.05 (controles vs EYE/no TDM); †p<.05 (controles vs EYE/TDM); ‡p<.05 (EYE/no TDM vs no EYE/TDM); §p<.01 (controles vs EYE/TDM); || p<.01 (EYE/TDM vs no EYE/TDM); ¶p<.01 (EYE/no TDM vs EYE/TDM); ¶¶p<.05 (EYE/no TDM vs EYE/TDM); **p<.05 (EYE/TDM vs no EYE/TDM)

Heim C et al. JAMA 2000;284:592-597

PFOL02008

Los Síntomas Depresivos en el Adulto se Asocian a Historia de Maltrato en la Niñez y Polimorfismo de rCRH₁

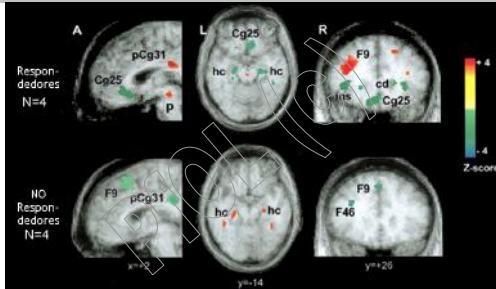


N=500 (en nivel de pobreza; >90% Afroamericanos)

Bradley RG et al. Arch Gen Psychiatry 2008;65:190-200

PFOL02008

El Tratamiento Antidepresivo Adecuado se Asocia a Cambios en la Actividad de los Circuitos del TDM

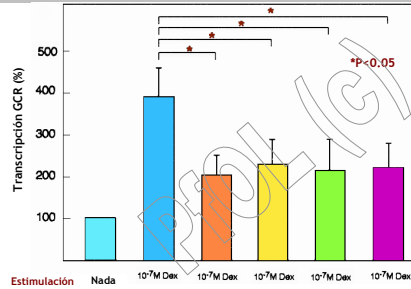


pCg31: cíngulo posterior; Cg25: cíngulo subgenual; hc: hipocampo; F9: corteza prefrontal; Ins: ínsula anterior

Mayberg HS et al. Biol Psychiatry. 2000;48:830-843

PFOL02008

Modulación del Receptor de Glucocorticoides Humano por Agentes Antidepresivos

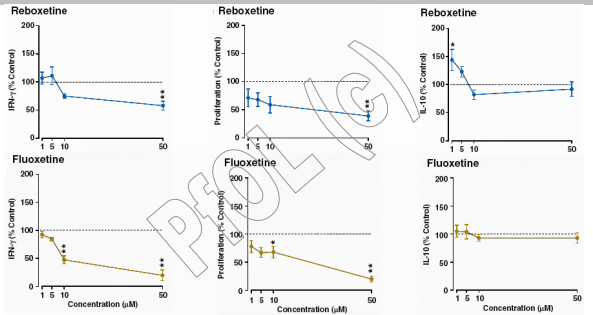


Células COS cultivadas por 24 h con 1025 M de desipramina, fluoxetina, milnacipran y clorgilina. Antagonistas de receptores de glucocorticoides como mifepristona (600-1200 mg/día) u Org-34517 (150-300 mg/día) reducen severidad del episodio depresivo mayor

Okuyama-Tamura M et al. Neurosci Lett 2003;342:206-210

PFOL02008

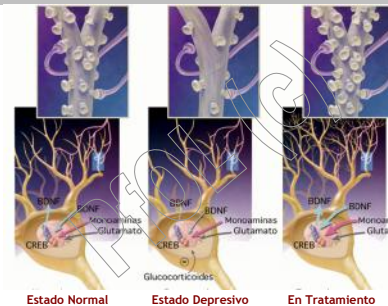
Los Antidepresivos Suprimen la Producción de IFN- γ y la Proliferación de Células T



Diamond M et al. Eur Neuropsychopharmacol 2006;16:481-490

PFOL02008

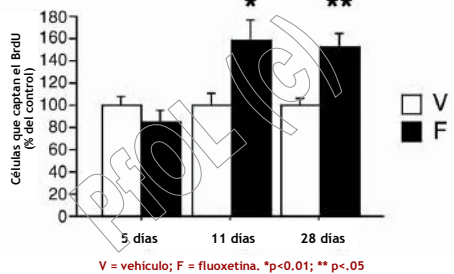
BDNF, Depresión y Antidepresivos



Nessler EJ, et al. Neuron 2002;34:13-25

PFOL02008

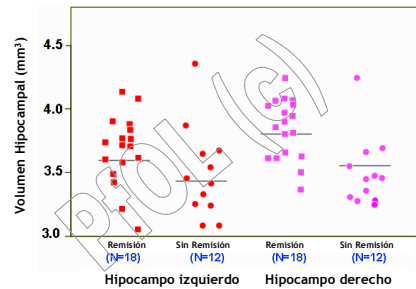
El Tratamiento Crónico con Fluoxetina Incrementa la Neurogénesis en el Giro Dentado del Hipocampo



Santarelli L et al. Science 2003;301:805-809

PFOL02008

Diferencia Estructural en el Hipocampo de Pacientes con TDM con o sin Remisión



Frodl T et al. J Clin Psychiatry. 2004;65:492-499

PFOL02008

Meta-Análisis de las Diferencias en Tasas de Respuesta - ADs vs. Placebo - en Jóvenes con Depresión Mayor¹

Subgrupos	Estudios, n	RR (95% CI)	P	NNT
Tipo de Medicamento				
Todos los antidepresivos	30	1.22 (1.15 - 1.31)	<0.001	9.35
ADTs solamente	14	1.15 (0.98 - 1.34)	0.082	14.49
ISRS solamente	12	1.23 (1.14 - 1.33)	<0.001	8.85
Otros agentes solamente	4	1.27 (1.06 - 1.52)	0.006	7.81
Grupo de edad				
Todos los grupos	10	1.19 (1.09 - 1.30)	<0.001	10.1
Adolescentes solamente	16	1.27 (1.15 - 1.40)	<0.001	8.33
Niños solamente	4	1.11 (0.75 - 1.64)	0.580	21.3

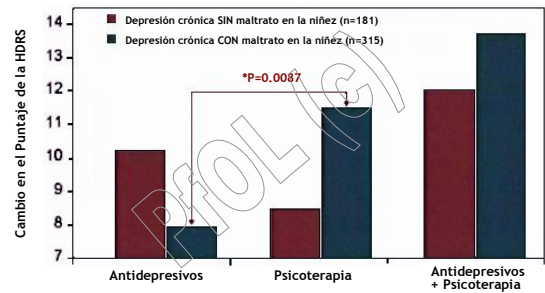
Fluoxetina: RR=1.45, 95% CI 1.24-1.70, NNT=5.8 vs. Otros antidepresivos: RR=1.16, 95% CI 1.06-1.27, NNT=12.2

