

V **ERTEX**
REVISTA ARGENTINA DE PSIQUIATRIA
82



EFECTOS ADVERSOS DE FÁRMACOS

*Alba / Chiappetta / Daray / Domínguez / Fassi / Igoa / Jufe / Lacarta / Liste
Mazaira / Peluffo / Rebok / Pérez Roldán / Sawicke / Schteingart / Sturla*

Revista de Experiencias Clínicas y Neurociencias / Dossier / El Rescate y la Memoria / Confrontaciones / Señales

Volumen XIX - N° 82 Noviembre - Diciembre 2008 - ISSN 0327-6139

Director:
Juan Carlos Stagnaro
 Director Asociado para Europa:
Dominique Wintrebert

Comité Científico

ARGENTINA: F. Alvarez, S. Bermann, M. Cetcovich Bakmas, I. Berenstein, R. H. Etchegoyen, O. Gershanik, A. Goldchluk, M. A. Matterazzi, A. Monchablon Espinoza, R. Montenegro, J. Nazar, E. Olivera, J. Pellegrini, D. J. Rapela, L. Ricón, S. L. Rojtenberg, D. Rabinovich, E. Rodríguez Echandía, L. Salvarezza, C. Solomonoff, M. Suárez Richards, E. Toro Martínez, I. Vegh, H. Vezzetti, L. M. Zieher, P. Zöpke. **AUSTRIA:** P. Berner. **BÉLGICA:** J. Mendlewicz. **BRASIL:** J. Forbes, J. Mari. **CANADÁ:** B. Dubrovsky. **CHILE:** A. Heerlein, F. Lolas Stepke. **EE.UU.:** R. Alarcón, O. Kernberg, R. A. Muñoz, L. F. Ramírez. **ESPAÑA:** V. Barembli, H. Pelegrina Cetrán. **FRANCIA:** J. Bergeret, F. Caroli, H. Lôo, P. Nöel, J. Postel, S. Resnik, B. Samuel-Lajeunesse, T. Tremine, E. Zarifian. **ITALIA:** F. Rotelli, J. Pérez. **PERÚ:** M. Hernández. **SUECIA:** L. Jacobsson. **URUGUAY:** A. Lista, E. Probst.

Comité Editorial

Martín Agrest, Norberto Aldo Conti, Pablo Gabay, Claudio González, Gabriela Silvia Jufe, Eduardo Leiderman, Santiago Levin, Daniel Matusevich, Alexis Mussa, Martín Nemirovsky, Federico Rebok, Esteban Toro Martínez, Fabián Triskier, Ernesto Wahlberg, Silvia Wikinski.

Corresponsales

CAPITAL FEDERAL Y PCIA. DE BUENOS AIRES: S. B. Carpintero (Hosp. C.T. García); N. Conti (Hosp. J.T. Borda); V. Dubrovsky (Hosp. T. Alvear); R. Epstein (AP de BA); J. Faccioli (Hosp. Italiano); A. Giménez (A.P.A.); N. Koldobsky (La Plata); A. Mantero (Hosp. Francés); E. Mata (Bahía Blanca); D. Millas (Hosp. T. Alvarez); L. Millas (Hosp. Rivadavia); G. Onofrio (Asoc. Esc. Arg. de Psicot. para Grad.); J. M. Paz (Hosp. Zubizarreta); M. Podruzny (Mar del Plata); H. Reggiani (Hosp. B. Moyano); S. Sarubi (Hosp. P. de Elizalde); N. Stepansky (Hosp. R. Gutiérrez); E. Diamanti (Hosp. Español); J. Zirulnik (Hosp. J. Fernández). **CÓRDOBA:** C. Curtó, J. L. Fitó, A. Sassatelli. **CHUBUT:** J. L. Tuñón. **ENTRE RÍOS:** J. H. Garcilaso. **JUJUY:** C. Rey Campero; M. Sánchez. **LA PAMPA:** C. Lisofsky. **MENDOZA:** B. Gutiérrez; J. J. Herrera; F. Linares; O. Voloschin. **NEUQUÉN:** E. Stein. **RÍO NEGRO:** D. Jerez. **SALTA:** J. M. Moltrasio. **SAN JUAN:** M. T. Aciar. **SAN LUIS:** J. Portela. **SANTA FE:** M. T. Colovini; J. C. Liotta. **SANTIAGO DEL ESTERO:** R. Costilla. **TUCUMÁN:** A. Fiorio.

Corresponsales en el Exterior

ALEMANIA Y AUSTRIA: A. Woitzuck. **AMÉRICA CENTRAL:** D. Herrera Salinas. **CHILE:** A. San Martín. **CUBA:** L. Artilles Visbal. **ESCOCIA:** I. McIntosh. **ESPAÑA:** A. Berenstein; M. A. Díaz. **EE.UU.:** G. de Erasquin; R. Hidalgo; P. Pizarro; D. Mirsky; C. Toppelberg (Boston); A. Yaryura Tobías (Nueva York). **FRANCIA:** D. Kamienny. **INGLATERRA:** C. Bronstein. **ITALIA:** M. Soboleosky. **ISRAEL:** L. Mauas. **MÉXICO:** M. Krassoievitch; S. Villaseñor Bayardo. **PARAGUAY:** J. A. Arias. **SUECIA:** U. Penayo. **SUIZA:** N. Feldman. **URUGUAY:** M. Viñar. **VENEZUELA:** J. Villasmil.

Objetivo de VERTEX, Revista Argentina de Psiquiatría

El objetivo de la revista VERTEX es difundir los conocimientos actuales en el área de Salud Mental y promover el intercambio y la reflexión acerca de la manera en que dichos conocimientos modifican el corpus teórico en que se basa la práctica clínica de los profesionales de dicho conjunto disciplinario.

Reg. Nacional de la Prop. Intelectual: Nro. 207187 - ISSN 0327-6139

Hecho el depósito que marca la ley.

VERTEX, Revista Argentina de Psiquiatría, Vol. XIX Nro. 82 NOVIEMBRE-DICIEMBRE 2008

Todos los derechos reservados. © Copyright by VERTEX

* **Vertex, Revista Argentina de Psiquiatría, es una publicación de Polemos, Sociedad Anónima.**

Prohibida su reproducción total o parcial por cualquier medio, sin previo consentimiento de su Editor Responsable. Los artículos firmados y las opiniones vertidas en entrevistas no representan necesariamente la opinión de la revista y son de exclusiva responsabilidad de sus autores.

Informes y correspondencia:
 VERTEX, Moreno 1785, piso 5
 (1093), Buenos Aires, Argentina
 Tel./Fax: 54(11)4383-5291 - 54(11)4382-4181
 E-mail: editorial@polemos.com.ar
 www.editorialpolemos.com.ar

En Europa: Correspondencia
 Informes y Suscripciones
 Dominique Wintrebert, 63, Bv. de Picpus,
 (75012) París, Francia. Tel.: (33-1) 43.43.82.22
 Fax.: (33-1) 43.43.24.64
 E.mail: wintreb@easynet.fr

Diseño
 Marisa G. Henry
 marisaghenry@gmail.com

Impreso en:
 Sol Print. Arazo de Lamadrid 1920. Buenos Aires

SUMARIO

REVISTA DE EXPERIENCIAS CLINICAS Y NEUROCIENCIAS

- Jugadores en búsqueda de ayuda
Patricia E. Abait, Jorge O. Folino pág. 325

DOSSIER

LOS EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS PSICOFÁRMACOS Y EL PROBLEMA DE LA "MANTA CORTA"

- Síndrome metabólico inducido por antipsicóticos.
El problema de la obesidad
Gabriela S. Jufe pág. 338
- Reacciones adversas cutáneas debidas a psicofármacos
Federico Rebok, María Laura Pérez Roldán, Federico M. Daray pág. 348
- Antidepresivos y suicidalidad: *primum non nocere*
Patricio Alba, Daniela Dominguez, Andrés Schteingart pág. 357
- Hiponatremia asociada a psicofármacos:
un efecto adverso a tener en cuenta
Gabriela L. Lacarta, Viviana I. Chiappetta, Ignacio Peluffo pág. 364
- Encefalopatía hiperamonémica asociada al uso de ácido valproico. Revisión de casos en psiquiatría
Guillermo Fassi, Ana Igoa, Omar A. Liste pág. 371
- Efectos adversos hematológicos de los psicofármacos
Silvina Mazaira pág. 378
- Efectos adversos cardíacos potencialmente letales causados por psicofármacos
Luciana Sawicke, Soledad Sturla pág.387

EL RESCATE Y LA MEMORIA

- El Tratamiento Moral de Pinel en los orígenes de la Psiquiatría Moderna
Norberto Aldo Conti pág. 394
- Tratado Médico-Filosófico de la Enajenación Mental o Manía.
Sección Segunda. Curación Moral de los locos
Philippe Pinel pág. 397

VERTEX
*Revista Argentina de
Psiquiatría*

Aparición
Bimestral

Indizada en el
acopio bibliográfico
"Literatura
Latinoamericana en
Ciencias de la
Salud" (LILACS), SCIELO y
MEDLINE.

Para consultar
listado completo
de números anteriores:
www.editorialpolemos.com.ar

Ilustración de tapa
Capitán Manu
"Sid Vicious"
25 x 35 cm
Tinta aguada s/papel
2008

E-mail: manuel.loza@gmail.com
Web: www.captmanu.deviantart.com

EDITORIAL

Q

ue la Salud Mental de nuestra población deba ser elevada a la categoría de una política de Estado y que se necesita un marco legal moderno, actualizado, ágil y operativo en ese rubro constituyen hoy necesidades insoslayables y de urgente implementación. Existen en la actualidad diferentes iniciativas tendientes a presentar proyectos para que nuestro país se dote de una Ley Nacional de Salud Mental. No cabe duda que tal instrumento

constituiría una herramienta de gran importancia para impulsar cambios y fijar criterios legales que establezcan adecuadamente las normas de funcionamiento en el sector.

No obstante, caben dudas acerca de la metodología de confección de los proyectos que se presenten. Sin duda, los legisladores interesados en el tema se han asesorado con especialistas idóneos, pero, sería muy importante que antes de que los proyectos inicien su trámite legislativo se realice la más amplia consulta a los organismos e instituciones de especialistas involucrados en el tema.

Por otro lado, sería también deseable que un instrumento de esas características y alcances, tuviera la amplitud necesaria como para establecer un marco general que se articule armónicamente con las legislaciones provinciales existentes teniendo en cuenta las prácticas reales que se desarrollan en el campo de la Salud Mental en nuestro país. El cuidado de esos detalles permitiría la incorporación de las realidades provinciales sin conflictos insalvables que dejarían al nuevo instrumento en el limbo de la letra muerta. Ya se tiene la experiencia de otros instrumentos que esperan largo tiempo su reglamentación o que no constituyen herramientas aptas para la resolución de la Justicia. Además, una ley de tipo nacional debe compadecerse de la legislación preexistente en la materia, evitando superposiciones y preceptivas contradictorias que luego, en su aplicación concreta colocan al poder judicial en la obligación de conciliar cuestiones harto difíciles sino imposibles. Ya sea por vía de la derogación de legislaciones previas o por otro método esto debe ser previsto muy en particular.

Asimismo, el instrumento a crear debe contemplar su armonización con el conjunto de reglamentos, acuerdos y pactos internacionales sobre la materia a los que la Argentina ha adherido con anterioridad a fin de no quedar retrasado respecto de los consensos ya adquiridos a nivel regional y mundial.

En resumen, para que una ley Nacional de Salud Mental tenga la utilidad y efectividad que todos deseamos, deberá estar concebida con una polivalencia dirigida articularse coherentemente en varias direcciones: en primer lugar, realizar una consulta amplia a las Asociaciones e instituciones concernidas; en segundo lugar, armonizarla con la legislación provincial ya existente más progresiva en la materia -en el caso de las provincias que ya disponen de un instrumento similar-; en tercer término, adecuarla a la legislación existente sobre salud en general, incapacidad de las personas y peligrosidad y todo otro aspecto vinculado ya existente en los Códigos y leyes de nuestro país y, en cuarto lugar incluir los datos que surgen de los consensos internacionales en relación a las características y los métodos de internación, recursos terapéuticos, de rehabilitación y promoción de la salud mental, derechos humanos de los pacientes aquejados por trastornos mentales, normas bioéticas, etc.

Sólo cumpliendo con esos pasos y condiciones la tan necesaria ley Nacional de Salud Mental se instalará como un instrumento idóneo para el fin que se le adjudica ■

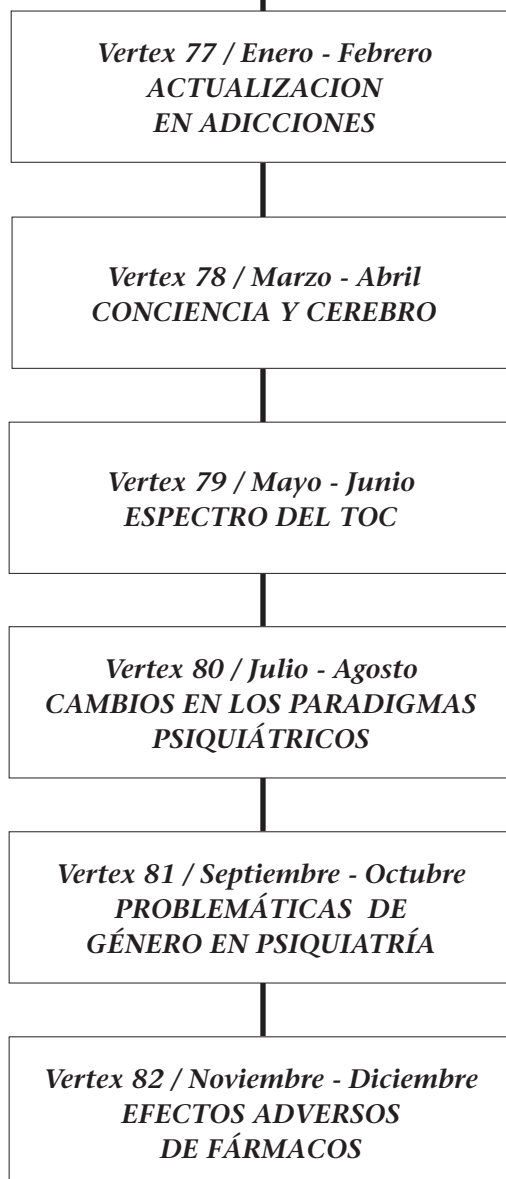
REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

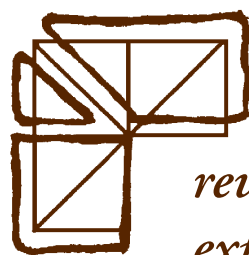
Los artículos que se envíen a la revista deben ajustarse a las normas de publicación que se especifican en el sitio www.editorialpolemos.com.ar

MÉTODO DE ARBITRAJE

Los trabajos enviados a la revista son evaluados de manera independiente por un mínimo de dos árbitros, a los que por otro lado se les da a conocer el nombre del autor. Cuando ambos arbitrajes son coincidentes y documentan la calidad e interés del trabajo para la revista, el trabajo es aceptado. Cuando hay discrepancias entre ambos árbitros, se solicita la opinión de un tercero. Si la opinión de los árbitros los exige, se pueden solicitar modificaciones al manuscrito enviado, en cuyo caso la aceptación definitiva del trabajo está supeditada a la realización de los cambios solicitados. Cuando las discrepancias entre los árbitros resultan irreconciliables, el Director de VERTEX toma la decisión final acerca de la publicación o rechazo del manuscrito.

TEMAS DE LOS DOSSIERS DEL AÑO 2008





revista de
experiencias
clínicas y neurociencias



Jugadores en búsqueda de ayuda

Patricia E. Abait

Especialista en Psiquiatría y Psicología Médica. Magíster en Psiquiatría Forense
Ex-coordinadora del Programa de Prevención del Juego Patológico del Instituto de Juegos de Apuestas de la Ciudad de Buenos Aires
E-mail: pabait@speedy.com.ar

Jorge O. Folino

Profesor Adjunto de Psiquiatría
Director de la Maestría en Psiquiatría Forense, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata
E-mail: folino@med.unlp.edu.ar

Resumen

Objetivos: describir las características demográficas y otras dimensiones relacionadas con la salud y el patrón de juego de los jugadores de apuestas que acudieron al Servicio de Ayuda Telefónica del Programa de Prevención del Juego Patológico de la Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Método: se entrevistaron telefónicamente a quienes llamaron al servicio de ayuda telefónica durante un período de seis meses (noviembre de 2006 a abril de 2007). Las entrevistas fueron realizadas por profesionales de la salud y contaron con una parte estructurada y otra parte abierta. La parte estructurada de la entrevista, entre otros ítem, incluyó los siguientes instrumentos: South Oaks Gambling Screen -SOGS-, Screen for Gambling Problems National Opinion Research Center -NORD-, Cuestionario CAGE, Cuestionario Breve de Juego Patológico -CBJP- y la Escala Evaluador Impresión Global de Severidad -E-IGS-.

Resultados: se recibieron 128 llamadas. Noventa y cuatro (73,4%) correspondieron a llamadas hechas directamente por los jugadores, correspondiendo el 52,1% al género femenino y el 47,9% al género masculino; la media de edad fue 52 y 43 años respectivamente. Las medias obtenidas fueron para el NORD, 5,3 y para el SOGS, 5,3; para el CBJP, 2,4 y para la EIGS, 4. Aproximadamente un 9% no satisfizo los criterios de jugador patológico y el 11% informó haber tenido poco o nada de perjuicio debido al juego de apuestas. Los hallazgos permiten sostener que la línea telefónica tiene potencialidades para ejercer prevención tempranamente en la evolución del trastorno y brindan bases empíricas para la apropiada planificación del servicio.

Palabras clave: Juego patológico - Línea de ayuda telefónica.

GAMBLERS SEEKING FOR HELP

Abstract

Objectives: To describe demographic characteristics and other health and gambling related dimensions of a sample of callers to the Helpline Service of the City of Buenos Aires, Argentina.

Method: Helpline callers were surveyed during a six month period (November, 2006 to April, 2007). The phone interviews were conducted by health professionals and had both a structured and an open section. The structured section included, among other items, the following instruments: South Oaks Gambling Screen -SOGS-, Screen for Gambling Problems National Opinion Research Center -NORD-, CAGE inventory, Brief Inventory for Pathological Gambling -CBJP- and the Evaluator Clinical Global Impression Scale -E-CGIS-.

Results: One hundred and twenty eight calls were received during the study period. Ninety four calls (73.4%) were made by gamblers, 52.1% of which were females and 47.9% were males; the age means were 52 and 43 respectively. The mean values obtained with the instruments were the following: NORD, 5,3; SOGS, 5,3; CBJP, 2,4 and E-CGIS, 4. Approximately, 9% of the sample did not satisfy the criteria for pathological gambling diagnosis and 11% reported to have had little or not detriment at all due to gambling. The findings support the theory that the helpline might have a preventive effect at early stages of the course of pathological gambling and provide empirical bases for appropriate service planning.

Key words: Pathological gambling - Helpline callers.

Introducción

Existe un generalizado consenso en la comunidad científica sobre cuáles son las condiciones generales que permiten considerar al comportamiento del juego de apuestas un trastorno de los hábitos y del control de los impulsos (2, 26). También existe consenso en que el trastorno tiene consecuencias graves en el ámbito personal, familiar y social y configura un problema de salud pública (1, 3, 18, 19).

Finalmente, está ampliamente aceptado que la situación problemática se agrava con el tiempo, especialmente si el jugador niega su patología y evita la búsqueda de ayuda (17); que la evolución más típica es insidiosa, con exacerbaciones y remisiones frecuentemente relacionadas con acontecimientos vitales e incluyendo años de juego social (5).

Teniendo en cuenta tal estado del conocimiento, resulta razonable que la prevención se planifique con acciones en todos los niveles posibles. Por ejemplo, desde la prevención primaria se puede intentar intervenir cuando el niño o joven comienza a estar expuesto a modelos permisivos para los juegos de apuesta y, desde la prevención terciaria, se puede llevar a cabo un plan para evitar la recidiva de los jugadores patológicos en recuperación.

Durante el devenir de la historia individual de la persona que practica juegos de apuestas, hay momentos especialmente importantes en los que su accionar y la respuesta que recibe pueden determinar desenlaces favorables o, lamentablemente, fatales. Se trata de esos momentos en los que, por ejercer alguna autocrítica o por sufrir tanto las consecuencias de su patrón patológico, buscan ayuda. La disponibilidad de la ayuda es vital para evitar esos desenlaces fatales o complicaciones en la evolución. En los tiempos actuales, de amplio desarrollo tecnológico, se dispone de una herramienta poderosa, de fácil acceso y de rápida respuesta: la comunicación telefónica. Las líneas telefónicas gratuitas (comúnmente conocidas como "0800") atendidas por profesionales entrenados vienen cumpliendo la función de suministrar el primer servicio que suele buscarse en aquellas situaciones de emergencia existencial.

"Estoy desesperado, no sé qué hacer..."; "Empecé por diversión y ahora no puedo parar..."

"Perdí todo... me siento morir... quisiera morir..."

"Por favor, ayúdenme.... no dejo de perder dinero en el juego... mi familia ya no lo tolera..."

"Comencé a jugar a escondidas y no puedo enfrentar a mi familia... siempre juego más de lo que puedo... estoy endeudado hasta la cabeza... juego todo y a todo..."

Eso dicen las voces de quienes acuden a un servicio de ayuda telefónica para jugadores. Quienes atienden y están entrenados para identificar rápidamente los problemas, expresan las primeras palabras más convenientes e intentan asegurar la corriente de acciones más conveniente.

Disponer de un servicio de estas características demanda conocimiento general sobre el trastorno, sus complicaciones y las alternativas de intervención. Pero,

indudablemente, cuánto más se conozca sobre las características específicas del sector de la población que acude a tales servicios mejor se podrá planificar el modo de satisfacer sus necesidades. Por ejemplo, si la consulta predominante es de personas en estado de crisis, la planificación del servicio debería incluir una respuesta rápida y específica bien diferente a la que debería planificarse si predominara la búsqueda de asesoramiento legal. El perfil del usuario también podría orientar medidas preventivas hacia determinado grupo etario, como podría ser en caso que se detectaran muchas consultas de madres preocupadas porque sus hijos apuestan en los videojuegos.

Este estudio tiene la meta de contribuir con el conocimiento sobre esa población de jugadores que, en estado de emergencia existencial por el juego patológico, busca ayuda y, consiguente, con la obtención de criterios empíricos que permitan una mejor planificación de la respuesta. Para tales efectos se describirán los motivos de consulta, características demográficas y otras dimensiones relacionadas con la salud y el patrón de juego de las personas que acudieron al Servicio de Ayuda Telefónica del Programa de Prevención del Juego Patológico de la Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Revisión bibliográfica

Hasta el momento, en la Argentina no se han producido publicaciones científicas que describan algún aspecto de la población que consulta a servicios de ayuda telefónica para jugadores. De las publicaciones foráneas se destaca que no son sólo los jugadores con problemas los que llaman. Griffiths y cols. informan que el 26% de las llamadas a la línea telefónica nacional del Reino Unido en su primer año fueron familiares de los jugadores y que también llamaron profesionales de la salud buscando información para derivar algún paciente (11).

Las líneas telefónicas son una fuente de ayuda para quien está en crisis y particularmente importante para quien presenta riesgo suicida. Ledgerwood y cols. informan que la cuarta parte de los jugadores que llaman exponen algún factor de riesgo suicida y que esa condición se asocia con problemas familiares, financieros, legales, de abuso de sustancias y de salud mental (13).

Asimismo, la detección de determinadas características puede permitir orientar la elección de las apropiadas necesidades de tratamiento que tiene la heterogénea población que acude a la línea telefónica de ayuda. Por ejemplo, son importantes las diferencias entre varones y mujeres tanto en las motivaciones como en los problemas generados por el juego. Los varones que buscan la ayuda telefónica tienen más problemas generados por juegos estratégicos y por abuso de sustancias que las mujeres (22). También resulta importante la identificación de subgrupo de jugadores con problemas legales debidos al juego según hayan tenido o no sentencias de prisión, pues sus necesidades de tratamiento suelen ser diferentes (20). Por otra parte, se plantea la utilidad de prestar servicios específicos para cesar de fumar, habida cuenta de la alta prevalencia de fumadores y

su relación con otros trastornos comórbidos (21).

Se reconoce que la comorbilidad entre trastornos por abuso de alcohol y juego patológico es alta (25), y que una relativa moderada proporción de jugadores que llaman a las líneas de ayuda telefónica tienen problemas con el alcohol (alrededor del 18%); pero, significativamente, quienes lo padecen, tienen más probabilidades de ser varones, reconocer problemas con más tipos de juego e intentos suicidas y contar antecedentes de problemas legales (23).

Respecto de los grupos etarios, se informa en la bibliografía que los adultos mayores que acuden a la línea de ayuda telefónica tienen más probabilidades que los jóvenes de tener menores ingresos económicos, más prolongados períodos de juego, especialmente con máquinas tragamonedas y menos problemas familiares y legales (24).

Material y método

La recolección de datos abarcó un período de seis meses (noviembre de 2006 a abril de 2007). Los datos provienen de las entrevistas telefónicas a los jugadores que llamaron a la línea de ayuda telefónica del Instituto de Juegos y Apuestas de la Ciudad de Buenos Aires, Argentina -IJACBA-. Las entrevistas fueron realizadas por profesionales y contaron con una parte estructurada y otra parte abierta adaptable a las necesidades individuales. La parte estructurada de la entrevista, entre otros ítem, incluyó los correspondientes de los siguientes instrumentos en sus versiones en español: South Oaks Gambling Screen -SOGS- (6, 15), Screen for Gambling Problems National Opinion Research Center -NORD- (10), cuestionario CAGE (7, 9), Cuestionario Breve de Juego Patológico -CBJP- (8) y la escala Evaluador Impresión Global de Severidad -E-IGS- (9, 12). La información se cargó en base de datos con medidas de seguridad a los efectos de evitar errores.

En el presente estudio se analiza la información obtenida sistemáticamente en la línea de ayuda telefónica; los resultados se exponen en términos estadísticos sin identificación de los jugadores.

Resultados

Características demográficas y modos de conocimiento acerca del servicio

Durante el período de estudio se recibieron 128 llamadas solicitando alguna forma de servicio o información, de las cuales, 94 (73,4%) correspondieron a llamadas hechas directamente por los jugadores. Cuarenta y nueve (52,1%) fueron hechas por mujeres y 45 (47,9%) por varones. La media de edad fue 52 años ($DT=10$) para las mujeres, 43 años ($DT=12$) para los varones y 48 años para el total ($DT=11$). Las mujeres resultaron significativamente mayores que los varones ($t = -3,7; p < 0,001$).

La serie se caracterizó por alto nivel educativo y de desempleo: sólo el 27% alcanzó únicamente estudios primarios completos, el 42% alcanzó estudios secundarios completos y el 31% estudios terciarios, universitarios o

postgrados. El 11% informó estar desocupado; el 41% ser empleado o técnico; el 18% ser comerciante o independiente; el 8% ser profesional o docente; el 4% ser jubilado. El resto se distribuyó en las categorías de empresario, ejecutivo, político y otros. Dos casos tenían trabajo relacionado con alguna forma de juego de apuestas. El 5% informó no tener ingresos; el 31% tener ingresos igual o menores a 1000 pesos mensuales; el 41% entre 1000 y 2000; el 19% más de 2000.

El 21% refirió no tener religión, el 75% ser católico y el resto profesar otras religiones. Los que vivían casados o en pareja formaron el 50% (Tabla 1).

Tabla 1. Estado Civil

	Frecuencia	Porcentaje
Casado o en pareja	47	50,0
Soltero	12	12,8
Separado o divorciado	28	29,8
Viudo	7	7,4
Total	94	100,0

Las personas que acudieron al servicio se enteraron de su existencia por diversas vías. El 41% se enteró por medios formales de publicidad utilizados por el IJACBA (18% a través del periódico, 12% a través de la radio, 11% a través de la televisión) y el resto por medios informales tales como comentarios de familiares, de otros jugadores y de profesionales.

Características del jugador

En la Tabla 2 se exponen las medidas de resumen para tres instrumentos (NORD, SOGS y CBJP) en el total de la serie y estratificadas por sexo. Entre ambos sexos no hubo diferencias significativas. Las medidas de resumen indican que la población consultante se encontraba, en promedio, en la categoría de jugador patológico. Sin embargo, al revisar la distribución de frecuencias de las puntuaciones se destaca que el 13% puntuó 0 en el NORD, el 7% puntuó 0 en el SOGS, el 8,5 puntuó 0 en el CBJP y el 9% fue considerado por los evaluadores "normal" o "dudosamente enfermo" con la escala EIGSJP (rango 1-7), lo que indica que hubo una importante proporción de jugadores que, aún sin cumplir con los criterios de la categoría de jugador problema o jugador patológico, por alguna razón, se preocupó y consultó.

Al relacionar la gravedad del trastorno medida con la EIGSJP con el sexo se obtuvo que la mayoría de los casos normales, dudosa y levemente enfermos correspondieron a mujeres (71% vs. 29%).

Tabla 2. Puntuaciones de los instrumentos de evaluación del Juego Patológico

	Serie total Media (DT)	Varones Media (DT)	Mujeres Media (DT)	p (1)
NORD	5,3 (3,6)	5,1 (3,7)	5,5 (3,5)	NS
SOGS	5,3 (3,6)	5,4 (3,8)	5,3 (3,4)	NS
CBJP	2,4 (1,3)	2,4 (1,4)	2,4 (1,3)	NS
EIGS	4 (1)	4 (0,8)	4,1 (1,3)	NS

Nota: NORD: Screen for Gambling Problems National Opinion Research Center; SOGS: South Oaks Gambling Screen; CBJP: Cuestionario Breve de Juego Patológico; EIGS: Escala de Impresión Global de la Severidad; (1) Prueba de la t para dos muestras independientes; significación bilateral. NS= no significativa.

Las mujeres, en promedio, comenzaron con el juego de apuestas y con los problemas económicos relacionados con el juego a mayor edad que los varones; el promedio de años de evolución entre un hito y el otro fue menor en las mujeres que en los varones (4 años vs. 7 años) (Tabla 3).

Tabla 3. Edad de inicio del juego y de los problemas económicos por el juego

Edad	Serie total Media de años (DT)	Varones Media de años (DT)	Mujeres Media de años (DT)	p (1)
Edad de inicio en el juego	35 (14,8)	27 (12,5)	43 (12,8)	< 0,001
Edad de inicio de problemas económicos	40 (13)	34 (12,7)	46 (10,3)	< 0,001
Tiempo al inicio de problemas económicos	5 (9,6)	7 (10,9)	4 (8,1)	0,13

Nota. (1) U de Mann-Whitney; significación bilateral

En relación con el tiempo transcurrido desde el inicio del juego hasta el inicio de los problemas económicos, se destaca para el 56,5% de la serie, los problemas económicos comenzaron durante el primer año y para el 75%, durante los cuatro años siguientes a haberse iniciado en el juego (Tabla 4).

Solamente el 3% de la serie tuvo una puntuación en el CAGE indicadora de dependencia al alcohol o de indicios de problemas con el alcohol. En cambio el 70% expuso ser fumador; el promedio de edad al fumar el primer cigarrillo fue 16 años.

Tabla 4. Distribución del tiempo desde el inicio del juego hasta el comienzo de problemas económicos agrupada por sexo

Años		Sexo		Total
		Varón	Mujer	
Hasta 1	Recuento	22	30	52
	% de sexo	48,9	63,8	56,5
1,1 a 2	Recuento	3	2	5
	% de sexo	6,7	4,3	5,4
2,1 a 3	Recuento	1	3	4
	% de sexo	2,2	6,4	4,3
3,1 a 4	Recuento	4	4	8
	% de sexo	8,9	8,5	8,7
4,1 a 5	Recuento	0	1	1
	% de sexo	0,0	2,1	1,1
Más de 5	Recuento	15	7	22
	% de sexo	33,3	14,9	23,9
Total	Recuento	45	47	92
	% de sexo	100,0	100,0	100,0

Características del patrón de juego

Los entrevistados telefónicamente informaron jugar muy frecuentemente: el 28% jugaba todos los días; el 57%, algunas veces en la semana y el 15%, algunas veces en el mes. A pesar de ello, el 51% sentía que aún podía controlar el juego. El 62% tuvo períodos sin jugar entre otros períodos en los que jugó intensamente.

El 14% de los jugadores jugó por última vez durante el día que llamó a la línea telefónica; el 59%, en la semana y el 27%, en el mes del llamado. El 60% expuso no haber recibido nunca información sobre el juego compulsivo.

El 90% es jugador solitario y el 70% se siente bastante o muy estimulado por la presencia cercana de una sala de juegos. El 61% informó ser practicante de un único tipo de juego; el 21% de dos y el resto de más de dos tipos. Respecto de las preferencias de los juegos, el 54% optó por las máquinas tragamonedas como primera preferencia; el 15% la ruleta, el 14% el bingo; el 7% las carreras de caballos y el resto se distribuyó entre quiniela, juegos de barajas y otros. Mientras las apuestas en carreras de caballos, en juegos de barajas y en juegos de video fueron primeras opciones exclusivas de los varones, las mujeres optaron en más proporción por las máquinas tragamonedas y el bingo (Tabla 5).

Problemas ocasionados por el juego

Se investigó la apreciación del jugador sobre el perjuicio general ocasionado por el juego a través de una escala con rango 1-5, siendo 5 el grado de máximo perjuicio. La media para toda la serie fue 3,9 (DT = 1), equivalente

Tabla 5. Distribución de la primera preferencia de tipo de juego según sexo

Primera Preferencia		Sexo		Total
		Varón	Mujer	
Caballos	Recuento	6	0	6
	% dentro de sexo	13,3%	0%	
Bingo	Recuento	5	8	13
	% dentro de sexo	11,1%	17,0%	
Tragamonedas	Recuento	19	31	50
	% dentro de sexo	42,2%	66,0%	
Quiniela	Recuento	1	2	3
	% dentro de sexo	2,2%	4,3%	
Ruleta	Recuento	10	4	14
	% dentro de sexo	22,2%	8,5%	
Barajas	Recuento	2	0	2
	% dentro de sexo	4,4%	0%	
Blackjack	Recuento	1	2	3
	% dentro de sexo	2,2%	4,3%	
Video	Recuento	1	0	1
	% dentro de sexo	2,2%	,0%	
Total	Recuento	45	47	92

Nota. Hubo dos casos perdidos.

a “mucho perjuicio”. Para los varones fue de 4 ($DT = 1,1$) y para las mujeres de 3,8 ($DT = 1,1$). La diferencia entre sexos no fue significativa. Hubo un 10,9% que informó haber tenido poco o nada de perjuicio debido al juego.

