

# DEPRESION



# Etiología



1. Hipótesis monoaminérgica
2. Alteraciones en el eje HHA  
(hipotálamo – hipófisis – adrenal)
3. Cascada Inflamatoria
4. Neuroplasticidad y Neurogénesis
5. Cambios estructurales y funcionales a nivel cerebral
6. Genes
7. Epigenética

# DEPRESTÓN

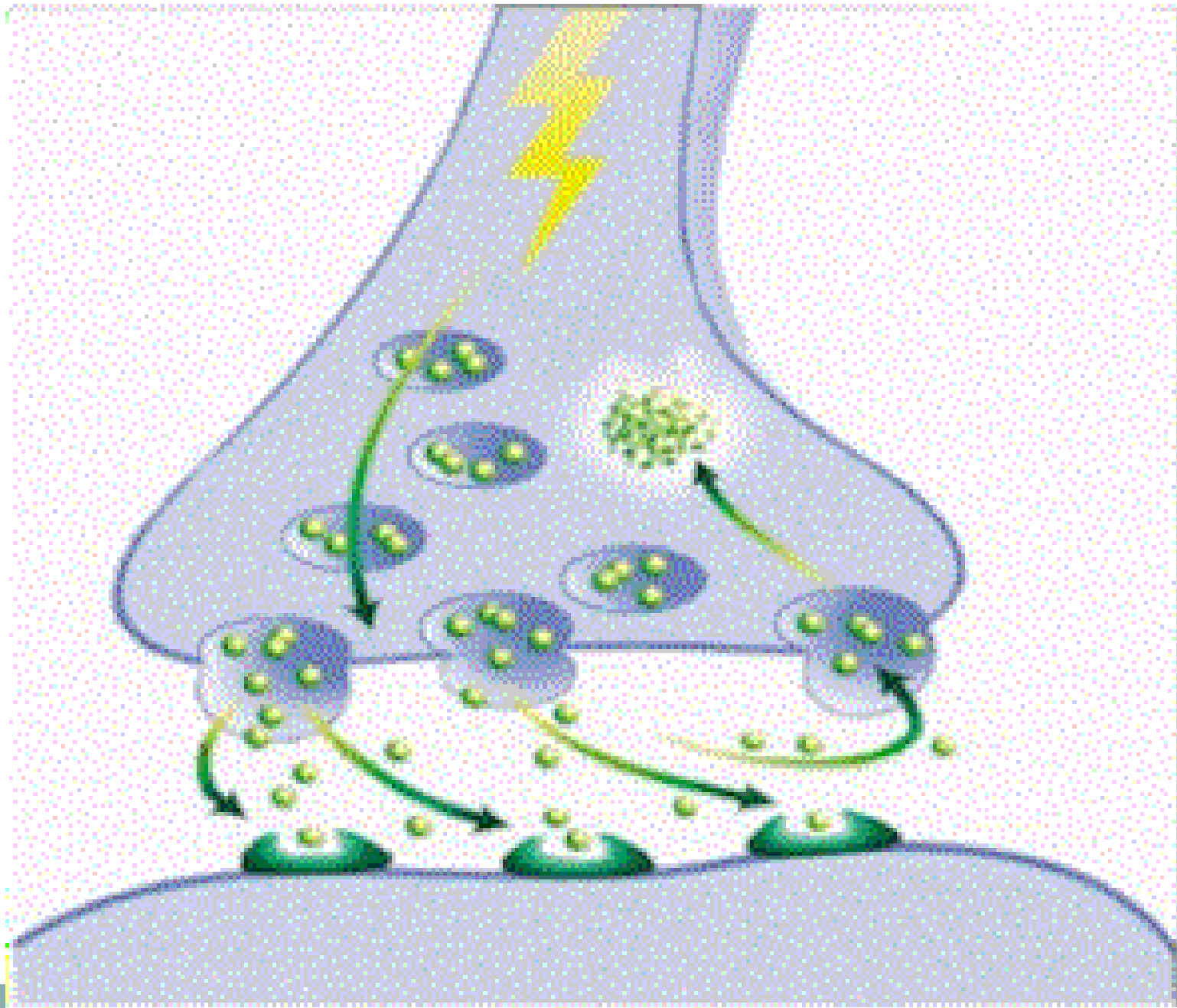
- TEORIAS BIOLÓGICAS
- ADRENALINA
- SERTRALINA
- DOPAMINA

# Neurobioquímica



## Rol de la NE y de la serotonina (5HT) en la generación de síntomas depresivos





# Neurobioquímica

- Segundo mensajero

Nucleótidos cíclicos  
Fosfoinositoles  
Complejo  $\text{Ca}^{++}$ calmodulina

Salín Pascual R. Bases bioquímicas y farmacológicas de la Neuropsiquiatría. Edit. Mc Graw-Hill. Interamericana, México. 1997.

## ▶ Segundo mensajero (Criterios)

Enzimas específicas que catalizan la reacción de síntesis de AMPc y GMPc.

La existencia de la enzima fosfodiesterasa de nucleótido.

Las sustancias análogas deben semejar el efecto de neurotransmisores y hormonas

# Neurobioquímica

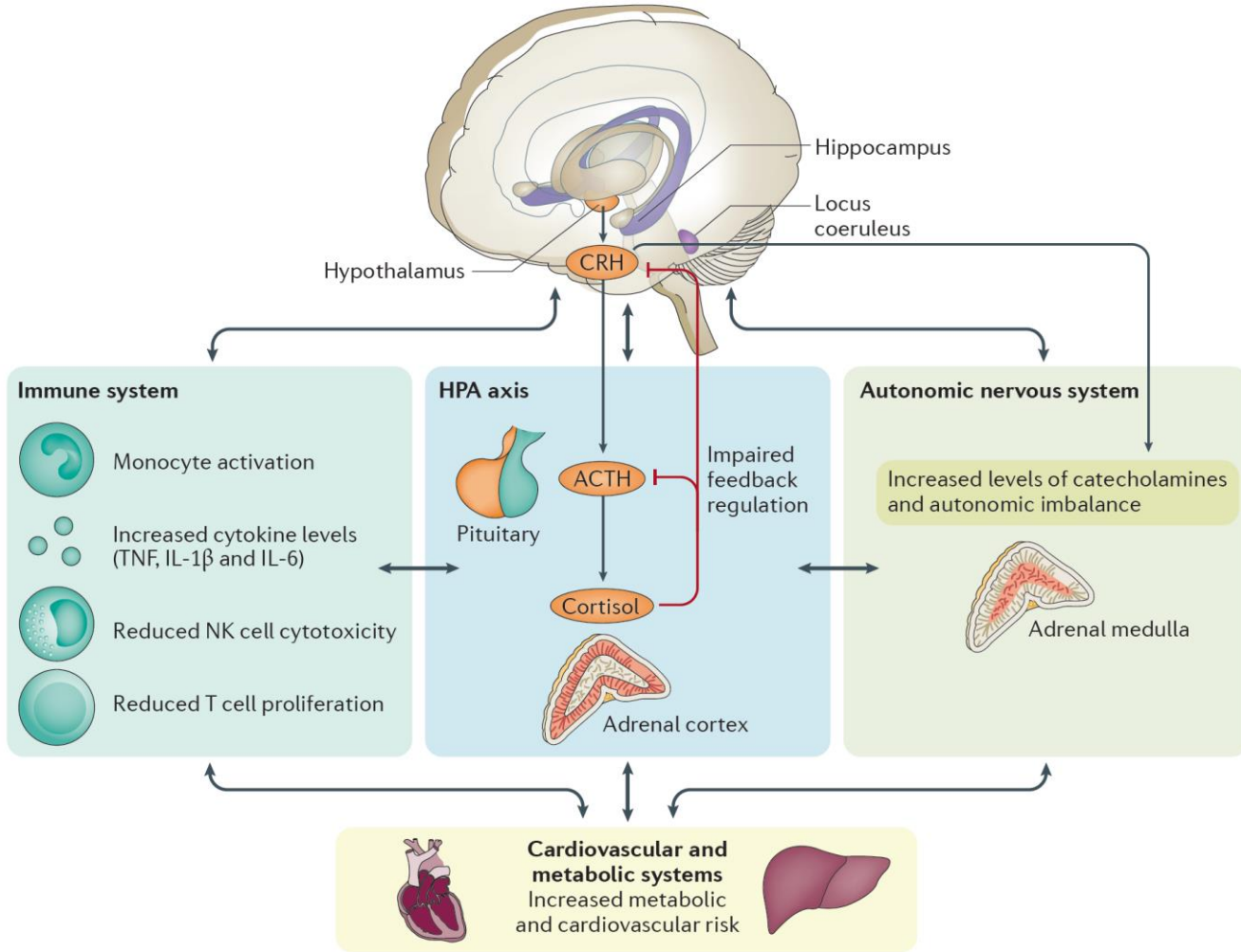
## Segundo mensajero (Criterios)