En adultos RR=1.85 (95% CI 1.67-2.04), NNT=3.5²

1. Tsapakis EM et al. Br J Psychiatry. 2008;193:10-17; 2. Fawcett J & Barkin RL. J Clin Psychiatry 1997;58(suppl 6):32-9

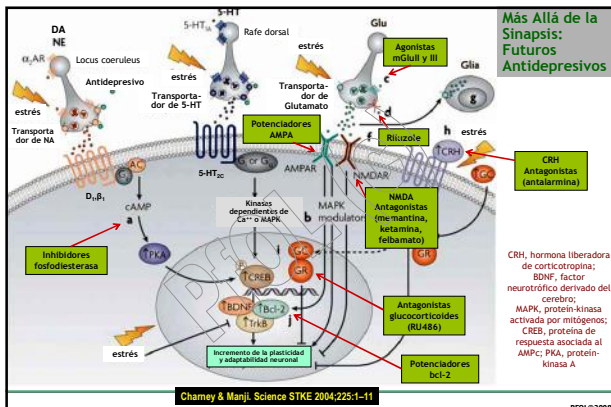
PFOL02008

Depresión Crónica y Maltrato en la Niñez: Antidepresivos vs. Psicoterapia vs. Combinación



Nemeroff CB et al. Prod Natl Acad Sci USA 2003;100:14293-14296

PFOL02008



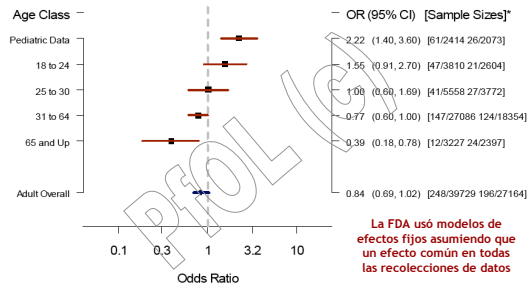
PFOL02008

COMPORTAMIENTO SUICIDA EN LA NIÑEZ

EXACERBADO O PREVENIDO POR LOS ANTIDEPRESIVOS?

PFOL02008

Odds Ratios por Grupo de Edad para Comportamiento Suicida en Pacientes Tratados con Antidepresivos (Datos de la FDA)

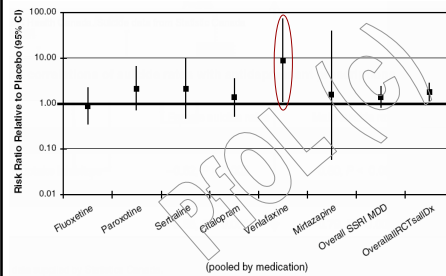


La FDA usó modelos de efectos fijos asumiendo que un efecto común en todas las recolecciones de datos

Hammad TA et al. Arch Gen Psychiatry 2006;63:332-339; Levenson M & Holland C. FDA Division of Biometrics. Nov. 17, 2006

PFOL/2008

Estudios en Niños y Adolescentes con TDM: Comportamiento Suicida Definitivo. The ACNP Task Force Report

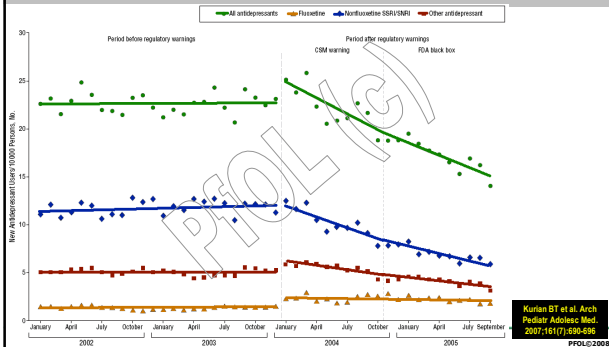


Datos de cuestionarios sistemáticos no muestran un factor de riesgo para ideación suicida con ISRS sugiriendo inconvenientes con el método de informe de EA de la FDA.

Mam JJ et al. Neuropsychopharmacology 2006;31:473-492

PFOL/2008

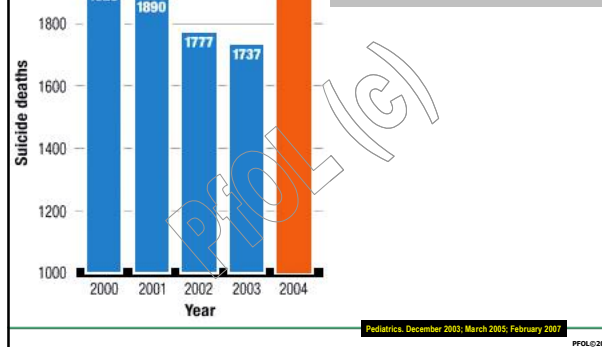
Efecto de las Advertencias de la FDA en la Prescripción de Antidepresivos en Niños y Adolescentes



Karlson BT et al. Arch Pediatr Adolesc Med 2007;161(7):690-696

PFOL/2008

Pero, Las Tasas de Suicidio en Jóvenes se Han Elevado Desde las Advertencias de la FDA



Pediatrics. December 2003; March 2005; February 2007

PFOL/2008

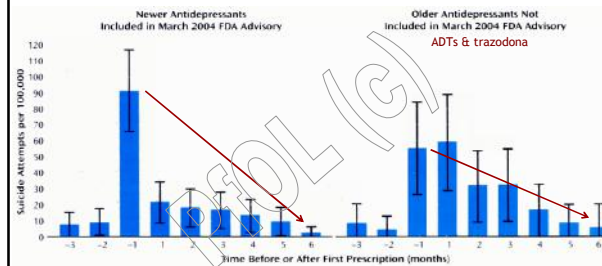
Respuesta Clínica y Reporte de Comportamiento Suicida en Niños Tratados con Antidepresivos. Un Meta-análisis de Estudios Controlados Aleatorizados

- 27 estudios en niños con TDM (n=15), TOC (n=6), y otros trastornos de ansiedad (n=6).
- Tasas de respuesta versus placebo y NNT:
 - TDM: 11.0% [7.1% - 14.9%] → NNT: 10 (7 - 15)
 - TOC: 19.8% [13.0% - 26.6%] → NNT: 6 (4 - 8)
 - Ansiedad: 37.1% [22.5% - 51.7%] → NNT: 3 (2 - 5)
- Diferencia en riesgo para comportamiento suicida (todas las indicaciones): 0.7% (0.1% - 1.3%) → NNH: 143 (77 - 1000). Sin suicidios consumados.
- Diferencia en riesgo para cada indicación:
 - TDM: 0.9% (-0.1% - 1.9%); TOC: 0.5% (-1.2% - 2.2%); Ansiedad: 0.7% (-0.4% - 1.8%)
- En resumen, se demostró un perfil de seguridad favorable para los antidepresivos en niños con TDM, TOC o ansiedad.

Bridge JA et al. JAMA. 2007;297:1882-1896

PFOL/2008

Tasas de Intentos Suicidas Antes y Después del Tratamiento Antidepresivo



Simon GE et al. Am J Psychiatry 2006;163:41-47

PFOL/2008

TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE ESTRÉS POSTRAUMÁTICO EN NIÑOS

SON LOS FÁRMACOS UNA OPCIÓN APROPIADA?

PFOL02008

Reacciones a Estrés Severo y Trastornos de Ajuste (CIE-10)

- Esta categoría agrupa trastornos que dependen de un evento vital estresante excepcional.
- El evento estresante o las circunstancias displacenteras se constituyen en el factor causal primario.
- Estos trastornos pueden considerarse como respuestas maladaptativas al estrés continuo o severo.