La Tabla 6 muestra la distribución de los tipos de perjuicios debidos al juego según las respuestas a una pregunta de opciones múltiples estratificado por sexo. Se destaca que la amplia mayoría de los casos tuvo perjuicios económicos, emocionales y conyugales o de pareja. El perjuicio emocional se informó en proporciones similares en ambos sexos; las mujeres expusieron en mayor proporción haber padecido perjuicio económico y social, mientras que los varones expusieron en mayor proporción perjuicio de tipo conyugal, laboral y legal. Congruentemente con datos expuestos arriba, hubo un porcentaje de mujeres que, aunque pequeño, informó no haber sufrido ningún tipo de perjuicio.

Algunos de los problemas ocasionados por el juego se relacionan con comportamientos delictivos y experiencias conexas. El 32% reconoció haber cometido, por lo menos, un comportamiento ilegal a causa del juego de apuestas (Tabla 7). La distribución por sexo permitió detectar que el 57% de los varones y el 43% de las mujeres reconocieron comportamientos ilegales; la diferencia en la distribución general no es significativa

Tabla 6. Distribución de los tipos de perjuicio estratificado por sexo

Tipo de perjuicio		Sexo		Total
		Varón	Mujer	
Económico	Recuento	36	40	76
	% dentro de perjuicio	47,4%	52,6%	100%
Emocional	Recuento	28	29	57
	% dentro de perjuicio	49,1%	50,9%	100%
Conyugal/ Pareja	Recuento	29	22	51
	% dentro de perjuicio	56,9%	43,1%	100%
Social	Recuento	16	18	34
	% dentro de perjuicio	47,1%	52,9%	100%
Laboral	Recuento	19	14	33
	% dentro de perjuicio	57,6%	42,4%	100%
Legal	Recuento	7	6	13
	% dentro de perjuicio	53,8%	46,2%	100%
Ninguno	Recuento	0	3	3
	% dentro de perjuicio	,0%	100,0%	100%
Total	Recuento	45	49	94

pero, al estratificar por tipo de comportamiento, llama la atención que de los 9 casos de robo informados, el 78% fue reconocido por las mujeres aunque ninguna de ellas estuvo detenida o presa. Dos varones estuvieron detenidos en comisarías y uno de ellos estuvo en la cárcel, por problemas emergentes del juego de apuestas.

Tabla 7. Cantidades de comportamientos ilegales

Cantidad de comportamientos ilegales	Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
4	1	1,1	1,1
3	3	3,2	4,3
2	8	8,6	12,9
1	18	19,4	32,3
0	63	67,7	100,0
Total	93	100,0	
Perdido	1		
Total	94		

Otro indicador del perjuicio que ocasiona el juego es el grado en que los allegados, por percibirlo, se movilizan en críticas o recriminaciones. El 71% recibió desde bastantes a muchísimas críticas o recriminaciones por su forma de jugar (Tabla 8). La variable medida a nivel

intervalar se resume con una media de 2 ($DT = 1,4$), equivalente "bastante". El 29% restante refiere haber recibido poco o nada de críticas.

Tabla 8. Críticas del entorno

Críticas recibidas	Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Muchísimas	17	18,3	18,3
Muchas	17	18,3	36,6
Bastantes	32	34,4	71,0
Pocas	4	4,3	75,3
Ninguna	23	24,7	100,0
Total	93	100,0	
Perdido	1		
Total	94		

Se investigaron otros tipos de problemas atribuidos por los consultantes al juego: el 43% tuvo conflictos familiares, 4% violencia en la familia, 14% abandono familiar, 25% tuvo en riesgo su vida, 15% tuvo agresividad verbal, 4% cometió agresiones a terceros, 15% se infligió autoagresiones.

Asimismo, se investigó la apreciación de los sujetos sobre la calidad de vida que tuvieron antes y después de haberse involucrado en el juego. La distribución se muestra en la Tabla 9. Se destaca que el 92% consideró que su calidad de vida era "Ni buena ni mala" o "Mejor" antes de involucrarse con el juego de apuestas y que sólo el 20% mantuvo esa calificación posteriormente. Contemplando la variable como escala de 7 puntos, cuyo extremo mayor corresponde a la peor calidad de vida (Muy mala), los promedios aumentaron significativamente desde 2,9 ($DT = 0,9$) hasta 5,3 ($DT = 1,4$) (t para muestras relacionadas = -12,9; $p < 0,001$) luego que el grupo se involucrara en el juego.

Tabla 9. Calidad de vida antes de involucrarse en el juego y actual

Categorías ordenadas	Calidad de vida antes del juego			Calidad de vida actual		
	n	% válido	% acum.	n	% válido	% acum.
Excelente	5	5,5	5,5	4	4,4	4,4
Muy buena	18	19,8	25,3	12	13,3	17,8
Buena	54	59,3	84,6	2	2,2	20,0
Ni buena ni mala	7	7,7	92,3	21	23,3	43,3
Regular	4	4,4	96,7	30	33,3	76,7
Mala	3	3,3	100	21	23,3	100
Total	91	100		90	100	
Perdidos	3			4		
Total	94			94		

Por último, se obtuvo prevalencia especialmente alta de antecedentes suicidas: el 31% informó haber tenido pensamientos suicidas y el 9% haber intentado el suicidio.

Discusión

El presente estudio aporta un conocimiento faltante en el medio argentino que puede contribuir a la mejor planificación de los servicios de ayuda telefónica para jugadores de apuestas.

En primer lugar, queda claramente de manifiesto que no sólo los jugadores acuden al servicio. En la ciudad de Buenos Aires, en notable coincidencia con lo informado del Reino Unido (11), la cuarta parte de los llamados fueron realizados por personas preocupados por algún allegado jugador.

El estudio proporciona una caracterización de múltiples aspectos relevantes del jugador que está buscando ayuda. En esas características están las claves para lograr una comunicación eficiente, comprender sus necesidades y orientarle apropiadamente. Los hallazgos dan cuenta que, en la ciudad de Buenos Aires, mujeres y hombres acuden en búsqueda de ayuda de manera proporcional y que suelen ser personas en su quinta o sexta década de vida, con alto nivel educativo. Los operadores de las líneas telefónicas, si bien deben tener la suficiente flexibilidad para ser eficaces con toda la población que se comunica, podrían capitalizar esta información para mejor predisponerse al diálogo en un ritmo y estilo apropiado, que, seguramente, diferirá del que se podría establecerse con jóvenes de 20 años, por ejemplo. El hallazgo de que la mitad de los que llaman no cuentan con una pareja es, también, de suma importancia. Con estas personas que pueden resultar más vulnerables en la crisis, es imprescindible aprovechar al máximo la oportunidad de diálogo y lograr, rápidamente, la convicción de poder ser ayudado y la adhesión a alguna forma asistencial.

Un aspecto importante de la planificación de servicios de ayuda telefónica es la difusión de su existencia. El servicio debe llegar al conocimiento de la población general y la comunicación debe ser reforzada en canales dirigidos privilegiadamente hacia los ambientes de juego. En este caso, los datos obtenidos orientan a considerar que ninguno de los medios de comunicación habituales (periódico, radio y televisión) deberían ser descuidados pues de todos ellos los jugadores tomaron conocimiento. Por otra parte, el hallazgo que el 60% de los llamados correspondieron a personas que no habían recibido previamente información sobre el juego patológico puede deberse a que las campañas en este país aún son recientes pero, fundamentalmente, debería ser considerado un recordatorio de la necesidad de profundizar y persistir con las acciones preventivas.

Los jugadores que acuden al servicio telefónico pueden estar preocupados por diversas cuestiones relacionadas con el juego, aunque no necesariamente alcancen a ser jugadores patológicos. Si bien cualquier criterio personal motivador de la búsqueda de ayuda es valedero para responder con el apropiado servicio, es importante evaluar el compromiso del sujeto con el juego de apues-



tas para optar por la alternativa de servicio más apropiada y para obtener un indicador del momento evolutivo en el que está operando el programa de ayuda. Los valores promedios obtenidos con los instrumentos de evaluación corresponden a la categoría de jugador patológico. Sin embargo, un porcentaje importante de casos (cercano al 10%) obtuvo puntajes por debajo del umbral diagnóstico. Este hallazgo está señalando que el servicio es consultado por personas que aún no tienen instalado un patrón patológico de juego o que están cursando un estadio incipiente. Congruentemente, se detectó que el 10,9% informó haber tenido poco o nada de perjuicio debido al juego. Indudablemente, los hallazgos permiten sostener que la línea telefónica tiene potencialidades para ejercer prevención tempranamente en la evolución del trastorno.

El hallazgo de que las mujeres comenzaron a jugar, en general, más tardíamente que los varones coincide con otras muestras (1, 4) y permite sostener que esa sería una característica generalizable. Interesantemente, el tiempo de evolución al comienzo de los problemas económicos fue menor en las mujeres que en los varones; si bien la diferencia podría deberse al azar pues no resultó estadísticamente significativa, será importante revisar el tema con una muestra mayor, pues cabe la alternativa que, en las mujeres, la evolución hasta los problemas sea realmente más rápida o que éstas sean más sensibles a su detección. Independientemente de las eventuales diferencias, algunos de los hallazgos orientan a sostener que la línea telefónica de la Ciudad de Buenos Aires ha funcionado con especial eficiencia en la población

femenina: la proporción de mujeres resulta mayor que la encontrada en líneas telefónicas y comunidades foráneas (16) e, incluso, en grupos de autoayuda (1, 14); las mujeres mayoritariamente detectaron sus problemas económicos en el primer año de juego y conformaron la amplia mayoría de los casos más leves.

Respecto de la velocidad de evolución hasta los problemas económicos, es digno destacar que, en el total de la serie, más de la mitad expuso que esos problemas comenzaron durante el primer año de participación en el juego de apuestas. El hallazgo muestra que la evolución de estos casos ha sido más veloz que la esperada, si se tiene como patrón que otros autores sostienen transcurren unos siete años hasta que el juego se torna problemático (18). La información puede estar afectada por sesgo de memoria, pero abre una heurística importante para futuros estudios de seguimiento, pues puede estar señalando variantes evolutivas dependientes de mayor susceptibilidad en la población o de mayor nocividad del juego local.

Los jugadores de apuestas no tienen solamente perjuicios económicos. Este estudio permitió no sólo verificar el importante grado de deterioro en la calidad de vida, sino, también, configurar el perfil de perjuicios que tienen los que acuden a la ayuda telefónica. Contar con ese perfil es imprescindible para organizar las adecuadas vías de derivación. Por ejemplo, la alta prevalencia de conflictos y perjuicios familiares detectada predispone a tener disponibles servicios asistenciales que integren a la familia del jugador en el tratamiento. En gran parte de estos casos puede ser insuficiente

la derivación a una consulta individual o a un grupo de autoayuda. Otro tanto ocurre con la comorbilidad. Si bien en esta serie no se verificó la alta prevalencia de abuso de alcohol informada en otros estudios (23, 25), sí se corroboró que el tabaquismo está muy difundido y que, coincidentemente con lo informado por Ledgerwood (13), es particularmente alta la prevalencia de antecedentes para-suicidas. Este último factor indica gravedad en la crisis que atraviesa el jugador que busca ayuda. Tal como lo dicen las voces transcritas en la introducción, la búsqueda de ayuda suele tener aristas desesperantes. El profesional que asume la colaboración telefónica del jugador que está en crisis debe estar informado de estas características para actuar con la máxima responsabilidad.

Las crisis suelen estar acompañadas por críticas o recriminaciones provenientes del entorno del jugador. Sin embargo, el 29% de la serie estudiada refirió haber recibido poco o nada de críticas. El hallazgo puede relacionarse con diversos factores. Puede deberse a que aún

el patrón de juego no es tan grave o la gravedad no es tan visible. También puede ser consecuencia de la inexistencia de compañeros íntimos que suelen ser los que, tempranamente, sufren las consecuencias, o de lo exitoso que es el jugador ocultando y mintiendo. En estas últimas circunstancias, la crisis es muy íntima y solitaria. Los operadores de la línea telefónica deben estar alertados para no subdiagnosticar y porque, seguramente, al no tener apoyo de terceros deberán exigir sus habilidades empáticas.

Todos los servicios a la comunidad que tienen objetivos preventivos del juego patológico deben ser bienvenidos por principio sanitario. Independientemente de la cuestión de principios, este estudio, además de información útil para la planificación, ofrece razones empíricas para sostener el valor del servicio de ayuda telefónica gratuita. Este tipo de servicio no sólo suministra una colaboración para los jugadores en crisis sino, también, resulta eficiente en estadios tempranos de la evolución del trastorno ■

Referencias bibliográficas

1. Abait PE, Folino JO. Características de jugadores patológicos argentinos. *Vertex* 2007; 18: 325-334.
2. American Psychiatric Association. DSM IV - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington DC, American Psychiatric Association, 1994.
3. Bondolfi G, Ladouceur R. Pathological gambling: an increasing public health problem. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104 (4): 241-242.
4. Cuadrado Ibañez A, Sáiz Ruiz J. La Ludopatía: Una nueva enfermedad. Barcelona, Masson S.A., 2000.
5. Custer RL. Profile of the pathological gambler. *J Clin Psychiatry* 1984; 45 (12 Pt 2): 35-38.
6. Echeburua Odriozola E, Baez Gallo C, Fernandez-Montalvo J, Paez Rovira D. Cuestionario de juego patológico de South Oaks (SOGS): validación española. *Análisis y Modificación de Conducta* 1994; 20 (74): 769-791.
7. Ewing JA. Detecting alcoholism, the CAGE questionnaire. *J Am Med Assoc* 1984; 252: 1905-1907.
8. Fernández-Montalvo J, Echeburúa Odriozola E, Baez Gallo C. El Cuestionario Breve de Juego Patológico (CBJP): un nuevo instrumento de screening. *Análisis y Modificación de Conducta* 1995; 21 (76): 211-223.
9. García JB, Portilla MPG, Fernández MTB, Martínez PAS, García MB. Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica. 2a edición. Barcelona, Psiquiatría Editores S.L., 2002.
10. Gerstein D, Hoffmann J, Larison C, et al. Gambling impact and behavior study. National Opinion Research Center, University of Chicago, 1999.
11. Griffiths M, Scarfe A, Bellringer P. The UK National Telephone Gambling Helpline-Results on the First Year of Operation. *J Gambl Stud* 1999; 15 (1): 83-90.
12. Guy W. Early Clinical Drug Evaluation (ECDEU) Assessment Manual. Rockville, National Institute Mental Health, 1976.
13. Ledgerwood DM, Steinberg MA, Wu R, Potenza MN. Self-reported gambling-related suicidality among gambling helpline callers. *Psychol Addict Behav* 2005; 19 (2): 175-183.
14. Lesieur H. Prevalencia, características y tratamiento de los jugadores patológicos en Estados Unidos. *Psicología Conductual* 2000; 1 (3): 389-407.
15. Lesieur HR, Blume SB. The South Oaks Gambling Screen (SOGS): a new instrument for the identification of pathological gamblers. *Am J Psychiatry* 1987; 144 (9): 1184-1188.
16. Martins SS, Tavares H, da Silva Lobo DS, Galetti AM, Gentil V. Pathological gambling, gender, and risk-taking behaviors. *Addictive Behaviors* 2004; 29 (6): 1231-1235.
17. Moreno Oliver I, Saiz Ruiz J, Lopez-Ibor Aliño J. Aspectos

- Clinicos y Evolutivos de la Ludopatía. Paper presented at: Conferencia 8-CI-A, 2000.
18. Petry NM. Pathological Gambling Etiology, Comorbidity, and Treatment. Washington, American Psychological Association, 2005.
 19. Potenza MN, Kosten TR, Rounsaville BJ. Pathological gambling. *JAMA* 2001; 286 (2): 141-144.
 20. Potenza MN, Steinberg MA, McLaughlin SD, Rounsaville BJ, O'Malley SS. Illegal behaviors in problem gambling: analysis of data from a gambling helpline. *J Am Acad Psychiatry Law* 2000; 28 (4): 389-403.
 21. Potenza MN, Steinberg MA, McLaughlin SD, et al. Characteristics of tobacco-smoking problem gamblers calling a gambling helpline. *Am J Addict* 2004; 13 (5): 471-493.
 22. Potenza MN, Steinberg MA, McLaughlin SD, Wu R, Rounsaville BJ, O'Malley SS. Gender-related differences in the characteristics of problem gamblers using a gambling helpline. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (9): 1500-1505.
 23. Potenza MN, Steinberg MA, Wu R. Characteristics of Gambling Helpline Callers with Self-Reported Gambling and Alcohol Use Problems. *J Gambl Stud* 2005; 21 (3): 233-254.
 24. Potenza MN, Steinberg MA, Wu R, Rounsaville BJ, O'Malley SS. Characteristics of Older Adult Problem Gamblers Calling a Gambling Helpline. *J Gambl Stud* 2006.
 25. Stewart SH, Kushner MG. Recent research on the comorbidity of alcoholism and pathological gambling. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27 (2): 285-291.
 26. WHO. International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision. Geneva, World Health Organization, 1992.



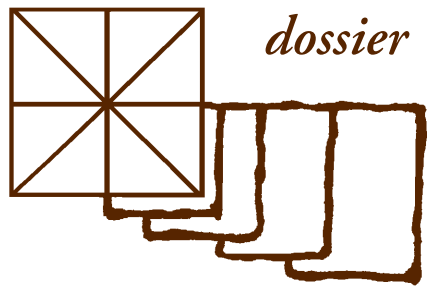
**Centro
Psitopatológico
Aranguren**



Desde 1989
CASA DE MEDIO CAMINO Y HOSTAL
CON UN PROGRAMA DE REHABILITACIÓN
Y RESOCIALIZACIÓN PSIQUIÁTRICAS

Directores: Dr. Pablo M. Gabay - Dra. Mónica Fernández Bruno

Paysandú 661 - (C1405ANE) Ciudad Autónoma de Buenos Aires -
Tel. (011)4431-6396 Web: www.centroaranguren.com.ar
Correo Electrónico: info@centroaranguren.com.ar



LOS EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS PSICOFÁRMACOS Y EL PROBLEMA DE “LA MANTA CORTA”

Coordinación
Gabriela S. Jufe, Alexis Mussa,
Pablo M. Gabay

Introducción. El por qué de un título

Un problema habitual en el tratamiento farmacológico de cualquier índole es lograr el equilibrio necesario entre los efectos benéficos buscados y los efectos indeseables inevitables de cualquier droga. Estas herramientas terapéuticas afectan el organismo de diferentes maneras y debido a múltiples factores, no todos ellos controlables. De allí la comparación con una manta corta, aquella que cuando es estirada para cubrir el rostro descubre los pies. Más allá de esta gráfica comparación, nos hallamos ante un importante problema de salud pública, con consecuencias comunitarias y económicas.

En el campo de la salud mental, cuyas patologías tienen la característica de prolongarse en el tiempo -muchas veces durante toda la vida del individuo- esta situación cobra gran importancia. Lo mismo ocurre a medida que las personas envejecen, momento vital en el cual, con el aumento de los años de vida y la aparición de nuevos tratamientos, aumentan las comorbilidades y la polifarmacia. Es sabido que a mayor polifarmacia y/o más comorbilidades existe mayor riesgo de interacción.

En la prescripción en individuos de tercera y cuarta edad aumenta la variabilidad interindividual, están limitadas la reserva fisiológica y la homeostasis, los mecanismos inflamatorios e inmunes se disregulan, la severidad de las comorbilidades puede ser alta y el estado nutricional no es siempre el deseado. Por otra parte, los métodos utilizados para evaluar la optimización de la prescripción toman sus resultados de adultos jóvenes y sanos, por lo que sus datos tienen poca aplicación en el caso de ancianos frágiles y no tanto. Además, la

fragmentación del cuidado, con presencia de diferentes especialistas para el manejo de las distintas patologías y la habitual mala comunicación entre ellos lleva a un aumento del riesgo de interacciones y efectos secundarios de los medicamentos prescritos.

Esta prescripción inadecuada tiene incidencia y prevalencia desconocidas y constituye, como se dijo, un problema de salud pública importante y prevenible. Puede adoptar tres formas (3):

1. Sobreprescripción de drogas o clase de drogas, que implica el uso de tratamientos farmacológicos evitables. Un ejemplo es el uso abusivo de psicofármacos en algunos pacientes con demencia.

2. Subprescripción, se da cuando hay subutilización de un medicamento necesario. Es observable en más de un 40% en el caso de la depresión. Hay evidencias de un 25 a 60% de subutilización en algunos casos (8, 11, 13).

3. Prescripción equivocada: puede haber errores en la elección de la droga o las dosis, la duración del tratamiento, la duplicación de drogas y el seguimiento de la indicación, que puede prolongarse innecesariamente. En un estudio europeo se halló que el 20% de los ancianos cuidados en su hogar recibía, como mínimo, una droga en estas condiciones.

En el estudio ACOVE (Assessing Care Of the Vulnerable Elder) (13) se encontró que un 3% de los pacientes recibía drogas que debían ser evitadas, un 36% recibía drogas sin un monitoreo adecuado y el 50% estaba en situaciones de subprescripción. Por otro lado, en un estudio que utilizó como herramienta el MAI (Medication Appropriateness Index), desarrollado para detectar la necesidad y la efectividad de la indicación y detectar la duplicación

y la polifarmacia innecesarias (6) se halló que el 92% de los ancianos internados recibía una o más drogas innecesarias y el 44% una droga innecesaria. Este tipo de problemática depende de factores del paciente, de la familia o cuidador del prescriptor, y del medio.

Por parte de los factores del paciente hay que considerar la necesidad clínica de la indicación -que debe ser el determinante primario de la misma-, las expectativas del paciente y su aceptación del tratamiento, su adherencia al mismo, sus hábitos de vida, los aspectos genéticos y las comorbilidades que presente. Es habitual que con el aumento de la cantidad de médicos que atienden a un paciente aumente también el riesgo de recibir una combinación inapropiada de drogas. Es frecuente que dicha interacción sea enmascarada o genere confusiones por su forma de aparición: presentaciones atípicas de enfermedades o quejas vagas del paciente.

Desde el lado del prescriptor hay que considerar sus actitudes y su experiencia clínica, su entrenamiento, la comunicación entre los distintos médicos tratantes, el compartir las decisiones de la prescripción, la existencia o no de una historia clínica completa que incluya el perfil de drogas que recibe el paciente y el uso de medicación según la medicina basada en la evidencia. Frank y cols. (4) hallaron que el 37% de los pacientes tomaba medicamentos sin conocimiento de su médico y un 6% no tomaba la medicación que tenía indicada pero no se lo había informado al médico tratante.

En cuanto a los factores del medio, influyen el marco regulatorio estatal, las diferencias culturales o de ambiente, la tecnología de la información preponderante en esa sociedad y los factores del contexto: personal y recursos, ambiente de tratamiento, cambios de sitio de tratamiento.

Sumado a todo esto hay que considerar también la interacción de drogas. Son más frecuentes en drogas con índice terapéutico estrecho y en drogas que tienen como sustrato los inhibidores o inductores de las isoenzimas del citocromo P450 (CYP450), especialmente la 3A4 y la 2D6. En general involucran la constipación, la confusión mental y la hipotensión postural. Se ven interacciones más complejas cuando hay nueve o más drogas involucradas o cinco o más comorbilidades presentes. También se observan interacciones en cascada cuando se prescribe una nueva droga

para resolver una interacción que es confundida con una comorbilidad nueva.

La interacción de drogas puede generarse por el efecto de una droga sobre otra (por farmacocinética o farmacodinamia), pero también por la interacción de una droga con alimentos, alcohol, un producto de tipo naturalista, el estado nutricional del sujeto o una enfermedad. Existen dos clases de interacciones: las potenciales, que son teóricas, y las reales, que son las que tienen valor clínico y generan problemas evitables, que pueden ser graves (9, 10). En un trabajo de Doucet y cols. (2), el 50% de los pacientes internados tenía una posibilidad teórica de interacción y sólo un 25% presentó algún evento adverso. En otro trabajo, de Hohl y cols. (7), frente a un 31% de posibilidad de interacción no hubo ningún evento adverso. También son más frecuentes las interacciones de una droga con una enfermedad del paciente (20%) que con otra droga (6%) (5), teniendo la interacción real droga-enfermedad una frecuencia dos y tres veces mayor que la interacción real droga-droga (1).

La prevalencia de interacción real de las drogas se halla subestimada al no pensarse esta posibilidad ante un evento adverso. Así, la interacción puede no figurar como tal en la historia clínica del paciente. Las interacciones también pueden ser transitorias si se producen con drogas que se administran en forma intermitente o esporádica, según necesidad.

El presente dossier continúa y complementa el titulado "Efectos adversos en Psicofarmacología", publicado en el N° 59 de Vertex (12). En esta oportunidad, Gabriela Jufe aborda el problema del síndrome metabólico inducido por los antipsicóticos (Síndrome metabólico inducido por antipsicóticos. El problema de la obesidad); Federico Rebok, María Laura Pérez Roldán y Federico Manuel Daray los efectos cutáneos producidos por psicofármacos (Reacciones adversas cutáneas debidas a psicofármacos); Patricio Alba, Andrés Schteingart y Daniela Domínguez el riesgo de suicidio asociado con el uso de antidepresivos (Antidepresivos y suicidalidad: Primum non nocere); Gabriela Lacarta, Viviana Chiapetta e Ignacio Peluffo el problema de la hiponatremia (Hiponatremia asociada a psicofármacos: un efecto adverso a tener en cuenta); Ana Igoa, Guillermo Fassi y Omar Liste hacen una revisión de casos sobre un efecto secundario del ácido valproico (Encefalopatía hipera-

monémica asociada al uso de ácido valproico. Revisión de casos en psiquiatría); Silvina Mazaira hace una revisión de los efectos hematológicos (Efectos adversos hematológicos de los psicofármacos) y, finalmente, Luciana Sawicke y Soledad Sturla advierten sobre efectos adversos cardíacos potencialmente letales (Efectos adversos cardíacos potencialmente letales causados por psicofármacos).

Este dossier no pretende dar cuenta de la totalidad de efectos indeseables posibles, sólo busca abrir estos temas para su discusión jun-

to a la de muchos otros efectos a tener en cuenta en nuestra práctica diaria dado que, aunque algunos son infrecuentes, no dejan de ser importantes en el cuidado de nuestros pacientes.

Para concluir, está claro que el contexto, la significación clínica de las interacciones y de los efectos indeseables de las drogas y la presencia o no de alternativas factibles pueden afectar las decisiones médicas y que el tratamiento es una solución de compromiso entre el efecto benéfico buscado y los efectos secundarios ■

Referencias bibliográficas

1. Crotty M, Rowett D, Spurling L, Giles LC, Phillips PA. Does the addition of a pharmacist transition coordinator improve evidence-based medication management and health outcomes in older adults moving from the hospital to a long-term care facility? Results of a randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004; 2: 257-264.
2. Doucet J, Chassagne P, Trivalle C et al. Drug-drug interactions related to hospital admissions in older adults: a prospective study of 1000 patients. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 944-948.
3. Fialova D, Topinkova E, Gambassi G et al. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA* 2005; 293: 1348-1358.
4. Frank C, Goodwin M, Verma S et al. What drugs are our frail elderly patients taking? Do drugs they take put them at increased risk of interactions and inappropriate medication use? *Can Fam Physician* 2001; 47: 1198-1204.
5. Hanlon JT, Artz MB, Pieper CF et al. Inappropriate medication use among frail elderly inpatients. *An Pharmacother* 2004; 38: 9-14.
6. Hanlon JT, Schumacher KE, Samsa GP et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 1045-1051.
7. Hohl CM, Dankoff J, Colcacone A, Afilalo M. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Ann Emerg Med* 2001; 38: 666-671.
8. Jeffery S, Ruby C, Twersky J, Hanlon JT. Effect of an interdisciplinary team on suboptimal prescribing in a long-term care facility. *Consult Pharm* 1999; 14: 1386-1391.
9. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA* 2003; 289: 1652-1658.
10. Raschetti R, Morgutti M, Mentí-Ippolito F et al. Suspected adverse drug events requiring emergency department visits or hospital admissions. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 54: 959-963.
11. Steinman MA, Landefeld CS, Rosenthal D, Sen S, Kaboli PJ. Polypharmacy and prescribing quality in older people. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 1516-1523.
12. Vertex N° 59 (enero-febrero de 2005): Dossier "Efectos adversos en Psicofarmacología".
13. Wenger NS, Shekelle PG. Assessing care of vulnerable elders: ACOVE Project overview. *Ann Intern Med* 2001; 135: 642-646.

Síndrome metabólico inducido por antipsicóticos. El problema de la obesidad

Gabriela Silvia Jufe

*Médica Especialista en Psiquiatría
Médica de Planta del Hospital de Emergencias Psiquiátricas T. de Alvear
Coordinadora de Programa de la Residencia de Salud Mental del Hospital de Emergencias Psiquiátricas T. de Alvear
Docente de la 1a Cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires
E-mail: gsjufe@gmail.com*

Introducción

Los pacientes con enfermedades mentales graves como la esquizofrenia (EF) tienen una expectativa de vida 20% menor que la población general debido, principalmente, a enfermedad cardiovascular (ECV), para la cual hay factores de riesgo modificables y de los que por lo tanto nos podemos ocupar. Entre ellos están, entre otros, el sobrepeso y la obesidad, las dislipemias, la diabetes, la hipertensión, el tabaquismo, la nutrición deficiente y el sedentarismo (6, 9, 19, 29, 32, 33, 34, 40).

Los tratamientos con psicofármacos, particularmente los antipsicóticos atípicos (APA), también se asocian con efectos adversos metabólicos (6, 34, 40). En un artículo publicado en esta revista (21) se examinó el efecto de los APA sobre los lípidos y la glucemia. El objetivo del presente artículo es hacer una revisión de la relación de los APA con el síndrome metabólico y de su efecto particular sobre el aumento de peso.

Resumen

Los pacientes con esquizofrenia tienen una expectativa de vida un 20% menor que la población general debido, principalmente, a enfermedad cardiovascular. Varios factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular son modificables y algunos de ellos, como la glucemia, los lípidos en sangre y el peso corporal se ven alterados por el uso de antipsicóticos, particularmente los atípicos. En el presente trabajo se revisa el concepto de síndrome metabólico y su relación con la esquizofrenia y con los antipsicóticos. Luego se hace una revisión de la relación entre obesidad, adiposidad visceral abdominal y esquizofrenia, y la influencia que los antipsicóticos atípicos pueden tener sobre el peso corporal. Se diferencia a los antipsicóticos en relación con el riesgo de producir aumento de peso, se discuten los posibles mecanismos fisiopatológicos para que se genere esta alteración, y se describen los principales tratamientos farmacológicos disponibles para prevenirla o revertirla. También se sugieren algunos parámetros de monitoreo periódico por parte de los psiquiatras para el control de los elementos que integran el síndrome metabólico en los pacientes que toman antipsicóticos atípicos.

Palabras clave: Aumento de peso - Antipsicóticos atípicos - Antipsicóticos de segunda generación - Esquizofrenia.

METABOLIC SYNDROME INDUCED BY ANTIPSYCHOTIC DRUGS. THE PROBLEM OF OBESITY.

Abstract

Schizophrenic patients have a life expectancy 20% shorter than general population, mainly due to cardiovascular disease. Several risk factors for cardiovascular disease are modifiable, and some, like blood glucose and lipids, and weight, can be worsened by antipsychotic drugs, mainly second generation ones. This article reviews the concept of metabolic syndrome and its relationship with schizophrenia and antipsychotic drugs. It also reviews the relationship between obesity, abdominal fat and schizophrenia, and the influence that second generation antipsychotics may have on weight. Antipsychotics are differentiated according to their liability of inducing weight gain, possible physiopathological mechanisms for weight gain are mentioned, and main pharmacological treatments to revert or prevent this situation are discussed. Some parameters for the periodic monitoring of the constitutive elements of metabolic syndrome to be used by psychiatrist in patients taking second generation antipsychotics are suggested.

Key words: Weight gain - Atypical antipsychotics - Second generation antipsychotics - Schizophrenia.

¿Qué es el síndrome metabólico?

Aunque es discutida su validez, se lo considera como un grupo de factores de riesgo cardiometabólico que están asociados con el desarrollo de ECV así como diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) (32, 34). Es frecuente que para su diagnóstico se utilicen los criterios del Programa Nacional de Educación en Colesterol de los EE.UU. (2), que se enumeran en la Tabla 1. Pero, más recientemente, la Federación Internacional de Diabetes (18) puso el acento en la obesidad central, cuyos criterios se describen en la Tabla 2.

Tabla 1. Síndrome metabólico (según el Programa Nacional de Educación en Colesterol de los EE. UU.) (2)

Se define por la presencia de 3 ó más de los siguientes factores de riesgo:

Obesidad abdominal (cintura)	
Hombres	> 102 cm
Mujeres	> 88 cm
Colesterol HDL	
Hombres	< 40 mg/ dl
Mujeres	< 50 mg/ dl
Triglicéridos	≥ 150 mg/ dl
Glucemia en ayunas	≥ 110 mg/ dl
Tensión arterial	≥ 130/ ≥ 85 mm Hg

Tabla 2. Síndrome metabólico (según la Federación Internacional de Diabetes) (18)

Una persona tiene síndrome metabólico cuando presenta:

Obesidad central (circunferencia de cintura ≥ 94 cm en hombres y ≥ 80 cm en mujeres*), más 2 de los siguientes factores:
Hipertrigliceridemia (TG ≥ 150 mg/dl, o tratamiento específico para esta alteración lipídica)
Reducción del colesterol HDL (< 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres, o tratamiento específico para esta alteración lipídica)
Aumento de la glucemia en ayunas (≥ 100 mg/dl o diagnóstico previo de diabetes tipo 2)
Aumento de la presión arterial (≥ 130/ ≥ 85 mm Hg o tratamiento de una hipertensión previamente diagnosticada)

* Estos valores corresponden a poblaciones de origen europeo. Para el sudeste asiático, China, Japón y Centroamérica, los valores contemplan ≥ 90 cm para hombres y ≥ 80 cm para mujeres; para población de EE.UU. se puede continuar utilizando los valores de 102 cm en hombres y 88 cm en mujeres que figuran en la Tabla 1.