El contenido celular de nucleótidos cíclicos se modifica por la interacción entre los receptores y los neurotransmisores u hormonas. La inhibición de las enzimas catabólicas correspondientes (fosfodiesterasa) potencia el efecto del supuestos segundo mensajero. La acción principal de los nucleótidos cíclicos se da por la activación de cinasas de proteínas dependientes de los mismos nucleótidos.

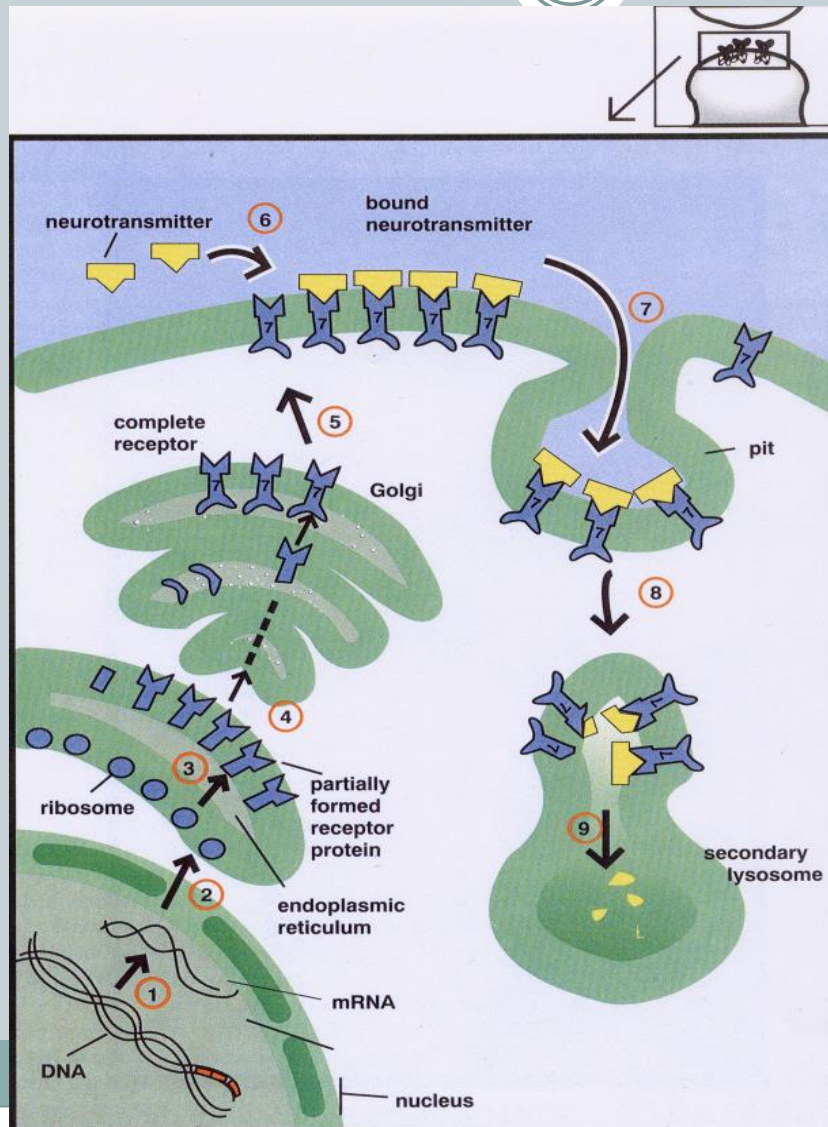
Salín Pascual R. Bases bioquímicas y farmacológicas de la Neuropsiquiatría. Edit. McGraw Hill. Interamericana, México. 1997.

**Signs and symptoms**  
Alterations in emotion, cognition and behaviour

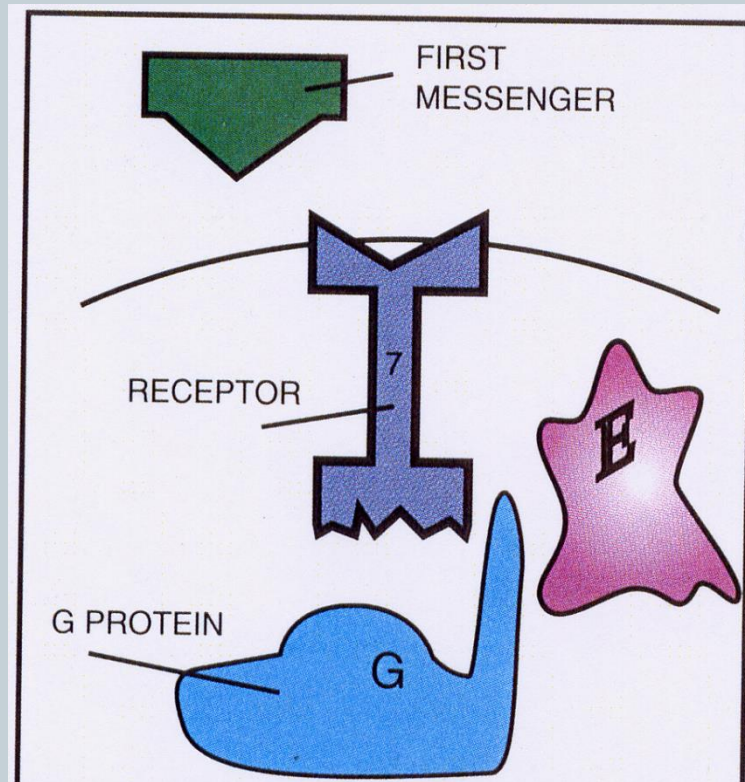
**Central nervous system**  
Altered neurotransmission, reduced plasticity and impaired neurogenesis  
Altered connectivity, smaller regional brain volumes and neuroinflammation