World Health Organization, 1993

PFOL02008

El Síndrome General de Adaptación (SGA) en Respuesta al Estrés

El SGA consta de tres etapas:

1. **Reacción de alarma:** cuando el organismo reacciona instantáneamente ante estímulos a los cuales no se encuentra adaptado.
2. **Etapas de resistencia:** adaptación por parte del organismo al estresor, con la cual mejoran y desaparecen los síntomas.
3. **Etapas de agotamiento:** si el agente estresor se vuelve prolongado y excesivamente nocivo reaparecen los síntomas iniciales de la reacción de alarma.

Palmero F. & Fernández-Abascal EG. Emociones y Adaptación. Barcelona: Ariel, 1998

PFOL02008

Diagnóstico TAA (DSM-IV-TR)

- Predominio de sintomatología ansiosa como irritabilidad, nerviosismo, agitación
- Como reacción a uno ó mas eventos estresantes: recurrentes o continuos (vivir en zona peligrosa) o específicos (cambios ocupacionales, cirujías, etc.) que afectan al individuo o a su familia o su comunidad
- Aparición en los 3 primeros meses después de la exposición al evento o más de 6 meses si la exposición es crónica
- Sufrimiento **mayor al esperado**
- Disfunción social y ocupacional
- Se descarta la presencia de trastornos psiquiátricos mayores y duelo normal.

American Psychiatry Association, 2001

PFOL02008

Prevalencia del TAA

Estudio epidemiológico Francés (78 médicos generales):

- De 7759 pacientes: 22% consultan por problema psicológico
- TAA: 4.5% (aislado) y 9.2% (comórbido)
- Proporción de género: 2:1 M>H
- Sucesos desencadenantes y antecedentes más frecuentes:
 - ◆ Dificultades profesionales
 - ◆ Problemas de salud
 - ◆ Antecedente de trastorno ansioso o depresivo (53.8%)
 - ◆ Tratamiento ansiolítico/antidepresivo previo (46.2%)

Seeman et al. Encephale 2001;27:228-244

PFOL02008

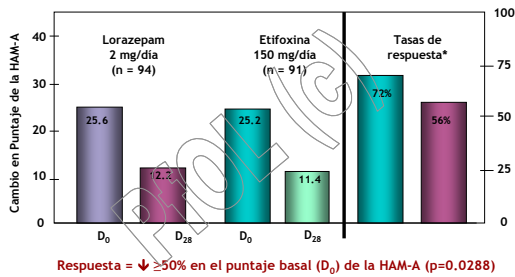
Evolución TAA

- En 20 a 50% de los casos, Un TAA no tratado puede progresar a¹:
 - ◆ Depresión
 - ◆ Un trastorno de ansiedad (TAG, fobia, TOC...)
 - ◆ Trastornos del patrón alimentario
 - ◆ Adicción al alcohol o drogas
 - ◆ Enfermedades psicósomáticas o cardiovasculares
- Niños con Dx. De DM: Probabilidad acumulada a los 5 años para un trastorno psiquiátrico mayor → 0.48 vs. 0.16 (TAA vs no TAA)²
- Adolescentes vs. adultos (5 años de seguimiento): 43% con diagnóstico psiquiátrico vs. 21%³

1. Jones et al. J Affect Disord 1999; 55:55-61; 2. Kovacs et al. Am J Psychiatry 1995; 152:523-529; 3. Andreasen NC & Hoekvik PR. Am J Psychiatry 1982; 139:544-549

PFOL02008

Etifoxina Versus Lorazepam en el Tratamiento de TAA



N Nguyen et al. Hum Psychopharmacol Clin Exp 2006;21:133-143

PFOL02008

Diagnóstico TEPT (DSM-IV-TR)

- Exposición a un evento traumático que involucra amenaza de muerte o daño severo o amenaza a la integridad de uno mismo u otros. El paciente responde con miedo intenso, desesperanza u horror
- El evento es persistentemente reexperimentado en: imágenes, pensamientos o percepciones intrusivas, pesadillas relacionadas con el evento, sensación de recurrencia del evento y marcado distrés y reactividad fisiológica ante la exposición de estímulos asociados al evento

American Psychiatry Association, 2001

PFOL02008

Diagnóstico TEPT (DSM-IV-TR)

- Persistente evitación de estímulos y actividades asociados al evento
 - Incapacidad para recordar importantes aspectos del trauma
 - Disminución marcada del interés para participar en actividades significativas para el paciente
 - Sentimientos de desapego a los otros
 - Aplanamiento afectivo
 - Pocas expectativas por el futuro
- Síntomas de hiperalertización: insomnio, irritabilidad, ↓ concentración, hipervigilancia...

American Psychiatry Association, 2001

PFOL02008

Curso y Pronóstico del TEPT

- Curso:
 - 80% con duración mayor a 3 meses
 - 75% con duración mayor a 6 meses
 - 50% con duración mayor a 2 años
- Pronóstico:
 - Una minoría puede permanecer sintomáticos por años o décadas
- Predictores de peor pronóstico:
 - Mayor número de síntomas de TEPT
 - Antecedentes de otros trastornos de ansiedad o depresivos
 - Número elevado de estresores
 - Enfermedades no psiquiátricas comórbidas
 - Género femenino
 - Trauma en la niñez
 - Abuso de alcohol

Hales RE et al. TEXTBOOK OF PSYCHIATRY, Fifth Edition, American Psychiatric Publishing, Inc., 2003

PFOL02008

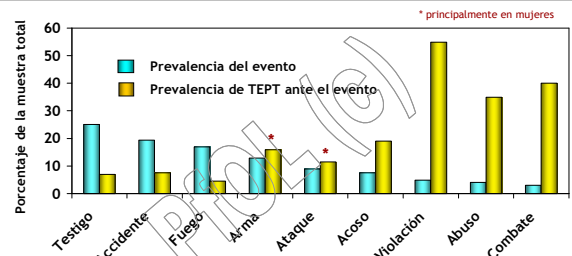
Prevalencia y Subtipos del TEPT

- Prevalencia a lo largo de la vida: 8%
 - Mujeres: 10%
 - Hombres: 5%
- Se subclasifica en:
 - Agudo:** duración máxima de 3 meses
 - Crónico:** duración de varios años o décadas
 - Inicio tardío:** los síntomas se presentan varios años después del trauma
 - Re-activado:** usualmente debido a un estresor que evoca el trauma original

Kessler et al. National Comorbidity Survey, 1994

PFOL02008

Prevalencia del Trastorno de Estrés Postraumático (TEPT)



Los eventos que son raros e involucran violencia interpersonal son más dados a producir TEPT

Kessler RC et al. Arch Gen Psychiatry 1995;52:1048-59

PFOL02008

Trastorno de Estrés Postraumático (TEPT) en Niños

- Existe abundante evidencia de que muchos niños (alrededor del 25%) sufren de TEPT o sus síntomas tras experimentar un evento traumático¹
- Las manifestaciones varían enormemente pero escalas como la *Trauma Symptom Checklist for Children*² ayudan a precisar el diagnóstico:
 - Estrés postraumático** (pensamientos y sensaciones intrusivas, remembranzas, pesadillas, temores y evitación de sentimientos dolorosos)
 - Disociación** (desrealización, embotamiento emocional, ensueños diurnos, problemas de memoria, pretender ser alguien diferente...)
 - Ansiedad** (Hiperactivación, preocupación, miedos específicos...)
 - Depresión**
 - Rabia**
 - Conflictos sexuales** (respuestas negativas a estímulos sexuales, temor a ser explotado sexualmente)