El problema de la obesidad y de la adiposidad visceral abdominal

De acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud, un índice de masa corporal (IMC) entre 18,5 y 25 kg/m² se considera normal, mientras que entre 25 y 30 kg/m² es sobrepeso, y ≥ 30 kg/m² es obesidad (32).

La obesidad se ha transformado en un foco de atención por su asociación con otros factores de riesgo cardiovascular y porque es un factor independiente para la morbilidad y la mortalidad. Hay una estrecha relación entre obesidad y riesgo de DMT2; a medida que la masa adiposa crece, la pérdida de acción de la insulina hace que no se pueda detener la liberación de ácidos grasos libres. Con el aumento del nivel de ácidos grasos disminuye la sensibilidad a la insulina en varios tejidos claves y en el hígado, lo que impacta sobre el metabolismo de la glucosa (16, 29, 32). Pero hay que tener en cuenta, particularmente, a la adiposidad visceral abdominal, que funciona como un órgano liberador de citoquinas y productos endócrinos, ya que incluso en personas que no son obesas un aumento de la adiposidad abdominal se asocia con una morbilidad significativamente aumentada (32).

Síndrome metabólico y esquizofrenia

La prevalencia de síndrome metabólico en la población general es alta, pero en los pacientes con EF parece duplicarse (38). Esto se confirmó cuando se obtuvieron los resultados del estudio CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*), un gran ensayo prospectivo que se diseñó para medir la eficacia de los APA olanzapina, quetiapina, risperidona y ziprasidona, y que incluyó a la perfenazina como representante de los antipsicóticos (AP) típicos. Para eso se evaluó prospectivamente a 1493 pacientes esquizofrénicos en 57 sitios de EE.UU. (5, 28); se encontró síndrome metabólico en un 51,6% de las mujeres y en un 30,6% de los hombres (9, 12, 30, 32).

Síndrome metabólico y antipsicóticos

Es cada vez más evidente que, además, los APA aumentan el riesgo de sufrir síndrome metabólico. En un análisis de datos obtenidos de 602 pacientes distribuidos aleatoriamente en un tratamiento de 26 semanas con olanzapina, placebo o aripiprazol, se calculó la incidencia de síndrome metabólico asociada con cada tratamiento y se encontraron diferencias significativas, con una incidencia cercana al 20% en el grupo con olanzapina, 13% en el grupo que recibió placebo y 8% en el que recibió aripiprazol. Se ha observado también, en estudios a corto plazo, que la ziprasidona se asoció menos frecuentemente con la aparición de síndrome metabólico que la olanzapina (16).

Por otro lado, entre las medidas secundarias de evolución del mencionado estudio CATIE, se incluyeron las causas de discontinuación como falta de eficacia o into-

lerancia debida a efectos adversos, incluyendo aumento de peso y alteraciones metabólicas (34). En este estudio, la olanzapina tuvo la tasa más baja de discontinuación debida a cualquier causa, pero en las tasas de discontinuación del tratamiento debido a efectos adversos intolerables tuvo la más alta, principalmente debido a aumento de peso y efectos metabólicos (24).

Pero no todas las alteraciones metabólicas inducidas por los AP son resultado de un aumento de la adiposidad. Algunos pacientes que toman APA experimentan la aparición de DMT2 sin haber sufrido cambios en el peso corporal, y algunos estudios experimentales muestran resistencia insulínica asociada con la medicación independientemente de la adiposidad (12).

No se comprende bien el mecanismo por el cual los AP inducen síndrome metabólico. La afinidad de los AP por los receptores histaminérgicos y por los colinérgicos M_3 se correlaciona con el aumento de peso y con el riesgo metabólico, y la alteración de la regulación parasimpática de la actividad de las células β del páncreas puede contribuir al riesgo metabólico. También se postula la existencia de un receptor X todavía desconocido que podría estar involucrado en la rápida producción de resistencia insulínica y que podría causar un aumento rápido de los triglicéridos plasmáticos en ayunas en algunos pacientes que experimentan un aumento del riesgo cardiometabólico con ciertos APA (39). Asimismo hay alguna evidencia de que ciertos AP podrían alterar directamente la función del transportador de glucosa. Los transportadores de glucosa son regulados por la insulina y transfieren activamente glucosa dentro de los tejidos periféricos como hígado, músculo y tejido adiposo. La atenuación de la función del transportador de glucosa por los AP daría como resultado aumentos en la glucosa circulante y una hipersecreción de insulina compensatoria, que a lo largo del tiempo podría reducir aún más la sensibilidad a la insulina, disparando la cascada de eventos que llevan a la DMT2 y al síndrome metabólico (12, 39).

Obesidad y esquizofrenia

En 1989, antes de la introducción en el mercado de la mayoría de los APA, los datos obtenidos de la Encuesta Nacional de Salud de EE.UU. (*National Health Interview Survey -NHIS-*) revelaron que el 42% de los pacientes esquizofrénicos tenía un IMC > 27 kg/m², comparado con aproximadamente el 25% de la población general, con una proporción significativamente mayor de mujeres esquizofrénicas que tenían sobrepeso o eran obesas, en comparación con su contrapartida en la población general. En los varones esquizofrénicos se veía también una tendencia hacia un mayor sobrepeso (43). En el 2004 la obesidad era 1,5 a 2 veces más común en los pacientes con EF que en la población general. Pero debido al amplio uso de AP atípicos que ya se realizaba en esa época, es difícil saber si esto es resultado de la enfermedad en sí o del tratamiento con esos fármacos (38). Hay además alguna evidencia de que las personas con EF tienen más adiposidad visceral que los individuos sanos:

las personas con esquizofrenia tienen el triple de grasa abdominal comparadas con controles apareados por edad, sexo y estilo de vida (35, 43).

Pero en los que sufren de EF, además de los riesgos para su salud, la obesidad genera preocupaciones inmediatas relacionadas con el malestar por la apariencia, el mal desempeño físico, la baja autoestima y los problemas en el rendimiento sexual. No es de sorprender que el aumento de peso también se asocie con una baja adherencia al tratamiento farmacológico: se demostró una asociación lineal entre el IMC de los pacientes y la probabilidad de incumplimiento, dado que los pacientes obesos tenían 2,5 veces más posibilidades de dejar su medicación que los no obesos (13, 16).

Aumento de peso y antipsicóticos

El aumento de peso excesivo durante el tratamiento AP fue detectado ya en la década del '50, y fue asociado principalmente con las fenotiazinas de baja potencia. Como los AP típicos de alta potencia inducían poco aumento de peso, este efecto adverso fue bastante ignorado en las décadas del '70 y del '80 y el interés resurgió en la década del '90 con la introducción de los APA, ya que luego de su aparición la prevalencia de la obesidad se incrementó aproximadamente un 10% (5, 12, 35).

La Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (*Food and Drug Administration -FDA-*) define como "significativo" en los ensayos clínicos un aumento $\geq 7\%$ del peso basal (17, 32). Utilizando esta definición, a partir de los prospectos de comercialización incluidos en los envases de los APA se pudo resumir la incidencia de aumento de peso producida por cada uno, en comparación con la producida por el placebo; los datos obtenidos se muestran en la Tabla 3 (17). Los datos que Allison y cols. (1) publicaron de un estudio a corto plazo (10 semanas) se muestran en la Tabla 4.

Tabla 3. Incidencia aproximada de aumento de peso producido por los antipsicóticos atípicos y por placebo (datos obtenidos de los prospectos de los medicamentos) (17)

	Incidencia de aumento de peso con el antipsicótico	Incidencia de aumento de peso con placebo
Aripiprazol	7,5 %	2,5 %
Ziprasidona	10 %	2,5 %
Risperidona	17,5 %	10 %
Quetiapina	22,5 %	5 %
Olanzapina	30 %	2,5 %

Tabla 4. Aumento de peso en 10 semanas de tratamiento (1)

Antipsicótico	Aumento (kg)
Clozapina	4,45
Olanzapina	4,15
Clorpromazina	2,58
Quetiapina	2,18 (a 6 semanas)
Risperidona	2,10
Haloperidol	1,08
Ziprasidona	0,08

Los datos de tratamientos a largo plazo (8, citado por 30) indican que la olanzapina se asocia con la mayor ganancia ponderal pues, en dosis de 15 mg/día, el aumento de peso durante el primer año de tratamiento puede exceder los 10 kg. La risperidona puede producir un aumento de 2 a 3 kg, mientras que el aripiprazol y la ziprasidona se asocian con un riesgo relativamente bajo ya que con ambos, en 1 año, se puede observar un aumento de peso de alrededor de 1 kg (9, 16). Para el aumento de peso a largo plazo resulta interesante volver al estudio CATIE, en el que los pacientes fueron asignados al azar a alguno de los siguientes tratamientos durante 18 meses: olanzapina 7,5 a 30 mg/día, perfenazina 8 a 32 mg/día, quetiapina 200 a 800 mg/día, risperidona 1,5 a 6 mg/día o ziprasidona 40 a 160 mg/día. El mayor aumento de peso se observó con olanzapina; con risperidona o quetiapina se registraron aumentos pequeños, y con ziprasidona y perfenazina se observó un descenso de peso leve. La proporción de pacientes que aumentó más del 7% de su peso basal fue 30% con olanzapina, 16% con quetiapina, 14% con risperidona, 12% con perfenazina y 7% con ziprasidona. La tasa de discontinuación a causa del peso o por efectos adversos metabólicos fue el doble con olanzapina que con otros AP (5).

Como el CATIE se realizó con pacientes con esquizofrenia crónica, hubo interés en estudiar qué sucede con el aumento de peso en pacientes en etapas tempranas de la psicosis. Un estudio reciente (26), realizado en pacientes con estas características tratados por hasta 52 semanas, mostró los siguientes aumentos de peso (en kg \pm error estándar): olanzapina 11,07 \pm 0,79, quetiapina 5,67 \pm 0,78, y risperidona 6,58 \pm 0,79, ($p < 0,01$).

Tomados en conjunto, estos estudios confirman que entre los APA, la clozapina y la olanzapina se asocian con el mayor aumento de peso, la ziprasidona, el aripiprazol y la amisulprida tienen un perfil neutro al respecto y la risperidona y la quetiapina producen un aumento moderado (5).

En un esfuerzo por ordenar los APA de acuerdo a su propensión relativa a causar aumento de peso, se los ha ubicado de la siguiente manera: clozapina > olanzapina > risperidona = quetiapina > ziprasidona = aripiprazol (42, citado por 32); otros autores han organizado el riesgo de los APA de producir aumento de peso del modo que se muestra en la Tabla 5 (44).

Tabla 5. Riesgo comparativo de los AP de producir aumento de peso (6, 43, 44)

Antipsicótico	Aumento de peso
Amisulprida	+/-
Aripiprazol	+/-
Clozapina	+++
Olanzapina	+++
Quetiapina	++
Risperidona	++
Sertindol	++
Ziprasidona	+/-
Zotepina	++
Clorpromazina	++
Haloperidol	+

+++ Riesgo alto
+ Riesgo bajo

++ Riesgo moderado
+/- Riesgo bajo/ despreciable

Con respecto a la evolución temporal, con la mayoría de los APA el aumento se observa durante las primeras 4 a 12 semanas de uso; luego el incremento continúa a un nivel menor o incluso se estabiliza. Pero el aumento producido por clozapina y por olanzapina sigue por un período más prolongado (43) tendiendo, según algunos autores, a alcanzar una meseta recién entre los 8 y los 18 meses (13). Con clozapina, incluso, se ha seguido observando aumento de peso hasta la semana 46 (5), y los datos preliminares del estudio SOHO (*Schizophrenia Outpatients Health Outcomes*) mostraron que el peso medio con olanzapina, risperidona y otras drogas aumentó continuamente a lo largo de los primeros 3 años de tratamiento (14).

Cabe destacar que, aunque a veces se menciona que un AP es "neutral" con respecto al peso, ninguno de los APA lo es en realidad (véase Tabla 3). Cuando en los ensayos clínicos se detecta disminución del peso por algún AP (en general ziprasidona o aripiprazol, que son los que tienen menor riesgo), no se trata de una disminución del peso basal sino del que había sido aumentado por algún otro AP (30).

También es importante resaltar que los pacientes pueden estar por debajo de su peso al iniciar el tratamiento y que, por lo tanto, hablar de aumento de peso no siempre es sinónimo de obesidad (6).

Algunos estudios encontraron que la magnitud de aumento ponderal se correlaciona inversamente con la edad -los niños tienen un riesgo particularmente alto de aumentar (13)- y con el IMC previo al inicio del tratamiento, directamente con la respuesta clínica al tratamiento, y parece ser mayor en mujeres que en varones (4, 5, 27, 41). Otros estudios no encontraron la misma influencia del género y el IMC basal (5). Inicialmente se comunicó una relación positiva entre la dosis de olanzapina y otros APA y el aumento de peso, pero estos datos no pudieron ser replicados de manera consistente. Para el caso de la olanzapina, se propone también como fac-

tor de riesgo una rápida ganancia de peso y un aumento del apetito durante las primeras seis semanas de tratamiento (14).

Mecanismos asociados con el aumento de peso por antipsicóticos

Aunque hay varios mecanismos potenciales para explicarlo, aún no se ha encontrado una explicación satisfactoria.

Con respecto a los receptores y neurotransmisores, numerosos estudios han examinado la relación entre el perfil de unión a receptores y el aumento de peso y se lo atribuyen, sobre todo, al antagonismo de los receptores histaminérgicos H_1 . Se ha descubierto recientemente que el efecto orexígeno del bloqueo H_1 podría estar mediado por la estimulación de la proteinkinasa activada por AMP (AMPK), una enzima involucrada en la regulación de la ingesta de comida, que revierte las acciones de la leptina, una hormona anorexígena de la que se hablará más adelante (15, 22, 28). Es decir que el antagonismo de los receptores H_1 , además de producir sedación y disminuir así la actividad física, estimularía el apetito. El aumento del apetito, por mínimo que sea, no debe ser subestimado, ya que se ha calculado que un aumento en la ingesta de 125 kcal/día podría resultar en una acumulación aproximada de 6 kg de tejido adiposo en un año (17). El otro receptor fuertemente asociado con el aumento de peso es el $5-HT_{2C}$. La facilitación de la neurotransmisión serotoninérgica reduce la ingesta de comida; el antagonismo de los receptores $5-HT_{2C}$ centrales por los AP induce la ingesta de alimento a pesar de la saciedad, llevando a largo plazo al aumento de peso. Otros dos receptores que han generado recientemente interés son el adrenérgico α_2 y el factor de transcripción SREBP-1 (*sterol regulatory element binding protein-1* -proteína 1 de unión de elementos reguladores de esteroides-). Se postula que el SREBP-1 regula la adipogénesis periférica y es influenciado por la olanzapina (35).

Los perfiles de *binding* a receptores podrían dar cuenta de los diferentes potenciales para producir aumento de peso que tienen los distintos APA. Así, la clozapina y la olanzapina, que tienen la mayor afinidad por los receptores H_1 y $5-HT_{2C}$, tienen el mayor potencial para producir aumento de peso. La risperidona tiene menor afinidad por los H_1 y $5-HT_{2C}$, causando menos aumento de peso que la clozapina y la olanzapina. La ziprasidona, que es considerada "neutra" con respecto al peso, es un potente agonista $5-HT_{1A}$ y un potente antagonista $5-HT_{2C}$; su perfil "neutro" podría explicarse por la inhibición presináptica de la recaptación de serotonina y noradrenalina y su baja afinidad por los receptores H_1 . El aripiprazol, que también es considerado "neutro", tiene un mecanismo de acción único con agonismo parcial D_2 , agonismo $5-HT_{1A}$ y antagonismo $5-HT_{2A}$; su bajo potencial para provocar aumento de peso se atribuye a su moderada afinidad por los receptores H_1 y a su falta de antagonismo $5-HT_{2C}$ (35, 44).

En cuanto a los péptidos, la leptina es sintetizada por las células grasas. Se une a receptores en la super-

ficie celular tanto a nivel central (núcleo ventromedial del hipotálamo, conocido como "centro de la saciedad") como periférico (hígado, músculo esquelético y células β del páncreas) (20, 35). Cuando la leptina se une al núcleo ventromedial del hipotálamo se envía una señal al cerebro de que el cuerpo ha comido lo suficiente: la sensación de saciedad. El agonismo periférico de la leptina estimula la actividad metabólica del músculo esquelético a través del aumento de la utilización de los ácidos grasos y el aumento de los efectos de la insulina (20). La clozapina y la olanzapina aumentan los niveles de leptina, mientras que el haloperidol y la ziprasidona no (44). Inicialmente se pensó que la leptina era una de las señales más importantes para la regulación a largo plazo del aumento de peso, pero es probable que su papel sea el de perpetuar el aumento de peso inducido por los AP y que su elevación sea una consecuencia de las alteraciones metabólicas, sin ser ella una promotora primaria del aumento de peso por estos psicofármacos (20, 35).

La grelina es un péptido estimulante del apetito que desempeña un rol en la regulación de la conducta alimentaria. Se sintetiza principalmente en el estómago y su concentración es inversamente proporcional a la de leptina y a la de la masa de grasa corporal (35). La grelina aumenta el depósito de grasa y aumenta la ingesta de alimento (20). Los resultados de los estudios sobre la grelina han sido conflictivos, ya que algunos no mostraron aumentos en la grelina con el tratamiento con AP típicos y otros sugirieron que la olanzapina puede actuar directamente sobre la secreción de grelina e inducir el apetito. Una hipótesis es que se produciría una desregulación del mecanismo de retroalimentación central (35).

Con respecto a las orexinas, se trata de péptidos liberados por un pequeño número de neuronas del área hipotalámica lateral/perifornical, que están involucrados en la regulación del peso corporal y en el despertar. El aumento de peso inducido por los AP se asocia con la activación de distintas neuronas secretoras de orexinas. Esta es un área de investigación relativamente nueva y hay muy pocos datos al respecto (35).

Tampoco se debe descartar el papel que puede desempeñar la prolactina, ya que la hiperprolactinemia puede alterar la sensibilidad a la insulina y afectar los niveles circulantes de hormonas gonadales, llevando a un aumento en la adiposidad (35).

La observación de niveles elevados del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) en pacientes obesos llevó a la hipótesis de que estos niveles podrían estar vinculados con el aumento de peso por AP. La clozapina y la olanzapina activan el sistema TNF α , mientras que el haloperidol no lo hace. Sin embargo, no se puede involucrar a este sistema en el mecanismo de aumento de peso por AP hasta que otros AP hayan sido investigados (44).

La adiponectina es una proteína secretada por el tejido adiposo, cuyos niveles disminuyen en los estados de resistencia insulínica, aunque no está claro si como causa o como consecuencia de la resistencia. En los limitados estudios realizados no se ha encontrado evidencia de cambios en la adiponectina en pacientes medicados con APA (3, 20).

Hay nuevos péptidos y hormonas que en el futuro podrían ser objeto de investigación, entre los que se encuentran el péptido YY, la resistina y la obestatina (20).

En cuanto a la farmacogenética, se ha pensado que debe haber factores biológicos que hacen que algunos individuos sean más proclives al aumento de peso; esto ha impulsado a la búsqueda de genes para esta susceptibilidad. Hay muchos polimorfismos genéticos en estudio (7, 35).

Tratamiento del aumento de peso generado por los antipsicóticos

El tratamiento o la prevención del aumento de peso inducido por los AP debería ser una preocupación central en la terapéutica de la EF.

A menos que un paciente esté por debajo del peso normal ($IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$), un aumento de una unidad de IMC indica la necesidad de una intervención (25, 31).

Algunos de los principios que aparecen en las guías de manejo de la obesidad para pacientes no psiquiátricos podrían ser aplicables también a los pacientes con aumento de peso asociado al uso de APA (12); se los resume en la Tabla 6.

Tabla 6. Pautas generales para el manejo de la obesidad (12)

1. El objetivo inicial de la pérdida de peso debe ser reducir aproximadamente un 10% del peso basal; las dietas extremas pocas veces son efectivas en producir una reducción a largo plazo.
2. Los objetivos de pérdida de peso deben ser de 0,5 a 1 kg por semana por un período de 6 meses, con una estrategia posterior basada en la cantidad de peso perdido.
3. La pérdida de peso y la terapia de mantenimiento deben emplear la combinación de dieta hipocalórica, aumento de la actividad física y terapia conductual.
4. Nunca usar fármacos para bajar de peso sin hacer modificaciones concomitantes en el estilo de vida y una evaluación continua de la terapia farmacológica en cuanto a eficacia y seguridad. Si la droga resulta eficaz y segura, se puede continuar y, si no, debe suspenderse.
5. Luego de una pérdida de peso exitosa, la probabilidad de mantenerla aumenta con un programa de dieta, actividad física y terapia conductual, que deben continuar indefinidamente.
6. En lo posible se deben utilizar terapias para la pérdida de peso y para el mantenimiento que provean la mayor frecuencia de contactos entre el paciente y el profesional.

Es recomendable discriminar entre las intervenciones destinadas a prevenir y las orientadas a revertir el aumento de peso inducido por los APA, en parte debido a que el impacto inicial de los AP sobre el peso corporal se basaría, principalmente, en una estimulación del apetito y, más tarde, se podrían agregar mecanismos adicionales como la redistribución de la grasa corporal y la

disminución de los efectos anorexígenos de la insulina sobre el cerebro (5).

No se debe olvidar nunca la posibilidad de retirar algún otro fármaco que se esté utilizando y que también produzca aumento de peso, como el ácido valproico, algunos antidepresivos o el litio (23, 45).

Los lineamientos generales incluyen, en primer lugar, enfoques no farmacológicos pero, lamentablemente, es bastante frecuente que estas medidas no sean eficaces y que sean necesarias las intervenciones farmacológicas e incluso hasta las quirúrgicas (5).

Medicaciones que se podrían agregar para facilitar el descenso de peso

De acuerdo con un consenso (43), el uso de fármacos para bajar de peso sólo se debe intentar en pacientes con un $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ o en pacientes con un $IMC > 27 \text{ kg/m}^2$ e hipertensión, dislipemia, ECV, diabetes o apnea del sueño concomitantes. Para aquellos con un IMC entre 25 y 30 kg/m^2 y sin factores de riesgo adicionales, el objetivo principal debe ser la prevención de una futura ganancia de peso más que la pérdida del mismo.

El objetivo de la farmacoterapia es una disminución del 5 al 10% del peso inicial a lo largo de 3 a 6 meses. Si en ese plazo no se logra un descenso de peso se debe interrumpir el tratamiento. Después de ese período el peso se puede estabilizar, pero eso no es una indicación de discontinuar la droga, ya que la mayoría de los pacientes vuelve a aumentar de peso luego de dejar la medicación (43).

En una revisión publicada en 2007 de los estudios realizados sobre las intervenciones para reducir el aumento de peso en la EF, se concluyó que con intervenciones tanto farmacológicas como no farmacológicas se puede alcanzar una pérdida de peso moderada a corto plazo, pero que la interpretación de los datos está limitada por los pocos estudios realizados, el pequeño tamaño de las muestras, la corta duración y la variabilidad de las intervenciones, su intensidad y su duración. También se concluyó que, hasta ese momento, ningún agente farmacológico había demostrado una eficacia consistentemente superior. De las drogas actualmente en el mercado, la reboksetina y el topiramato fueron efectivas en la prevención del aumento de peso y el topiramato (en dosis de 200 mg/día) fue efectivo para tratar el aumento de peso ya establecido. Se obtuvieron resultados mixtos con sibutramina, nizatidina y amantadina, y negativos con fluoxetina (tanto en la prevención como en el tratamiento), famotidina y fenilpropanolamina. Las intervenciones no farmacológicas, incorporando modificaciones dietarias y de la actividad física, se mostraron promisorias en términos de prevención (10, 11).

Sin embargo, este tema despierta tanto interés y es fuente de tantas confusiones que merece una breve revisión de los fármacos que suelen estar en juego. En la literatura se menciona una variedad de opciones farmacológicas para intentar controlar el aumento de peso inducido por los AP, que van desde medicaciones indicadas específicamente para el tratamiento de la obesidad

como la sibutramina, el orlistat o el rimonabant, hasta medicaciones sin esa indicación, como la metformina u otras que se han utilizado en varios ensayos como coadyuvantes y que incluyen amantadina, d-fenfluramina, dextroanfetamina, fluoxetina, nizatidina, naltrexona, fenilpropanolamina y topiramato (17).

Los agentes más investigados para el aumento de peso por AP son los antagonistas H₂ (nizatidina, famotidina y ranitidina), la sibutramina, el topiramato, la amantadina, la metformina, los antidepresivos fluoxetina, fluvoxamina y reboxetina, la fenfluramina y la fenilpropanolamina (35). El orlistat y el rimonabant son beneficiosos en la obesidad en general pero no han sido evaluados en el aumento de peso inducido por AP (5, 35). El orlistat es un inhibidor de la lipasa, que actúa reduciendo en el intestino la absorción de grasa de la dieta en aproximadamente un 30% (5, 35), pero que trae los efectos adversos de un síndrome de mala absorción. El rimonabant es un antagonista selectivo de los receptores canabinoides, que afecta el sistema canabinoide cerebral que modula la ingesta de alimentos dulces o palatables. Los fabricantes no recomiendan el uso de este último en enfermedades psiquiátricas no controladas (35).

Los antagonistas del receptor H₂ nizatidina, ranitidina y famotidina producen disminución del apetito por mecanismos que, probablemente, involucran cambios en la secreción gástrica o una interacción con los mecanismos estimulantes del apetito mediados por el receptor H₁ (5). Sus efectos sobre el aumento de peso inducido por los AP son considerados inconsistentes y la evidencia disponible no permite apoyar formalmente su uso (5).

La sibutramina es efectiva para promover la pérdida de peso en la obesidad en general, con mejorías en los factores de riesgo cardiovascular y metabólico. Dos ensayos randomizados y controlados sobre aumento de peso por AP han arrojado resultados contradictorios; su uso en poblaciones psiquiátricas puede estar limitado debido a que puede producir pánico, psicosis y manía y a que se requirieran más estudios para establecer su seguridad y su eficacia en los individuos con enfermedades mentales (5, 35).

El topiramato es un antiepiléptico con acción gabaérgica y antiglutamatérgica a través de los receptores AMPA. Reduce a nivel central los receptores NPY Y1 e Y5 (que aumentan el apetito) y, periféricamente, disminuye la transcripción de ARNm de leptina en el tejido adiposo, lo que aumenta el gasto de energía. También se especula con que podría reducir el apetito alterando el gusto debido a la inhibición de la anhidrasa carbónica (35). En algunos ensayos randomizados y controlados de aumento de peso generado por AP ha inducido pérdida de peso y resulta uno de los fármacos más prometedores (5, 35).

La amantadina es un antiviral y antiparkinsoniano que disminuye el apetito estimulando los efectos de la dopamina y bloqueando los receptores NMDA. Se han publicado algunos datos positivos sobre su eficacia en pacientes tratados con olanzapina, por lo que si se confirman también podría llegar a ser una droga valiosa (5).

La metformina es un hipoglucemiante oral que disminuye la producción de glucosa hepática y aumenta la utilización de glucosa periférica. También mejora la

sensibilidad a la insulina y, por lo tanto, disminuye indirectamente el peso corporal (35). En algún estudio ha mostrado algún beneficio en atenuar el aumento de peso inducido por los AP en niños y adolescentes, pero en otros los resultados no fueron concluyentes (5, 35).

De los antidepresivos, la fluoxetina y la fluvoxamina son ISRS que estimulan la inhibición del apetito inducida por la serotonina. Los resultados publicados con la primera no han sido alentadores y la segunda presenta numerosas interacciones farmacocinéticas con la clozapina. La reboxetina inhibe la recaptación de NA y promueve la saciedad; se han publicado algunos ensayos con resultados consistentemente positivos en los que se la utilizó asociada con olanzapina, lo que también la transforma en una droga promisoriosa (5).

Hay drogas que están en las etapas iniciales de evaluación; entre ellas se encuentran la betahistina (agonista H₁/antagonista H₃ que promueve la secreción de histamina y produce saciedad), la mifepristona (antagonista glucocorticoide) y la zonisamida (antiepiléptico) (5, 35). Incluso, como la zonisamida y el topiramato son inhibidores de la anhidrasa carbónica, se ha comunicado un caso en el que se utilizó acetazolamida (un diurético inhibidor de la anhidrasa carbónica) para tratar el aumento de peso producido por la clozapina (37). Siguiendo esta línea de analogías, como entre los mecanismos de acción de la amantadina figura el antagonismo de los receptores glutamatérgicos NMDA, ha despertado interés la memantina, un antagonista NMDA no competitivo, de baja afinidad pero de mayor potencia que la amantadina, que mostró ser eficaz para disminuir el aumento de peso inducido por clozapina en un paciente esquizofrénico (36). También se está estudiando si la olanzapina administrada por vía sublingual provoca menos aumento de peso que por vía oral, lo cual se podría explicar porque su absorción sublingual parcial llevaría a una diferencia entre la droga madre y el metabolito (35). Una investigación preliminar evaluó en algunos pocos pacientes la eficacia del ácido α -lipóico, que es un inhibidor de la AMPK hipotalámica y un activador de la AMPK periférica (22).

El dilema de cambiar de antipsicótico

De todos modos, hasta ahora los mejores resultados en la lucha contra el aumento de peso inducido por los APA se han obtenido con el cambio de medicación a otro AP con un menor potencial para producir ganancia ponderal. Un aumento $\geq 5\%$ del peso basal puede señalar la necesidad de cambiar a otro AP (6). Luego del cambio, la disminución del peso puede lograrse en 6 a 8 semanas y sostenerse durante el año siguiente a la sustitución (9). El principal riesgo es que la nueva medicación no funcione con la misma eficacia que la anterior. Incluso, los datos del CATIE apuntan a un dilema relativamente común en la terapéutica: los APA con mayor eficacia (al menos en las dosis utilizadas en el CATIE) son también los que se asocian con los mayores efectos adversos metabólicos (12). Por consiguiente, para algunos pacientes el riesgo de exacerbación de la enfermedad debido a la pérdida de

eficacia podría militar en contra del intento de cambiar a otro AP que tenga menos riesgo de producir aumento de peso y, dada la impredecible variación interindividual en la respuesta a estos agentes, algunos autores argumentan que la eficacia debe ser el determinante principal en la elección del AP. Este enfoque aboga por considerar el cambio sólo cuando ya se han agotado las otras opciones (12). La decisión de cambio de AP debido al aumento de peso se hace particularmente complicada cuando el agente causante del efecto adverso es la clozapina, dado que si se la está utilizando es porque ya se considera que ese paciente es resistente a otros tratamientos.

Cuando se decide hacer un cambio de APA debido al aumento de peso, la ziprasidona o el aripiprazol son la elección más razonable; la quetiapina y la risperidona podrían ser de alguna utilidad, pero deberían figurar más abajo en la jerarquía de opciones (45).

A pesar de que hay varias estrategias que se pueden usar para cambiar de AP, en general se recomienda la titulación cruzada, ya que se debe evitar la discontinuación brusca (6).

Monitoreo de los pacientes que toman antipsicóticos atípicos

Este es un tema relativamente novedoso para los psiquiatras, sobre el que se va desarrollando conciencia pero acerca del que no hay aún una única postura válida. Por ese motivo se describen a continuación distintas opciones para controlar los parámetros metabólicos de los pacientes medicados con APA. No hay que olvidar, además, la posibilidad de derivar al paciente a un especialista en el tratamiento de la obesidad o de las distintas alteraciones que componen el síndrome metabólico.

Dos guías surgidas de dos consensos distintos (2, 25) arribaron a conclusiones muy similares.

Un consenso formado, entre otros, por la Asociación Americana de Diabetes, la Asociación Americana de Psiquiatría y la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos publicó, en el año 2004, un protocolo para el monitoreo de los pacientes que toman APA (2), que se resume en la Tabla 7. Por otra parte, el consenso surgido

Tabla 7. Monitoreo de los pacientes que toman antipsicóticos atípicos (según 2)

Parámetro clínico	Basal	Semana 4	Semana 8	Semana 12	Cada 4 meses	Anualm.	Cada 5 años
Antecedentes personales/familiares	x					x	
Peso (IMC)	x	x	x	x	x		
Cintura	x					x	
Tensión arterial	x			x		x	
Glucemia en ayunas				x		x	
Lípidos en ayunas	x			x			x

Tabla 8. Monitoreo de los pacientes que toman antipsicóticos atípicos (según 25)

Parámetro	Frecuencia de monitoreo
Peso/ IMC	En cada visita los primeros 6 meses luego de comenzar o cambiar el tratamiento y cada 4 meses cuando el tratamiento es estable.
Glucemia en ayunas o HbA1c	Antes de comenzar un nuevo tratamiento. Si hay riesgo significativo para diabetes o hay aumento de peso, monitorear cada 4 meses luego del comienzo y luego anualmente.
Lípidos	Al menos una vez cada 2 años, cada 6 meses si el colesterol LDL >130 mg%

Tabla 9. Monitoreo de los pacientes que toman antipsicóticos atípicos (43)

Al inicio controlar peso, la glucemia y los lípidos en sangre de los pacientes que tienen predisposición a tener sobrepeso y obesidad.
En los pacientes predispuestos, evitar el uso de AP que causan un aumento de peso $\geq 7\%$.
Aconsejar sobre conveniencia de reducir la ingesta calórica y aumentar el ejercicio físico diario.
La decisión de comenzar con una terapia coadyuvante para perder peso depende de la droga, las posibles interacciones, los efectos adversos y las comorbilidades.
Aclararle al paciente que la droga puede provocar aumento de peso, ya que esto puede afectar la adherencia.
Desarrollar con el paciente un plan sobre la conducta a seguir si aparece aumento de peso, cuánto se espera aumentar, cuándo se va a intervenir y qué intervención se va a hacer.

de la Conferencia de la Facultad de Medicina de Mount Sinai (Nueva York, EE.UU.) para el monitoreo médico de los pacientes que toman APA (25) se resume en la Tabla 8. Otros autores (43) proponen otras estrategias para el manejo del aumento de peso inducido por APA, algunas de las cuales se resumen en la Tabla 9.