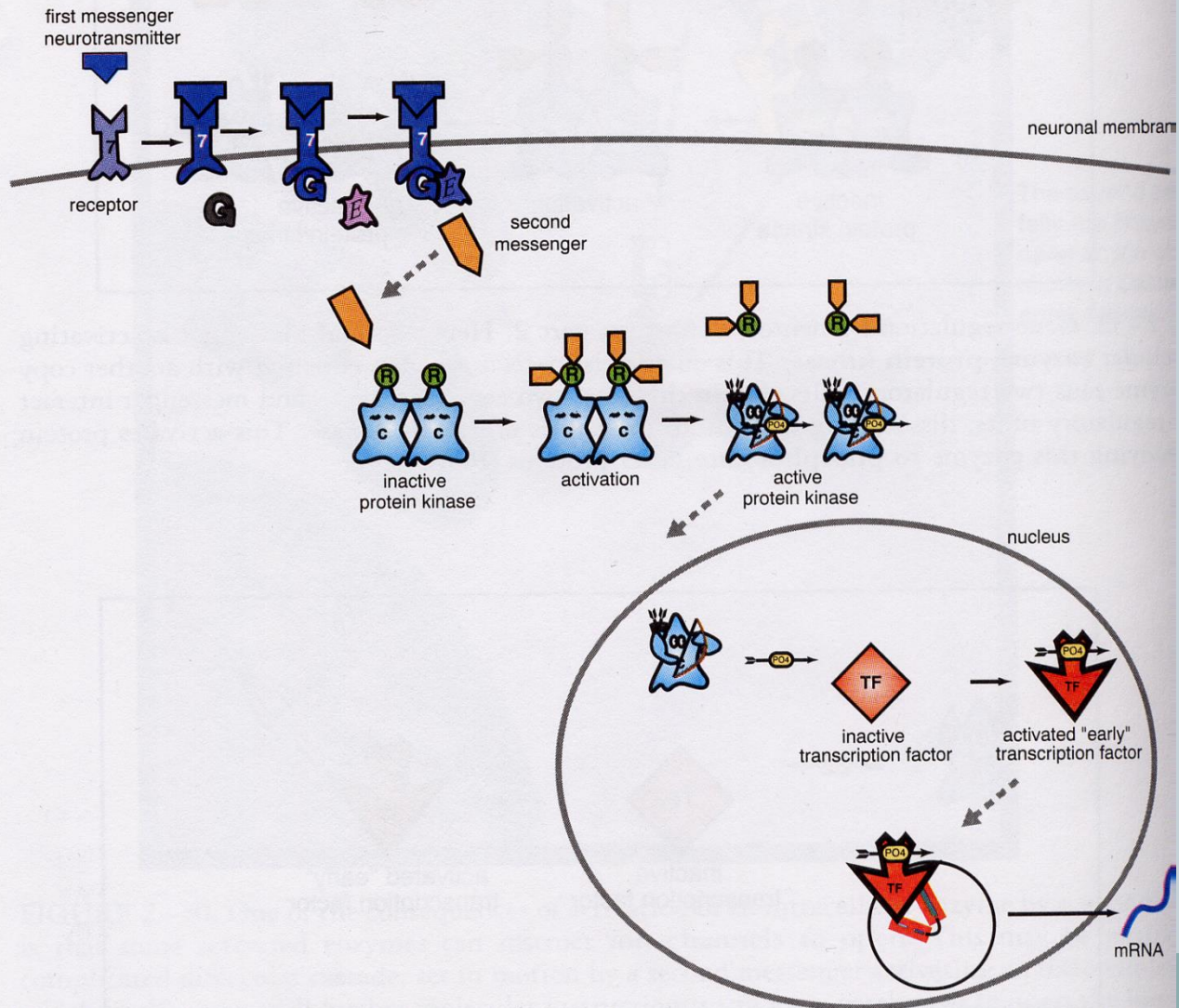
# Neurobiología



# Neurobioquímica



# Neurobioquímica



# Genes (red GWAS)



- Transportador de serotonina sodio dependiente (*SLC6A4*)
- Receptor 1 de hormona corticotropa
- Codificador de la peptidil-prolil *cis-trans* isomera (*FKBP5*)

# Neurobioquímica

- Proteína G ( nucleótidos de guanina)
- Proteína G subunidad alfa
- Proteína G Subunidad beta y gama

# Neurobioquímica

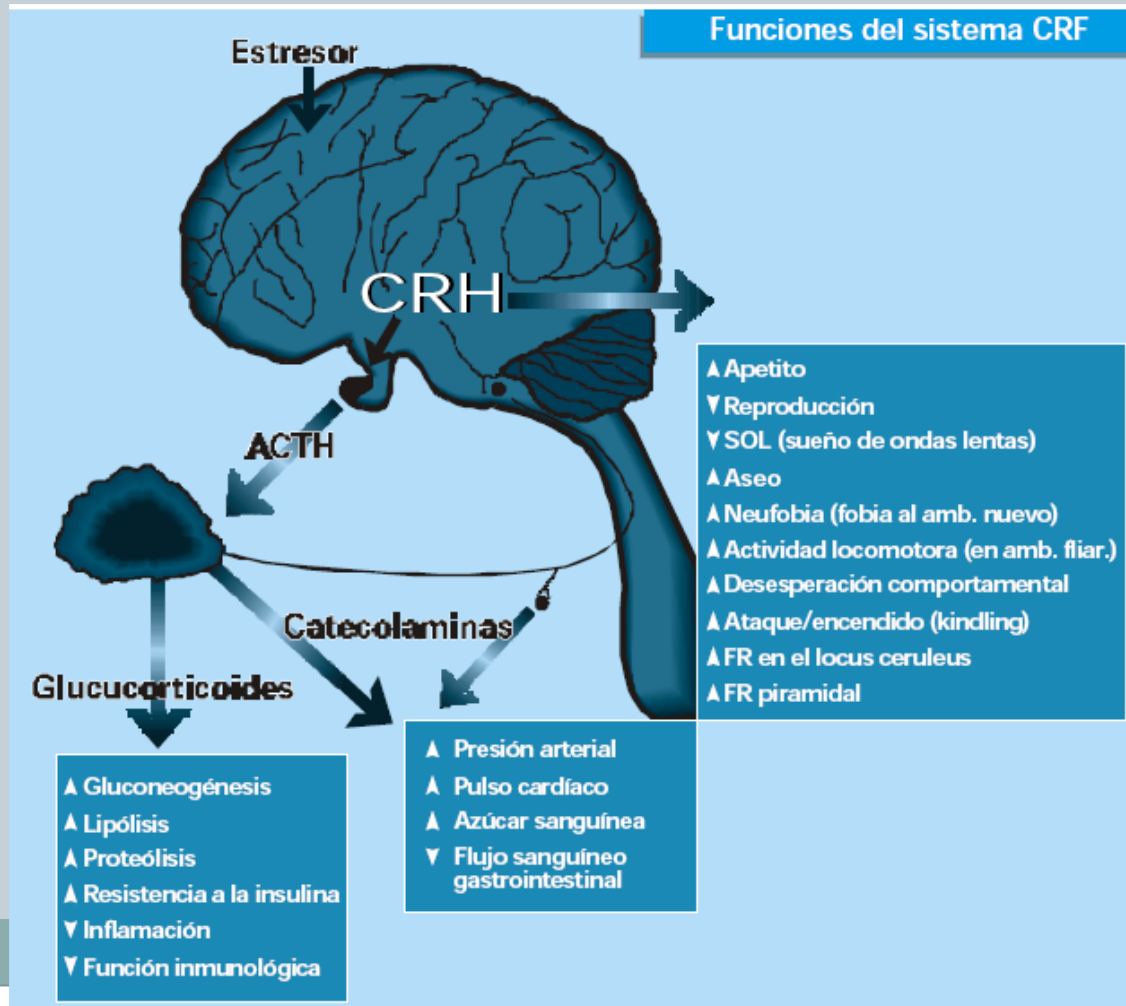
- Anormalidades de proteína G en trastornos del humor
- G alfa s en pacientes bipolares.
- Hiperfuncionalidad de la P G en leucocitos de pacientes maniacos no tratados.
- Elevaciones de Proteína G sub unidad alfa en estudios postmortem de pacientes bipolares

# Neurobioquímica

- Proteína G y antidepresivos
- Disminución de P G 12 en las plaquetas de paciente deprimidos con uso de citalopram, imipramina y clorimpramina.
- Hay regulación además del Amp cíclico en el uso a largo plazo de antidepresivos.

# Neurobioquímica

- Eje Hipófisis pituitaria, adrenal y el Factor de liberación de cortisol.