¹ Van der Kolk & Finkelhor. *J Trauma Stress* 1995;8:595-25; ² Zlomick C et al. *Child Abuse Negl* 1996;20:503-10

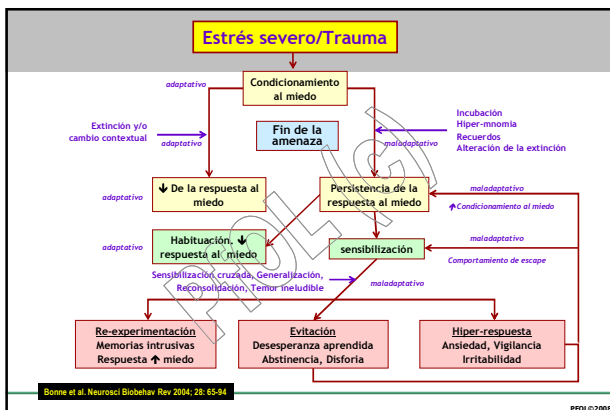
PFOL02008

Bases Neurobiológicas del Trauma

- Hiperactividad límbica (amígdala y cíngulo) e hiperrespuesta cortical (prefrontal) a estímulos traumáticos.
- Disregulación del eje HHA
- Activación adrenérgica
- Incremento de las respuestas fisiológicas
- Disregulación del sistema opioide endógeno
- Disregulación de la modulación serotoninérgica
- Disregulación GABAérgica
- Toxicidad hipocámpal

Hales RE et al. *TEXTBOOK OF PSYCHIATRY, Fifth Edition*. American Psychiatric Publishing, Inc. 2008

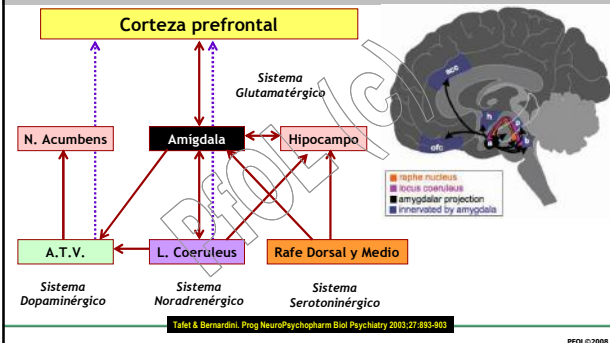
PFOL02008



Bonnie et al. *Neurosci Biobehav Rev* 2004; 28: 65-94

PFOL02008

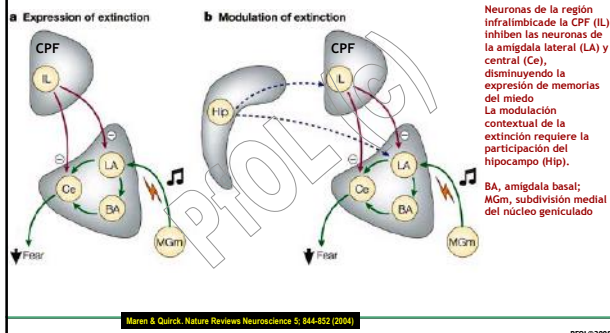
Representación Esquemática de 3 Sistemas de Neurotransmisión Involucrados en el TEPT



Talet & Bernardini. *Prog NeuroPsychopharm Biol Psychiatry* 2003;27:893-903

PFOL02008

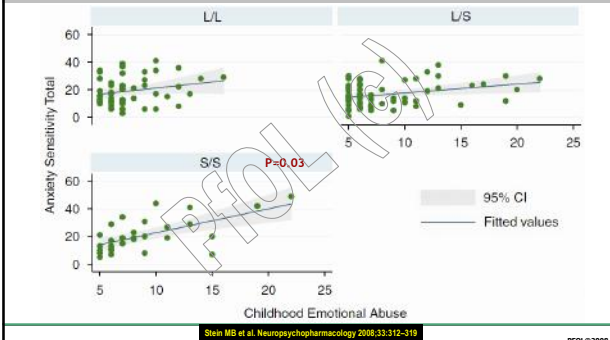
Modulación Cortical de la Extinción de las Memorias del Miedo en Amígdala



Maren & Quirk. *Nature Reviews Neuroscience* 5: 844-852 (2004)

PFOL02008

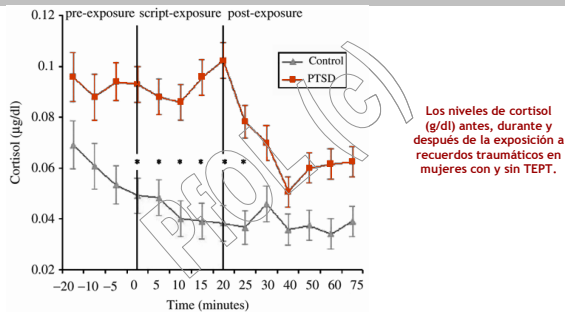
Interacción Gen x Ambiente (5HTT y Maltrato en la Niñez) en Sensibilidad para Trastornos de Ansiedad



Stein MB et al. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:312-319

PFOL02008

Niveles Elevados de Cortisol Tras la Exposición a Recuerdos Traumáticos en Pacientes con TEPT



Eitzings et al. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:1656-1665

PFOLG/2008

Requerimientos Esenciales para un Tratamiento Exitoso del TEPT

- El individuo debe reconocer el papel que el estrés cumple en la génesis de los síntomas
- El individuo debe aprender a identificar y modificar los comportamientos que están alterados y adaptarse a nuevas estrategias para enfrentar el entorno.
- Al mismo tiempo algunos síntomas pueden aliviarse con medicamentos.
- Los medicamentos se usan para disminuir la ansiedad que ocasionan las terapias de re-exposición.
- Pueden usarse para la modificación directa de la disregulación biológica asociada al TEPT.

Hales RE et al. *TEXTBOOK OF PSYCHIATRY, Fifth Edition, American Psychiatric Publishing, Inc., 2008*

PFOLG/2008

Farmacoterapia del TEPT

- La heterogeneidad respecto al tipo y severidad del trauma, condiciones comórbidas, edad del paciente e historia psiquiátrica explican las diferencias observadas en eficacia.
- Los pensamientos intrusivos, insomnio, sueños y memorias traumáticas recurrentes pueden responder a dosis antidepressivas de fenelzina. Los ADT como amitriptilina e imipramina pueden mejorar los síntomas ansiosos o depresivos pero sus efectos son modestos en pensamientos intrusivos. La mejoría puede no ser observada antes de las 8 semanas de tratamiento.
- Las benzodiazepinas, como el alprazolam, tiene un efecto modesto en la ansiedad pero el riesgo de abuso la contraindica en pacientes con TEPT y drogodependencia.