Conclusiones

Los AP tradicionales son fármacos que han sido utilizados durante muchas décadas y cuyas ventajas y desventajas ya son ampliamente conocidas. Cuando se comenzaron a utilizar masivamente los APA, debido a su menor tendencia a la producción de síntomas extrapiramidales y a sus buenos efectos terapéuticos, se pensó que eran fármacos que sólo resultarían ventajosos. Con el tiempo empezaron a hacerse evidentes las alteraciones

metabólicas de las que se ha ocupado este artículo. Es responsabilidad de los psiquiatras conocerlas, controlarlas y estar alerta, prestando más atención a la salud física de los pacientes.

A diferencia de los médicos de otras especialidades, cuyas áreas de trabajo se superponen más con la medicina interna, los psiquiatras se han dedicado tradicionalmente a evaluar solamente la salud mental de sus pacientes; el monitoreo de su salud física ha sido limitado, centrándose más que nada en los efectos adversos de los medicamentos (19). Además, es menos probable que los pacientes con EF comuniquen espontáneamente síntomas físicos (33). Para los pacientes con enfermedades mentales severas, las instituciones de salud mental son frecuentemente el primer o único contacto con el sistema de salud; también por esto es importante que los psiquiatras asumamos un papel activo en este sentido ■

Referencias bibliográficas

- Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156 (11): 1686-1696.
- American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, et al. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 (2): 596-601.
- Bai YM, Chen JY, Yang WS, Chi YC, Liou YJ, Lin CC, et al. Adiponectin as a potential biomarker for the metabolic syndrome in chinese patients taking clozapine for schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (12): 1834-1839.
- Bai YM, Linn CC, Chen JY, Lin CY, Su TP, Chou P. Association of initial antipsychotic response to clozapine and long-term weight gain. *Am J Psychiatry* 2006; 163 (7): 1276-1279.
- Baptista T, ElFakih Y, Uzcátegui E, Sandía I, Tálamo E, Araujo de Bautista E, et al. Pharmacological management of atypical antipsychotic-induced weight gain. *CNS Drugs* 2008; 22 (6): 477-495.
- Barnett AH, Mackin P, Chaudhry I, Farooqi A, Gadsby R, Heald A, et al. Minimising metabolic and cardiovascular risk in schizophrenia: diabetes, obesity and dyslipidaemia. *J Psychopharmacol* 2007; 21 (4): 357-373.
- Bozina N, Medved V, Kuzman MR, Sain I, Sertic J. Association study of olanzapine-induced weight-gain and therapeutic response with SERT gene polymorphisms in female schizophrenic patients. *J Psychopharmacol* 2007; 21 (7): 728-734.
- Casey D. Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders. *Am J Med* 2005; 118 (Suppl 2): 15S-22S.
- Compton MT, Newcomer JW. Metabolic disturbances associated with the use of second-generation antipsychotics. Medscape. Disponible en: <http://www.medscape.com> (22/12/07).
- Faulkner G, Cohn T, Remington G. Interventions to reduce weight gain in schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD005148.
- Faulkner G, Cohn T, Remington G. Interventions to reduce weight gain in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2007; 33 (3): 654-656.
- Fenton WS, Chavez MR. Medication-induced weight gain and dyslipidemia in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006; 163 (10): 1697-1704.
- Gardner DM, Baldessarini RJ, Waraich P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. *CMAJ* 2005; 172 (13): 1703-1711.
- Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics. *CNS Drugs* 2007; 21 (11): 911-936.
- Hamptom T. Antipsychotic's link to weight gain found. *JAMA* 2007; 297 (12): 1305-1306.
- Haupt DW. Differential metabolic effects of antipsychotic treatments. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16 Suppl 3: S149-S155.
- Henderson DC. Weight gain with atypical antipsychotics: evidence and insights. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (suppl 12): 18-26.
- International Diabetes Federation. IDF Consensus worldwide definition of the metabolic syndrome 2006. Belgium: International Diabetes Foundation. Disponible en: http://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf (29/6/08).
- Jennex A, Gardner DM. Monitoring and management of metabolic risk factors in outpatients taking antipsychotic drugs: a controlled study. *Can J Psychiatry* 2008; 53 (1): 34-42.
- Jin H, Meyer JM, Mudaliar S, Jeste DV. Impact of atypical antipsychotic therapy on leptin, ghrelin, and adiponectin. *Schizophr Res* 2008; 100 (1-3): 70-85.
- Jufe GS. Efectos adversos de los psicofármacos sobre el metabolismo de la glucosa y de los lípidos. *Vertex* 2005; 16 (59): 22-28.
- Kim E, Park DW, Choi SH, Kim JJ, Cho HS. A preliminary investigation of α -lipoic acid treatment of antipsychotic drug-induced weight gain in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28 (2): 138-146.
- Leslie WS, Hankey CR, Lean MEJ. Weight gain as an adverse effect of some commonly prescribed drugs: a systematic review. *Q J Med* 2007; 100 (7): 395-404.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353 (12): 1209-1223.
- Marder SR, Essock SM, Miller AL, Buchanan RW, Casey DE, Davis JM, et al. Physical health monitoring of patients with

- schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161 (8): 1334-1349.
26. McEvoy JP, Lieberman JA, Perkins DO, Hamer RM, Gu H, Lazarus A, et al. Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry* 2007; 164 (7): 1050-1060.
 27. Meltzer HY, Perry E, Jayathilake K. Clozapine-induced weight gain predicts improvement in psychopathology. *Schizophr Res* 2003; 59 (1): 19.
 28. Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry* 2008; 13 (1): 27-35.
 29. Newcomer JW, Sernyak MJ. Identifying metabolic risks with antipsychotics and monitoring and management strategies. Metabolic risk and antipsychotics. Disponible en: http://www.medfair.com/content/cme/lectures/eview/mentalhealth/sernyaknewcomer_transcript/index1.htm (14/3/08).
 30. Newcomer JW, Sernyak MJ. Identifying metabolic risks with antipsychotics and monitoring and management strategies. Adverse effects of antipsychotics. Disponible en: http://www.medfair.com/content/cme/lectures/eview/mentalhealth/sernyaknewcomer_transcript/index2.htm (14/3/08).
 31. Newcomer JW, Sernyak MJ. Identifying metabolic risks with antipsychotics and monitoring and management strategies. Monitoring and management guidelines. Disponible en: http://www.medfair.com/content/cme/lectures/eview/mentalhealth/sernyaknewcomer_transcript/index3.htm (14/3/08).
 32. Newcomer JW. Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (suppl 4): 8-13.
 33. Newcomer JW. Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications: a review of recent evidence. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (suppl 1): 20-27.
 34. Newcomer JW. Metabolic syndrome and mental illness. *Am J Manag Care* 2007; 13 (7 Suppl): S170-S177.
 35. Rege S. Antipsychotic induced weight gain in schizophrenia: mechanisms and management. *Aust N Z J Psychiatry* 2008; 42 (5): 369-381.
 36. Schaefer M, Leopold K, Hinzpeter A, Heinz A, Krebs M. Memantine-associated reversal of clozapine-induced weight gain. *Pharmacopsychiatry* 2007; 40 (4): 1-3.
 37. Schneiderman AE, Marvin D. Is acetazolamide similar to topiramate for reversal of antipsychotic-induced weight gain? *Am J Ther* 2007; 14 (6): 581-584.
 38. Sernyak MJ. Implementation of monitoring and management guidelines for second-generation antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (suppl 4): 14-18.
 39. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications. 3rd ed. New York, Cambridge University Press, 2008. p. 387.
 40. Suvisaari JM, Saarni SI, Soc M, Perälä J, Suvisaari J, Härkänen T, et al. Metabolic syndrome among persons with schizophrenia and other psychotic disorders in a general population survey. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (7): 1045-1055.
 41. Tadger S, Melamed Y. Weight gain due to long term antipsychotic treatment of persistent mental disorders. *Psychiatria Danubina* 2008; 20 (1): 36-40.
 42. Tandon R, Halbreich U. The second-generation 'atypical' antipsychotics: similar improved efficacy but different neuroendocrine side effects. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28 Suppl 1: 1-7.
 43. Tschoner A, Eng J, Laimer M, Kaser S, Rettenbacher M, Fleischhacker WW, et al. Metabolic side effects of antipsychotic medications. *Int J Clin Pract* 2007; 61 (8): 1356-1370.
 44. Vohora D. Atypical antipsychotic drugs: current issues of safety and efficacy in the management of schizophrenia. *Curr Opin Invest Drugs* 2007; 8 (7): 531-538.
 45. Weiden P. Switching antipsychotics as a treatment strategy for antipsychotic-induced weight gain and dyslipidemia. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (suppl 4): 34-39.



SIRR

Sistema Integrado de Rehabilitación y Reinserción

Un sistema organizado por módulos de complejidad creciente, para el tratamiento, rehabilitación, prevención de recaídas, reinserción social y laboral de pacientes con trastornos mentales.

El sistema integra dispositivos en las diversas actividades moduladas:

- Residencia
- Rehabilitación clínica
- Reinserción y capacitación laboral
- Enclaves laborales
- Micro emprendimientos
- Empresa social

Av. Juan de Garay 1450 C1153ABY, Buenos Aires, Argentina. Tel: 4305-2272

Pág web: www.sirrsa.com.ar

Email info@sirrsa.com.ar

Reacciones adversas cutáneas debidas a psicofármacos

Federico Rebok

*Médico Especialista en Psiquiatría
Jefe de Trabajos Prácticos, III Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA
Carrera de Especialización derivada en Neurología Cognitiva y Neuropsiquiatría, Facultad de Medicina, UBA
Médico de Planta, Hospital "Braulio A. Moyano"
E-mail: federicorebok@yahoo.co.uk*

María Laura Pérez Roldán

*Médica Especialista en Psiquiatría y Medicina Legal
Carrera de Especialización derivada en Neurología Cognitiva y Neuropsiquiatría, Facultad de Medicina, UBA
Jefa de Residentes de Psiquiatría y Psicología Clínica, Hospital Francés*

Federico Manuel Daray

*Médico. Residencia de Psiquiatría, Hospital "Braulio A. Moyano"
Jefe de Trabajos Prácticos, III Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA
Doctor de la UBA. Área Farmacología. Facultad de Medicina*

Introducción

Se considera que una reacción adversa a un fármaco es cualquier reacción nociva e indeseable que se presenta con las dosis y vías de administración normalmente utilizadas para el tratamiento, la profilaxis o el diagnóstico de una enfermedad (78).

A las reacciones adversas que se expresan a nivel de la piel, mucosas o faneras se las conoce como farmacodermias y, a pesar de que es muy difícil determinar con exactitud su incidencia, representan uno de los efectos adversos medicamentosos más frecuentes (74). Se estima

Resumen

Las reacciones adversas cutáneas representan uno de los efectos adversos más frecuentes en el tratamiento con psicofármacos. Dentro de este grupo farmacológico, los estabilizadores del ánimo se asocian con una mayor incidencia y una mayor gravedad de reacciones adversas cutáneas.

El espectro de reacciones adversas cutáneas que pueden generar los psicofármacos varían desde cuadros frecuentes y de baja gravedad, como las erupciones exantemáticas y la urticaria, hasta cuadros poco frecuentes y que pueden comprometer la vida del paciente, como la eritrodermia, el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de hipersensibilidad a drogas.

En la presente revisión se describen la distribución y las características morfológicas de las reacciones adversas cutáneas, la presencia de síntomas asociados, los posibles tratamientos y los psicofármacos asociados a su producción. También se discuten las medidas tendientes a reducir la mortalidad de los cuadros potencialmente letales.

Palabras clave: Psicofármacos - Reacciones adversas cutáneas.

CUTANEOUS SIDE EFFECTS DUE TO PSYCHIATRIC DRUGS

Abstract

Cutaneous drug reactions are the most common type of adverse reaction observed with psychotropic medications. For this pharmacological group, the mood-stabilizing agents have the highest incidence of severe and life-threatening cutaneous drug reactions.

The cutaneous drug reactions induced by psychotropic medications range from common and benign events (e.g., exanthematous reactions or urticaria) to severe and potentially life-threatening events (erythroderma, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and anticonvulsant hypersensitivity syndrome).

In this review we describe the clinical morphology and distribution of the cutaneous drug reactions, the associated systemic findings, and the treatments and drugs that most usually precipitate these reactions. Furthermore, we discuss the recommended interventions for diminishing the mortality of potentially life-threatening events.

Key words: Psychiatric drugs - Adverse cutaneous reactions.

que entre el 2% y el 5% de los pacientes tratados con psicofármacos desarrollará una reacción adversa cutánea durante el transcurso del tratamiento (47). Entre los psicofármacos, la carbamazepina se asocia con el índice más alto de reacciones adversas cutáneas (10%-11%) (81).

La importancia de las reacciones adversas está determinada, por un lado, por la frecuencia de aparición y, por el otro, por su gravedad. En el presente trabajo se categorizaron las reacciones adversas cutáneas en tres grupos. El primer grupo incluye reacciones adversas cutáneas frecuentes y de baja gravedad: erupciones exantemáticas, urticaria, eritema fijo, reacciones de fotosensibilidad, cambios pigmentarios y alopecia. El segundo grupo está compuesto por las reacciones adversas cutáneas poco frecuentes y de alta gravedad: eritrodermia, síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica o enfermedad de Lyell y el síndrome de hipersensibilidad a drogas. En el tercer grupo se incluyen una serie de reacciones adversas cutáneas que son el inicio o la exacerbación de varias alteraciones comunes de la piel: erupciones psoriasiformes, reacción liquenoide, erupción acneiforme y seborreica y lupus eritematoso inducido por drogas. En la Tabla 1 se enumeran las diferentes reacciones adversas cutáneas y los psicofármacos que son capaces de producirlas.

El objetivo de esta revisión es describir la distribución y morfología de las reacciones adversas cutáneas, la presencia de síntomas asociados, los tratamientos y los psi-

cofármacos vinculados con su producción. También se discuten las medidas tendientes a reducir la mortalidad de los cuadros potencialmente letales.

1. Reacciones adversas cutáneas frecuentes y de baja gravedad

Erupciones exantemáticas

Las erupciones exantemáticas de tipo morbiliforme son las reacciones adversas cutáneas inducidas por psicofármacos más frecuentes (47). Clínicamente se caracterizan por una erupción máculo-papular, con lesiones eritematosas de 2 a 3 mm de diámetro, que se distribuyen simétricamente y tienden a confluir. Lo más frecuente es que comiencen en el tronco o en áreas de presión o trauma y luego se generalicen. Pueden acompañarse de prurito, ligera fiebre y eosinofilia. La erupción suele iniciarse entre la 1a y 2a semanas de comenzado el tratamiento y tiende a desaparecer a las 2 semanas de haberlo discontinuado. Ante la reexposición, el inicio puede ser más rápido (de 2 a 3 días) (74).

Debido a la frecuencia de aparición de esta reacción adversa y a la gran cantidad de fármacos que pueden originarla, muchas veces es difícil determinar cuál fue el agente que la provocó, sobre todo en los pacientes polimedcados. Por esto, es importante establecer la relación temporal entre la introducción del fármaco y el

Tabla 1. Reacciones adversas cutáneas inducidas por psicofármacos*

Tipo de reacción adversa	Psicofármacos involucrados
Erupciones exantemáticas	Todos los psicofármacos.
Urticaria, angioedema y reacción anafiláctica	Todos los psicofármacos.
Eritema fijo	Clordiazepóxido, oxazepam, lormetazepam, temazepam, carbamazepina, litio y gabapentina.
Reacciones de fotosensibilidad	Todos los neurolepticos, amitriptilina, clorimipramina, fluoxetina, fluvoxamina, alprazolam, clorazepato, clordiazepóxido, lamotrigina, carbamazepina, oxcarbazepina, ácido valproico, gabapentina y topiramato.
Cambios pigmentarios	Fenotiazinas, imipramina y desipramina.
Alopecia	Litio, ácido valproico, carbamazepina, paroxetina, fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, desipramina, haloperidol y propranolol.
Eritrodermia	Carbamazepina, litio, imipramina y desipramina.
Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)	Carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, oxcarbazepina, difenilhidantoína, fenobarbital, venlafaxina, sertralina y clordiazepóxido.
Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET)	Carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, oxcarbazepina, difenilhidantoína, fenobarbital, clorpromazina, fluvoxamina, mianserina, fluoxetina, amoxapina y clobazam.
Hipersensibilidad a Drogas (SHD)	Carbamazepina, oxcarbazepina, difenilhidantoína, fenobarbital y lamotrigina.
Erupciones psoriasiformes	Litio, β-bloqueantes, fluoxetina, paroxetina, trazodona, nitrazepam, ácido valproico, carbamazepina, oxcarbazepina y gabapentina.
Reacción liquenoide inducida por fármacos	Propranolol, carbamazepina, fenotiazinas, litio, lorazepam, olanzapina.
Erupción acneiforme	Litio, clorpromazina y amineptina.
Erupción seborreica	Neurolepticos.
Lupus eritematoso inducido por drogas	Carbamazepina, fenotiazinas, litio y clozapina.

* Las citas correspondientes figuran en el texto del artículo.

comienzo de la erupción (47). El diagnóstico es clínico y el principal diagnóstico diferencial lo constituyen los exantemas virales.

Aunque el mecanismo fisiopatológico que da origen a esta reacción no ha sido completamente dilucidado, se piensa que el mismo obedece a un mecanismo de hipersensibilidad de tipo IV mediado por linfocitos T (88).

Si bien se sugiere discontinuar la administración del psicofármaco y evitar la reexposición, el paciente puede continuar el tratamiento si éste es necesario. Se continúe o no el tratamiento, se recomienda aumentar los controles y, en caso de que el paciente presentare compromiso palmoplantar o de mucosas, alteraciones en el funcionamiento hepático o renal o cualquier otro signo de compromiso sistémico, deben sospecharse y excluirse las reacciones dermatológicas severas (47).

Esta reacción adversa puede ser inducida por todos los psicofármacos (47).

Urticaria, angioedema y anafilaxia

La urticaria es la segunda reacción adversa cutánea en orden de frecuencia (74). Clínicamente se caracteriza por la aparición de ronchas rojas, de tamaño variable, acompañadas de prurito. La apariencia de la urticaria inducida por fármacos es indistinguible de la atribuida a otras causas y puede presentarse en cualquier sitio de la piel. Cada lesión individual rara vez dura más de 24 hs; en el caso de que la duración sea mayor, se deben descartar las reacciones vasculíticas (74).

El angioedema es la presencia de edema en la dermis profunda y el tejido celular subcutáneo; sería la reacción correspondiente a la urticaria ocurrida en tejidos profundos. Se presenta con mayor frecuencia en cara, lengua, extremidades y genitales. Puede ocurrir conjuntamente con la urticaria o surgir de manera independiente (74).

La anafilaxia es una reacción aguda caracterizada por eritema difuso y prurito, urticaria y angioedema, edema laríngeo, broncoespasmo, arritmias e hipotensión (74).

Estas tres reacciones adversas son secundarias a la liberación de mediadores proinflamatorios a través de un mecanismo de hipersensibilidad de tipo I mediado por IgE (64). A pesar de que el angioedema con compromiso laríngeo y las reacciones anafilácticas son de alta gravedad, se las incluye en este apartado por compartir su mecanismo fisiopatológico con la urticaria. Estas reacciones pueden ser provocadas por cualquier psicofármaco y la rápida aparición después del comienzo del tratamiento (minutos a horas) permite identificar al agente que las originó.

La urticaria y el angioedema responden rápidamente a la suspensión del fármaco y al tratamiento con antihistamínicos bloqueantes del receptor H_1 . El angioedema con compromiso laríngeo y las reacciones anafilácticas deben ser tratados inmediatamente con adrenalina y prednisona, ya que estas reacciones adversas comprometen la vida del paciente (47).

Esta reacción adversa también puede ser inducida por todos los psicofármacos (47).

Eritema fijo

El eritema fijo se caracteriza clínicamente por la presencia de una lesión solitaria que comienza como una mácula eritematosa, con límites bien definidos y de tamaño variable. Ocasionalmente pueden ser más de una. Los sitios de aparición más frecuentes son la cara y los genitales, aunque cualquier otra mucosa o región de la piel pueden estar comprometidas. La lesión puede ser asintomática o acompañarse de ardor. Suele desarrollarse horas después de la administración del psicofármaco y desaparecer semanas después de suspendido, dejando hiperpigmentación residual en la zona afectada (67). Lo particular de esta reacción adversa es que, en caso de reintroducir el agente que la desencadenó, reaparece siempre en el mismo sitio y dejando una hiperpigmentación residual más intensa (67).

En algunos casos puede evolucionar hacia una forma ampollar o hemorrágica; si esto ocurre, se recomienda realizar una interconsulta con dermatología para establecer el diagnóstico diferencial con el eritema multiforme, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (74).

El tratamiento incluye la suspensión del fármaco y el empleo de corticosteroides para disminuir la intensidad de la reacción. Los antihistamínicos son inefectivos para el tratamiento (47).

Esta reacción adversa ha sido descrita con clordiazepóxido (13), oxazepam (51), temazepam (4), lormetazepam (39), litio (81), gabapentina (81) y carbamazepina (71).

Reacciones de fotosensibilidad

Las reacciones de fotosensibilidad son el resultado de la exposición de la piel a la radiación ultravioleta (UV) durante el tratamiento con un determinado fármaco (81). Estas reacciones pueden ocurrir por dos mecanismos diferentes: fototoxicidad o fotoalergia. La *fototoxicidad* es el mecanismo más frecuente y ocurre cuando la droga o alguno de sus metabolitos entran en contacto con la radiación UV; ésta induce cambios en la molécula transformándola en un compuesto tóxico para las células de la piel, lo que desencadena una respuesta inflamatoria. Las lesiones que se presentan son las mismas que en una quemadura solar (eritema, edema, descamación e hiperpigmentación) pero con mayor intensidad y en menor tiempo de exposición. Se pueden observar desde el primer día de comenzado el tratamiento y aparecen entre las 2 y 6 horas luego de la exposición a la radiación UV (74). La *fotoalergia* es menos frecuente y está causada por mecanismos inmunológicos contra proteínas cutáneas que fijan haptenos formados por la exposición a la radiación UV de los fármacos o sus metabolitos. Lo más frecuente es que las reacciones sean de tipo eccematoso. Suelen ocurrir entre la 1a y 2a semanas de comenzado el tratamiento y aparecen entre 24 y 48 hs. luego de la exposición a la radiación UV. Clínicamente, la fototoxicidad y la fotoalergia pueden ser difíciles de diferenciar (74).

El tratamiento incluye evitar la exposición solar u otras fuentes de radiación UV, el uso de pantallas solares y, si estas medidas fallan o los cuadros son severos, suspender la medicación (47).

Este cuadro se ha observado con todos los neurolepticos (47), con amitriptilina (75), clorimipramina (52), fluoxetina (27), fluvoxamina (47), alprazolam (45), clorazepato (76), clordiazepóxido (6), ácido valproico (81), carbamazepina (81), oxcarbazepina (81), lamotrigina (81), topiramato (81) y gabapentina (81).

Cambios pigmentarios inducidos por fármacos

Diversos fármacos pueden generar alteraciones en la coloración de la piel, mucosas, pelo y uñas, siendo lo más frecuente la aparición de máculas hiperpigmentadas (81). Dentro de los psicofármacos, estas alteraciones se observan con la clorpromazina y, en menor medida, con otras fenotiazinas. Éstas pueden generar máculas hiperpigmentadas, de coloración azul-grisácea, en zonas expuestas al sol y también depósitos pigmentarios en el cristalino y la córnea (10, 15). Los cambios pigmentarios se deberían a la unión de la droga o alguno de sus metabolitos a los gránulos de melanina de la piel (81).

En caso de que sea necesario descartar otras causas de cambios pigmentarios como la hemocromatosis, la enfermedad de Addison o un melanoma, se recomienda realizar una interconsulta con dermatología. Las máculas resuelven lentamente (meses-años) luego de la suspensión del fármaco (47).

Además de las fenotiazinas, la imipramina (31) y la desipramina (73) (fármacos estructuralmente relacionados con las clorpromazina) se han asociado con cambios pigmentarios.

Alopecia

La alopecia inducida por fármacos es generalmente difusa y reversible, afecta solamente al cuero cabelludo y no se acompaña de otra sintomatología (47).

Existen dos mecanismos por los cuales distintos psicofármacos pueden inducir alopecia. El primero es la detención de la actividad mitótica de las células foliculares, disminuyendo así la fase de producción activa de pelo (fase anágena). Este mecanismo se conoce como efluvio anágeno y provoca la caída del cabello al poco tiempo de haber comenzado el tratamiento. El segundo mecanismo está dado por la rápida inducción de la fase de reposo de las células foliculares (fase telógena). Se lo denomina efluvio telógeno y la caída del cabello se observa a los meses de haber comenzado el tratamiento. En ambos casos, la alopecia es reversible con la discontinuación del fármaco y, en general, la consulta dermatológica resulta innecesaria (47).

De los psicofármacos, los estabilizadores del ánimo son los que generan alopecia con mayor frecuencia. Se ha descrito que el litio provoca alopecia en el 17% de los pacientes (55) y el ácido valproico en el 10% (32). Otros psicofármacos como carbamazepina (38, 70), fluoxetina (3, 50), fluvoxamina (50, 58), paroxetina (50,

89), imipramina (80), desipramina (80) y propranolol (36, 53) también se han asociado con la producción de alopecia. Además de la caída del cabello, se han comunicado cambios en la textura y el color del mismo con el ácido valproico (35).

A pesar de que algunos psiquiatras emplean suplementos de zinc y selenio para el tratamiento de la alopecia inducida por fármacos, su efectividad no ha sido aún comprobada (47).

2. Reacciones adversas cutáneas poco frecuentes y de alta gravedad

Eritrodermia

La eritrodermia o dermatitis exfoliativa es una reacción adversa poco frecuente. Se caracteriza clínicamente por la presencia de un eritema inflamatorio, de color rojo-violáceo, que afecta la totalidad o gran parte del tegumento y se acompaña de descamación. Las mucosas están comprometidas y suele acompañarse de alopecia de cuero cabelludo, cejas, pestañas y orejas. Puede asociarse con prurito de intensidad variable. Las alteraciones hemodinámicas son constantes y su gravedad puede llevar a la muerte del paciente (47). Actualmente, se desconoce su fisiopatología.

El tratamiento de este cuadro incluye la rápida discontinuación del fármaco que lo desencadenó y la administración de antihistamínicos y corticosteroides por vía oral (47).

Este efecto adverso ha sido descrito con carbamazepina (18, 49), litio (81), imipramina (60) y desipramina (60).

Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)

El SSJ es un síndrome de hipersensibilidad grave, que afecta piel y mucosas y suele acompañarse de compromiso del estado general. Generalmente es secundario a la medicación. Suele aparecer una a tres semanas después de la administración del fármaco. La afección muco-cutánea es menor al 10% de la superficie corporal, y se caracteriza por la aparición brusca de *target lesions* atípicas, de coloración rojo oscura y centro necrótico. También aparecen ampollas que tienden a coalescer, afectando principalmente el tronco y la cara. Las erosiones deben afectar al menos dos zonas mucosas, siendo la mucosa oral y la conjuntival las más frecuentemente comprometidas. Suelen presentarse sensación de quemazón y dolor. También pueden detectarse lesiones mucosas de tipo exfoliativo en el aparato gastrointestinal y en el aparato respiratorio (25). La tasa de mortalidad puede alcanzar un 10%, consecuencia de la sepsis que aparece por la pérdida de la función cutánea de barrera (33).

En el 10-30% de los casos se detecta la presencia de fiebre y un cuadro símil-gripal uno a tres días previos a la aparición de las lesiones, las cuales alcanzan su pico máximo a los 4 días (25).

Se debe realizar diagnóstico diferencial con el eritema multiforme mayor de origen post-infeccioso (8, 86)

(Tabla 2). El tratamiento del SSJ será detallado al hablar del manejo de la necrólisis epidérmica tóxica.

Tabla 2. Características clínicas del eritema multiforme mayor de origen post-infeccioso (86)

Afección muco-cutánea caracterizada por la presencia de <i>target lesions</i> (lesiones en "diana" o "escarapela").
Afecta principalmente miembros.
Etiología infecciosa (herpes y mycoplasma, principales agentes causales).
Pronóstico favorable.

El SSJ ha sido asociado a la administración de carbamazepina (26, 65), ácido valproico (65), lamotrigina (con una incidencia del 1% en niños -en quienes se encuentra contraindicada- (22) y 0,3% en adultos) (65), gabapentina (47), oxcarbazepina (47), difenilhidantoína y fenobarbital (25). También se han reportado casos de SSJ con la administración de venlafaxina (82), sertralina (40) y clordiazepóxido (37).

La asociación de ácido valproico y lamotrigina o carbamazepina incrementa el riesgo de padecer SSJ o NET (81). El incremento de dosis más rápido de lo recomendado, la edad y las primeras dos a ocho semanas de tratamiento son otros factores que se asocian a la aparición de SSJ o NET en pacientes que reciben lamotrigina (42, 46, 83).

Necrólisis epidérmica tóxica (NET)

La NET consiste en una erupción morbiliforme eritematosa, simétrica y confluyente que rápidamente evoluciona hacia un despegamiento doloroso de toda la epidermis, evidenciable a través del signo de Nikolsky¹. El paciente pierde colgajos de piel, que suelen quedar en la cama en la que se recuesta (*sheet-like loss*). También se forman ampollas. La apariencia clínica que toman estos pacientes, similar a la de los quemados, ha llevado a que esta entidad sea conocida también bajo el nombre de "dermatitis combustiforme" (25).

En la NET suele existir un compromiso mucoso del 90%. La afectación de la mucosa orofaríngea puede limitar la ingesta de alimentos. La afectación conjuntival ronda el 85% y suele acompañarse de daño ocular permanente (81). Casi el 100% de los pacientes desarrolla fiebre; también puede aparecer leucopenia, un signo de mal pronóstico (25, 63).

La NET representa un cuadro de insuficiencia cutánea aguda, con una tasa de mortalidad del 30-45% (33), pues produce alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico e insuficiencia renal aguda prerrenal. La afectación de la mucosa respiratoria da por resultado la aparición de un síndrome de distrés respiratorio del adulto; y la de la mucosa gastrointestinal, una hemorragia gastro-

intestinal. La muerte suele producirse por la aparición de sepsis, especialmente en pacientes con leucopenia, afectación cutánea extensa y compromiso de la mucosa respiratoria. En caso de recuperación, ésta suele ser lenta y prolongada (47, 63, 81).

Se debe realizar diagnóstico diferencial con el síndrome de la piel escaldada (en niños) y con otras enfermedades ampollares (47, 86).

Los factores de riesgo vitales en la NET pueden sintetizarse en la Puntuación de SCORTEN (9) para evaluación de la tasa de mortalidad por SSJ o NET (Tabla 3).

Tabla 3. Puntuación de SCORTEN para la evaluación de tasa de mortalidad por SSJ o NET (86)

- Edad > 40 años
- Malignidad
- Frecuencia cardíaca > 120 lat/min.
- Porcentaje inicial de despegamiento epidérmico > 10%
- BUN (Nitrógeno ureico en la sangre) > 10 mmol/l
- Glucemia > 14 mmol/l
- Bicarbonato < 20 mmol/l

La puntuación consta de 7 ítems, puntuando 1 cada uno de ellos. El puntaje total se correlaciona con un porcentaje predictivo de mortalidad. SCORTEN 0-1: 3,2%; SCORTEN 2: 12,1%; SCORTEN 3: 35,3%; SCORTEN 4: 58,3%; SCORTEN 5 ó superior: 90%.

Existiría un mayor riesgo de padecer el cuadro en pacientes HIV+, en pacientes que presentan lupus eritematoso sistémico, o en quienes presentan HLA B12 (25).

El tratamiento del SSJ y de la NET debe incluir un retiro inmediato de la medicación sospechada y el traslado urgente del paciente a una unidad de quemados o a una unidad de terapia intensiva (UTI). Se deberá realizar un cuidadoso monitoreo del equilibrio hidroelectrolítico, un adecuado soporte nutricional, control de la temperatura corporal, tratamiento antibacteriano, control del dolor y administración de inmunoglobulinas endovenosas. La droga causante del síndrome no puede volver a ser administrada jamás. Esta advertencia debe quedar asentada por escrito en la historia clínica del paciente. Sería pertinente colocar un cartel en la tapa delantera de la historia clínica para una mejor visualización de la advertencia por parte de otros profesionales (por ej. en las intervenciones de guardia). El paciente debería emplear un brazalete y/o identificación en donde conste que no debe volver a utilizar dicha medicación (29, 81).

La NET ha sido asociada con la administración de carbamazepina (26, 65, 81), ácido valproico (65, 81), lamotrigina (22, 65), oxcarbazepina (47), difenilhidantoína y fenobarbital (25). También se han publicado casos producidos por clorpromazina (61), fluvoxamina (85), mianserina (14), fluoxetina (41), amoxapina (19) y clobazam (62).

Al igual que el SSJ, la NET aparece una a tres semanas

¹ La presión tangencial sobre la piel produce un despegamiento cutáneo con formación de ampollas.

después de la administración de la droga (6). La afección muco-cutánea abarca más del 30% de la superficie corporal, denominándose "síndrome de superposición" a la situación clínica en la cual existe una afectación mayor al 10% (SSJ) pero menor al 30% (NET) (8).