# NEUROBIOQUÍMICA

## El modelo de "estrés-diátesis" de la depresión

Predisposición genética ↔ Eventos vitales adversos tempranos

Fenotipo vulnerable

- Hiperactividad del Eje HPA/sistema CRF
- Hiperactividad del sistema NE
- Afectación de la neurogénesis en HC
- Neurotoxicidad en el HC

Vulnerabilidad a estrés y eventos vitales

Trauma o eventos de la vida diaria en la adultez

Alteraciones biológicas

Cambios comportamentales y emocionales



- Depresión
- Ansiedad

- HC: hipocampo
- TRH: hormona liberadora de tirotrófina
- GH: hormona de crecimiento
- CRF: factor liberador de corticotrofina

# DEPRESIÓN Y CITOQUINAS

- Evidencias de las citoquinas y su relación con la depresión mayor.
- Estudios comparativos de pacientes medicamente enfermos no deprimidos y medicamente enfermos con depresión tiene elevación de citoquinas inflamatorias y en sus receptores e LCR y en sangre
- Elevación de IL 6 en personas con privación de sueño y en deprimidos con alteraciones del dormir
  - Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: Inflammation and the pathogenesis of major depression. *Trend Immunol* 2006;27:24–31.
  - 6. Zorilla EP, Luborsky L, McKay JR, Roesenthal R, Houldin A, Tax A, et al. The relationship of depression and stressors to immunological assays: A meta-analytic review. *Brain Behav Immun* 2001;15:199–226. [PubMed: 1156604]
  - 6Motivala SJ, Sarfatti A, Olmos L, Irwin MR. Inflammatory markers and sleep disturbance in major depression. *Psychosom Med* 2005;67:187–194. [PubMed: 15784782]

# DEPRESIÓN Y CITOQUINAS

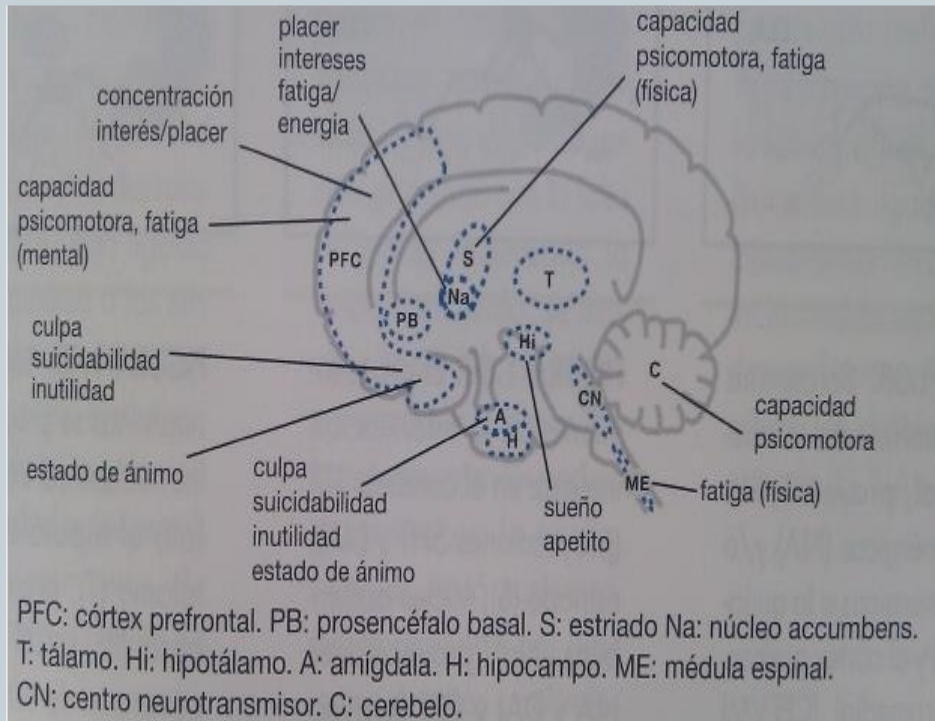
- Uso de Fluoxetina con mala respuesta mejora esta respuesta con ácido acetilsalicílico
- Uso de Celocoxib y reboxetina da mejores resultados
  - Mendlewicz J, Kriwin P, Oswald P, Souery D, Alboni S, Brunello N. Shortened onset of action of antidepressants in major depression using acetylsalicylic acid augmentation: A pilot open-label study. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:227–231. [PubMed: 16687994]
  - 19. Muller N, Schwarz MJ, Dehning S, Douhe A, Cerovecki A, Goldstein-Muller B, et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: Results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Mol Psychiatry* 2006;11:680–684. [PubMed: 16491133]