Hales RE et al. *TEXTBOOK OF PSYCHIATRY, Fifth Edition, American Psychiatric Publishing, Inc., 2008*

PFOLG/2008

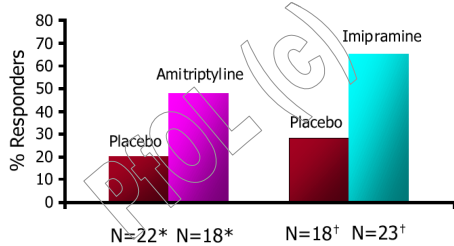
Farmacoterapia del TEPT

- Altas dosis de fluoxetina, paroxetina, sertralina y fluvoxaima son eficaces en el control del embotamiento y la hiperactivación en civiles pero no en veteranos, y en el control de impulsos, intrusiones, labilidad afectiva, explosividad y alteraciones de las relaciones interpersonales en ambos grupos poblacionales. Dado el amplio espectro de los ISRS que comparten con los ASG, estos dos grupos de medicamentos son considerados ahora primera línea en el tratamiento del TEPT.
- Clonidina, buspirona y dosis altas de propranolol pueden usarse para hiperarritización, pesadillas y remembranzas. Impulsividad refractaria y agresividad en veteranos pueden ser tratadas con litio, carbamazepina o valproato.

Hales RE et al. *TEXTBOOK OF PSYCHIATRY, Fifth Edition, American Psychiatric Publishing, Inc., 2008*

PFOLG/2008

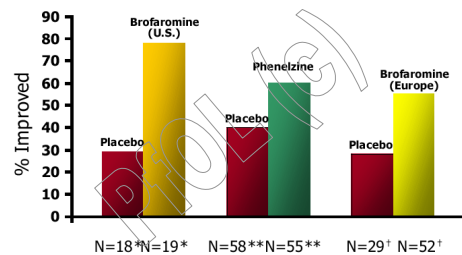
Tratamiento del TEPT con ADTs



Davidson et al, 1990; Kosten et al, 1991

PFOLG/2008

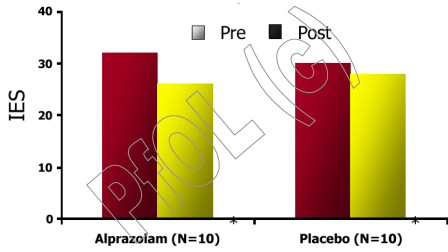
Tratamiento del TEPT con IMAOs



Davidson et al, 1990; Kosten et al, 1991

PFOLG/2008

Tratamiento del TEPT con BZDs



Brown et al., 1999

PFOLG2008

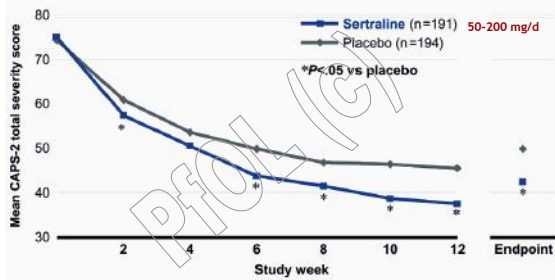
Metanálisis de Antidepresivos vs. Placebo en TEPT – Medidas de Eficacia Primaria (CAPS) y Secundaria

Escala o sub-escala	Cambio	IC, 95%	n
Δ promedio CAPS (todos)	-5.76	-8.16 a -3.36	2507
Δ promedio CAPS (ISRS)	-5.95	-8.9 a -3.0	1907
Δ promedio CAPS (paroxetina)	-10.49	-13.87 a -7.11	940
Δ promedio CAPS (sertralina)	-3.78	-6.9 a -0.65	875
Respondedores [RR] CGI (todos)	1.49	1.28 a 1.73	1272
NNT (todos)	4.85	3.85 a 6.25	
Δ promedio re-experimentación/intrusión	-2.06	-3.02 a -1.1	1304
Δ promedio evitación	-4.06	-5.41 a -2.7	1304
Δ promedio en hiperactivación	-3.1	-4.1 a -2.1	1304

Stein DJ et al., The Cochrane Library 2008; Issue 2

PFOLG2008

Sertralina vs. Placebo en TEPT (Resultados Combinados de 2 Estudios Doble Ciego)

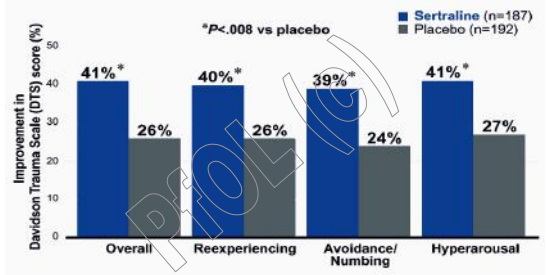


CAPS: The Clinician-Administered PTSD Scale

Davidson JRT et al. Arch Gen Psychiatry 2001;58:485-492; Brady K et al. JAMA 2000;283:1837-1844

PFOLG2008

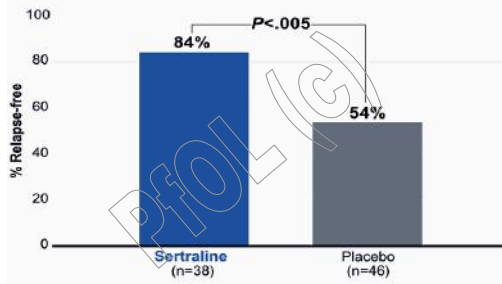
Eficacia de Sertralina en los Grupos de Síntomas del TEPT (Resultados Combinados de 2 Estudios Doble Ciego)



Davidson JRT et al. Arch Gen Psychiatry 2001;58:485-492; Brady K et al. JAMA 2000;283:1837-1844

PFOLG2008

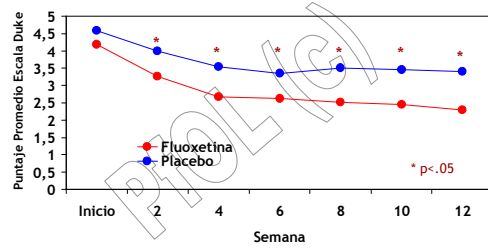
Prevención de Recaídas con Sertralina y Placebo en Pacientes con TEPT (28 Semanas)