Síndrome de hipersensibilidad a drogas (SHD)

El SHD aparece una a ocho semanas luego de la administración de la droga implicada. Constituye una reacción adversa idiosincrática y sistémica, que sigue un patrón confluyente y simétrico, iniciándose como un exantema morbiliforme pruriginoso de severidad variable que afecta la cara, el tronco y las extremidades. Cuando dicho exantema se agrava, puede volverse purpúrico, evolucionar hacia una dermatitis exfoliativa e incluso a una NET (25). En el 30% al 50% de los casos se acompaña de fiebre. La reacción alérgica suele manifestarse con la aparición de linfadenopatías, hepatitis, nefritis intersticial, carditis, afección cerebral, artralgias y anomalías hematológicas (linfocitos atípicos y, en un 30% de los casos, eosinofilia, que es la responsable de las muertes por miocarditis) (48).

La muerte suele sobrevenir por necrosis hepática, insuficiencia renal aguda o miocarditis eosinofílica. El SHD debe sospecharse en todo paciente que presente la tríada: fiebre, rash y compromiso de órganos internos una a ocho semanas después de la administración de una droga anticonvulsivante. La fiebre, la faringitis y el malestar general suelen constituir el primer signo (81).

En la génesis de este síndrome estaría involucrada la deficiencia de la enzima epóxido hidrolasa. El óxido de arene, presente en los anticonvulsivantes con núcleo aromático (difenilhidantoína, carbamazepina, fenobarbital) sería el responsable del desencadenamiento de esta reacción. También se ha implicado a la lamotrigina en la génesis de este cuadro potencialmente fatal (47).

Una vez que el SHD ha sido desencadenado, el fármaco asociado con la aparición de dicho síndrome no puede emplearse nunca más, pues su reintroducción puede producir cuadros cada vez más severos. Se prefiere el cambio a un anticonvulsivante que no presente en su estructura química un núcleo aromático, como el ácido valproico (47). Se debería evitar el empleo de otra clase de fármacos con los que pueda existir hipersensibilidad cruzada (por ej., ciertos antidepresivos, como la imipramina) (81). La lamotrigina, titulada a dosis bajas (46), constituye otra alternativa, al no presentar hipersensibilidad cruzada con anticonvulsivantes de núcleo aromático.

El tratamiento puede incluir el uso de corticoides sistémicos, además de antihistamínicos orales y corticoides tópicos para aliviar el prurito (25).

La tasa de mortalidad por SHD puede alcanzar el 10% en caso de no ser reconocido ni tratado. La suspensión de la droga es fundamental para evitar la progresión de la signosintomatología.

Deberá realizarse un adecuado diagnóstico diferencial con otras entidades, como el sarampión, las vasculitis, el linfoma cutáneo y, muy especialmente, con la rubéola o

con el EBV (virus de Epstein Barr), agentes que pueden producir un cuadro de rash cutáneo asociado con linfadenopatías (81).

Los estabilizadores del ánimo que se han asociado con la aparición del SHD son la carbamazepina, la lamotrigina y la oxcarbazepina (48, 66, 79).

3. Reacciones adversas cutáneas que son el inicio o la exacerbación de dermatosis comunes

Erupciones psoriasiformes

La psoriasis es una dermatosis de etiología desconocida que se caracteriza clínicamente por la presencia de placas eritematosas bien definidas y cubiertas por escamas de color nacarado. Estas placas aparecen con preferencia sobre las superficies extensoras, el cuero cabelludo y las uñas (86). Algunos psicofármacos pueden causar la exacerbación de una psoriasis preexistente o inducir la aparición de la enfermedad en pacientes que no la tenían.

La psoriasis inducida o agravada por medicamentos presenta menor respuesta a los tratamientos que la psoriasis idiopática. El tratamiento incluye la suspensión del fármaco, el uso de corticosteroides en forma tópica, psoralenos con luz UV o metotrexate (47).

Esta reacción adversa se ha asociado a β -bloqueantes (1), paroxetina (57), fluoxetina (34), trazodona (7), nitrazepam (68), ácido valproico (16, 81), litio (28), gabapentina (81), carbamazepina (16) y oxcarbazepina (81).

Reacción liquenoide inducida por fármacos

La reacción liquenoide inducida por fármacos se caracteriza clínicamente por la presencia de múltiples pápulas o placas pruriginosas, de límites netos, forma poligonal y superficie rojo-violácea, lisa y brillante. Las lesiones suelen estar surcadas por finas estrías blanquecinas (86). A diferencia del líquen plano -en el que las lesiones suelen aparecer en las superficies flexoras de antebrazos y piernas y en la mucosa urogenital-, la reacción liquenoide inducida por fármacos ocurre simétricamente en tronco y extremidades (47). La aparición de las lesiones se produce meses después de comenzado el tratamiento y éstas pueden tardar meses en resolverse una vez discontinuado el mismo (47). Si bien su etiología resulta desconocida, se han propuesto varios mecanismos de tipo inmunológico. El diagnóstico es clínico y puede confirmarse histológicamente. Se debe establecer el diagnóstico diferencial con otras causas de reacción liquenoide como las colagenopatías y las infecciones.

El tratamiento incluye la discontinuación del fármaco y la aplicación tópica de corticosteroides (47).

Esta reacción adversa se ha descrito con: propranolol (47), olanzapina (24), fenotiazinas (30, 54), carbamazepina (5, 87), litio (72) y lorazepam (21).

Erupción acneiforme y seborreica

La erupción acneiforme se caracteriza clínicamente por la aparición de pápulas y pústulas en las regiones

de piel con mayor concentración de glándulas sebáceas: cara y regiones anterior y posterior del tronco (86). El diagnóstico es clínico y, si bien no es imprescindible la suspensión del fármaco, la misma disminuye la sintomatología. Esta reacción adversa cutánea se ha observado con litio (44), clorpromazina (17) y amineptina (23, 77).

La erupción seborreica se caracteriza clínicamente por la presencia de una placa eritematosa con escamas untuosas que se presentan en zonas seborreicas del cuerpo: cuero cabelludo, cara, orejas y tronco (86). El diagnóstico es clínico y el tratamiento incluye antifúngicos y corticosteroides tópicos de baja potencia. Se puede observar en pacientes con parkinsonismo medicamentoso (11, 12).

Lupus eritematoso inducido por drogas

El cuadro clínico del lupus eritematoso inducido por drogas se caracteriza por el comienzo abrupto de fiebre, mialgias, artralgias, serositis, artritis y el hallazgo de anticuerpos antinucleares positivos. Las manifestaciones severas a nivel renal o del SNC son poco frecuentes (84). Generalmente comienza varias semanas después de haber comenzado el tratamiento. En el 25% de los pacientes se observa compromiso cutáneo caracterizado por placas eritematosas y erupciones atópicas en las superficies con exposición solar. También puede verse, ocasionalmente, cualquier otra forma de lupus eritematoso sistémico (47).

Se recomienda la suspensión inmediata del fármaco y la interconsulta con un especialista (47).

La carbamazepina (2, 43) es el principal psicofármaco asociado con este efecto adverso; entre otras drogas capaces de causar esta reacción, se incluyen las fenotiazinas (59), el litio (69) y la clozapina (84).

Discusión y conclusiones

Las reacciones adversas cutáneas debidas a psicofármacos son frecuentes y, en algunos casos, pueden ser fatales; por esto, los psiquiatras deberían estar familiarizados con sus características clínicas.

Las reacciones adversas cutáneas comunes y de menor gravedad son reversibles y tienen un curso benigno. A pesar de esto, sus manifestaciones clínicas son similares a las manifestaciones iniciales de los cuadros de mayor gravedad. Es por ello que, cuando aparecen, se recomienda monitorear cuidadosamente su evolución, controlar la posible aparición de signos que indiquen gravedad (Tabla 4) e instruir al paciente acerca de los signos de alarma que deberían traerlo inmediatamente a la consulta, especialmente la presencia de fiebre, rash y linfadenopatías (81). Por otro lado, hay que tener presente que, si bien algunas reacciones adversas como la alopecia o las alteraciones en la pigmentación no revisten gravedad, generan alteraciones estéticas que pueden disminuir la adherencia de los pacientes al tratamiento (47).

Tabla 4. Hallazgos clínicos que indican posible riesgo vital en reacciones adversas cutáneas a drogas (63).

Hallazgos cutáneos	Hallazgos generales
Eritema confluyente	Fiebre alta (> 40°C)
Edema facial o compromiso centrofacial	Agrandamiento de nódulos linfáticos
Dolor cutáneo	Artralgias o artritis
Púrpura palpable	Respiración superficial, hipotensión
Necrosis cutánea	
Ampollas de despegamiento epidérmico	
Signo de Nikolsky + ²	
Erosiones en mucosas	
Urticaria	
Edema de lengua	

En relación con las reacciones adversas cutáneas poco frecuentes y de gravedad, hay que tener en cuenta que, si bien se producen con varios psicofármacos, su aparición es más frecuente con los anticonvulsivantes. Es por esto que, al comenzar el tratamiento con estos fármacos, se deben tomar medidas tendientes a reducir su incidencia -como la lenta titulación (especialmente para la lamotrigina)- (42). Durante el tratamiento resulta importante realizar controles, ya que la detección precoz de este tipo de reacciones, junto con la interrupción inmediata del fármaco sospechado y las medidas de sostén, disminuyen considerablemente la tasa de mortalidad por este tipo de síndromes cutáneos potencialmente fatales (81). Si un paciente desarrolla estas reacciones adversas no se debe reintroducir el fármaco que las originó, ya que las respuestas pueden darse con mayor rapidez y gravedad (74). En estos casos, si fuera necesario cambiar de fármaco, hay que tener en cuenta las reacciones cruzadas que existen entre los diferentes compuestos; recordar que existe una alta tasa de reactividad cruzada entre los anticonvulsivantes aromáticos (carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína y fenobarbital) y entre la carbamazepina y los antidepresivos tricíclicos (de los cuales deriva estructuralmente este antiepiléptico) (81). También hay que tener presente que los antiepilépticos poseen numerosas interacciones farmacocinéticas, sobre todo a nivel de su metabolismo, y que éstas aumentan la posibilidad de presentación de este tipo de cuadros (81).

Los mecanismos que desencadenan las reacciones adversas cutáneas no están aún del todo claros. En el caso del SJJ y la NET, las características de su curso clínico sugieren que estarían mediados por una reacción de hipersensibilidad de tipo IV (74). La droga o alguno de sus metabolitos desencadenarían la proliferación de linfocitos T citotóxicos dirigidos contra los queratinocitos (74). En la proliferación de estos linfocitos T sería clave

² La presión tangencial sobre la piel produce un despegamiento cutáneo con formación de ampollas

el rol del antígeno leucocitario humano (HLA). Estudios recientes han identificado una fuerte asociación entre un alelo del HLA, el HLA-B*1502, y el SSJ-NET inducido por carbamazepina en individuos descendientes de etnias asiáticas (20). Debido a esto, la FDA recomienda que en los pacientes descendientes de etnias asiáticas se realice un rastreo del HLA-B*1502 antes de comenzar el tratamiento con carbamazepina y, en caso de ser positivos, no se realice el tratamiento con este fármaco³. Este alelo no está asociado a reacciones adversas cutáneas de

menor gravedad inducidas por la carbamazepina y tampoco hay evidencia de que la presencia de dicho alelo se asocie con el desarrollo de SSJ o NET inducido por otros antiepilépticos.

Actualmente, existe una gran cantidad de trabajos orientados a determinar los mecanismos de producción de las reacciones adversas cutáneas (56). El conocimiento de los mismos permitirá en el futuro el desarrollo de tests predictivos y de una terapéutica más racional para el tratamiento de estos efectos adversos ■

Referencias bibliográficas

1. Abel EA, DiCicco LM, Orenberg EK, Fraki JE, Farber EM. Drugs in exacerbation of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 1007-22.
2. Amerio P, Innocente C, Feliciani C, Angelucci D, Gambi D, Tulli A. Drug-induced cutaneous lupus erythematosus after 5 years of treatment with carbamazepine. *Eur J Dermatol* 2006; 16: 281-3.
3. Ananth J, Elmishaugh A. Hair loss associated with fluoxetine treatment. *Can J Psychiatry* 1991; 36: 621.
4. Archer CB, English JS. Extensive fixed drug eruption induced by temazepam. *Clin Exp Dermatol* 1988; 13: 336-8.
5. Atkili SL, McKenzie TM, Stevenson CJ. Carbamazepine-induced lichenoid eruption. *Clin Exp Dermatol* 1990; 15: 382-3.
6. Bakri A, Beijersbergen van Henegouwen G, Chanal JL. Involvement of the N4-oxide group in the phototoxicity of chlordiazepoxide in the rat. *Photodermatol* 1985; 2: 205-12.
7. Barth JH, Baker H. Generalized pustular psoriasis precipitated by trazodone in the treatment of depression. *Br J Dermatol* 1986; 115: 629-30.
8. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993; 129: 92-6.
9. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocci M. SCORTEN: a severity of illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 149-53.
10. Berger H. Pigmentation after thioridazine. *Arch Dermatol* 1969; 100: 487.
11. Binder RL, Jonelis FJ. Seborrheic dermatitis in neuroleptic-induced parkinsonism. *Arch Dermatol* 1983; 119: 473-5.
12. Binder RL, Jonelis FJ. Seborrheic dermatitis: a newly reported side effect of neuroleptics. *J Clin Psychiatry* 1984; 45: 125-6.
13. Blair HM 3rd. Letter: Fixed drug eruption from chlordiazepoxide. *Arch Dermatol* 1974; 109: 914.
14. Boettcher B. Tolvon and toxic epidermal necrolysis. *Med J Aust* 1980; 1: 280-1.
15. Bond WS, Yee GC. Ocular and cutaneous effects of chronic phenothiazine therapy. *Am J Hosp Pharm* 1980; 37: 74-8.
16. Brenner S, Wolf R, Landau M, Politi Y. Psoriasiform eruption induced by anticonvulsants. *Isr J Med Sci* 1994; 30: 283-6.
17. Burrows NP, Ratnavel RC, Norris PG. Pustular eruptions after chlorpromazine. *BMJ* 1994; 309: 97.
18. Camarasa JG. Patch test diagnosis of exfoliative dermatitis due to carbamazepine. *Contact Dermatol* 1985; 12: 49.
19. Camisa C, Grines C. Amoxapine: a cause of toxic epidermal necrolysis? *Arch Dermatol* 1983; 119: 709-10.
20. Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004; 428: 486.
21. Colvard MD, Nadimi H, Gargiulo AV. Ativan (lorazepam) induced lichenoid reaction of the human attached gingiva: case report. *Periodontal Case Rep* 1986; 8: 69-70.
22. Culy CR, Goa KL. Lamotrigine. A review of its use in childhood epilepsy. *Paediatr Drugs* 2000; 2: 299-330.
23. Farella V, Sberna F, Knöpfel B, Urso C, Difonzo EM. Acne-like eruption caused by amineptine. *Int J Dermatol* 1996; 35: 892-3.
24. Fernández-Torres R, Almagro M, del Pozo J, Robles O, Martínez-González C, Mazaira M, et al. Lichenoid drug eruption induced by olanzapine. *Actas Dermosifiliogr* 2008; 99: 221-4.
25. Fitzpatrick TB, Johnson RA, et al. Color atlas and synopsis of clinical dermatology: common and serious diseases. 4th edition. New York: Mc Graw-Hill 2001.
26. Friedmann PS, Strickland I, Pirmohamed M, Park BK. Investigation of mechanisms in toxic epidermal necrolysis induced by carbamazepine. *Arch Dermatol* 1994; 130: 598-604.
27. Gaufberg E, Ellison JM. Photosensitivity reaction to fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 486.
28. Ghadirian AM, Lalinec-Michaud M. Report of a patient with lithium-related alopecia and psoriasis. *J Clin Psychiatry* 1986; 47: 212-3.
29. Ghislain PD, Roujeau JC. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatol Online J* 2002; 8: 5.
30. Groth O. Lichenoid dermatitis resulting from treatment with the phenothiazine derivatives metopromazine and laevomepromazine. *Acta Derm Venereol* 1961; 41: 168-77.
31. Hashimoto K, Joselow SA, Tye MJ. Imipramine hyperpigmentation: a slate-gray discoloration caused by long-term imipramine administration. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 357-61.
32. Hassan MN, Laljee HC, Parsonage MJ. Sodium valproate in the treatment of resistant epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1976; 54: 209-218.
33. Hebert AA, Ralston JP. Cutaneous reactions to anticonvulsant medications. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 22-6.
34. Hemlock C, Rosenthal JS, Winston A. Fluoxetine-induced psoriasis. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 211-2.
35. Herranz JL, Arteaga R, Armijo JA. Change in hair colour induced by valproic acid. *Dev Med Child Neurol* 1981; 23: 386-7.
36. Hilder RJ. Propranolol and alopecia. *Cutis* 1979; 24: 63-4.
37. Huang PH, Tsai WJ. Chlordiazepoxide-induced Stevens-Johnson syndrome. *J Chin Med Assoc* 2005; 68: 276-8.
38. Ikeda A, Shibasaki H, Shiozaki A, Kimura J. Alopecia with carbamazepine in two patients with focal seizures. *J Neurol*

³ <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/carbamazepineHCP.htm>

- Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 549-50.
39. Jafferany M, Haroon TS. Fixed drug eruption with lormetazepam (Noctamid) *Dermatologica* 1988; 177: 386.
 40. Jan V, Toledano C, Mchet L, Mchet MC, Vaillant L, Lorette G. Stevens-Johnson syndrome after sertraline. *Acta Derm Venereol* 1999; 79: 401.
 41. Jonsson GW, Moosa MY, Jeenah FY. Toxic epidermal necrolysis and fluoxetine: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28:93-5.
 42. Jufe G. Psicofarmacología práctica. 2a edición. Buenos Aires: Editorial Polemos 2006.
 43. Kanno T, Miyata M, Kazuta Y, Sato Y, Nishimaki T, Kasukawa R. Carbamazepine-induced systemic lupus erythematosus-like disease. *Intern Med* 1992; 31: 1303-5.
 44. Kanzaki T. Acneiform eruption induced by lithium carbonate. *J Dermatol* 1991; 18: 481-3.
 45. Kanwar AJ, Gupta R, Das Mehta S, Kaur S. Photosensitivity due to alprazolam. *Dermatologica* 1990; 181: 75.
 46. Ketter TA, Wang PW, Chandler RA, Alarcon AM, Becker OV, Nowakowska C et al. Dermatology precautions and slower titration yield low incidence of lamotrigine treatment-emergent rash. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 642-5.
 47. Kimyai-Asadi A, Harris JC, Noursari HC. Critical overview: adverse cutaneous reactions to psychotropic medications. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 714-25.
 48. Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1999; 21: 489-501.
 49. Konishi T, Naganuma Y, Hongo K, Murakami M, Yamatani M, Okada T. Carbamazepine-induced skin rash in children with epilepsy. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 605-8.
 50. Krasowska D, Szymanek M, Schwartz RA, Myliński W. Cutaneous effects of the most commonly used antidepressant medication, the selective serotonin reuptake inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 848-53.
 51. Krischer J, Prins C, Ruffieux P, Kondo-Oestreicher M, Saurat JH. Extensive fixed drug eruption induced by oxazepam. *Arch Dermatol* 1996; 132: 718.
 52. Ljunggren B, Bojs G. A case of photosensitivity and contact allergy to systemic tricyclic drugs, with unusual features. *Contact Dermatitis* 1991; 24: 259-65.
 53. Martin CM, Southwick EG, Maibach HI. Propranolol induced alopecia. *Am Heart J* 1973; 86: 236-7.
 54. Matsuo I, Ozawa A, Niizuma K, Ohkido M. Lichenoid dermatitis due to chlorpromazine phototoxicity. *Dermatologica* 1979; 159: 46-9.
 55. McCreadie RG, Morrison DP. The impact of lithium in South-west Scotland. I. Demographic and clinical findings. *Br J Psychiatry* 1985; 146: 70-4.
 56. Naisbitt DJ. Drug hypersensitivity reactions in skin: understanding mechanisms and the development of diagnostic and predictive tests. *Toxicology* 2004; 194: 179-96.
 57. Osborne SF, Stafford L, Orr KG. Paroxetine-associated psoriasis. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 2113.
 58. Parameshwar E. Hair loss associated with fluvoxamine use. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 581-2.
 59. Pavlidakey GP, Hashimoto K, Heller GL, Daneshvar S. Chlorpromazine-induced lupuslike disease. Case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 109-15.
 60. Powell WJ Jr, Koch-Weser J, Williams RA. Lethal hepatic necrosis after therapy with imipramine and desipramine. *JAMA* 1968; 206: 642-5.
 61. Purcell P, Valmana A. Toxic epidermal necrolysis following chlorpromazine ingestion complicated by SIADH. *Postgrad Med J* 1996; 72: 186.
 62. Redondo P, Vicente J, España A, Subira ML, De Felipe I, Quintanilla E. Photo-induced toxic epidermal necrolysis caused by clobazam. *Br J Dermatol* 1996; 135: 999-1002.
 63. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331: 1272-85.
 64. Roujeau JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology* 2005; 209: 123-9.
 65. Rzany B, Correia O, Kelly JP, Naldi L, Auquier A, Stern R. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. Study Group of the International Case Control Study on Severe Cutaneous Adverse Reactions. *Lancet* 1999; 353: 2190-4.
 66. Schlienger RG, Shear NH. Antiepileptic drug hypersensitivity syndrome. *Epilepsia* 1998; 39: S3-7.
 67. Shiohara T, Mizukawa Y. Fixed drug eruption: a disease mediated by self-inflicted responses of intraepidermal T cells. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 201-8.
 68. Shoji A, Kitajima J, Hamada T. Drug eruption caused by nitrazepam in a patient with severe pustular psoriasis successfully treated with methotrexate and etretinate. *J Dermatol* 1987; 14: 274-8.
 69. Shukla VR, Borison RL. Lithium and lupuslike syndrome. *JAMA* 1982; 248: 921-2.
 70. Shuper A, Stahl B, Weitz R. Carbamazepine-induced hair loss. *Drug Intell Clin Pharm* 1985; 19: 924-5.
 71. Shuttleworth D, Graham-Brown RA. Fixed drug eruption due to carbamazepine. *Clin Exp Dermatol* 1984; 9: 424-6.
 72. Srebrnik A, Bar-Nathan EA, Ilie B, Peyser R, Brenner S. Vaginal ulcerations due to lithium carbonate therapy. *Cutis* 1991; 48: 65-6.
 73. Steele TE, Ashby J. Desipramine-related slate-gray skin pigmentation. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 76-7.
 74. Svensson CK, Cowen EW, Gaspari AA. Cutaneous drug reactions. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 357-79.
 75. Taniguchi S, Hamada T. Photosensitivity and thrombocytopenia due to amitriptyline. *Am J Hematol* 1996; 53: 49-50.
 76. Torras H, Manuel Mascaró J Jr, Mascaró JM. Photo-onycholysis caused by clorazepate dipotassium. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 1304-5.
 77. Vexiau P, Gourmel B, Castot A, Husson C, Rybojad M, Julien R, et al. Severe acne due to chronic amineptine overdose. *Arch Dermatol Res* 1990; 282: 103-7.
 78. Vervloet D, Durham S. Adverse reactions to drugs. *BMJ* 1998; 316: 1511-4.
 79. Vittorio CC, Muglia JJ. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2285-90.
 80. Warnock JK, Sieg K, Willis D, Stevenson EK, Kestenbaum T. Drug-related alopecia in patients treated with tricyclic antidepressants. *J Nerv Ment Dis* 1991; 179: 441-2.
 81. Warnock JK, Morris DW. Adverse cutaneous reactions to mood stabilizers. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 21-30.
 82. Weiss NT, Jones L, Chamberlain JC. A possible case of venlafaxine-induced Stevens-Johnson syndrome. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1431-3.
 83. Wikinski S, Jufe G. El Tratamiento Farmacológico en Psiquiatría. Indicaciones, esquemas terapéuticos y elementos para su aplicación racional. 1a edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana 2005.
 84. Wolf J, Sartorius A, Alm B, Henn FA. Clozapine-induced lupus erythematosus. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 236-8.
 85. Wolkenstein P, Revuz J, Diehl JL, Langeron O, Roupie E, Mchet L. Toxic epidermal necrolysis after fluvoxamine. *Lancet* 1993; 342: 304-5.
 86. Woscoff A, Cabrera HN, Kaminsky A. Orientación Dermatológica en Medicina Interna. Buenos Aires: López Libreros 1995.
 87. Yasuda S, Mizuno N, Kawabe Y, Sakakibara S. Photosensitive lichenoid reaction accompanied by nonphotosensitive subacute prurigo caused by carbamazepine. *Photodermatol* 1988; 5: 206-10.
 88. Yawalkar N. Drug-induced exanthems. *Toxicology* 2005; 209: 131-4.
 89. Zalsman G, Sever J, Munitz H. Hair loss associated with paroxetine treatment: a case report. *Clin Neuropharmacol* 1999; 22: 246-7.

Antidepresivos y suicidalidad: *primum non nocere*

Patricio Alba

Residente de Psiquiatría, Hospital de Emergencias Psiquiátricas Torcuato de Alvear
E-mail: patricio.alba@gmail.com

Daniela Dominguez

Residente de Psiquiatría, Hospital de Emergencias Psiquiátricas Torcuato de Alvear
Ayudante de la Primera Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

Andrés Schteingart

Residente de Psiquiatría, Hospital de Emergencias Psiquiátricas Torcuato de Alvear

Introducción

El debate sobre la asociación entre antidepresivos (AD) y suicidio lleva varios años de estudio y mucho se ha escrito al respecto. No obstante, aún no existe una opinión consensuada y continúa siendo un tema muy debatido. En el presente artículo intentaremos revisar algunos de los puntos más conflictivos: las dificultades

que encierra el término “suicidalidad”¹, los aspectos relacionados con la clínica (haciendo hincapié en lo necesario de un diagnóstico preciso) y los dilemas metodológicos que acarrea el estudio de este tema. El objetivo será intentar resumir algunas de las cuestiones más relevantes planteadas hasta la fecha.

Resumen

A partir del 2003 las agencias internacionales reguladoras de medicamentos alertaron sobre el riesgo de utilización de antidepresivos en niños y adolescentes. Estas advertencias se basaron en reportes de ensayos clínicos en los cuales se observó un aumento de la “suicidalidad” con estos fármacos. En el 2007 se extendió la advertencia a los adultos jóvenes. Dichas advertencias han sido motivo de controversia debido a la extensa utilización de los antidepresivos. Se realizaron numerosos estudios para investigar dicho fenómeno, encontrándose varias dificultades: 1) la falta de consistencia del término “suicidalidad”; 2) la complejidad en el diagnóstico diferencial de la depresión infanto-juvenil, grupo etario que presenta una elevada tasa de bipolaridad; 3) la diferenciación entre el “síndrome de activación” y la inducción de estados mixtos por parte de los antidepresivos, ambos cuadros con alto riesgo suicida; 4) las dificultades metodológicas para evaluar el riesgo suicida. *Conclusiones:* en el tratamiento con antidepresivos existen reportes de un aumento de los intentos de suicidio (sobre todo al inicio del tratamiento). No existe evidencia de un aumento de las tasas de suicidio consumado. Es fundamental realizar un diagnóstico preciso y controles frecuentes de los pacientes depresivos, reciban o no tratamiento farmacológico.

Palabras clave: Suicidalidad - Antidepresivos - Advertencia - ISRS - Trastorno bipolar infanto-juvenil - Episodios mixtos.

ANTIDEPRESSANTS AND SUICIDALITY: PRIMUM NON NOCERE

Abstract

Since 2003, international health regulatory agencies warned about the use of antidepressants in children and adolescents. These warnings were based upon reports from clinical trials in which there was an increased risk of “suicidality” with these drugs. In 2007, this warning was extended to young adults. Given the widespread use of antidepressants, these warnings have been very controversial. Numerous clinical trials have been made to investigate this subject, finding some difficulties: 1) the lack of consistency of the term “suicidality”, 2) the complexity of the differential diagnoses of children depression, given the high rates of bipolarity in this population, 3) the difference between “activation syndrome” and mixed states induced by antidepressants, both with high suicide risk, 4) the methodological difficulties to evaluate suicide. *Conclusions:* In treatment with antidepressants there are some reports about an increment in suicide attempts (most at the initial phase of treatment). There is no evidence of an increase of completed suicide rates. It is of utmost importance to make a proper diagnose and a close follow up of depressed patients even if they do not receive pharmacological treatment.

Key words: Suicidality - Antidepressants - Warning - SSRIs - Bipolar disorder in children and adolescents - Mixed states.

¹ Traducimos el término *suicidality* como suicidalidad, al no existir un vocablo en español equivalente. Ver explicaciones luego en el texto.

Una breve pero intensa historia

En junio de 2003 comenzó una de las mayores controversias psiquiátricas de los últimos tiempos cuando la Agencia Británica Reguladora de Medicamentos y Productos para el Cuidado de la Salud (*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency -MHRA-*) prohibió el uso de paroxetina en niños y adolescentes menores de 18 años. Esta determinación, realizada en base a una revisión de datos no publicados, se tomó luego de haber encontrado que la paroxetina se asociaba con un incremento en la frecuencia de autoagresiones y comportamientos suicidas. Una semana después, la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (*Food and Drug Administration -FDA-*), recomendó que dicha droga no fuera utilizada en el tratamiento de la depresión pediátrica y algunos estados norteamericanos prohibieron su utilización en niños. En julio de 2003 la FDA reunió información de 24 estudios clínicos patrocinados por diferentes compañías farmacéuticas (con 4400 pacientes, niños y adolescentes). Dos meses después, la MHRA amplió la advertencia a venlafaxina y luego la FDA incluyó también al citalopram, la fluvoxamina, la mirtazapina, la nefazodona y la sertralina. En este proceso de advertencias en escalada, en diciembre de 2003, la MHRA sugirió no utilizar AD, excepto fluoxetina, en menores de 18 años con diagnóstico de trastorno depresivo mayor (23), debido a que ésta era la única droga con eficacia demostrada en el tratamiento de este trastorno; el uso del resto de los AD se basaba en indicaciones no aprobadas u *off-label*² (34).

Tras analizar los 24 estudios, la FDA determinó que existía un aumento de la ideación y las conductas suicidas en los primeros meses de utilización de dichos fármacos (con un riesgo del 4% en el grupo activo *versus* el 2% en el grupo placebo), sin haberse constatado ningún suicidio consumado (54, 57). Finalmente, en octubre de 2004, la FDA ordenó a los fabricantes agregar en el prospecto de los AD una advertencia insertada en un recuadro negro (56) *-black box-*³ (la más severa de las advertencias) (52). A su vez, las organizaciones reguladoras de drogas y alimentos de otros países advirtieron también sobre el riesgo de la utilización de AD (34, 50). En la Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) decidió prohibir la indicación de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y venlafaxina a menores de 18 años, retractándose luego. Actualmente rige la Disposición No 7908/04, mediante la cual se *contraindica* el uso de paroxetina en menores de 18 años, y se mantiene una advertencia para el resto de los AD (1).

El tema cobró rápidamente repercusión en la opinión pública y aparecieron diferentes posiciones: de asociaciones científicas, de familiares y de expertos, con encuentros y desencuentros dentro de la especialidad. En un intento por mitigar el impacto negativo de la advertencia, la Asociación Americana de Psiquiatría (*Ameri-*

can Psychiatric Association -APA-) expresó su desacuerdo diciendo: "la mayor amenaza para el bienestar de un niño deprimido es el no recibir tratamiento alguno" (8). Los familiares de pacientes denunciaron que sus hijos habían sido "víctimas" del tratamiento con AD y fueron convocados para tener voz en el asunto (32). Otras opiniones se centraron en cuestiones clínicas, destacando la importancia de un adecuado diagnóstico de la depresión en niños y adolescentes. En esta línea, Akiskal manifestó que el aumento en la "suicidalidad" se daría en aquellos pacientes incluidos dentro del espectro bipolar que no fueron diagnosticados adecuadamente (3). A este tema nos referiremos más adelante.

En los últimos años, y a la luz de nuevas investigaciones, las "víctimas" de los AD serían también los adultos jóvenes de entre 18 y 24 años. Es así como en mayo de 2007 se extendieron las advertencias a este grupo etario (55).

Acerca del término "suicidalidad"

Al ser el suicidio un evento tan poco frecuente (15,5/100.000 personas al año) (44), se requerirían muestras muy grandes si se quisiera evaluar el suicidio como resultado final (25). Por este motivo se comenzó a utilizar en forma sustituta el término "suicidalidad" el cual, se supuso, opera como una variable más accesible para la detección de suicidios consumados. Pero la utilización de sustitutos es controvertida cuando se intenta evaluar un evento infrecuente, dado que se incurre en el error de contar con muchos falsos positivos. Por ejemplo, al utilizar el término "suicidalidad" como sustituto o predictor de suicidio se incluyen pacientes con ideación suicida (hecho muy frecuente) que probablemente nunca cometan suicidio (hecho muy infrecuente).

Parte del conflicto de la relación entre AD y suicidio radica, entonces, en la falta de consistencia del término "suicidalidad" ya que dependiendo de quién lo utilice, varía su significado, incluyéndose dentro del mismo desde las conductas y los intentos de suicidio hasta las autoagresiones y los "gestos suicidas".

Dado que era poco claro qué se entendía como "comportamiento suicida" la FDA, para uniformar criterios, convocó a un grupo de expertos en suicidio de la Universidad de Columbia con el fin de analizar los diferentes reportes de efectos adversos y clasificarlos de acuerdo con el riesgo suicida (43). Basándose en esta clasificación, la FDA decidió considerar como "suicidalidad" a los intentos de suicidio, las conductas suicidas y la ideación suicida (incluyendo dentro de ésta a las ideas de muerte) (ver Tabla 1).

Algunos autores critican la metodología utilizada por la FDA para su primera advertencia. Como dijimos anteriormente, se basó en el análisis retrospectivo de informes de efectos adversos de 24 ensayos clínicos realizados por diversas empresas farmacéuticas, según la clasifica-

² Una prescripción *off-label* se define como la utilización de drogas aprobadas o con licencia, pero que son prescritas fuera de los términos de uso para el que fueron aprobadas.

³ Esta advertencia aparece en el prospecto de una droga con la función de alertar acerca de efectos adversos serios o que puedan atentar contra la vida de una persona.