# DEPRESIÓN Y CITOQUINAS

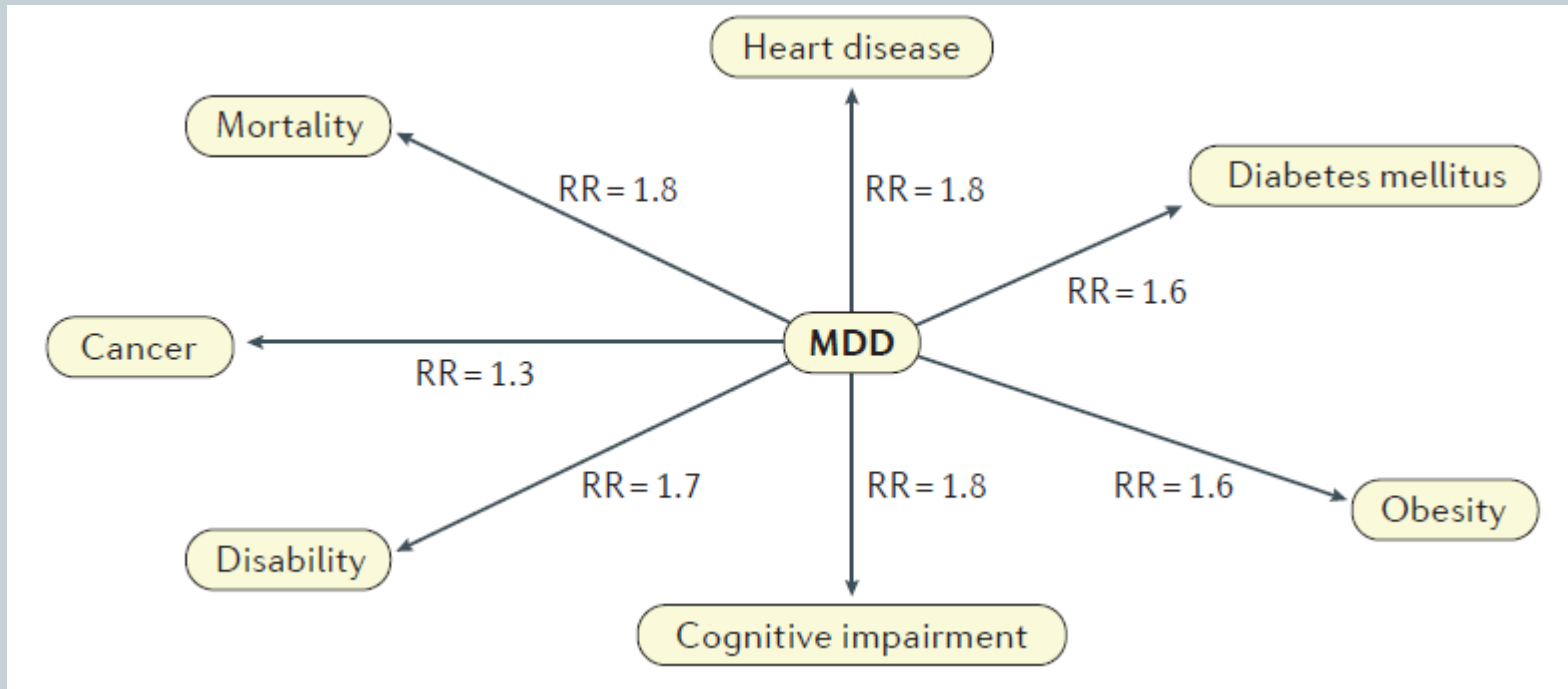
## ● Metabolismo de neurotransmisores

- Afecta el metabolismo de la dopamina, noradrenalina y serotonina.
- Afecta el polimorfismo del gen transportador de serotonina en animales y humanos.
- Enzima indolamina 2-3dioxigenasa (IDO) es activada por:
  - Transductor y activación de transcripción STAT1a
  - Factor regulatorio de interferon
  - Factor necrosante k8 y p39 protein kinasa
- La enzima IDO actúa sobre el triptofano, precursor de la serotonina, disminuyendolo, está disminución junto con la elevación de la kineurenina (KYN) se asocia que el uso de Interferon necrosante alfa que produce estados de depresión
  - Bull SJ, Huevo-Díaz P, Binder EB, Cubells JF, Ranjith G, Maddock C, et al. Functional polymorphisms in the interleukin-6 and serotonin transporter genes, and depression and fatigue induced by interferon-alpha and ribavirin treatment. *Mol Psychiatry*. 2008[published online ahead of print May 6]
  - 34. Yirmiya R, Pollak Y, Barak O, Avitsur R, Ovadia H, Bette M, et al. Effects of antidepressant drugs on the behavioral and physiological responses to lipopolysaccharide (LPS) in rodents. *Neuropsychopharmacology* 2001;24:531-544. [PubMed: 11282253]

# Circuitos y síntomas



# Alteraciones eje HHA



**The somatic consequences of MDD.**

# DEPRESIÓN



- La depresión es una alteración patológica del estado de ánimo con descenso del humor en el que predominan los síntomas afectivos (sentimientos de dolor profundo, de culpa, de soledad, tristeza patológica, decaimiento, irritabilidad, desesperanza, sensación subjetiva de malestar e impotencia frente a las exigencias de la vida) además, en mayor o menor grado, están presentes síntomas de tipo cognitivo (baja atención, concentración y memoria, pensamientos de muerte o ideación suicida), volitivo (apatía, anhedonia, retardo psicomotor, descuido en sus labores cotidianas) y somático (cefalea, fatiga, dolores, alteraciones del sueño, somatizaciones, propensión a infecciones, etc.), por lo que es una afectación global de la vida psíquica

# Definición OMS



- La depresión es un trastorno mental frecuente, que se caracteriza por la presencia de tristeza, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o falta de autoestima, trastornos del sueño o del apetito, sensación de cansancio y falta de concentración.

# Epidemiología



- La depresión mayor es una enfermedad que limita gravemente el funcionamiento psicosocial y disminuye la calidad de vida. En 2008, la OMS clasificó la depresión mayor como la tercera causa de “**CARGA DE ENFERMEDAD**” en todo el mundo y proyectó que la enfermedad ocupará el primer lugar en 2030.

# Epidemiología



- La prevalencia mundial a 12 meses es del 6%
- En países de altos ingresos es de 5.5%
- En países de bajos ingresos es de 5.9%
- El 1er episodio depresivo será antes de los 20 años 40%

# Epidemiología

- El 25 % de la población padece al menos una vez en su vida una depresión
- Las depresiones se asocian con más frecuencia a otras enfermedades mentales y médicas
- La razón de Hombre- mujer **1:2**

# DEPRESIÓN



- Preguntas de escrutinio
- ¿Ha perdido interés o placer por las cosas que antes disfrutaba?
- ¿Tiene problemas para conciliar el sueño o mantenerse dormido?

# DEPRESIÓN



- Son síntomas relevantes para establecer el diagnóstico de depresión
- PSICACES (mnemotecnia)
- P- Psicomotricidad disminuida o aumentada
- S- Sueño alterado (aumento o disminución)
- I- Interés reducido (pérdida de la capacidad del disfrute)
- C- Concentración disminuida
- A- Apetito y peso (disminución o aumento)
- C- Culpa y autorreproche
- E- Energía disminuida, fatiga
- S- Suicidio (pensamientos)
- Nota: La reacción adaptativa, en la que se incluye el duelo corresponde a una respuesta normal que no requiere tratamiento, a menos que reúna criterios de depresión

# DEPRESIÓN



- Al responder afirmativamente las dos preguntas de escrutinio por parte del paciente y
- presenta humor depresivo (o pérdida del interés) y
- 4 de los anteriores síntomas (PSICACES) la
- mayor parte del tiempo durante al menos dos
- semanas.
- cuando estos síntomas han afectado
- negativamente su rendimiento (personal,
- laboral, académico, familiar, social)

# Definición clínica (DSM 5)



Para un diagnóstico de trastorno depresivo mayor, el individuo debe presentar cinco o más de cualquiera de la siguiente lista:

- Pérdida de peso clínicamente significativa o aumento o disminución en el apetito
- Insomnio o hipersomnia
- Agitación o retardo psicomotor
- Fatiga o pérdida de energía
- Sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados
- Capacidad disminuida para pensar o concentrarse, o indecisión
- Pensamientos recurrentes de muerte o ideación suicida

durante el mismo período de 2 semanas, siempre que al menos uno de estos síntomas sea **tristeza y/o Anhedonia**

# Diagnóstico



- Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro social, ocupacional u otro importante áreas de funcionamiento
- El episodio no es atribuible a factores fisiológicos efectos de una sustancia o de otra condición médica
- La ocurrencia del episodio no se explica mejor por trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante u otros trastornos psicóticos
- El individuo nunca ha tenido un episodio maníaco o un episodio hipomaníaco

# DEPRESIÓN



- El tratamiento farmacológico está indicado en todos los casos de depresión, de leve a grave. Ningún antidepresivo ha demostrado superioridad sobre los otros