Davidson J et al. Am J Psychiatry 2001;158:1974-81

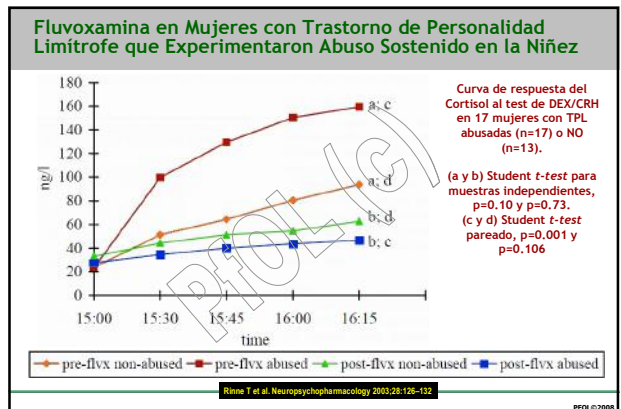
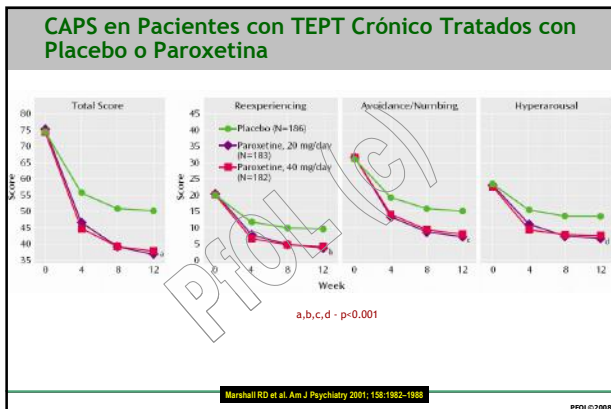
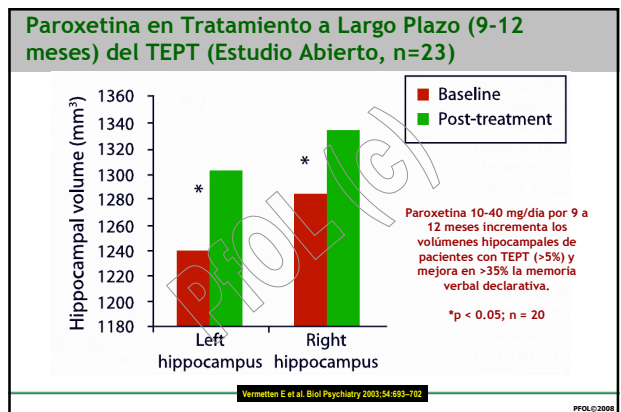
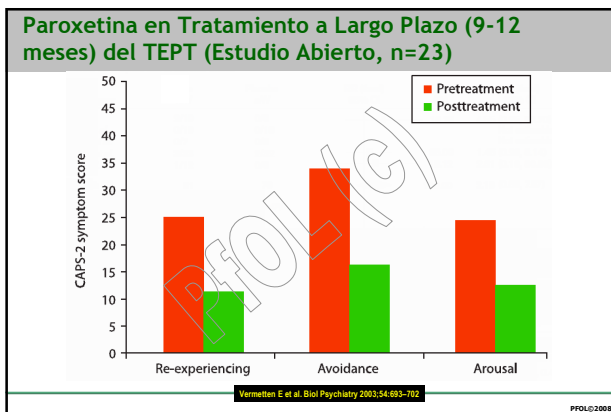
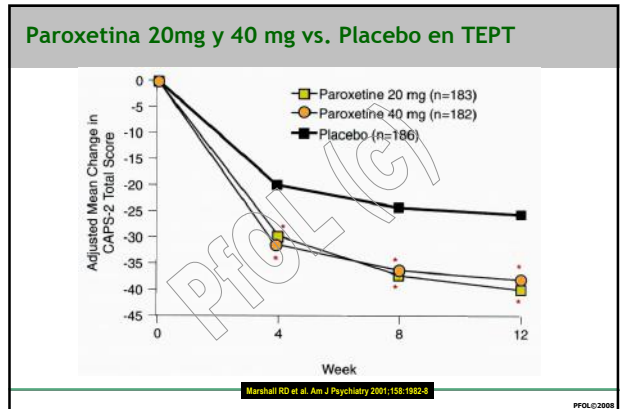
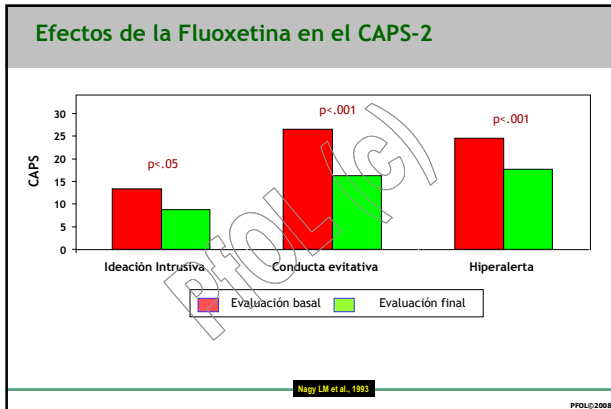
PFOLG2008

Escala "Duke" de Severidad para TEPT: Medición Basal y a la Semana 12

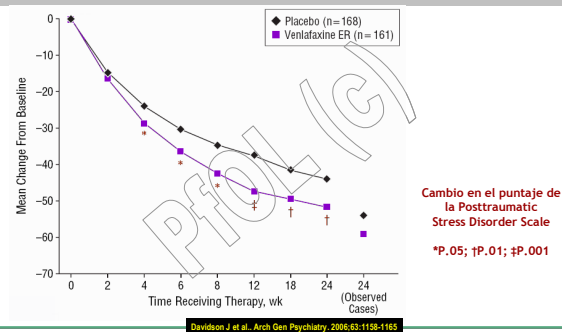


Connor KM, 1999

PFOLG2008



Venlafaxina XR vs. Placebo en TEPT



Davidson J et al. Arch Gen Psychiatry 2006;63:1158-1165

PFOL02008

Tratamiento del TEPT en Niños

- Los expertos en TEPT han llegado a consensos en los que recomiendan a la terapia cognitivo-comportamental como la primera línea de tratamiento para el TEPT en niños y adultos.
- Sin embargo, en la última década, diferentes estudios con ISRS, sugieren que estos medicamentos pueden ser la primera opción también en pacientes con TEPT. Incluso, sertralina ha llegado a ser aprobada por la FDA para el manejo de la condición.
- Aunque los ISRS son efectivos en los síntomas centrales del TEPT en niños, un estudio con sertralina mostró poca mejoría en los síntomas depresivos y ansiosos comórbidos.
- Clonidina puede ser útil en síntomas de hiperactivación e impulsividad. Los estabilizadores del ánimo en descontrol afectivo severo. Los ASG en casos de auto o hetero agresión, disociación y psicosis. Atomoxetina en casos con TDAH comórbido.

Perrin S et al. J Child Psychol Psychiatry 2000;41:277-89; Donnelly CL et al. Child Adol Psychiatric Clin NA 2003;12:251-69

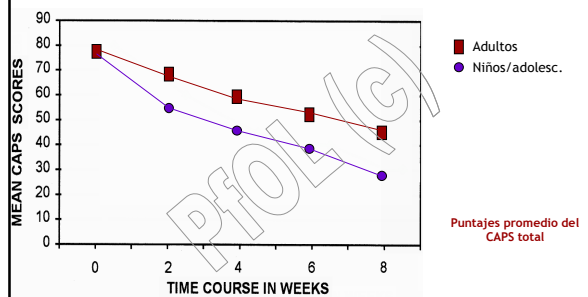
PFOL02008

Tratamiento del TEPT con Terapia Cognitivo-Comportamental

- Estructurada y limitada en tiempo
- Incluye educación acerca de la enfermedad
- Lo cognitivo se enfoca en la identificación y cambio de las distorsiones mentales y las falsas creencias
- Lo comportamental desensibiliza al paciente de las situaciones temidas por la exposición gradual y el aprendizaje en relajación y procedimientos de reducción de ansiedad

PFOL02008

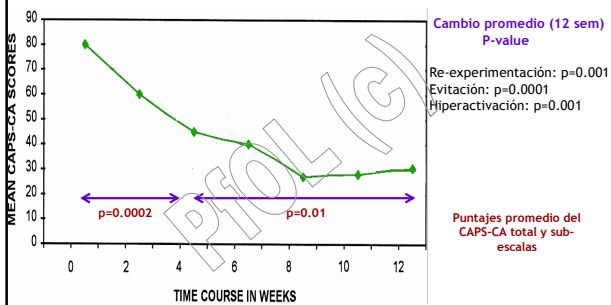
Comparación en los Niveles de Respuesta con ISRS en Niños/Adolesc. vs Adultos con TEPT