Tabla 1. Definiciones de la clasificación de efectos adversos suicidas de la Universidad de Columbia (modificado de 43).

Suicidio consumado	Conducta autoagresiva con resultados letales, asociada con la intención de morir.
Intento de suicidio	Conducta potencialmente autoagresiva, asociada con la intención de morir. La intención puede ser explícita o inferida por la conducta o las circunstancias. Puede o no haber lesiones físicas.
Conducta suicida inminente	El individuo realiza acciones para injuriarse pero se detiene por sí solo o es detenido por otros, antes de que pueda lastimarse.
Ideación suicida	Pensamientos pasivos de desear estar muerto, o pensamientos activos de cometer suicidio, sin llegar a tener conductas preparatorias.
Conductas autoagresivas, sin intención de morir	La conducta se realiza con la intención de liberar estrés, o de modificar algo en el otro o el entorno.
Otros, sin autoagresión deliberada	No existen evidencias de conductas suicidas, ni ningún otro tipo de autoagresión. El evento es, por ejemplo, de carácter accidental, o caracterizado únicamente por síntomas psiquiátricos o conductuales.
Conductas autoagresivas, intención de morir desconocida	Conductas autoagresivas donde la intención de morir es desconocida y no puede inferirse.
Falta información	Falta información para determinar si el evento tenía intención o ideación suicida. Se puede sospechar "suicidalidad", pero no se pueden descartar hechos accidentales o parte de un síntoma psiquiátrico.

Eventos suicidas

Eventos no suicidas

Eventos indeterminados, potencialmente suicidas

ción realizada por el grupo de Columbia. La recolección de información no se realizó con un procedimiento estandarizado y se incluyeron pacientes con otros diagnósticos psiquiátricos además del de "episodio depresivo mayor". Dado que los intentos suicidas constatados eran escasos y que resultaba difícil analizar retrospectivamente la intención de morir, fue necesario basarse en inferencias. Asimismo resultaba problemático diferenciar actos impulsivos, actitudes "manipuladoras" y reacciones de ira de la verdadera intención de muerte.

A su vez, aun si los ISRS aumentaran las conductas o la ideación suicida, no hay forma de saber qué proporción de estos pacientes cometerá finalmente suicidio.

Según los cálculos, en EE.UU., de los niños y adolescentes con intentos de suicidio previo (factor de riesgo más importante para suicidio consumado) el 0,232% cometerá suicidio *versus* el 0,008% que se observa en pacientes sin intentos previos. Es decir, el suicidio es 30 veces más frecuente en pacientes con intentos previos pero, pese a esto, el 99,77% de estos pacientes NO cometerá suicidio. Aún menor es la confiabilidad de la ideación suicida como predictor del suicidio consumado.

Por lo tanto, el término "suicidalidad" debería excluir al suicidio consumado, dado que no está demostrado que exista una progresión directa entre las conductas y/o la ideación suicida y el suicidio. Klein (32), en su artículo, concluye que es poca la evidencia existente para afirmar que la medicación es la causante de conductas de riesgo. A su vez, que estas conductas tengan intención suicida es dudoso y que sean predictoras de suicidio consumado es bastante poco probable ya que, metodológicamente, para alcanzar valor estadístico se agruparon distintos

tipos de ensayos y variables cuestionables y con escaso valor predictivo.

El problema podría no ser de los AD sino de los diagnósticos

Los AD, más allá de su nombre, han tenido múltiples indicaciones a lo largo de la historia, siendo utilizados para diferentes trastornos psiquiátricos: trastorno depresivo mayor, trastornos de ansiedad, trastornos de la conducta alimentaria, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastornos de la personalidad y abuso de sustancias, entre otros (30).

Se sabe, además, que puede haber síntomas depresivos durante la fase prodrómica (47) y de estado de la esquizofrenia, el trastorno delirante y el trastorno psicótico no especificado (9). A su vez, un episodio depresivo mayor puede ser unipolar o bipolar y presentarse en el contexto de un trastorno de la personalidad, existiendo controversias sobre la utilización de los AD en este último, como también en el trastorno bipolar (TBP) (5, 6, 11, 12, 21, 33, 39, 41, 49).

Muchos autores aceptan que los pacientes se tornarían suicidas mientras toman AD debido a un estado de activación o a una acatisia (28), algo ya descrito desde hace casi un siglo por Kraepelin (el "incremento de la energía antes de mejoramiento del humor"). Pero sólo recientemente ha sido descrito como "síndrome de activación" (3). Este ocurre principalmente al inicio del tratamiento (16) y consistiría en la aparición de ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad y acatisia.

Algunos autores, como Benazzi o Akiskal, se han interesado en la controversia entre los AD y la FDA porque se relaciona con el tema que ellos investigan desde hace años: la presencia de episodios depresivos mixtos (depresión con la aparición de al menos tres síntomas de hipomanía intercurrentes) (11), que ellos incluyen dentro del espectro bipolar y que serían predictores de "suicidalidad" (4). Se ha visto que la ideación suicida se asocia más frecuentemente con los estados mixtos (por la presencia de taquipsiquia y agitación psicomotora) y que éstos serían la vía que lleva a la conducta suicida (2). Habría, entonces, un pequeño número de pacientes deprimidos que empeorarían ("se activarían") con los AD, siendo un grupo particularmente vulnerable la población joven (niños y adolescentes).

La confusa depresión infanto-juvenil

La depresión infanto-juvenil presenta algunas características especiales (13). El DSM-IV-TR hace especial hincapié en el estado de *ánimo irritable* (9). La tristeza puede o no estar presente, pero cuando lo está puede quedar enmascarada por otras manifestaciones sintomáticas más llamativas (59). Akiskal, ya en el año 1995, se cuestionaba acerca del comportamiento "pre-bipolar" de las depresiones juveniles (7), reconociendo que alrededor del 60% de los niños y adolescentes con TBP no es bien diagnosticado. Algunos autores sugieren actualmente cifras similares y plantean que los trastornos depresivos mayores diagnosticados en estos pacientes podrían tratarse, en realidad, de depresiones mixtas en un TBP (18). Aunque se han postulado diversos predictores de TBP en los niños, no hay una forma certera de saber si la depresión de inicio temprano evolucionará a un TBP (24). Algunos de estos criterios se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Algunos criterios a tener en cuenta para el diagnóstico de trastorno bipolar (TBP) infanto-juvenil (modificado de 14, 25 y 37)

Antecedentes familiares de TBP
Abuso de sustancias en ambos padres
Irritabilidad
Ciclado rápido
Oscilación pronunciada del humor y la energía
Estados mixtos (pueden cursar con conductas autoagresivas)
Explosividad
Baja presencia de manía pura
Elevada comorbilidad con otros trastornos (TDAH, abuso de sustancias, trastornos de ansiedad)
Inquietud motora
Depresión severa
Fallas en la atención
Alteraciones de conducta
Berrinches

Referencias. TDAH: trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

Por lo anteriormente expuesto, se puede observar que la presencia de depresión en la infancia y en la adolescencia implica realizar una evaluación meticulosa. Los psiquiatras deberían poder identificar a los pacientes vulnerables para evitar actuar iatrogénicamente (46) ya que, si no se hace un diagnóstico preciso, se corre el riesgo de medicar con AD una depresión bipolar, con el consecuente aumento del ciclado y la posibilidad de viraje a la manía o a un episodio mixto y, por ende, aumentar el riesgo suicida. Si se decide utilizar AD sería prudente asociarlos siempre a un estabilizador del humor.

Estudiando los estudios. Estudios observacionales, ecológicos y meta-análisis

Como ya se mencionó, se realizaron diversos estudios y revisiones acerca del efecto de los AD sobre el riesgo suicida, siendo los más relevantes tres tipos de ensayos: observacionales, meta-análisis sobre estudios randomizados y controlados, y estudios ecológicos.

Hall y Lucke (26) exponen las fortalezas y las limitaciones de estos distintos tipos de estudios. Los *observacionales* estudian a una población más grande y la evaluación del riesgo se realiza analizando el uso de AD en la práctica asistencial habitual. Como limitación se encuentra que los ISRS, por su seguridad, se indican a los pacientes de mayor riesgo, lo que implica un factor de confusión y, además, en estos estudios se presentan muy pocos suicidios como para poder inferir el efecto de los AD sobre este evento. Los *meta-análisis* cuentan con la ventaja de aumentar el número en estudio y, por lo tanto, logran mayor poder estadístico pero, por otro lado, los períodos de estudio de los trabajos que se incluyen en estos análisis suelen ser cortos y los pacientes de alto riesgo suelen ser excluidos, limitando la capacidad de evaluar la variabilidad en el riesgo suicida. Finalmente, los estudios *ecológicos* permiten evaluar los efectos de un pequeño riesgo en una gran población expuesta, pero están limitados en la capacidad para controlar otros factores de riesgo de suicidio.

Entre los *estudios observacionales*, dos estudios (29, 31) sugieren que existe un riesgo más elevado de conductas suicidas en el primer mes de tratamiento, especialmente entre los días 1° y 9° a partir del inicio. Sin embargo, uno de estos trabajos concluyó que el riesgo absoluto es muy bajo y que podría tratarse de una respuesta idiosincrática (por ejemplo, síndrome de activación o una acatisia). Tiihonen y cols. (51) encontraron, en pacientes bajo tratamiento antidepressivo, un aumento del riesgo de intentos suicidas, pero una disminución de la tasa de suicidios consumados.

Otro estudio (40) comparó el riesgo de autoagresión y suicidio entre pacientes bajo tratamiento con ISRS y con AD tricíclicos y no encontró diferencias, sólo una débil evidencia de un riesgo aumentado de autoagresión en pacientes menores de 18 años, sin registro de suicidios en este grupo etario. Rhame y cols. (45) no encontraron diferencias en pacientes con o sin tratamiento antidepressivo en una población de pacientes mayores de 65 años. En

un trabajo reciente, Olfson y Markus (42) estudiaron los primeros tres meses de tratamiento antidepresivo comparando diferentes grupos etarios y encontraron mayor riesgo en pacientes menores de 18 años, pero no en adultos. Estos estudios observacionales muestran que podría haber un riesgo aumentado de conductas suicidas al inicio del tratamiento antidepresivo, sin mostrar diferencias entre los ISRS y otros AD, pero con una proporción ínfima de muerte por suicidio. Como marcan Didham y cols. (17), la limitación de estos estudios se encuentra en determinar la asociación entre un tratamiento y un resultado, en este caso la "suicidalidad", cuando éste está estrechamente asociado con la patología que se quiere tratar. Es decir, factores como edad, sexo, gravedad de la depresión e ideación de muerte parecerían ser factores más fuertemente ligados al riesgo suicida y que, cuanto mayor es éste, mayor es la tendencia a prescribir ISRS, especialmente por su seguridad en sobredosis.

Se realizaron diversos *meta-análisis* de estudios randomizados y controlados, intentando dar un mayor poder estadístico a los resultados. Una limitación es que los estudios incluidos en los meta-análisis no fueron diseñados específicamente para la detección de "suicidalidad", por lo que no tendrían uniformidad en cuanto a la aparición de este evento. Dos meta-análisis (20, 25) que analizaron 702 y 477 estudios respectivamente, encontraron una asociación entre el uso de ISRS y el riesgo de autoagresión o de intento suicida, pero no un aumento en las tasas de suicidio. Como fuera mencionado anteriormente, Gunnell y cols. (25) remarcan que, dada la baja incidencia del suicidio, deberían ingresarse cerca de dos millones de personas a un estudio de ISRS *versus* placebo para detectar un aumento del riesgo clínicamente significativo. En un meta-análisis encargado por la FDA concluyen que existe un riesgo elevado de "suicidalidad" en menores de 25 años con la toma de AD, un efecto neutro o posiblemente protector en la población ubicada entre 25 y 64 años, y una reducción del riesgo en mayores de 65 años (53). Beasley y cols. (10) realizaron un meta-análisis de estudios de fluoxetina contra placebo, mostrando en el tratamiento con fluoxetina una mayor y más rápida disminución de la ideación suicida. En tres meta-análisis en población pediátrica y adolescente (15, 19, 27) se encontró un pequeño aumento del riesgo suicida con el uso de ISRS, sin registrarse suicidios en ningún trabajo. En la opinión de los autores, estos resultados deben tomarse dentro del contexto del manejo de un trastorno potencialmente amenazante para la vida y discapacitante (19), mencionando que el beneficio del uso de AD parecería ser mucho mayor que el riesgo suicida.

Los estudios *ecológicos* han investigado la asociación de suicidio con el uso de ISRS, buscando si hay algún vínculo entre la disminución de la tasa de suicidios y el aumento de la prescripción de estos fármacos. Gibbons y cols. (22) evaluaron las tasas de prescripción de ISRS en Estados Unidos y Holanda del 2003 al 2005 en pacientes menores de 19 años, junto con las tasas de suicidio en niños y adolescentes, intentando ver su asociación. Las tasas de suicidio en niños y adolescentes en ambos paí-

ses mostraron un sustancial descenso entre 1998 y 2003, mientras que las tasas de prescripción de ISRS aumentaban. Luego de que fueran publicadas las advertencias de los entes reguladores, la prescripción de ISRS disminuyó cerca de un 22% en ambos países. En Holanda y Estados Unidos, la tasa de suicidio en niños y adolescentes aumentó un 49% y un 14%, respectivamente, entre 2003 y 2005, mostrando una significativa relación inversa con la prescripción de ISRS. En cambio, en el Reino Unido (58) no se encontró modificación de la tasa de suicidios en adolescentes luego de la disminución en la prescripción de ISRS. Libby y cols. (36) estudiaron una cohorte pediátrica evaluando los diagnósticos nuevos de depresión antes y después de la advertencia de la FDA. Los resultados mostraron que las tasas de diagnóstico de depresión pediátrica decrecieron significativamente luego de la advertencia. Esta reducción en la cantidad de diagnósticos fue mayor entre pediatras y médicos generalistas. Se produjo, además, una disminución en la tasa de prescripción de ISRS en los pacientes que recibían diagnóstico de depresión. Uno de los estudios ecológicos más grandes hasta la fecha es el de Ludwig y Marcotte (38), que analizaron datos de Estados Unidos, Canadá, Australia y 24 países europeos, recogidos en un período de casi 20 años para la mayoría de los países (1980-2000). El análisis realizado sugiere que las tasas de suicidio cayeron más rápido en aquellos países que experimentaron un mayor y más rápido crecimiento en las tasas de venta de ISRS, llegando a la conclusión de que el incremento de ventas de un comprimido de ISRS *per capita* se asocia con la disminución de un 2,5% en las tasas de suicidio.

Conclusiones

Como hemos podido ver a lo largo del artículo, existen muchos puntos que no quedan claros. En principio, el término "suicidalidad" ha sido utilizado en forma demasiado amplia. De este modo, se ha llegado a pensar que estos fármacos aumentan la tasa de suicidios consumados, cuando no existe evidencia de que así sea. El aumento de la ideación o de las conductas suicidas no implica, necesariamente, una progresión directa hacia el suicidio, de hecho, es muy escaso el porcentaje de pacientes que lo cometen. Esto no excluye que haya algunos pacientes en los que estos fármacos generen un aumento de las conductas suicidas (autoagresiones, intentos de suicidio). Es posible que estos casos se deban a depresiones bipolares o episodios mixtos no diagnosticados.

Otro problema con el que nos enfrentamos es el hecho de que el resultado a evaluar (ideación suicida, autoagresiones o suicidio) se asocia, a su vez, con la indicación de tratamiento. Es decir, que el empeoramiento de los síntomas depresivos se superponga temporalmente con el inicio del tratamiento antidepresivo no implica, necesariamente, una relación de "causalidad" directa, sino que esto podría deberse al curso evolutivo de la propia enfermedad.

A nivel metodológico, al ser el suicidio consumado un efecto adverso tan infrecuente, resulta problemático

evaluar el aumento de suicidios, dado que para realizar estudios experimentales serían necesarias muestras demasiado grandes. Es así como la advertencia de la FDA se basó en el análisis de ensayos clínicos diseñados para evaluar eficacia de los AD, en lugar de basarse en estudios prospectivos, estandarizados y contra placebo con el fin de evaluar "suicidalidad". Estos estudios pueden, a su vez, ser cuestionados éticamente, ya que es controlado indicar placebo a un paciente con una depresión amenazante para la vida (46).

Andrew C. León (35), uno de los seis votantes a favor de extender la advertencia de la FDA a adultos jóvenes, defendió su postura alegando que, dado que no se puede descartar el aumento del riesgo suicida y siendo tan amplio el uso de AD, por más pequeño que sea este aumento, no debe ser ignorado. Dijo que la advertencia no desaconseja el uso de AD (de hecho, advierte sobre el riesgo de la depresión no tratada) sino que promueve

un monitoreo cercano (de una o dos veces por semana) de los pacientes que comienzan un tratamiento con AD. No obstante, no existe evidencia de que esto ocurra: las tasas de seguimiento de los pacientes en tratamiento con AD en los EE. UU. no se han modificado en los últimos cinco años. Tan sólo 1/5 de los pacientes que comienzan un tratamiento con AD concurre a tres visitas al médico en un período de tres meses (48).

Resumiendo: no existe evidencia concluyente que indique que la utilización de AD aumenta el riesgo de suicidio consumado. Hablar de los AD como sustancias nocivas y demonizadas es una falacia científica. Los mismos, como cualquier herramienta empleada por el ser humano, pueden ser bien o mal utilizados. Siguiendo el principio hipocrático de *primum non nocere* (primero no dañar) es esencial a la hora de prescribirlos, primero, realizar un diagnóstico preciso ■

Referencias bibliográficas

1. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Se disponen modificaciones en prospectos de antidepresivos. Vol. XXI (N° 4 y 5 unificados) – diciembre de 2004. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/publicaciones/boletines/profesionales/bolet-prof_diciembre_2004.pdf
2. Akiskal HS, Benazzi F. Correlates of suicidal ideation in major depressive outpatients: is it all due to unrecognized (bipolar) depressive mixed states? *Psychopathology* 2005; 38 (5): 273-280.
3. Akiskal HS, Benazzi F, Perugi G, Rihmer Z. Agitated "unipolar" depression re-conceptualized as a depressive mixed state: Implications for the antidepressant-suicide controversy. *J Affect Disord* 2005; 85 (3): 245-258.
4. Akiskal HS, Benazzi F. Does the FDA proposed list of possible correlates of suicidality associated with antidepressants apply to an adult private practice population? *J Affect Disord* 2006; 94 (1-3): 105-110.
5. Akiskal HS. Demystifying borderline personality: critique of the concept and unorthodox reflections on its natural kinship with the bipolar spectrum. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 110 (6): 401-407.
6. Akiskal HS. Demystifying borderline personality: the cyclothymic-bipolar II connection. CME. Medscape, 2003. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/457151>.
7. Akiskal HS. Developmental pathways to bipolarity: are juvenile-onset depressions pre-bipolar? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34 (6): 754-763.
8. American Psychiatric Association (APA). APA Responds to FDA's New Warning on Antidepressants. Disponible en: <http://www.psych.org/MainMenu/Newsroom/NewsReleases/2004NewsReleases/04-55apaonfdablack-boxwarning.aspx>. Fecha de acceso: agosto de 2008
9. American Psychiatric Association (APA). DSM IV-TR. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. Texto Revisado. Barcelona, Ed. Masson, 2005.
10. Beasley CM, Ball SG, Nilsson ME, Polzer J, Tauscher-Wisniewski S, Plebes J, et al. Fluoxetine and adult suicidality revisited. An updated meta-analysis using expanded data sources from placebo-controlled trials. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27 (6): 682-686.
11. Benazzi F, Koukopoulos A, Akiskal HS. Toward a validation of a new definition of agitated depression as a bipolar mixed state (mixed depression). *European Psychiatry* 2004; 19 (2): 85-90.
12. Benazzi F. Bipolar Disorder-focus on bipolar II and mixed depression. *Lancet* 2007; 369 (9565): 935-45.
13. Bertera HJ. Depresión en la infancia y adolescencia. En: Brió, MC Psicofarmacología y Neurociencia en Pediatría. 1a edición. Buenos Aires: Editorial Sciens; 2007. p. 246-284.
14. Boulosa O. Trastorno Bipolar infanto-juvenil. En: Akiskal HS, Cetkovich-Bakmas MG, García-Bonetto G, Strejilevich SA, Vazquez GH. Trastornos Bipolares. Conceptos clínicos, neurobiológicos y terapéuticos. 1a edición. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2006. p. 180-188.
15. Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, Barbe RP, Birmaher B, Pincus HA, et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2007; 297 (15): 1683-1696.
16. Culpepper L, Davidson JRT, Dietrich AJM, Goodman WK, Kroenke K, Schwenk TL. Suicidality as a possible side effect of antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (6): 742-749.
17. Didham RC, McConnell DW, Blair HJ, Reith DM. Suicide and self-harm following prescription of SSRIs and other antidepressants: confounding by indication. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60 (5): 519-525.
18. Dilsaver SC, Akiskal HS. High rate of unrecognized bipolar mixed states among destitute Hispanic adolescents referred for "major depressive disorder". *J Affect Disord* 2005; 84 (2-3): 179-186.
19. Dubicka B, Hadley S, Roberts C. Suicidal behaviour in youths with depression treated with new-generation antidepressants. *Br J Psychiatry* 2006; 189: 393-398.
20. Fergusson D, Doucette S, Glass KC, Shapiro S, Healy D, Hebert P, et al. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2005; 330 (7488): 396.
21. Ghaemi SN, Hsu DJ, Soldani F, Goodwin FK. Antidepressants in bipolar disorder: the case for caution. *Bipolar Disord* 2003; 5 (6): 421-433.
22. Gibbons RD, Brown CH, Hur K, Marcus SM, Bhaumik DK, Erkens JA, et al. Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2007; 164 (9):

- 1356-1363.
23. Giner L, Nichols CM, Zalsman G, Oquendo MA. Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk for suicidality in adolescents: an update. *J Adolesc Med Health* 2005; 17 (3): 211-220.
 24. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression. 2ª Edición. Nueva York, Oxford University Press, 2007.
 25. Gunnell D, Saperia J, Ashby D. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. *BMJ* 2005; 330 (7488): 385.
 26. Hall WD, Lucke J. How have the selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants affected suicide mortality? *Aust N Z J Psychiatry* 2006; 40 (11-12): 941-950.
 27. Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63 (3): 332-339.
 28. Healy D. Lines of evidence on the risks of suicide with selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychother Psychosom* 2003; 72 (2): 71-79.
 29. Jick H, Kaye JA, Jick SS. Antidepressants and the risk of suicidal behaviours. *JAMA* 2004; 292 (3): 338-343.
 30. Jufe G. Psicofarmacología Práctica. 2ª edición. Buenos Aires, Pólemos, 2006.
 31. Juurlink DN, Mamdani MM, Kopp A, Redelmeier DA. The risk of suicide with selective serotonin reuptake inhibitors in the elderly. *Am J Psychiatry* 2006; 163 (5): 813-821.
 32. Klein DF. The flawed basis for FDA post-marketing safety decisions: the example of anti-depressants and children. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31 (4): 689-699.
 33. Koukopoulos A, Sani G, Koukopoulos AE, Manfredi G, Pachiarotti I, Girardi P. Melancholia agitata and mixed depression. *Acta Psychiatr Scand* 2007; (suppl.) (433): 50-57.
 34. Kuspiel MF, Torrez J. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) y suicidio en niños. *Psicofarmacología* 2008; 49: 23-28.
 35. Leon AC. The revised warning for antidepressants and suicidality: unveiling the black box of statistical analyses. *Am J Psychiatry* 2007; 164 (12): 1786-1789.
 36. Libby AM, Brent DA, Morrato EH, Orton HD, Allen R, Valuck RJ. Decline in treatment of pediatric depression after FDA advisory on risk of suicidality with SSRIs. *Am J Psychiatry* 2007; 164 (6): 884-891.
 37. Lin P, McInnis MG, Potash JB, Willour V, McKinnon DF, DePaulo JR, et al. Clinical correlates and familial aggregation of age at onset in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2006; 163 (2): 240-246.
 38. Ludwig J, Marcotte DE. Anti-depressants, suicide, and drug regulation. *J Policy Anal Manage* 2005; 24 (2): 249-272.
 39. MacKinnon DF, Pies RA. Affective instability as rapid cycling: theoretical and clinical implications for borderline personality and bipolar spectrum disorders. *Bipolar Disord* 2006; 8 (1): 1-14.
 40. Martinez C, Rietbrock S, Wise L, Ashby D, Chick J, Moseley J, et al. Antidepressant treatment and the risk of fatal and non-fatal self harm in first episode depression: nested case-control study. *BMJ* 2005; 330 (7488): 389.
 41. Möller HJ, Grunze H. Have some guidelines for the treatment of acute bipolar depression gone too far in the restriction of antidepressants? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2000; 250 (2): 57-68.
 42. Olfson M, Markus SC. A case-control study of antidepressants and attempted suicide during early phase treatment of major depressive episodes. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 (3): 425-432.
 43. Posner K, Oquendo MA, Gould M, Stanley B, Davies M. Columbia classification algorithm of suicide assessment (C-CASA): classification of suicidal events in the FDA's pediatric suicidal risk analysis of antidepressants. *Am J Psychiatry* 2007; 164 (7): 1035-1043.
 44. Reza A, Mercy JA, Krug E. Epidemiology of violent deaths in the world. *Inj Prev* 2001; 7 (2): 104-111.
 45. Rhame E, Dasgupta K, Turecki G, Nedjar H, Galbaud du Fort G. Risk of suicide and poisoning among elderly patients prescribed selective serotonin reuptake inhibitors: a retrospective cohort study. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 (3): 349-357.
 46. Rihmer Z, Akiskal H. Do antidepressants t(h)reat(en) depressives? Toward a clinically judicious formulation of the antidepressant-suicidality FDA advisory in light of declining national suicide statistics from many countries. *J Affect Disord* 2006; 94 (1-3): 3-13.
 47. Rosen JL, Miller TJ, D'Andrea JT, McGlashan TH, Woods SW. Comorbid diagnoses in patients meeting criteria for the schizophrenia prodrome. *Schizophr Res* 2006; 85 (1-3): 124-131.
 48. Simon G. Antidepressants and suicide. *BMJ* 2008; 336 (7643): 515-516.
 49. Stone M. Relationship of borderline personality disorder and bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2006; 163 (7): 1126-1128.
 50. The Royal Australian Collage of General Practitioners. Clinical guidance on the use of antidepressant medications in children and adolescents. Marzo 2005. Disponible en: http://www.racgp.org.au/Content/NavigationMenu/ClinicalResources/RACGPGuidelines/Clinicalguidanceontheuseofantidepressantmedicationsinchildrenandadolescents/200709SSRIs_for_children.pdf. Fecha de acceso: agosto de 2008.
 51. Tiitonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Tanskanen A, Haukka J. Antidepressants and the risk of suicide, attempted suicide, and overall mortality in a nationwide cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63 (12): 1358-1367.
 52. United States Food and Drug Administration (FDA). A guide to drug safety terms at FDA. Disponible en: <http://www.fda.gov/consumer/updates/drugterms041108.html>. Fecha de acceso: agosto de 2008.
 53. United States Food and Drug Administration (FDA). Clinical review: relationship between antidepressant drugs and suicidality in adults. November 16, 2006; disponible en <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4272b1-01-FDA.pdf>. Fecha de acceso: agosto de 2008.
 54. United States Food and Drug Administration (FDA). FDA Public Health Advisory. Suicidality in children and adolescents being treated with antidepressant medications Octubre 2004. Disponible en: <http://www.fda.gov/CDER/Drug/antidepressants/SSRIPHA200410.htm>. Fecha de acceso: agosto de 2008.
 55. United States Food and Drug Administration (FDA). FDA proposes new warnings about suicidal thinking, behaviour in young adults who take antidepressant medications. Disponible en: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01624.html> Fecha de acceso: agosto de 2008.
 56. United States Food and Drug Administration (FDA). Labeling change request letter for antidepressant medications. Disponible en <http://www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/SSRIlabelChange.htm> Fecha de acceso: agosto de 2008.
 57. United States Food & Drug Administration (FDA) Templates for Antidepressant Black Box Warning and Medication Guide. 3 de Febrero de 2005. Disponible en http://www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/MG_template.pdf Fecha de acceso: agosto de 2008.
 58. Wheeler BW, Gunnell D, Metcalfe C, Stephens P, Martin RM. The population impact on incidence of suicide and non-fatal self harm of regulatory action against the use of selective serotonin reuptake inhibitors in under 18s in the United Kingdom: ecological study. *BMJ* 2008; 336 (7643): 542-545.
 59. Yunes RA. La depresión en la infancia y en la adolescencia. Primera Parte. *Psicofarmacología* 2007; 7: 19-27.

Hiponatremia asociada a psicofármacos: un efecto adverso a tener en cuenta

Gabriela Lucía Lacarta

*Médica Especialista en Psiquiatría
Jefa de residentes, Hospital de Emergencias Psiquiátricas "Torcuato de Alvear"
E-mail: gabriela.lacarta@gmail.com*

Viviana Inés Chiappetta

Médica Residente de Psiquiatría, Hospital de Emergencias Psiquiátricas "Torcuato de Alvear"

Ignacio Peluffo

Médico Residente de Psiquiatría, Hospital de Emergencias Psiquiátricas "Torcuato de Alvear"

Introducción

El uso de drogas psicotrópicas ha sido frecuentemente asociado con la aparición de hiponatremia. Por otro lado, algunos pacientes psiquiátricos presentan vulnerabilidad *per se* para desarrollarla, independientemente

de los psicofármacos administrados. En este artículo se examinarán las causas de aparición de hiponatremia en pacientes psiquiátricos, haciendo hincapié en aquellas debidas al uso de psicofármacos.

Resumen

El uso de drogas psicotrópicas ha sido frecuentemente asociado con la aparición de hiponatremia, la que se define por una concentración de Na⁺ plasmático inferior a 136 mEq/l. Su principal causa en la población psiquiátrica es el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD). Los factores de riesgo para hiponatremia incluyen la edad, el sexo femenino y la polifarmacia. En los pacientes psiquiátricos, la sintomatología debida a la hiponatremia puede ser confundida con la enfermedad de base, retardando así la detección de la alteración hidroelectrolítica. Los síntomas tempranos incluyen náuseas, malestar, vómitos, anorexia, cefaleas, debilidad muscular, irritabilidad, agitación, letargo, confusión y calambres. El riesgo de hiponatremia se incrementa con el uso de muchas de las drogas psicotrópicas que se asocian con el SIHAD. La hiponatremia presenta mayor incidencia en las primeras semanas de tratamiento. El primer paso en el abordaje de un paciente hiponatremico es medir la osmolalidad plasmática a fin de determinar si la hiponatremia representa un verdadero estado de hipoosmolalidad. Una osmolalidad urinaria mayor o igual a 100 mOsm/kg con una concentración de Na⁺ urinario elevada orientan hacia el diagnóstico del SIHAD. En la hiponatremia debida a fármacos, los principios del tratamiento son monitorear la medicación y garantizar la normalización del volumen del líquido extracelular, lo que en la mayoría de los casos se logra con la discontinuación de la medicación y la restricción de la ingesta de líquido.

Palabras clave: Hiponatremia - Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética - Efectos adversos de psicofármacos - Sodio - Hormona antidiurética.

HYPONATREMIA ASSOCIATED WITH PSYCHOTROPIC DRUGS: A SIDE EFFECT TO CONSIDER.

Abstract

The use of psychotropic drugs has been frequently associated with hyponatremia, which is defined as a serum sodium level of less than 136 mEq/l. The main cause in the psychiatric population is the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). Age, female sex and polypharmacy are risk factors for hyponatremia. In psychiatric patients, the symptomatology caused by hyponatremia may be confused with the mental illness itself, delaying its diagnosis. Early symptoms are nausea, vomits, anorexia, headaches, weakness, irritability, agitation, lethargy, confusion and cramps. The risk of hyponatremia increases with the use of several psychiatric drugs associated with SIADH. This complication is more often diagnosed at the first weeks of treatment. The first step of treatment is to determine the real level of hypoosmolality by measuring plasmatic osmolality. A urinary osmolality equal to or higher than 100 mOsm/kg combined with an elevated concentration of urinary sodium may lead to the diagnosis of SIADH. The main treatment for drug-caused hyponatremia is medication monitoring and normalization of extracellular liquid volume. In most cases this is achieved by discontinuing medication and restricting fluid intake.

Key words: Hyponatremia - Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone - Side effects of psychotropic drugs - Sodium - Antidiuretic hormone.

Balance hidroelectrolítico y definición de hiponatremia

En los seres humanos, el agua es el único solvente de importancia, pero hay muchos solutos que contribuyen a la osmolalidad de los líquidos corporales. Dado que el principal soluto extracelular es el Na⁺ (junto con sus aniones acompañantes), la regulación del volumen y de la osmolalidad del líquido extracelular depende casi exclusivamente de la regulación del equilibrio del agua y del Na⁺. Más aún, dado que las membranas celulares son permeables al agua, el volumen y la osmolalidad del líquido intracelular también serán influidos por el equilibrio de agua y Na⁺ del líquido extracelular (34).

La salida de agua está regulada principalmente por cambios en el volumen de orina, que promedia uno a dos litros/día, pero puede variar de menos de un litro/día a más de 20 litros/día. El volumen de orina está determinado principalmente por el nivel plasmático de hormona antidiurética (HAD). Esta hormona es un nonapéptido sintetizado por el hipotálamo y almacenado en la hipófisis posterior.

Tanto la sed como la secreción de HAD están controladas por centros localizados en el hipotálamo, estimulados por dos situaciones fisiológicas: el aumento de la osmolalidad plasmática y la disminución del volumen plasmático. En condiciones normales, la sed y la secreción de HAD están reguladas básicamente por células del interior del hipotálamo llamadas osmorreceptores. Secundariamente, la disminución del volumen plasmático es detectada por los barorreceptores (25).

La hiponatremia se define por una concentración de Na⁺ plasmático inferior a 136 mEq/l (43). La mayoría de los casos de hiponatremia se asocian con un aumento de la acción de la HAD. Este mecanismo provoca mayor retención de agua, lo que lleva a una hiponatremia dilucional. Muchos de los psicofármacos que provocan hiponatremia lo hacen por este mecanismo.