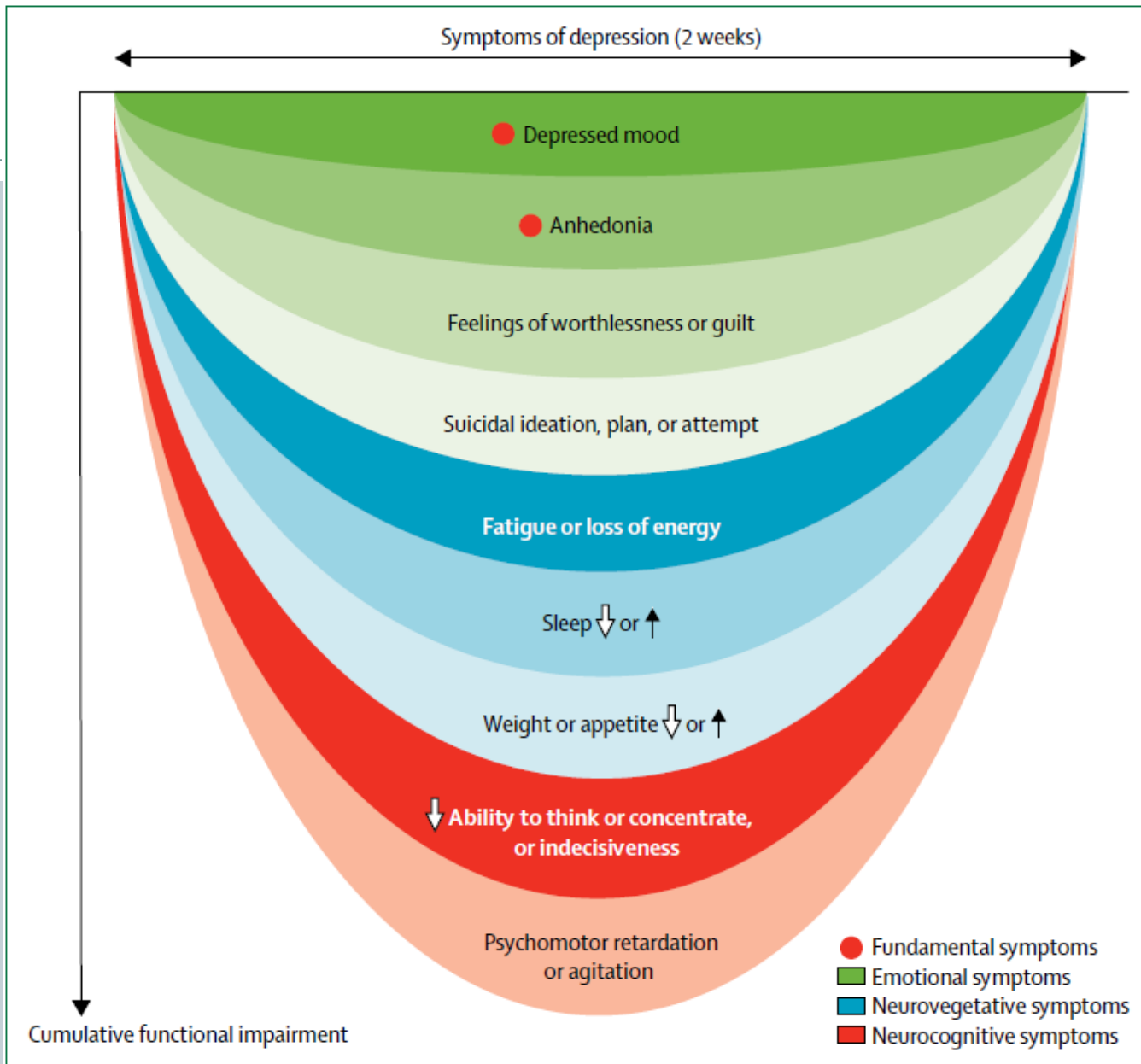


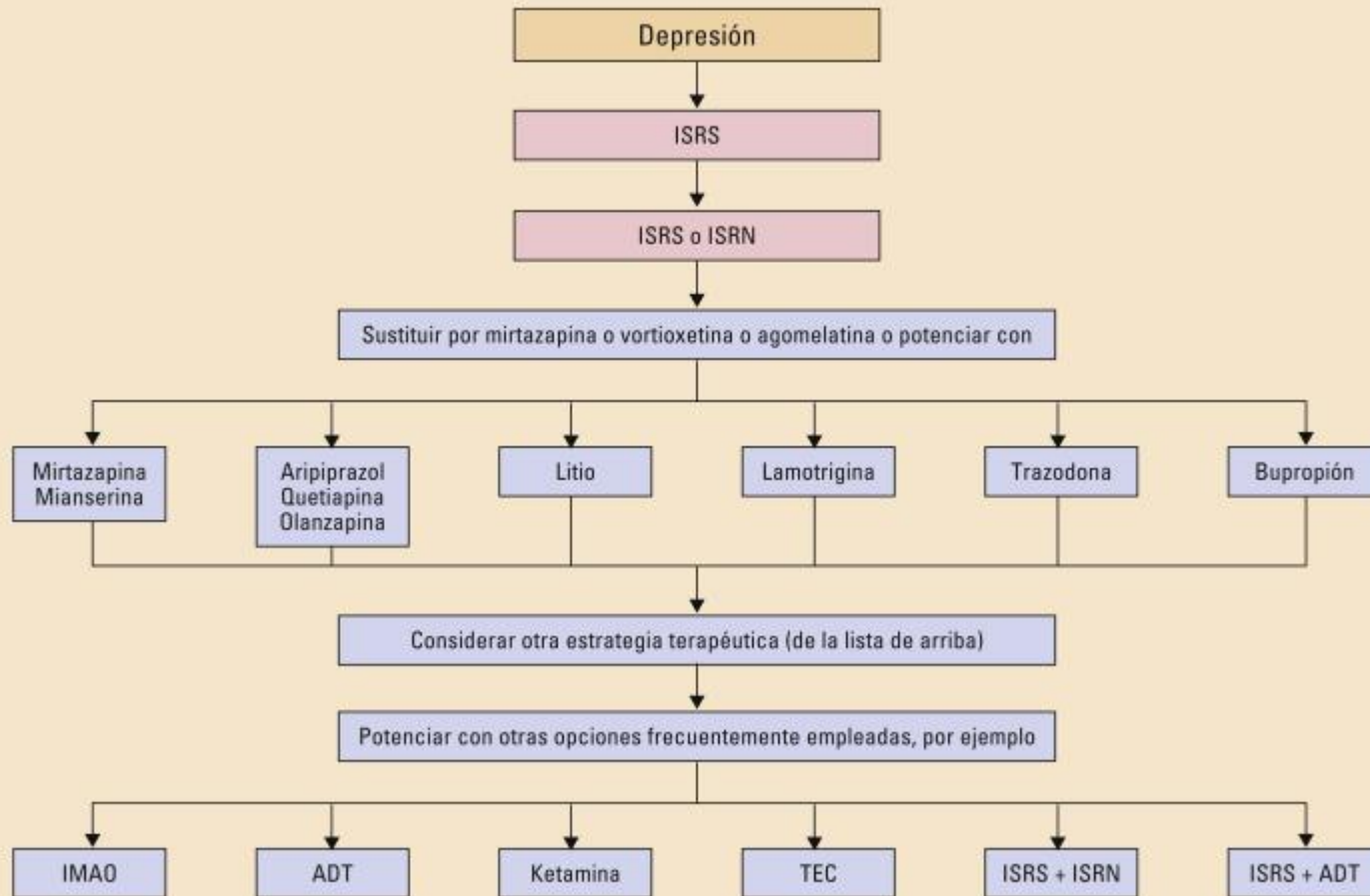
Figure 1: Defining major depressive disorder

# Aspectos a cubrir en el Tratamiento



1. Tratamiento Farmacológico
2. Tratamiento Psicoterapéutico
3. Tratamiento Psicoeducativo.
4. Rehabilitación
5. Inclusión social

# Tratamiento farmacológico



# DEPRESIÓN



- Los Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina (ISRS) tienen mayor tolerabilidad por menores efectos colaterales que el resto de los antidepresivos. Los Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina (ISRS) tienen mayor tolerabilidad por menores efectos colaterales que el resto de los antidepresivos.

# DOSIS ISRS



## Rango de dosis de los ISRS

ISRS	Rango de dosis (mg/día)
Citalopram	20-60
Escitalopram	10-30
Fluoxetina	10-80
Fluvoxamina	50-300
Paroxetina	20-50
Sertralina	50-200

# Efectos adversos



## ISRS

### EFFECTOS ADVERSOS Y TOXICIDAD:

- ✓ Insomnio
- ✓ Irritabilidad
- ✓ Disfunción eréctil
- ✓ Náuseas
- ✓ Vómitos
- ✓ Síndrome de discontinuación
- ✓ Ansiedad
- ✓ Dism. De la libido
- ✓ Anorgasmia
- ✓ Diarrea
- ✓ Malformaciones congénitas (Paroxetina)
- ✓ Síndrome Serotoninérgico



No ocasionan efectos anticolinérgicos, cardiovasculares y sedantes severos.

### INDICACIONES

- ✓ Síndrome Depresivo
- ✓ Síndrome de Ansiedad
- ✓ Síndrome disforico premenstrual
- ✓ Síndrome postmenopáusico
- ✓ TOC
- ✓ Bulimia nerviosa

### CONTRAINDICACIONES

- ✓ Tto con IMAOs, ADT, Pimezida y Tramadol
- ✓ Epilepsia, manía.
- ✓ Insuf. Renal o Hepática
- ✓ Embarazo
- ✓ Alcohol

# DEPRESIÓN



- La meta del tratamiento es la remisión total de los síntomas y el restablecimiento funcional.
- La remisión disminuye el riesgo de recaídas y recurrencias mejorando el pronóstico.
- Los fármacos antidepresivos no generan adicción.