Seedat S et al. J Child Adol Psychopharmacol 2002;12:37-46

PFOL02008

Citalopram en Adolescentes con TEPT (Estudio Abierto)



Seedat S et al. Int Clin Psychopharmacol 2001;16:21-25

PFOL02008

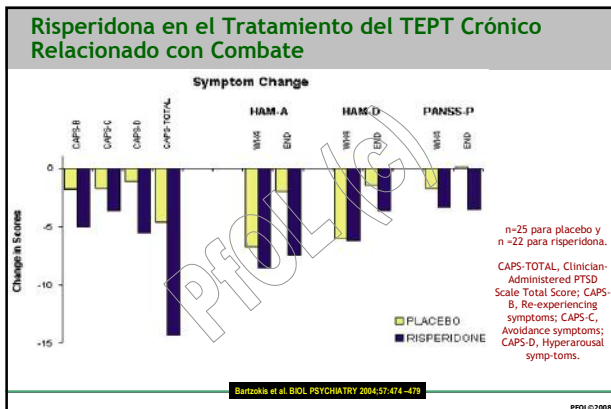
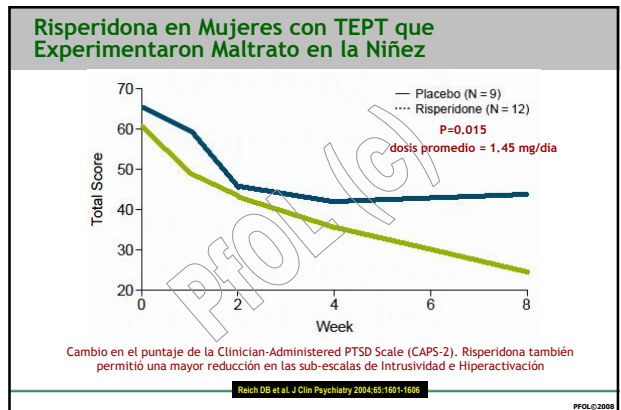
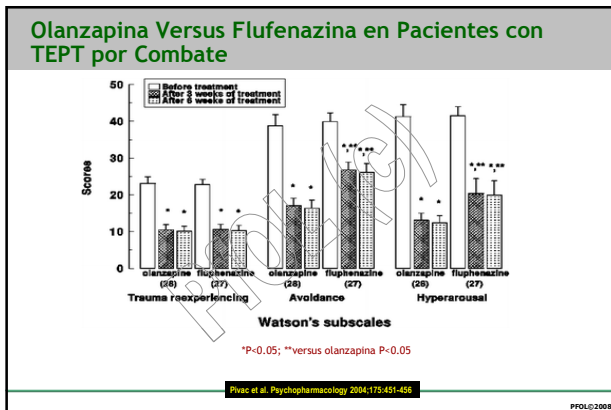
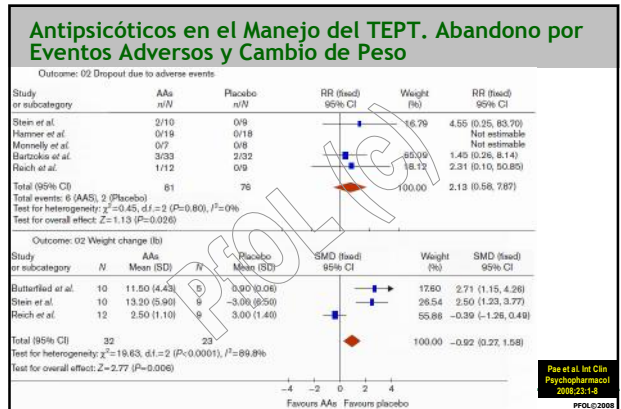
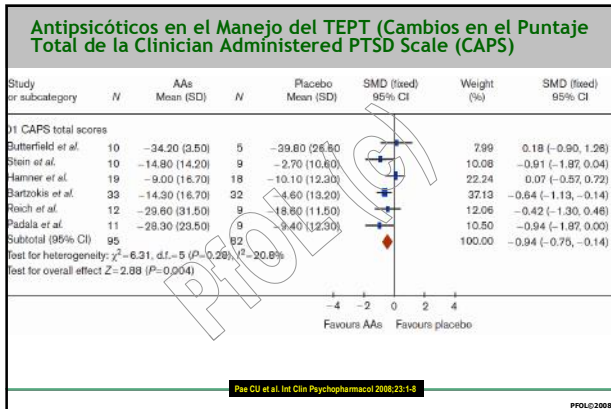
Estudio Piloto Controlado en Niños (10-17 Años) con TEPT (Sertralina + TCC) - K-SADS-PL-PTSD

Síntoma	Inicio (SD)	12 Sem (SD)	Tamaño Efecto d
Re-experiencia			
Sertralina (n = 11)	3.91 (0.94)	1.36 (0.92)	-0.40
Placebo (n = 11)	3.91 (0.94)	1.91 (1.70)	
Evitación			
Sertralina	4.18 (1.33)	2.00 (1.41)	-0.48
Placebo	4.73 (1.19)	2.82 (1.94)	
Hiperactivación			
Sertralina	3.82 (0.98)	1.45 (1.44)	-0.53
Placebo	4.55 (0.52)	2.36 (1.96)	
Síntomas totales			
Sertralina	11.09 (3.08)	4.82 (3.25)	-0.53
CGAS-Sertralina	45.09 (5.24)	50.09 (5.36)	0.72

K-SADS-PL-PTSD = Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime version; CGAS = Children's Global Assessment Scale

Cohen JA et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007;46:811-819

PFOL02008



Divalproato en Jóvenes con TEPT. Estudio Aleatorizado (Efecto de las Dosis)

	Altas dosis/NP (N = 6)	bajas dosis/NP (N = 8)
CGI-S	1.02	0.15
Intrusividad	3.17	1.33
Evitación	2.83	1.17
Hiperactivación	1.91	1.92

Dosis Altas: 1000 mg (N = 6); NP Altos: >45 mg/ml (N = 6);
 Dosis bajas: 125 mg (N = 6); NP bajos: <45 mg/ml (N = 6)

Steiner R et al. Child Psychiatry Hum Dev 2007;38:183-189

Potenciales Agentes Terapéuticos para el TEPT

Class	Agent	Mechanism of action	Rationale
LHFA axis components	Antalarmin	CRH-1 receptor antagonist	Impede consolidation.
	ASV-30	CRH-2 receptor antagonist	Prevent learned helplessness
	Spironolactone	MR antagonist	Impede consolidation.
	Mifepristone (RU-486)	GR antagonist	Impede consolidation.
	DHEA	Modulate GABA-A receptor; Reduce cortisol/DHEA ratio; Excitotoxicity neuro-protection	Attenuates contextual fear conditioning. Alleviates 'learned helplessness'
Catecholaminergic agents	Propranolol	β -adrenergic antagonist	Obtain consolidation.
	Prazocin	Alpha adrenergic antagonist	Block arousal; inhibit sensitization, obstruct learned helplessness
Glutamatergic agents	LY354740 (or similar)	Group II glutamate 2/3	Disrupts fear learning and conditioned response, neuroprotection
	Memantine	Low affinity NMDA channel blocker	Delays contextual conditioning.
	Riluzole	Inhibits glutamate release	Modulation of LHFA axis response
	D-Cycloserine	NMDA partial agonist	Enhance extinction.