Hiponatremia en pacientes psiquiátricos

La hiponatremia es una complicación clínica que se puede producir como consecuencia de una amplia variedad de enfermedades, procedimientos quirúrgicos o tratamientos farmacológicos. La hiponatremia hipotónica es la más frecuente y es causada por retención hídrica (32).

Muchas patologías psiquiátricas se encuentran entre los factores de riesgo para desarrollar hiponatremia (43), ya que se asocian con polidipsia. Entre ellas se encuentran la depresión con síntomas psicóticos, el trastorno bipolar y, especialmente, la esquizofrenia (20). En un estudio longitudinal realizado con pacientes psiquiátricos (13), se observó polidipsia en el 21% de los casos y en el 25% de aquellos con diagnóstico de esquizofrenia. Un subgrupo de estos últimos presentó polidipsia psicógena, en la cual el estrés emocional habría podido desempeñar un papel en la liberación inadecuada de HAD. Se postula que en estos pacientes podría haber una hipersensibilidad a la HAD y también un defecto intrínseco en la

osmorregulación de la sed, lo que generaría el aumento de la misma acompañada de polidipsia que conduce a la hiponatremia (32, 43, 45).

En los pacientes con polidipsia la hiponatremia tiende a ser moderada y de curso crónico. De hecho, la polidipsia por sí sola no suele ser suficiente para producir hiponatremia, siendo necesario, por lo general, algún factor sobregregado (43). De todas formas, una exacerbación de la polidipsia o un aumento abrupto de la HAD debido a la introducción de un fármaco psicotrópico relacionado con una recaída sintomática, puede llevar, en estos pacientes, a una encefalopatía con riesgo de muerte. Los pacientes psiquiátricos con polidipsia que presentan hiponatremia aguda son muy vulnerables a la corrección agresiva de la hiponatremia (47), por lo que se debe ser cuidadoso con el tratamiento.

La hiponatremia producida por los agentes psicotrópicos es de curso crónico y no se acompaña de polidipsia *per se* (43).

Etiología

La principal causa de hiponatremia en la población psiquiátrica es el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD). Las características esenciales de este síndrome en pacientes con funciones renal, tiroidea y adrenal normales son: hiponatremia con hiposmolalidad plasmática, excreción renal continua de sodio, ausencia clínica de depleción de volumen y osmolalidad urinaria inapropiadamente elevada con respecto a la tonicidad plasmática (50).

Los pacientes presentan una disminución de la capacidad de concentrar la orina y retienen líquido, con la consiguiente expansión del espacio extracelular. La secreción de HAD en estas condiciones dificulta la excreción de solutos libres de agua, llevando a un aumento del agua extracelular con respecto al sodio, con el consiguiente desarrollo de hiponatremia dilucional en ausencia de un trastorno de la sed (43).

Las causas de SIHAD son múltiples. Es esencial excluir otras condiciones médicas que se asocian con hiponatremia, tales como estados edematosos, terapia reciente con diuréticos, diarrea, insuficiencia adrenal, nefritis perdedora de sal e hipotiroidismo, así como descartar pseudohiponatremia con hiperlipidemias (30).

Diferencias según edades y sexo

En cuanto a la edad, existen varios factores que hacen que los ancianos sean más vulnerables a desarrollar esta complicación. Esta población puede perder hasta un 25% del volumen renal original. Asimismo, el rango de filtrado glomerular declina con cada década de vida, lo que se acompaña de limitaciones en la conservación del sodio, la secreción de potasio y la excreción de ácidos (32). Por otro lado, estos pacientes suelen estar polimedificados, lo que aumenta las posibilidades de presentar esta complicación como efecto adverso farmacológico. El uso de diuréticos es la causa más frecuente de hiponatremia severa, la que se puede desarrollar en forma aguda en

pacientes susceptibles como los ancianos (46). Sumado a todo lo anterior, la regulación de la homeostasis hídrica suele fallar por alteraciones en los mecanismos reguladores de la sed.

Es controvertida la predisposición para esta complicación según el sexo. Wikinson y cols. encontraron que la diferencia se debería al peso corporal y no al género (52). De todas formas, ciertos estudios asocian el sexo femenino con una mayor vulnerabilidad para desarrollar hiponatremia, sobre todo durante la menstruación o el embarazo (32). Algunos autores proponen que existiría una diferencia a nivel de los mecanismos de transporte del Na^+ , lo que explicaría la mayor vulnerabilidad para presentar hiponatremia en las mujeres (17).

Presentación clínica

La sintomatología más relevante de un cuadro de hiponatremia es neurológica y suele hacerse presente cuando la concentración de Na^+ plasmática disminuye por debajo de los 125 mEq/l. Los síntomas tempranos incluyen náuseas y malestar, que pueden seguirse de vómitos, anorexia, desorientación, cefaleas, fatiga, debilidad muscular, irritabilidad, agitación, letargo, confusión y calambres (43).

En los pacientes psiquiátricos, esta sintomatología puede ser confundida con el cuadro de base, retardando así la detección de la alteración hidroelectrolítica. Un monitoreo periódico de los electrolitos sería lo ideal para controlar este efecto adverso (32).

Si la hiponatremia se desarrolla en forma aguda (< 48 hs), se presenta como una urgencia debida a hipertensión endocraneana (12). Esta presentación debe ser corregida de inmediato con soluciones hipertónicas para revertir el edema cerebral. Sin embargo, lo más frecuentemente observado en pacientes psiquiátricos son cambios de conducta y cognitivos debidos a hiponatremia crónica. De hecho, aunque esta última fue siempre considerada como asintomática, estudios recientes (37) demuestran que pacientes con niveles crónicos de Na^+ entre 115 y 132 mEq/l presentan alteraciones cognitivas evidenciadas por fallas atencionales.

Cuando la hiponatremia se desarrolla en forma crónica, la sintomatología no suele hacerse evidente hasta que los valores son inferiores a 120 mEq/l. Si la hiponatremia progresa, se puede observar una respuesta inadecuada a los estímulos verbales y dolorosos, así como conductas bizarras o alucinaciones auditivas o visuales. Estos cuadros pueden presentarse como alucinaciones acompañadas de agitación o depresión psicomotriz, lo que puede confundirse con exacerbaciones del cuadro psiquiátrico de base. La progresión a edema cerebral puede provocar convulsiones, herniación cerebral supratentorial y paro respiratorio por compresión del tronco encefálico (32, 43).

Factores de riesgo

La hiponatremia es una complicación frecuentemente subdiagnosticada en los pacientes psiquiátricos (43).

Los profesionales de la salud deberían estar advertidos de los factores de riesgo para desarrollar esta complicación, como ser la edad, las alteraciones de la función renal, los antecedentes de hiponatremia previa y el uso de ciertas drogas (32), entre las que se encuentran los psicofármacos.

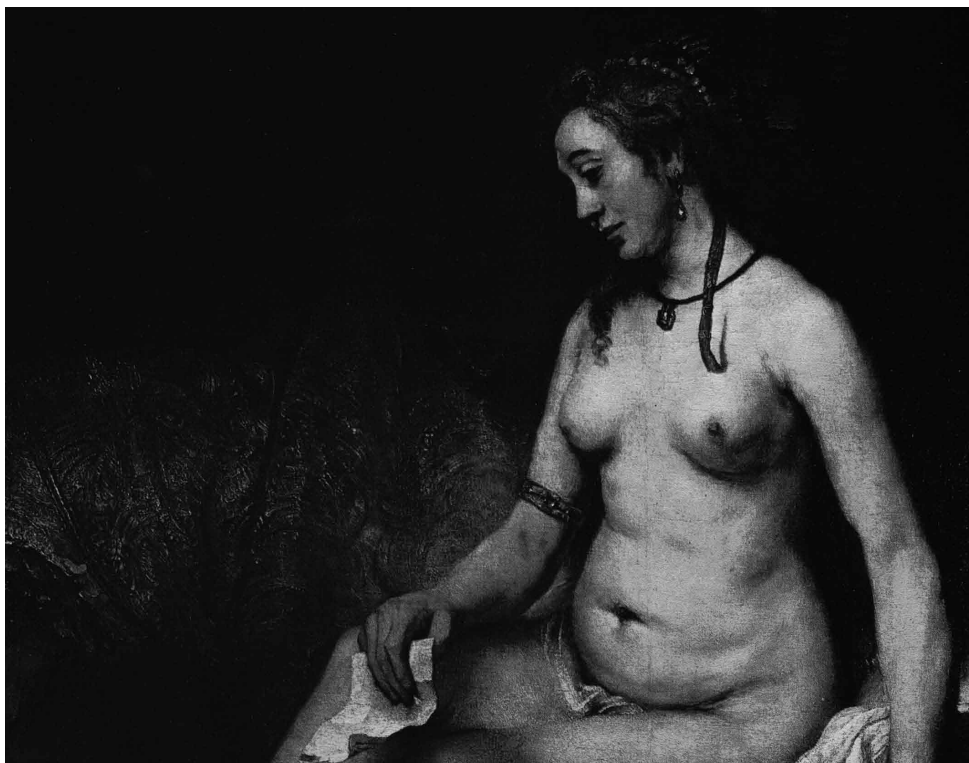
Los factores de riesgo potenciales para los pacientes psiquiátricos están relacionados con todas aquellas condiciones que aumentan la ingesta de agua, entre las que se incluyen a los estados dilucionales, las conductas obsesivo-compulsivas y la sequedad bucal asociada a los efectos adversos anticolinérgicos de muchos psicotrónicos (43). El tabaquismo es otro factor asociado con el desarrollo de SIHAD, y el riesgo, incluso, puede aumentar con la edad (45).

Hiponatremia y psicofármacos

Cuando se combinan fármacos, la posibilidad de desarrollar este efecto adverso aumenta (28, 38, 42, 50). La mayor incidencia del mismo se observa en las primeras semanas de tratamiento, por lo que el monitoreo de rutina del Na^+ plasmático a las cuatro semanas de iniciado el tratamiento podría ser un buen método de *screening* (45).

Antidepresivos

La hiponatremia es generalmente considerada uno de los efectos adversos menos frecuentes de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS); sin embargo, su prevalencia sería mayor de lo que se creía (32). Los adultos mayores son los que presentan más riesgo, especialmente durante las primeras tres semanas de tratamiento (19, 52, 53). De todas formas, es difícil en pacientes ancianos discriminar cuándo esta complicación se debe a la medicación y cuándo a factores sobregregados. La incidencia informada de hiponatremia asociada a los ISRS ha sido variable, con un rango que comprende valores desde 0,5% hasta 32% (19, 43). Aunque en un principio se la asoció con la fluoxetina, todos los ISRS se han reconocido como potenciales productores de hiponatremia. Esto ha sido documentado en numerosos informes de casos (7, 10, 11, 36, 39, 51), estudios de casos y controles (23, 52), estudios observacionales y ensayos clínicos (15). Si bien se cree que la hiponatremia por ISRS es producida mediante el SIHAD, en la mayoría de los casos comunicados éste permanece como una hipótesis que no ha podido confirmarse. La manera exacta por la cual los ISRS inducirían el SIHAD es desconocida. Los dos mecanismos propuestos son: que existiría un efecto estimulador de la serotonina sobre la secreción de HAD, posiblemente mediado por los receptores 5-HT_2 y 5-HT_{1C} , y que los ISRS aumentarían la respuesta renal a la HAD (22, 50). A esto se suman los efectos adversos comunes de estas drogas como las náuseas, los vómitos o la hipotensión arterial, que estimulan la liberación no osmótica de la HAD (32, 43). Los pacientes que toman ISRS y corren maratones deberían ser monitoreados de cerca por un aumento del riesgo de desarrollar hiponatremia asociada al ejercicio (44).



Por lo general, cuando se retira el ISRS la hiponatremia cede en unos días, aunque se han descrito casos en los que perduró por semanas. Hay también informes en los que se volvió a introducir el mismo fármaco y no se repitió el efecto adverso. Esto indicaría que la hiponatremia podría ser una complicación transitoria (22).

La hiponatremia también se ha asociado con el uso de venlafaxina. En un estudio prospectivo con 58 pacientes mayores de 65 años, se observó una incidencia del 17,2% de hiponatremia durante los primeros días de instaurado este fármaco (41).

Hay informes de casos de hiponatremia secundaria al uso de mirtazapina, así como también de bupropión (3). En uno de ellos, los niveles de Na^+ descendieron incluso luego de cinco meses de instaurada la droga (4, 40).

Existen informes que asocian el uso de antidepressivos tricíclicos con la aparición de hiponatremia, pero la bibliografía existente consiste mayormente en publicaciones y estudios no randomizados, por lo que harían falta más estudios correctamente diseñados. El riesgo de hiponatremia parece ser más alto durante las primeras semanas de tratamiento, al igual que con los ISRS (22).

Antipsicóticos

Existen varios informes de pacientes tratados con antipsicóticos que presentaron hiponatremia (33). En una revisión realizada por Spigset y Hedenmalm (45), se observó que la edad promedio de los pacientes que presentaron hiponatremia fue de 46 años, y la mayoría había tenido esquizofrenia durante años antes de que ésta apareciera. El momento de aparición de los síntomas fue muy variado: desde menos de un día hasta varios años. En los casos con tratamientos de larga duración, el papel de la medicación en la aparición del

efecto adverso fue incierto. En un estudio en pacientes esquizofrénicos crónicos fue reportado un aumento en el volumen urinario del 35% después de que el tratamiento antipsicótico se instituyó. Estos cambios se debieron probablemente a un incremento en la ingesta de agua. Además, en algunas publicaciones se describen pacientes que empiezan a tomar agua abundantemente después de recibir antipsicóticos.

Varios autores sugieren que es posible que los antipsicóticos en forma aislada no causen hiponatremia, sino que deberían estar presentes uno o más factores predisponentes para que la misma pueda desarrollarse (20). Algunos de éstos pueden fluctuar con el tiempo y se podría especular si el desarrollo de SIHAD puede también estar relacionado con exacerbaciones de la enfermedad de base.

Se ha comunicado la asociación de hiponatremia con el síndrome neuroléptico maligno, proponiendo que la primera podría ser un desencadenante del segundo (16, 26, 27, 49). Los antipsicóticos pueden, por otro lado, disminuir el umbral convulsivo, lo que aumenta el riesgo de crisis en caso de que se desarrolle una hiponatremia.

Los antipsicóticos típicos han sido asociados con un desencadenamiento de la hiponatremia, mientras que los antipsicóticos atípicos han sido reportados como útiles en el tratamiento de la misma. Sin embargo, los resultados todavía son inciertos y controversiales. Al parecer, la risperidona y olanzapina no son claramente efectivas y existen informes sobre el desarrollo de hiponatremia con estas drogas así como con ziprasidona y aripiprazol (1, 5, 26, 50). La quetiapina ha sido escasamente estudiada. Hubo algunos resultados interesantes en cuanto a su uso para el tratamiento de la hiponatremia (6), pero también existen estudios que la mencionan como causa del trastorno (2). La clozapina podría mejorar los síntomas, pero por sus efectos adversos no podría indicarse

para este fin (9). Además, existen informes poco claros sobre el desarrollo de hiponatremia con el uso de este fármaco (48).

Anticonvulsivantes

La hiponatremia es un efecto adverso bien conocido de la carbamazepina en el tratamiento de pacientes con epilepsia y neuralgia del trigémino. En algunos estudios se informó una incidencia tan alta como del 22% (45). En la mayoría de los casos es asintomática y estaría mediada por mecanismos tubulares del riñón relacionados con la HAD. Los efectos de la hiponatremia causada por la carbamazepina aumentan con la edad, el uso concomitante de diuréticos, la dosis, la concentración plasmática de la droga y los niveles de Na^+ previos al inicio del tratamiento (32). En un estudio realizado en individuos con coeficiente intelectual disminuido, se encontró una prevalencia de hiponatremia mayor que en el grupo control (21).

Dong y cols. (14) compararon la prevalencia de hiponatremia en pacientes tratados con carbamazepina y con oxcarbazepina y encontraron que la misma fue mayor para oxcarbazepina (29,9% versus 13,6%), y también que la frecuencia de aparición de hiponatremia severa fue mayor para la segunda droga (12,4% versus 2,8%).

En los pacientes tratados con oxcarbazepina se encontró una incidencia de hiponatremia del 3%. En la mayoría de los casos fue asintomática, y en todos se resolvió espontáneamente o con la interrupción del tratamiento (32). Los mecanismos propuestos serían un incremento de la sensibilidad del túbulo colector a la HAD circulante o un efecto HAD símil (24).

La lamotrigina fue asociada a hiponatremia en niños con diabetes insípida central tratados con este fármaco por presentar convulsiones (29). La misma estaría mediada por mecanismos tubulares del riñón relacionados con la HAD (32).

También existen publicaciones de hiponatremia debida al ácido valproico en pacientes tratados por epilepsia (8, 31).

Existen pocos datos sobre la aparición de hiponatremia en pacientes con trastornos afectivos, aunque se informaron algunos casos asociados al uso de carbamazepina y de oxcarbazepina (35, 45).

Benzodiazepinas

Sólo fue informado un caso de hiponatremia con el uso de lorazepam (45).

Diagnóstico y tratamiento de la hiponatremia por psicofármacos

El primer paso en el abordaje de un paciente hiponatrémico es medir la osmolalidad plasmática, con el fin de determinar si la hiponatremia representa un verdadero estado de hipoosmolalidad. En un paciente con hiponatremia, una osmolalidad plasmática efectiva normal o elevada, mayor o igual a 280 mOsm/kg, sugiere la pre-

sencia de una pseudohiponatremia (debida a hiperparaproteinemia o hipertrigliceridemia) o un incremento en las concentraciones de otros solutos osmóticamente activos como la glucosa y el manitol (30).

Una vez confirmado un estado hipoosmolar, el siguiente paso consiste en determinar si la capacidad del riñón para diluir la orina está intacta. Esto se realiza midiendo la osmolalidad urinaria. Una dilución urinaria máxima, o sea una osmolalidad urinaria menor a 100 mOsm/kg, implica que la HAD está correctamente suprimida, lo que sugiere el diagnóstico de polidipsia primaria. Una osmolalidad urinaria mayor o igual a 100 mOsm/kg, con una concentración de Na^+ elevada (por lo general mayor a 40 mmol/l) orientan hacia el diagnóstico de SIHAD. Para poder establecer este diagnóstico es necesario descartar previamente la existencia de hipotiroidismo o de insuficiencia adrenal (45). Otros parámetros de laboratorio sugestivos de SIHAD son la disminución plasmática del ácido úrico, del nitrógeno ureico y de la creatinina (ver Tabla 1).

Tabla 1. Parámetros de laboratorio para el diagnóstico de SIHAD

Parámetros de laboratorio para el diagnóstico de SIHAD	
Osmolalidad plasmática efectiva	< 280 mOsm/kg
Osmolalidad urinaria	≥ 100 mOsm/kg
[Na^+] urinario	↑
Ácido úrico plasmático	↓
Nitrógeno ureico en sangre	↓
Creatinina en sangre	↓
Funciones endócrinas normales	

Referencias. SIHAD: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

La hiponatremia aguda representa una emergencia médica y su abordaje incluye la administración de solución salina hipertónica, que se da en bolo cuando hay convulsiones o coma, la coadministración de furosemida endovenosa y la ventilación adecuada en caso de ser necesario.

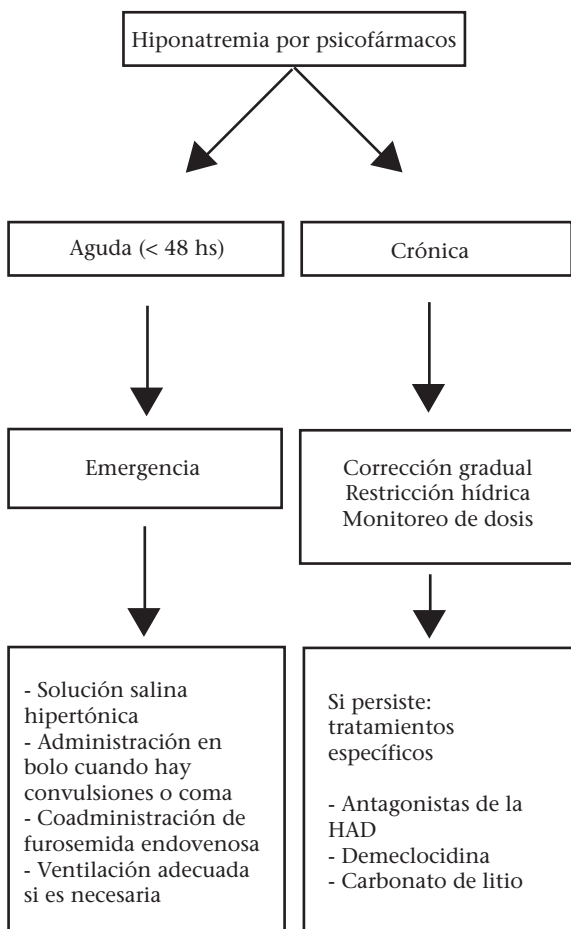
En la hiponatremia debida a fármacos, los principios del tratamiento son monitorear la medicación y garantizar la normalización del volumen del líquido extracelular, lo que en la mayoría de los casos se logra con la discontinuación de la medicación y la restricción de la ingesta de líquido. Raramente se requiere la administración intravenosa de soluciones hipertónicas (32). El procedimiento estándar consiste en una restricción hídrica de 0,8 l/día, que produce un balance de líquido negativo con el consiguiente aumento de la concentración plasmática de Na^+ .

Los agentes farmacológicos se indican ante la falta de respuesta a las medidas convencionales. La droga mejor tolerada y con más efectividad es la demeclociclina, que ha sido usada exitosamente en pacientes con SIHAD que no respondieron a la restricción de líquidos (18). Pero la demeclociclina puede producir hiperazoemia en general

y nefrotoxicidad en pacientes con cirrosis hepática. El litio, que inhibe la acción renal de la HAD y produce una forma de diabetes insípida reversible, ha sido utilizado con algún éxito en el tratamiento del SIHAD crónico. Sin embargo, sus efectos adversos limitan su uso. Además, hubo dificultades para seleccionar una dosis que signifique un balance óptimo entre eficacia y toxicidad. Una opción novedosa son los antagonistas de la HAD, que actúan directamente sobre los receptores V2 a nivel del conducto colector del riñón provocando un incremento en la excreción de agua libre (18) (ver Figura 1).

Una vez resuelta la hiponatremia existen dos opciones: una es volver a intentar con el mismo fármaco monitoreando por si reaparece la alteración hidroelectrolítica, y otra es rotar la droga. De todas formas, hay que evaluar más estrechamente al paciente por si se repite el efecto adverso (32). Para los antidepresivos, el riesgo de un nuevo episodio de hiponatremia parecería ser más alto durante las primeras semanas de tratamiento, mientras que para los antipsicóticos sería más tardío (45) ■

Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la hiponatremia por psicofármacos modificado de (43)



Referencias bibliográficas

1. Akkaya C, Sarandol A, Sivrioglu E, Kotan Z, Kirli S. A patient using ziprasidone with polydipsia, seizure, hyponatremia and rhabdomyolysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30 (8): 1535-1538.
2. Atalay A, Turhan N, Aki OE. A challenging case of syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in an elderly patient secondary to quetiapine. *South Med J* 2007; 100 (8): 832-833.
3. Bagley SC, Yaeger D. Hyponatremia associated with bupropion, a case verified by rechallenge. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25 (1): 98-99.
4. Bavbek N, Kargili A, Akcay A, Kaya A. Recurrent hyponatremia associated with citalopram and mirtazapine. *Am J Kidney Dis* 2006; 48 (4): 61-62.
5. Behere R, Venkatasubramanian G, Naveen M, Gangadhar B. Aripiprazole-induced hyponatremia: a case report. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (4): 640-641.
6. Bersani G, Pesaresi L, Orlandi V, Gherardelli S, Pancheri P. Atypical antipsychotics and polydipsia: a cause or a treatment? *Hum Psychopharmacol* 2007; 22 (2): 103-107.
7. Bourgeois J, Babine S, Bahadur N. A case of SIADH and hyponatremia associated with citalopram. *Psychosomatics*

- 2002; 43 (3): 241-242.
8. Branten A, Wetzels J, Weber A, Koene R. Hyponatremia due to sodium valproate. *Ann Neurol* 1998; 43 (2): 265-267.
 9. Canuso C, Morris B, Goldman M. Clozapine restores water balance in schizophrenic patients with polydipsia-hyponatremia syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; 11 (1): 86-90.
 10. Catalano G, Kanfer S, Catalano M, Alberts V. The role of sertraline in a patient with recurrent hyponatremia. *Gen Hosp Psychiatry* 1996; 18 (4): 278-283.
 11. Corrington K, Gatlin C, Fields K. A case of SSRI-induced hyponatremia. *J Am Board Fam Pract* 2002; 15 (1): 63-65.
 12. Decaux G. Is asymptomatic hyponatremia really asymptomatic? *Am J Med* 2006; 119 (7 Suppl 1): S79-82.
 13. De Leon J. Polydipsia- a study in a long-term psychiatric unit. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 253 (1): 37-39.
 14. Dong X, Leppik I, White J, Rarick J. Hyponatremia from oxcarbazepine and carbamazepine. *Neurology* 2005; 65 (12): 1976-1978.
 15. Fabian T, Amico J, Kroboth P, Mulsant B, Corey S, Begley A, et al. Paroxetine-induced hyponatremia in older adults: a 12-week prospective study. *Arch Intern Med* 2004; 164 (3): 327-332.
 16. Gibb W, Wedzicha J, Hoffbrand B. Recurrent neuroleptic malignant syndrome and hyponatraemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49 (8): 960-961.
 17. Grikinienė J, Volbekas V, Stakisaitis D. Gender differences of sodium metabolism and hyponatremia as an adverse drug effect. *Medicina (Kaunas)* 2004; 40 (10): 935-942.
 18. Gross P. Treatment of hyponatremia. *Intern Med* 2008; 47 (10): 885-891.
 19. Jacob S, Spinler S. Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults. *Ann Pharmacother* 2006; 40 (9): 1618-1622.
 20. Jessani M, Montgomery J, Fedde J, Josiassen R. Lack of association between antipsychotics and hyponatremia in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2006; 83 (2-3): 307-309.
 21. Kelly B, Hillery J. Hyponatremia during carbamazepine therapy in patients with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 2001; 45 (2): 152-156.
 22. Kirby D, Ames D. Hyponatraemia and selective serotonin re-uptake inhibitors in elderly patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16 (5): 484-493.
 23. Kirby D, Harrigan S, Ames D. Hyponatraemia in elderly psychiatric patients treated with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and venlafaxine: a retrospective controlled study in an inpatient unit. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17 (3): 231-237.
 24. Kutluay E, McCague K, D'Souza J, Beydoun A. Safety and tolerability of oxcarbazepine in elderly patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003; 4 (2): 175-180.
 25. Laiken N, Fasnestic D. Líquidos corporales y función renal. En: West J, Director. Best y Taylor. Bases fisiológicas de la práctica médica. 12ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1993. p. 499-610.
 26. Lee M, Lee H, Kim L. A case of delayed NMS induced by risperidone. *Psychiatr Serv* 2000; 51 (2): 254-255.
 27. Lenhard T, Kulkens S, Schwab S. Cerebral salt-wasting syndrome in a patient with neuroleptic malignant syndrome. *Arch Neurol* 2007; 64 (1): 122-125.
 28. Matsumura M, Yamaguchi M, Sato T. Severe hyponatremia in a patient treated with levomepromazine and carbamazepine. *Intern Med* 2001; 40 (5): 459.
 29. Mewasingh L, Aylett S, Kirkham F, Stanhope R. Hyponatremia associated with lamotrigine in cranial diabetes insipidus. *Lancet* 2000; 356 (9230): 656.
 30. Milionis H, Liamis G, Elisaf M. The hyponatremic patient: a systematic approach to laboratory diagnosis. *CMAJ* 2002; 167 (5): 449-450.
 31. Miyaoka T, Seno H, Itoga M, Kishi T, Ishino H, Horiguchi J. Contribution of sodium valproate to the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16 (1): 59-61.
 32. Palmer B, Gates J, Lader M. Causes and management of hyponatremia. *Ann Pharmacother* 2003; 37 (11): 1694-1702.
 33. Peck V, Shenkman L. Haloperidol-induced syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 26 (4): 442-444.
 34. Peters A, Robben J, Deen P. Water in health and disease: new aspects of disturbances in water metabolism. *Neth J Med* 2007; 65 (9): 325-332.
 35. Pratoomsri W, Yatham L, Sohn C, Solomons K, Lam R. Oxcarbazepine add-on in the treatment of refractory bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005; 7 (Suppl 5): 37-42.
 36. Raphael K, Tokeshi J. Hyponatremia associated with sertraline and fluoxetine: a case report. *Hawaii Med J* 2002; 61 (3): 46-47.
 37. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto M, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 2006; 119 (Suppl 7A): S71-S78.
 38. Romero S. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone due to citalopram and venlafaxine. *Gen Hosp Psychiatry* 2007; 29 (1): 81-84.
 39. Rosner M. Severe hyponatremia associated with the combined use of thiazide diuretics and selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Med Sci* 2004; 327 (2): 109-111.
 40. Roxanas M. Mirtazapine-induced hyponatraemia. *Med J Aust* 2003; 179 (8): 453-454.
 41. Roxanas M, Hibbert E, Field M. Venlafaxine hyponatraemia: incidence, mechanism and management. *Aust N Z J Psychiatry* 2007; 41 (5): 411-418.
 42. Ruiz Ginés M, García García S, Ruiz Ginés J, Tze Kiong E, Fernández Rodríguez E. Symptomatic secondary hyponatraemia due to combined treatment anticonvulsant and antidepressant: risk of sudden death in epilepsy? *An Med Interna* 2007; 24 (7): 335-338.
 43. Siegel A. Hyponatremia in psychiatric patients: update on evaluation and management. *Harv Rev Psychiatry* 2008; 16 (1): 13-24.
 44. Siegel A, Verbalis J, Clement S, Mendelson J, Mello N, Adner M, et al. Hyponatremia in marathon runners due to inappropriate arginine vasopressin secretion. *Am J Med* 2007; 120 (5): 461.e11-461e.17.
 45. Spigset O, Hedenmalnm K. Hyponatraemia and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) induced by psychotropic drugs. *Drug Saf* 1995; 12 (3): 209-225.
 46. Spital A. Diuretic-induced hyponatremia. *Am J Nephrol* 1999; 19 (4): 447-452.
 47. Tanneau R, Henry A, Rouhart F, Bourbigot B, Garo B, Mocquard Y, et al. High incidence of neurologic complications following rapid correction of severe hyponatremia in polydipsic patients. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 (8): 349-354.
 48. Tényi T, Vörös V. Successful switch to olanzapine after rhabdomyolysis caused by water intoxication and clozapine use. *Pharmacopsychiatry* 2006; 39 (4): 157-158.
 49. Tomson C. Neuroleptic malignant syndrome associated with inappropriate antidiuresis and psychogenic polydipsia. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 292 (6514): 171.
 50. Vucicevic Z, Degoricija V, Alfirevic Z, Vucicevic-Badouin D. Fatal hyponatremia and other metabolic disturbances associated with psychotropic drug polypharmacy. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007; 45 (5): 289-292.
 51. Wakita M, Matsuoka H, Hamada R, Okatsu H, Nakajima T, Osame M. Hyponatremia upon resumption of paroxetine therapy. *Intern Med* 2005; 44 (3): 240-242.
 52. Wilkinson T, Begg E, Winter A, Sainsbury R. Incidence and risk factors for hyponatraemia following treatment with fluoxetine or paroxetine in elderly people. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47 (2): 211-217.
 53. Wright S, Schroeter S. Hyponatremia as a complication of selective serotonin reuptake inhibitors. *J Am Acad Nurse Pract* 2008; 20 (1): 47-51.

Encefalopatía hiperamonémica asociada al uso de ácido valproico. Revisión de casos en psiquiatría

Guillermo Fassi

*Médico Especialista en Psiquiatría
Programa de Trastornos Bipolares, Instituto de Neurociencias, Fundación Favaloro
E-mail: gfassif@favaloro.org*

Ana Igoa

*Médica Especialista en Psiquiatría.
Médica de Planta del Hospital de Emergencias Psiquiátricas "Torcuato de Alvear"
Programa de Trastornos Bipolares, Instituto de Neurociencias, Fundación Favaloro
E-mail: anaigoa@gmail.com*

Omar Alejandro Liste

*Médico Residente de Psiquiatría
Hospital de Emergencias Psiquiátricas "Torcuato de Alvear"
E-mail: omarliste@hotmail.com*

Introducción

El ácido valproico (AVP) es un fármaco ampliamente utilizado en neurología como anticonvulsivante. Además de esta indicación, también se encuentra aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de EE.UU. (*Food and Drug Administration -FDA-*) para su uso en manía aguda y migraña (19). Existen distintos tipos de

presentaciones farmacéuticas de esta molécula, siendo el ion valproato el principio activo. En la Argentina se comercializa como ácido valproico, divalproato de sodio, valproato de sodio y valproato de magnesio (22).

Este fármaco comenzó a utilizarse como anticonvulsivante durante la década del 1960. Posteriormente,

Resumen

La encefalopatía hiperamonémica asociada al uso de ácido valproico es un efecto adverso poco frecuente pero grave y potencialmente mortal. Un porcentaje importante de pacientes que recibe ácido valproico presenta niveles plasmáticos elevados de amonio. En algunas personas, esto se asocia con el desarrollo de un cuadro encefalopático con pruebas de funcionamiento hepático normales que revierte con la discontinuación o disminución de la dosis del fármaco. Si bien existe una gran cantidad de bibliografía sobre dicho efecto en pacientes con enfermedades neurológicas, los datos en pacientes que reciben ácido valproico por indicación psiquiátrica son escasos. En el presente trabajo, se revisan los estudios y casos publicados sobre encefalopatía hiperamonémica por ácido valproico en psiquiatría. Se describen los aspectos clínicos, fisiopatológicos y terapéuticos más relevantes de esta entidad.