## Antidepresivos tricíclicos

	Dosis habituales (mg/día)	Característica principal	Efectos secundarios	Nombre comercial
Imipramina	75-300	Desinhibidor	<b>Efectos anticolinérgicos:</b> visión borrosa, sequedad boca, estreñimiento, retención urinaria	Tofranil Tofranil pamoato
Clorimipramina	75-300	Útil en TOC y fobias		Anafranil
Amitriptilina	75-300	Sedante Dolor crónico neuropático	<b>Alteraciones en ECG:</b> prolongación QT, aplanamiento onda T, depresión segmento ST	Tryptizol Deprelio
Nortriptilina	50-100	Desinhibidor	Disminuyen umbral convulsivo	Nofernazin Tropargal
Doxepina	75-300	Útil en ansiedad o insomnio asociado a depresión	<b>CI: glaucoma ángulo cerrado</b>	Sinequan

# DEPRESIÓN



- La respuesta antidepressiva se inicia posterior a la tercera semana de recibir el fármaco a dosis terapéutica.
- Se debe mantener la misma dosis con la que se obtuvo la remisión durante todo el tratamiento.
- Los dos errores más frecuentes en el tratamiento farmacológico de la depresión son la utilización de dosis insuficientes y durante períodos de tiempo demasiado cortos.

# DEPRESIÓN



- La duración del tratamiento debe ser de 8 a 12 meses posterior a obtener remisión en un primer episodio, y continuarlo por dos años después de 2 episodios en el transcurso de 5 años y considerar mantenerlo de manera indefinida en los siguientes casos:
- Estado depresivo con una duración superior a un año
- Dos o más episodios durante los últimos 5 años

# DEPRESIÓN



- Es más efectiva la terapia combinada (Psicoterapia más Farmacoterapia) que la terapia con antidepresivos únicamente

# DEPRESIÓN



- En la depresión leve-moderada se recomienda considerar un tratamiento psicológico breve (como la terapia cognitivo-conductual o la terapia de solución de problemas) 6 a 8 sesiones durante 10-12 semanas.

El tratamiento psicológico de elección en la depresión moderada-grave es la terapia cognitivo-conductual o la terapia interpersonal, 16 a 20 sesiones durante 5 meses.

# DEPRESIÓN



- Se recomienda considerar otras intervenciones psicológicas en el abordaje de la comorbilidad o de la complejidad de las relaciones familiares o de pareja, frecuentemente asociadas a la depresión.

# DEPRESIÓN



- Para los pacientes con depresión crónica y /o recurrente se recomienda el tratamiento combinado de fármacos y terapia cognitivo-conductual.

# DEPRESIÓN



## Otras intervenciones

- En pacientes con depresión mayor de grado leve - moderado,

La guía del NICE recomienda realizar un programa de ejercicio físico estructurado y supervisado (30- 60 minutos tres veces a la semana durante al menos 10-12 semanas), ya que podría ser una intervención con impacto clínicamente significativo sobre los síntomas depresivos.

# Terapia electroconvulsiva



Depresión psicótica.  
Intento suicidio “grave”  
Depresión embarazo  
Depresión resistente.

## Estimulación eléctrica Transcraneal





# Trastorno Bipolar

# Definición



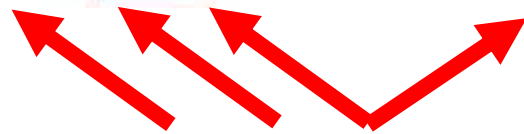
Es una enfermedad que ocasiona cambios abruptos en el estado de ánimo. Estos cambios anímicos pueden ir desde la excitación y la euforia (manía) hasta la depresión y la desesperanza.

# DSM 5



- Trastorno Bipolar tipo I y tipo II
- Ciclotimia
- Trastornos Residuales

Esta clasificación depende de la severidad de los episodios hipomaníacos, maníacos y depresivos.



**Síntomas  
Psicóticos**

# Epidemiología

Afecta >1%  
de la población

T. Bipolar I 0.4%

T. Bipolar II 0.6%

TBI  
♀ = ♂

TB II  
♀ > ♂

# Datos epidemiológicos

➤ El trastorno se instala ~ 20 años

➤ El diagnóstico y manejo usualmente se hace en la

➤ Comorbilidad  
- inicio edad temprana.  
- Depresión 1er

➤ Hay un retraso de 5 años en el

➤ + Tiempo sin tratamiento = + intentos

# **El Trastorno Bipolar es la 17va Causa de discapacidad a nivel mundial.**

**Las enfermedades  
mentales representan  
el 34% de los años de  
vida vividos con  
discapacidad.**

# Comorbilidad



## Psiquiátrica

- ❖ Trastornos de ansiedad.
- ❖ Uso inadecuado de sustancias
- ❖ T. Por deficit de atención con Hiperactividad.
- ❖ T. personalidad

## No psiquiátrica

- ❖ Síndrome metabólico.
- ❖ Diabetes mellitus.
- ❖ Osteoporosis.
- ❖ Fibromialgia
- ❖ E. Cardiovasculares
- ❖ E. Endocrinológicas.

# Mecanismos Etiopatológicos

## GENÉTICA:

- ❖ Existe un 85% de heredabilidad
- ❖ Alteraciones genéticas en:
  - ❖ Transmisión de señales dependientes de Calcio.
  - ❖ Sistema glutamatérgico
  - ❖ Regulación de Hormonas
  - ❖ Sistemas de micro RNA's e Histonas
  - ❖ Vías inmunológicas .