PFOL02008

TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE CONDUCTA EN NIÑOS

EVIDENCIA MAS ALLA DEL CONTROL DE LA AGRESIVIDAD?

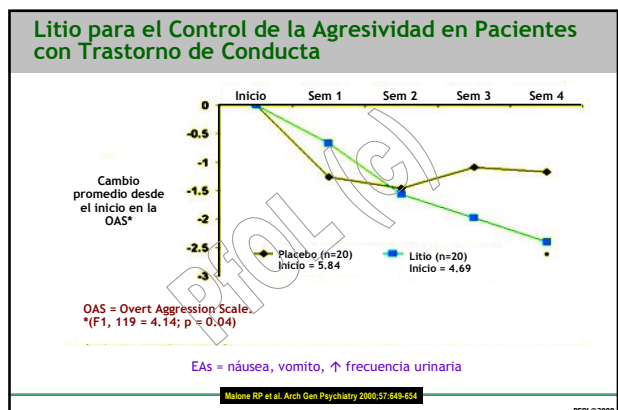
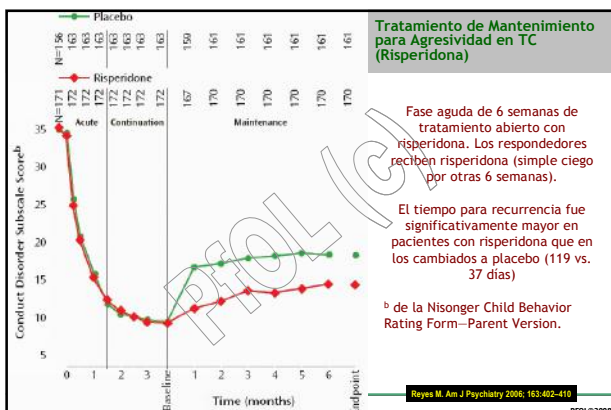
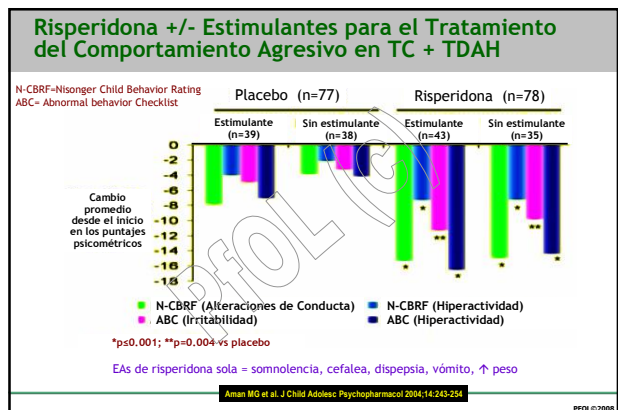
PFOL02008

Farmacoterapia para el Manejo del Comportamiento Agresivo en Trastorno de Conducta (TC)

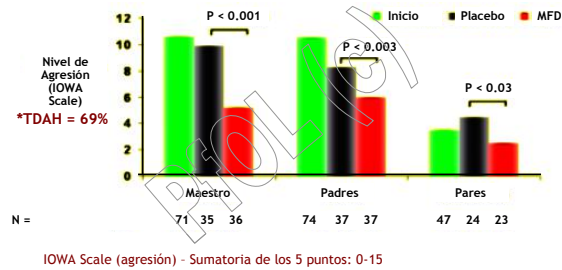
- **Risperidona** (-1-2 mg/día): efectiva en 5/5 estudios controlados¹⁻⁵ y un estudio doble-ciego de prevención de recurrencias⁶
- **Litio** (300-1200 mg/día): efectivo en 2/4 estudios controlados^{7,8}
- **Molindona vs. tiordazina**: ambos efectivos en 1 estudio controlado⁹
- **Metilfenidato** (41 - 60 mg/día): efectivo en 1 estudio controlado [TC + TDAH (69%)]¹⁰
- **Carbamazepina** (5-9 $\mu\text{g/ml}$): sin eficacia en 1 estudio controlado¹¹
- **Divalproato** (500-1500 mg/día): efectivo en 1 estudio controlado¹²

1. Snyder R et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002;41:1026-1036; 2. Aman et al. Am J Psychiatry 2002;159:1337-1346; 3. Fiedling RL et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2000;39:509-516; 4. Van Bellinghen & Troch. J Child Adol Psychopharmacol 2001;11:5-13; Bulechiar et al. J Clin Psychiatry 2001;62:239-248; 5. Reyes M et al. Am J Psychiatry 2006;163:402-410; 7. Malone RP et al. Arch Gen Psychiatry 2000;57:649-654; 8. Campbell SM et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1995;34:445-453; 9. Greenhill LL et al. J Clin Psychiatry 1995;46:29-35; 10. Klein RG et al. Arch Gen Psychiatry 1997;54:1075-1080; 11. Cuevas JE et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1996;35:490-500; 12. Steiner H et al. J Clin Psychiatry 2003;64:1183-1191

PFOL02008



Metilfenidato para el Control de la Agresividad en Trastorno de Conducta*



Klein RG et al. Arch Gen Psychiatry 1997;54:1073-1080

PFOL02008

Conclusiones (1)

- El trauma, como un evento que implica una amenaza o agresión, interactúa con la genética para el desarrollo de condiciones diversas en los niños: depresión, ansiedad, TEPT, drogodependencia, comportamiento suicida...
- En el caso de la depresión, la herencia poligénica interactúa con el ambiente para dar cuenta de su variada expresión endofenotípica.
- Se confirma la importancia del género y el impacto que los estresores ambientales ejercen sobre las mujeres, más allá de las diferencias hormonales.
- La depresión mayor se asocia a la disfunción y deterioro anatómico de varias áreas cerebrales, siendo la corteza prefrontal, el cíngulo anterior y posterior, la amígdala y el hipocampo las más afectadas.
- La alteración del eje HHA y de otros ejes endocrinos compromete además el sistema inmunológico creando un ciclo vicioso autopertuante.

PFOL02008

Conclusiones (2)

- En niños y adolescentes los ISRS son la primera opción en el manejo de la depresión junto con la terapia cognitivo conductual. La fluoxetina aparenta ser la de mayor tamaño de efecto en comparación con otros antidepresivos.
- Sin embargo, en niños con historial de maltrato la psicoterapia sola o asociada a ISRS es superior a éstos solos.
- Aunque los datos de la FDA sugieren una asociación entre el uso de antidepresivos y comportamiento suicida en niños, la experiencia de los últimos 5 años sugiere que la reducción en las tasas de uso de estos medicamentos se asocia a un marcado incremento en las tasas de suicidio.

PFOL02008

Conclusiones (3)

- El TEPT es muy frecuente en niños y compromete varias estructuras cerebrales cruciales para los mecanismos adaptativos a los estresores cotidianos. De igual manera, la interacción gen x ambiente determina el nivel de severidad de la condición.
- La TCC ha sido considerada la primera opción de tratamiento del TEPT, pero estudios con ISRS en adultos, y más recientemente en niños, los ubican como una alternativa de primer orden.
- En los trastornos de conducta con agresividad, los ASG, más concretamente la risperidona, son una alternativa efectiva.

PFOL02008