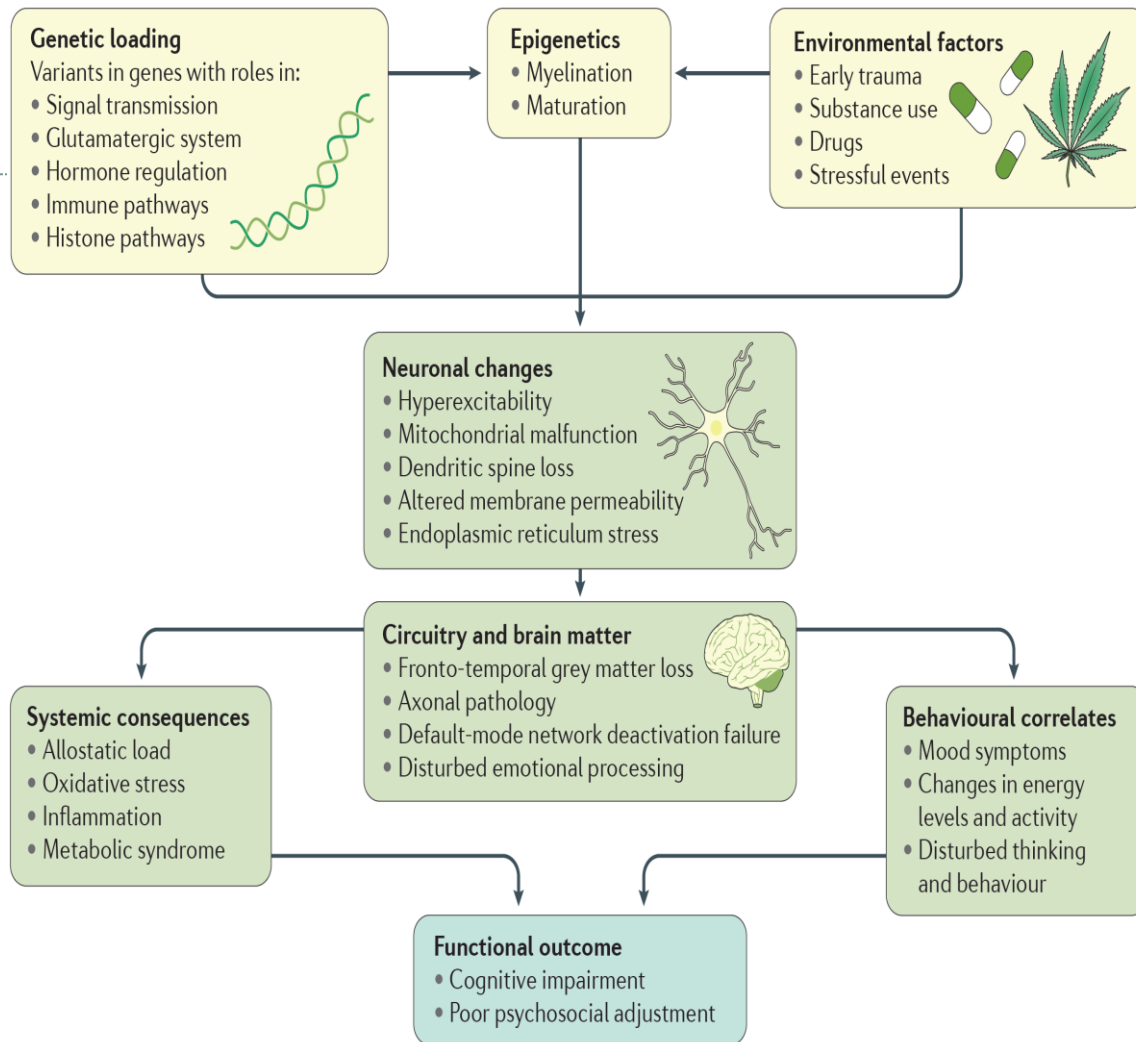


Figure 2 | **Multifactorial model of bipolar disorders.** Although bipolar disorders are amongst the most heritable psychiatric disorders, both genetic and environmental factors contribute to disease development. Gene–environment interactions might be mediated by epigenetic alterations. Genetic and environmental factors might contribute to the development of bipolar disorders through neuronal changes that modify brain circuitry. These changes systemically and behaviourally affect the body, leading to psychosocial and cognitive impairment.

# CRITERIOS DIAGNOSTICO DEL TRASTORNO BIPOLAR I

## Episodio maníaco.

a) Un período bien definido de estado de ánimo anormalmente y persistentemente elevado, expansivo o irritable, y un aumento anormal y persistente de la actividad o la energía dirigida a un objetivo, que dura como mínimo una semana y está presente la mayor parte del día, casi todos los días

b) Período de alteración del estado de ánimo y aumento de la energía:

1. Aumento de la autoestima o sentimiento de grandeza.
2. Disminución de la necesidad de dormir
3. Habla mas de lo habitual.
4. Fuga de ideas o experiencia subjetiva.
5. Facilidad de distracción.
6. Aumento de la actividad dirigida a un objetivo.
7. Participación excesiva en actividades con consecuencias dolorosas

3. La alteración del estado del ánimo, causando deterioro importante en el funcionamiento social o laboral.

4. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia como una droga, un medicamento, otro tratamiento con otra afección medica.

# Hipomanía



- Mismos síntomas que manía pero de menor intensidad.
- Episodio de al menos 4 días de duración.
- **No se genera disfunción ocupacional y/o social.**
- No se requiere de hospitalización
- La presencia de cualquier síntoma psicótico se debe de clasificar como MANÍA.



# Especificaciones del

## Trastorno Bipolar.



T. Bipolar con  
Síntomas ansiosos



T. Bipolar con  
Síntomas psicóticos



T. Bipolar con  
Síntomas cátonicos.

# Especificaciones del Trastorno Bipolar.



T. Bipolar  
Postparto



T. Bipolar con  
melancolía

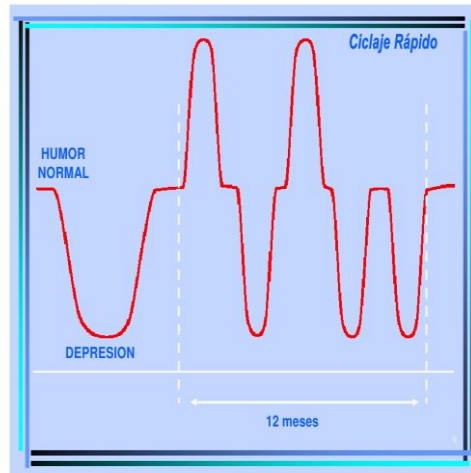


T. Bipolar con  
Síntomas atípicos.

# Especificaciones del Trastorno Bipolar.



T. Bipolar mixto



T. Bipolar ciclador rápido.



T. Bipolar  
Con patron estacional

# Tratamiento Manía Aguda. (estabilizadores del estado de ánimo)

Medicación:	Litio	Valproato	Carbamazepina
Dosis inicial (mg):	300	500	200
Dosis efectiva típica (mg):	600–1200	1000–2000	400–600
Vía de administración:	oral	oral	oral
Nivel en sangre deseado:	0.6–1.0 mEq/litro manía: 0.8–1.0 mEq/litro; mantenimiento: 0.6–0.8 mEq/litro. <i>El monitoreo periódico del nivel en suero es fundamental</i>	No se recomienda rutinariamente	No se recomienda rutinariamente
Efectos secundarios significativos:	Alteración en la coordinación, poliuria, polidipsia, problemas cognitivos, arritmias cardíacas, diabetes insípida, hipotiroidismo.	Precaución si hay enfermedad hepática subyacente Pérdida de cabello y, rara vez, pancreatitis.	Diplopía, alteración en la coordinación, erupciones cutáneas, elevaciones de las enzimas hepáticas; Rara vez: Síndrome Stevens-Johnson, anemia aplásica.
Sedación:	++	++	++
Temblor:	++	++	++
Aumento de peso:	++	++	++
Hepatotoxicidad:	-	++	+
Trombocitopenia:	-	+	+
Leucopenia leve asintomática:	-	+	+

# Tratamiento Manía Aguda. (Antipsicóticos)

	Tratamiento agudo		Tratamiento de Mantención/Continuación	
	Mania	Depresión	Mania	Depresión
Olanzapina	++	+	++	+
Risperidona	++	-	?	?
Quetiapina	++	++	++	++
Ziprasidona	++	?	?	?
Aripiprazol	++	-	++	-
Asenapina	++	?	?	?
Paliperidona	?	?	?	?

++ = al menos un buen RCT mostró efectos clínicamente significativos  
 + = al menos un RCT mostró algún efecto  
 - = RCT evidenciaof falta de efecto clínicamente significativo  
 ? = Información incierta o estudio no controlado ni disponible

# Tratamiento de Depresión en Trastorno Bipolar.



- ❖ Se debe tener cuidado con el uso de antidepresivos por **VIRAJE A MANIA.**
- ❖ No se ha demostrado que los antidepresivos sean más efectivos que los estabilizadores del estado de ánimo.
  - ❖ Valproato de magnesio.
  - ❖ Lamotrigina
  - ❖ Litio
- ❖ De los antipsicóticos atípicos, la Olanzapina ha mostrado buenos resultados.
- ❖ Si se va a utilizar un antidepresivo ISRS se recomienda iniciar con un estabilizador del estado de ánimo

# Tratamiento no farmacológico en Trastorno Bipolar.

- ❖ Psicoeducación
- ❖ Psicoterapia cognitivo – conductual.
- ❖ Psicoterapia conductual dialéctica.
- ❖ Mindfulness
- ❖ Terapia interpersonal y de habilidades sociales.

# Tratamiento no farmacológico en Trastorno Bipolar.



## Terapia Electroconvulsiva

- ❖ Episodio de manía aguda con Intento suicida
- ❖ Manía resistente al uso de antipsicóticos
- ❖ Depresión embarazo

# Trastorno Bipolar. Enfermedad Altamente discapacitante.

- ❖ 10 veces la tasa de desempleo
- ❖ 10 veces la tasa de desempleo
- ❖ Mayor afectación con comorbilidad (ansiedad), episodios depresivos y uso de sustancias.
- ❖ En los periodos de remisión se reporta hasta un 70% de fallas cognitivas.