Palabras clave: Valproato - Hiperamonemia - Encefalopatía - L-carnitina.

VALPROATE-INDUCED HYPERAMMONEMIC ENCEPHALOPATHY. CASES REVIEW IN THE PSYCHIATRIC SETTING

Abstract

Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy is a rare but severe and potentially fatal adverse event. Frequently, the use of valproic acid produces an elevation of ammonia levels. In some people, this is associated with the development of encephalopathy without evidence of liver failure, usually reversible with discontinuation or dose reduction. Although there is important evidence about this adverse event in patients with neurologic disorders, the data in the psychiatric setting is scarce. We review the available studies and case reports about valproate-induced hyperammonemic encephalopathy in people treated with valproic acid for psychiatric disorders. We describe the clinical and therapeutic characteristics, and the physiology of this adverse event.

Key words: Valproate - Hyperammonemia - Encephalopathy - L-carnitine.

la formulación francesa, valpromida, demostró producir cambios beneficiosos en el comportamiento de los pacientes con trastorno bipolar (TBP). A partir de allí, la evidencia creciente acerca de su eficacia llevó a que en 1994 la FDA aprobara el uso del divalproato de sodio para el tratamiento de la manía aguda (4). A pesar de que su eficacia para el tratamiento de mantenimiento en el trastorno bipolar no ha sido claramente establecida, el AVP es un fármaco utilizado con alta frecuencia en el ámbito psiquiátrico (19).

Los estudios sugieren que para el efecto antimaníaco serían necesarios niveles plasmáticos de AVP superiores a 45 µg/ml, mientras que concentraciones plasmáticas mayores a 125 µg/ml aumentarían el riesgo de generar efectos adversos (19). Entre los efectos adversos más frecuentes se han descrito alteraciones neurológicas, hepáticas y metabólicas benignas. Algunos de los efectos adversos se consideran dependientes de la dosis, y entre éstos se encuentran la disfunción neurocognitiva, el aumento de peso y los síntomas gastrointestinales. La aparición de sedación es común pero rara vez es importante. También son frecuentes la caída del cabello, el temblor y las elevaciones transitorias y menores de las transaminasas hepáticas. Dentro de los efectos adversos graves se incluyen la hepatotoxicidad severa y la pancreatitis fulminante que junto con la trombocitopenia son considerados efectos adversos idiosincráticos (no dependientes de la dosis). Debido a que el uso del AVP en psiquiatría es relativamente reciente, la mayoría de los estudios que evalúan la aparición de efectos adversos y la tolerabilidad de este fármaco a largo plazo, corresponden a su uso en pacientes con cuadros neurológicos.

Un efecto adverso raro del AVP, pero clínicamente significativo, es la encefalopatía hiperamonémica de causa no hepática inducida por AVP (EHA), la cual, como su nombre lo indica, se produce en presencia de pruebas normales de funcionamiento hepático. Se ha observado que algunos pacientes medicados con AVP presentan niveles de amonio aumentado, llegando en algunas series de casos a un 50% de los pacientes (9). Según un estudio, el aumento de amonio fue, en la mayoría de los pacientes, asintomático (32), pero en algunos casos se asoció con el desarrollo de alteraciones de la conciencia y la aparición de encefalopatía sin presentar alteraciones hepáticas. La EHA es de prevalencia incierta, la mayoría de los datos provienen de casos comunicados. Si bien no es un efecto adverso frecuente, su aparición asociada al uso de AVP en adultos y niños tratados por cuadros neurológicos y psiquiátricos llevó a que la FDA publique alertas sobre la posibilidad de su aparición: en el año 2002 publicó una advertencia en relación con este cuadro en pacientes con alteraciones del ciclo de la urea (21) y en el 2005 publicó una advertencia de posible EHA asociada al uso conjunto de AVP y topiramato (23).

Los objetivos de este trabajo son, por un lado, revisar la bibliografía existente con relación a la EHA en pacientes con trastornos psiquiátricos y, por otro, intentar definir la presentación clínica, la fisiopatología y los tratamientos propuestos para esta entidad. Para este último objetivo, dada la falta de datos sobre el tema en el área

de la psiquiatría, se extendió la búsqueda hacia la literatura neurológica para esclarecer algunos ítems.

Presentación clínica de las encefalopatías hiperamonémicas inducidas por ácido valproico

La mayor parte de los estudios y los casos comunicados de la EHA fueron realizados en pacientes cuya indicación estaba basada en el diagnóstico de epilepsia. Faltan datos con relación a posibles formas de presentación de este cuadro en pacientes con trastornos psiquiátricos.

Las encefalopatías se describen clásicamente como cuadros confusionales con marcada somnolencia. Son síndromes neuropsiquiátricos que frecuentemente se encuentran asociados a alteraciones de la función hepática. Si bien aún no se conoce la causa específica de esta entidad, se piensa que el amonio es uno de los factores implicados en su patogenia (15).

Aunque las encefalopatías hiperamonémicas de causa no hepática son raras, es de crucial importancia reconocerlas, dado que sin tratamiento pueden llevar eventualmente a la muerte del paciente. Es importante tener en cuenta que no existe una modalidad única de presentación ni signos clínicos patognomónicos, lo cual dificulta su diagnóstico y por ende el tratamiento oportuno.

Algunos signos precoces de este cuadro podrían ser cambios sutiles en la personalidad, confusión, irritabilidad, ataxia y/o alteraciones en la visión (20). Se describen como signos típicos la abrupta alteración de la conciencia con síndrome confusional y letargo, acompañada de signos y/o síntomas neurológicos de foco unilaterales o bilaterales y, a menudo, aumento de la frecuencia de las convulsiones. Estos signos pueden progresar a cuadros de ataxia, estupor y coma (17).

Son frecuentes las alteraciones conductuales que muchas veces son interpretadas como estados postictales, *status* epilépticos no convulsivos o alteraciones psiquiátricas, y en consecuencia derivan en un incremento de las dosis de AVP, con el empeoramiento del cuadro (39).

A esta presentación suelen asociarse náuseas, vómitos, mareos, desorientación témporo/espacial, temblor y a veces asterixis y ataxia (7, 9).

Factores predisponentes para la aparición de encefalopatía inducida por ácido valproico

A la fecha no se ha encontrado aún una clara correlación entre los niveles elevados de amonio y la severidad de la encefalopatía, lo cual podría sugerir otros mecanismos que fundamenten el cuadro. Tampoco se sabe si hay una correlación entre el desarrollo de hiperamonemia con la dosis o la concentración plasmática de AVP (8).

Parecería ser que el uso concomitante de más de un antirrecurrential (como fenobarbital, fenitoína o topiramato) y de otros psicofármacos aumentaría el riesgo de presentar hiperamonemia y encefalopatía. Los niños menores de dos años de edad podrían ser una población vulnerable a este efecto, aunque todavía faltan estudios para esclarecerlo (7, 8, 39).

Casos comunicados de encefalopatía hiperamonémica inducida por ácido valproico en pacientes psiquiátricos

Para realizar esta revisión llevamos a cabo una búsqueda de los trabajos publicados en MEDLINE desde 1996 hasta junio de 2008. Las palabras clave utilizadas fueron "valproate" e "hyperammonemia". Luego fueron seleccionados los artículos que solamente incluían pacientes que recibieron AVP por presentar trastornos psiquiátricos. Gran cantidad de material proveniente de pacientes con enfermedades neurológicas fue descartado. También fueron descartados los casos de pacientes con sobredosis de AVP y los de hepatotoxicidad (alteraciones en el hepatograma). Por último, revisamos la bibliografía citada en los trabajos hallados a partir de la búsqueda.

Uno de los trabajos fue descartado debido a que se trataba de un caso de encefalopatía asociada con el uso de AVP pero los valores de amonio referidos se encontraban dentro de los límites normales (35). Otro artículo excluido describía un caso de hiperamomonia asociado con cetoacidosis diabética (28).

No se hallaron estudios aleatorios randomizados ni simple ni doble ciego en la bibliografía psiquiátrica. En total, fueron hallados un estudio de cohorte de pacientes (32) y 18 comunicaciones de casos (ver Tabla 1).

El estudio de cohorte, el primero y único realizado con poblaciones de pacientes con trastornos psiquiátricos, incluyó 123 pacientes tratados con AVP, y un grupo control con 23 pacientes tratados con otros estabilizadores del ánimo (EEA). A todos los pacientes se les midieron los niveles de amonio, de AVP y los parámetros de funcionamiento hepático. La dosis media máxima de AVP utilizada fue de 1064.2 mg (DE \pm 359.9) y la media de los niveles plasmáticos de AVP fue de 78,1 μ g/dl (DE \pm 25.9). Es importante destacar que no hubo diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes con respecto a las dosis utilizadas de litio, antipsicóticos y benzodiazepinas.

Los niveles medio de amonio fueron mayores en el grupo de pacientes tratados con AVP en comparación con los del grupo control. El 51,2% (n=63) de los pacientes tratados con AVP y el 21,7% (n=5) de los que recibieron otros EEA presentaron hiperamonemia (p=0,018). Los autores encontraron una correlación positiva entre los niveles de amonio y los niveles de AVP plasmáticos, y no se encontró correlación entre niveles de amonio y alteraciones en el hepatograma.

Entre las limitaciones del estudio podemos destacar: falta de distribución aleatoria de las ramas, ausencia de evaluadores ciegos, grupo comparativo con bajo número de pacientes, que no se utilizaron baterías neuropsicológicas ni entrevistas estructuradas sistematizadas y finalmente, que no se evaluó la presencia de consumo de alcohol en los pacientes. Tampoco se informaron las herramientas utilizadas para validar los diagnósticos, ni se aclaró si hubo síntomas compatibles con el desarrollo de encefalopatía.

Según los autores, el porcentaje de pacientes que pre-

sentó hiperamonemia fue más alto que el descrito en la bibliografía neurológica, y sugieren como explicación las diferencias con respecto a la edad de los pacientes, la medicación concomitante y el consumo de alcohol.

Con respecto a los casos comunicados, en total fueron 19 pacientes de distintas edades, los cuales recibieron AVP por presentar distintos trastornos psiquiátricos. En la Tabla 1 se resumen los datos demográficos, clínicos y de laboratorio de los casos publicados. Dos de los pacientes presentaban comorbilidad con epilepsia.

La edad promedio fue de 40 años, con un rango de 7 a 79 años, presentándose en forma equitativa entre mujeres y varones (11 *versus* 8). Cuatro de los pacientes presentaban consumo de alcohol y 3 eran vegetarianos estrictos. En ninguno de los casos se consignaron antecedentes familiares de errores congénitos del metabolismo o muertes a edad temprana. Todos los pacientes se encontraban recibiendo más de un psicofármaco, con un promedio de 2,8 fármacos en total además del AVP. Once pacientes se encontraban recibiendo antipsicóticos, 6 benzodiazepinas, 5 antidepresivos y 2 litio. Tres pacientes recibían hormonas tiroideas.

Son notables las diferencias con respecto al tiempo de aparición del cuadro. Once pacientes lo desarrollaron durante los primeros 15 días de tratamiento con AVP, 4 lo presentaron antes de cumplir el año, y los restantes 4 luego de varios años de tratamiento.

Dejando de lado los dos casos en los que no se aclararon las dosis de AVP, el promedio de las dosis recibidas fue de 1303 miligramos, en un rango que fue de 600 a 2250 mg. Con respecto a los valores de AVP y amonio plasmáticos, el promedio fue de 92 μ g/ml y de 153 μ mol/l respectivamente (también fueron excluidos 2 casos debido a que no se notificaron las unidades de dichos valores).

En 6 de los casos se realizaron electroencefalogramas (EEG), informándose los resultados de los mismos. El hallazgo electroencefalográfico más frecuente fue enlentecimiento generalizado (33, 34, 37, 41); en un caso se detectaron ondas trifásicas (37) y en otro el resultado fue normal (6). Con respecto a los estudios de neuroimágenes, un caso presentó atrofia cerebelar (37) y otro atrofia generalizada con agrandamiento ventricular generalizado, el cual mejoró luego de la recuperación del cuadro (34). Cinco casos informaron resultados de tomografía computada normales (6, 7, 11, 12, 14); sin embargo, en el caso descrito por Elgudin y cols. (11) se evidenció atrofia generalizada moderada en la resonancia magnética nuclear.

En sólo dos de los casos se midieron los niveles de carnitina, los cuales fueron normales (33, 38). En un solo caso se realizó *screening* urinario para trastornos del ciclo de la urea, con resultados negativos (2).

Con respecto a las manifestaciones clínicas, todos los casos se presentaron con cambios en el estado mental y síndrome confusional. Los síntomas más frecuentes fueron letargo, somnolencia, conductas y discurso desorganizados y desorientación. Los signos neurológicos más frecuentes fueron temblor, asterixis y ataxia, aunque es importante destacar que no siempre estuvieron presen-

Tabla 1.

	Autor	Año	Edad	Sexo	Diagnóstico	Tiempo AVP	Dosis AVP (mg/d)	Concentración AVP	Concentración amonio	Fármacos concomitantes	
1	Settle	1995	57	F	TBP I	7 d	/	108 µg/ml	79 µmol/l	clonazepan	2
2	Raby	1997	24	F	TLP, EDM atípico	10 d	1000	12,9 µg/ml	101,5 µmol/l	tranilcipromina, clonazepan, tioridazina	1
3	Raby	1997	38	F	TBP I	6 m	1000	10,5 µg/ml	101 µmol/l	venlafaxina, litio, levotiroxina	1
4	Eze	1998	69	F	TBP II, dependencia a BZP	5 d	750	107,2 µg/ml	143 µmol/l	trazodona, clonidina	3
5	Panikar	1999	53	F	TBP, OH	5 d	1750	107 µg/ml	79 µmol/l	haloperidol, benzotropina	3
6	Panikar	1999	23	F	EA, OH, consumo de cocaína	14 d	1500	70-80 µg/ml	193 µmol/l	olanzapina	2
7	Barrueto	2001	49	M	TBP I	3 a	600	73,5 µg/ml	377 µmol/l	acebutolol, hidroclorotiazida, ibuprofeno, haloperidol, benzotropina, gemfibrozil, lorazepam, multivitaminas	8
8	Elgudin	2003	35	M	TBP, AD, OH	5 a	1500	100 µg/ml	83 µmol/l	temazepam, lorazepam	2
9	Reif	2004	42	M	EDM crónico y psicosis, OH	7 d	2000	102 µg/ml	57 µmol/l	litio, clomipramina, flupentixol, risperidona	4
10	Yehya	2004	9	M	IED, RM	7 m	1500	113 µg/ml	79,3 µmol/l	quetiapina	4
11	Stewart	2005	79	M	Ezq, epilepsia	2 d	2250	48,5 µg/ml	89 µmol/l	olanzapina, fenitoina, risendronato, amlodipina, aspirina	1
12	Kimmel	2005	50	F	EA	4 a	1250	101 µg/ml	142,8 µmol/l	lamotrigina, quetiapina, lorazepam, levotiroxina	2
13	Ricard	2005	58	M	TBP I	7 m	1000	79 µg/ml	124 µmol/l	amisulprida, liotironina, ciprofibrato	2
14	Carr	2007	45	F	EA	7 d	1500	141 µg/ml	262,5 µmol/l	risperidona	5
15	Wadzinski	2007	51	F	TEPT, MD	7 d	1000	145 µg/ml	232 µmol/l	topiramato, quetiapina	4
16	Wadzinski	2007	29	F	TBP, TOC	5 m	1500	113 µg/ml	182 µmol/l	fluvoxamina, clonazepan	1
17	Carlson	2007	11	M	Síndrome de Asperger, ADHD	d	750	/	/	risperidona, litio, clorpromazina	3
18	Carlson	2007	11	M	ADHD, epilepsia, psicosis	TP	/	/	/	risperidona, etosuximida, metilfenidato	3
19	Eubanks	2008	33	F	TBP, TLP, TEPT, dependencia de sustancias	3 d	1500	120 µg/ml	283 µmol/l	clonazepam, venlafaxina, mirtazapina, bupropión, hidrocina	3

Referencias. F: femenino, M: masculino, d: días, m: meses, a: años, TP: tratamiento prolongado, TBP: trastorno bipolar, TLP: trastorno límite de la personalidad, EDM: episodio depresivo mayor, BZP: benzodiazepinas, OH: alcoholismo, EA: esquizoafectivo, AD: trastorno de ansiedad, IED: trastorno explosivo intermitente, RM: retraso mental, Ezq: esquizofrenia, TEPT: trastorno por estrés post traumático, MD: trastorno depresivo mayor, TOC: trastorno obsesivo compulsivo, ADHD: síndrome de hiperactividad con déficit de atención.

tes. Con menor frecuencia se describen incontinencia urinaria (2, 24) mioclonías (33) y coma (2, 11, 14, 37). Un solo paciente presentó presuntamente convulsiones que no se constataron en el EEG (7). Llamativamente, los tres casos de pacientes pediátricos desarrollaron cuadros de excitación psicomotriz. Carlson y cols. (6) observaron agravamiento de síntomas maníacos, y Yehya y cols. (41) describieron el caso de un niño de 9 años que presentó agresividad y episodios de violencia severos.

La evolución de todos los pacientes, luego del diagnóstico y una vez iniciado el tratamiento, fue buena. El tiempo de recuperación más prolongado fue el referido por Raby (31) correspondiente al caso en el cual se continuó con la misma dosis de AVP. Los distintos tratamientos realizados se detallarán más adelante.

Fisiopatología de la encefalopatía hiperamonémica inducida por ácido valproico

El amonio, producto de degradación de aminoácidos y otros compuestos nitrogenados, es un componente normal de los fluidos biológicos. Su eliminación se realiza a través del ciclo de la urea, que consiste en una serie de reacciones metabólicas en las cuales el hígado juega un papel fundamental. Cualquier alteración del ciclo de la urea puede llevar a un aumento intracelular y plasmático del amonio, lo que resulta tóxico para el organismo, especialmente para el cerebro. No obstante, existe un porcentaje muy alto de personas con hiperamonemia asintomática.

El mecanismo por el cual el ácido valproico aumenta el amonio plasmático no está totalmente dilucidado; sin embargo existen gran cantidad de datos que sugieren distintos mecanismos posibles (8, 39). Estudios en animales sugieren tanto un papel hepático como uno renal en la fisiopatología del cuadro, siendo la contribución de este último menos relevante (27, 39).

A nivel hepático, varios mecanismos parecen estar implicados. El principal sería una disminución de la actividad del ciclo de la urea por inhibición de la carbamil fosfato sintetasa tipo I (CFS-I) por metabolitos del AVP (ácido propiónico, 4-en-AVP). Además, la actividad de esta enzima disminuye indirectamente debido a que el AVP inhibe la oxidación de ácidos grasos, lo cual disminuye la producción de N-acetilglutamato, activador alostérico necesario para el funcionamiento de la CFS-I. Este efecto sobre la CFS-I se observa incluso con rangos terapéuticos de AVP (9, 16). Esto podría explicar por qué la EHA parece ser más frecuente en pacientes con déficit de carnitina o defectos enzimáticos congénitos del ciclo de la urea (39). El uso de AVP se ha asociado con la disminución de los niveles totales de carnitina en el organismo (39), ya que se une con la carnitina formando valproicilcarnitina, compuesto finalmente eliminado por orina, llevando a la depleción de la misma. La falta de carnitina interfiere en la capacidad de la L-carnitin-aciltransferasa I para transportar los ácidos grasos hacia el interior de la mitocondria del hepatocito, lo que secundariamente inhibe la β -oxidación y estimula la ω -oxidación, cuyo resultado final son los ácidos adípico y subé-

rico. Estos ácidos, junto con el propio ácido valproico, han sido recientemente implicados en un mecanismo de disrupción mitocondrial denominado translocación de la permeabilidad mitocondrial, el que se traduciría en un desacoplamiento de la fosforilación oxidativa (16).

Algunos autores también sugieren que el ácido valproico podría incrementar la concentración de piruvato, un potente inhibidor de la carbamil fosfato sintetasa tipo I, en la mitocondria. Esto podría explicar por qué la inhibición del metabolismo mitocondrial del amonio puede estar involucrada en la hiperamonemia por ácido valproico sin evidencia de daño hepático (39). Todas estas vías llevan a una disminución en la producción de urea y, como resultado, a un incremento en las concentraciones de amonio.

A nivel renal, el AVP parece incrementar el transporte de glutamina a través de la membrana mitocondrial, aumentando así la actividad de la glutaminasa, enzima que libera amonio como resultado de la transformación de glutamina en glutamato (25).

Por cualquiera de los mecanismos posibles, una vez producida la hiperamonemia, los niveles elevados de amonio llevarían a una inhibición de la recaptación de glutamato por los astrocitos, lo cual conduciría a un potencial daño neuronal y a edema cerebral. Se ha postulado que la hiperamonemia estimula la glutaminasa, lo que provoca acumulación de glutamina en los astrocitos, responsable del edema cerebral. Así, se han encontrado concentraciones elevadas de glutamina en sangre y en líquido cefalorraquídeo (LCR) en pacientes con EHA (5, 10, 18, 39).

Tratamiento de la encefalopatía hiperamonémica inducida por ácido valproico

En primer lugar, es importante tener en cuenta que la EHA es un síndrome confusional; por lo tanto, el abordaje del mismo debe ser el apropiado para dicho trastorno. Es decir, si un paciente en tratamiento con AVP presenta un cuadro de confusión mental, la EHA será una más de las causas a descartar, entre todas las posibles. Será necesario incluir el dosaje de amonio plasmático en la batería de estudios complementarios a realizar. Por otra parte, de acuerdo a la severidad clínica de la encefalopatía, podrán requerirse distintas medidas de soporte (por ejemplo, asistencia respiratoria mecánica, internación en unidad de terapia intensiva, etc.).

Al momento actual no existen tratamientos estandarizados para este efecto adverso, poco frecuente, asociado al uso de AVP. Los tratamientos propuestos, en general, son algunos de los utilizados para el tratamiento de la encefalopatía hepática, incluso la asociada a toxicidad por AVP. Estas intervenciones están dirigidas generalmente a promover la disminución de los niveles séricos de amonio (lactulosa, neomicina, L-carnitina).

Debido a que uno de los posibles mecanismos fisiopatológicos propuestos para el desarrollo de hiperamonemia asociada al uso de AVP sería la depleción de los niveles hepáticos de carnitina, se ha sugerido que la

suplementación con L-carnitina podría prevenir, corregir y atenuar este efecto adverso (7, 25, 26). La eficacia de este tratamiento ha sido demostrada en pacientes que presentan encefalopatía asociada a hepatotoxicidad por AVP (3, 29). Con respecto a su utilidad en el tratamiento de la EHA, la evidencia no es tan contundente. Tampoco están determinadas la dosis y la vía de administración a utilizar (36). Distintos estudios han demostrado que la administración de L-carnitina favorece la normalización de los niveles elevados de amonio en pacientes neurológicos medicados con AVP (3, 25, 26). La relación riesgo-beneficio del tratamiento con L-carnitina parece ser favorable debido a que la misma no se ha asociado con la aparición de efectos adversos graves (26). Los principales efectos adversos asociados con el uso de L-carnitina son náuseas, diarrea y olor corporal a pescado (9). Las dosis recomendadas de L-carnitina (según distintos trabajos) son de 50 a 100 mg/kg/día por vía oral (25, 36).

Con respecto a pacientes con trastornos psiquiátricos, no hay estudios que evalúen tratamientos específicos para la EHA. En la Tabla 2 se resumen los tratamientos llevados a cabo en los casos clínicos publicados sobre pacientes del ámbito psiquiátrico. Es importante aclarar que en todos los casos la restitución del cuadro fue total, generalmente a los pocos días de comenzar con el tratamiento. Las opiniones de los distintos autores difieren en cuanto a la continuidad del tratamiento con AVP; algunos sugieren la discontinuación del fármaco (40), otros en cambio sugieren que es posible continuar con la administración de AVP, disminuyendo o no la dosis del mismo (31, 39).

Tabla 2. Tratamientos específicos realizados para la encefalopatía hiperamonémica inducida por ácido valproico en pacientes psiquiátricos

1. Discontinuación del AVP
2. Disminución de la dosis de AVP
3. L-carnitina
4. Discontinuación del AVP, L-carnitina
5. Discontinuación del AVP, lactulosa
6. Disminución de la dosis de AVP, L-carnitina
7. Discontinuación del AVP, L-carnitina, lactulosa

Por último, en casos de encefalopatía con hiperamonemia severa, puede requerirse la utilización de hemodiálisis, que es el método más efectivo para remover amonio del organismo (13).

Luego de la resolución del cuadro, algunos autores sugieren estudiar a los pacientes para detectar la presencia de alteraciones del ciclo de la urea (1).

Conclusiones

La EHA es un efecto adverso poco frecuente, aunque potencialmente grave. Es posible que al momento actual exista un subdiagnóstico de la misma. Debido a que la mayoría de los estudios están realizados en poblaciones de niños epilépticos, serán necesarias investigaciones que esclarezcan su prevalencia, su fisiopatología, sus factores de riesgo y su tratamiento específico en el ámbito psiquiátrico. Asimismo, sería interesante ampliar los datos acerca de la frecuencia con la que se presenta la hiperamonemia asintomática en pacientes con trastornos psiquiátricos que estén en tratamiento con AVP, como así también la relevancia clínica de la misma.

Es importante que los psiquiatras estén advertidos para descartar la presencia de este efecto adverso en pacientes tratados con AVP y que presenten cambios abruptos en su estado mental. No debe olvidarse que este cuadro, potencialmente mortal, puede cursar tanto con niveles plasmáticos terapéuticos como supratrapéuticos del fármaco y con pruebas de funcionamiento hepático normales. Es necesario también tener en cuenta que el uso concomitante de otros fármacos (sobre todo otros anticonvulsivantes) aumenta el riesgo de presentar EHA.

El hecho de que no exista una clara relación entre los niveles de amonio y la severidad del cuadro nos sugiere que existen otros mecanismos interviniendo en la génesis de este efecto adverso; su esclarecimiento implicará nuevas investigaciones.

Varios tratamientos han sido ensayados en estos cuadros incluyendo la disminución de la dosis o la suspensión del fármaco y el uso de L-carnitina, entre otros. No obstante, no existe una pauta de tratamiento establecida para este efecto adverso en el ámbito psiquiátrico, siendo el criterio clínico el que determine la conducta a seguir en cada caso ■

Referencias bibliográficas

- Alqahtani S, Federico P, Myers RP. A case of valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: look beyond the liver. *CMAJ* 2007; 177 (6): 568-569.
- Barrueto F Jr, Hack JB. Hyperammonemia and coma without hepatic dysfunction induced by valproate therapy. *Acad Emerg Med* 2001; 8 (10): 999-1001.
- Bohan TP, Helton E, McDonald I, König S, Gazitt S, Sugimoto T, Scheffner D et al. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. *Neurology* 2001; 56 (10): 1405-1409.
- Bowden CL, Singh V. Valproate: clinical pharmacological profile. En: Akiskal HS, Tohen M, editors. *Bipolar Psychopharmacotherapy: Caring for the patient*. John Wiley & Sons, Ltd.; 2006. p. 27-42.
- Brusilow SW. Hyperammonemic encephalopathy. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81 (3): 240-249.
- Carlson T, Reynolds C, Caplan R. Case report: valproic acid and risperidone treatment leading to development of hyperammonemia and mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46 (3): 356-361.
- Carr RB, Shrewsbury K. Hyperammonemia due to valproic acid in the psychiatric setting. *Am J Psychiatry* 2007; 164 (7): 1020-1027.
- Chicharro AV, de Marinis AJ, Kanner AM. The measurement of ammonia blood levels in patients taking valproic acid: looking for problems where they do not exist? *Epilepsy Behav* 2007; 11 (3): 361-366.
- Dealberto MJ. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: review of 14-cases in the psychiatric setting. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22 (6): 330-337.
- Durán-Ferreras E, Jiménez-Vilches PL, Galá-Barranco JM, Fernández-Bolaños Porras R. Hyperammonemic encephalopathy due to valproic acid. *Rev Neurol* 2008; 15; 46 (9): 537-539.
- Elgudin L, Hall Y, Schubert D. Ammonia induced encephalopathy from valproic acid in a bipolar patient: case report. *Int J Psychiatry Med* 2003; 33 (1): 91-96.
- Eubanks AL, Aguirre B, Bourgeois JA. Severe acute hyperammonemia after brief exposure to valproate. *Psychosomatics* 2008; 49(1): 82-83.
- Eyer F, Felgenhauer N, Gempel K, Steimer W, Gerbitz KD, Zilker T. Acute valproate poisoning: pharmacokinetics, alteration in fatty acid metabolism, and changes during therapy. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25 (4): 376-380.
- Eze E, Workman M, Donley B. Hyperammonemia and coma developed by a woman treated with valproic acid for affective disorders. *Psychiatr Serv* 1998; 49 (10): 1358-1359.
- Fauci AS, Brunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, editores. *Harrison - Principios de Medicina Interna*. 14a edición. McGraw-Hill, Interamericana de España S.A.U., 1998. Tomo II. p. 1948-1951.
- García D, Nogué S, Sanjurjo E, Espígol G. Hiperamoniemia secundaria a intoxicación aguda por ácido valproico. *Rev Toxicol* 2003; 20: 43-45.
- Gerstner T, Buesing D, Longin E, Bendl C, Wenzel D, Scheid B et al. Valproic acid induced encephalopathy -- 19 new cases in Germany from 1994 to 2003--a side effect associated to VPA-therapy not only in young children. *Seizure* 2006; 15 (6): 443-448.
- Gomceli YB, Kutlu G, Cavdar L, Sanivar F, Inan LE. Different clinical manifestations of hyperammonemic encephalopathy. *Epilepsy Behav* 2007; 10 (4): 583-587.
- Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression*. 2nd ed. New York, Oxford University press, 2007. p. 699-716.
- Hawkes ND, Thomas GA, Jurewicz A, Williams OM, Hillier CE, McQueen et al. Non-hepatic hyperammonemia: an important, potentially reversible cause of encephalopathy. *Postgrad Med J* 2001; 77 (913): 717-722.
- Heimberger T. Drug warning. Abbott Park III: Abbott laboratories. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#apphist. 2002
- Jufe G. *Psicofarmacología Práctica*. Buenos Aires, Polemos, 2001. p. 268.
- Katz R. Letter to FDA. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/foi/applletter/2006/018723s032ltr.pdf>. 2006.
- Kimmel RJ, Irwin SA, Meyer JM. Valproic acid-associated hyperammonemic encephalopathy: a case report from the psychiatric setting. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20 (1): 57-58.
- Lheureux PER, Penalzo A, Zahir S, Gris M. Science review: carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity -- what is the evidence? *Critic care* 2005; 9 (5): 431-440.
- Lovecchio F, Shriki J, Samaddar R. L-carnitine was safely administered in the setting of valproate toxicity. *Am J Emerg Med* 2005; 23 (3): 321-322.
- Marini AM, Zaret BS, Beckner RR. Hepatic and renal contributions to valproic acid-induced hyperammonemia. *Neurology* 1988; 38(3): 356-371.
- Nicolai J, Smith SJ, Keunen RWM. Simultaneous side effects of both clozapine and valproate. *Intensive Care Med* 2001; 27 (5): 943.
- Osuna MT, Burcet J, Ramió L, Ustrell X, Silva Y, Molins A. Encefalopatía hiperamonémica asociada al uso de valproato sódico. *Neurología* 2003; 18 (6): 347-350.
- Panikkar GP, Gilman SM. Valproate-induced hyperammonemia in the psychiatric setting: 2 cases. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (8): 557-559.
- Raby WN. Carnitine for valproic acid-induced hyperammonemia. *Am J Psychiatry* 1997; 154 (8): 1168-1169.
- Raja M, Azzoni A. Valproate-induced hyperammonemia. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22 (6): 631-633.
- Reif A, Leonhard C, Mößner R, Lesch KP, Fallgatter AJ. Encephalopathy and myoclonus triggered by valproic acid. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28 (6): 1061-1063.
- Ricard C, Martin K, Tournier N, Begaud B, Verdoux H. A case of parkinsonian syndrome, cognitive impairment and hyperammonemia induced by divalproate sodium prescribed for bipolar disorder. *Encephale* 2005; 31 (1 Pt 1): 88-101.
- Rottach KG, Weiss-Brumer J, Wieland U, Schmauss M. Valproic acid in prophylaxis of bipolar affective disorder. A case of valproate-induced encephalopathy. *Nervenarzt* 2000; 71 (5): 401-403.
- Segura-Bruna N, Rodríguez-Campello A, Puente V, Roquer J. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Acta Neurol Scand* 2006; 114 (1): 1-7.
- Settle E. Valproic acid-associated encephalopathy with coma. *Am J Psychiatry* 1995; 152 (8): 1236-1237.
- Stewart JT. Treatment of valproate-induced hyperammonemia. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53 (6): 1080.
- Verrotti A, Trotta D, Morgese G, Chiarelli F. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2002; 17 (4): 367-373.
- Wadzinski J, Franks W, Roane D, Bayard M. Valproate-associated hyperammonemic encephalopathy. *J Am Board Fam Med* 2007; 20 (5): 499-502.
- Yehya N, Saldarini CT, Koski ME, Davanzo P. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43 (8): 926-927.

Efectos adversos hematológicos de los psicofármacos

Silvina Mazaira

*Médica Especialista en Psiquiatría
Docente de la Primera Cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires
E-mail: smazaira@arnet.com.ar*

Introducción

El amplio uso de psicofármacos para tratar diferentes cuadros clínicos y la gran batería de drogas disponibles enfrentan al psiquiatra con la obligación de emplearlos responsable y racionalmente. En ese sentido, deberá conocer las reacciones adversas que ocasionan, las posibles interacciones farmacológicas, las contraindicaciones, y los cuidados específicos que cada fármaco prescripto requiere. En esta revisión bibliográfica se describen los principales efectos adversos hematológicos que provocan los psicofármacos, siguiendo un orden de acuerdo con las diferentes series celulares involucradas. Así, se describen a continuación:

1. Alteraciones de los glóbulos rojos: anemia aplásica

y anemia hemolítica.

2. Alteraciones de los leucocitos: leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, leucocitosis, eosinofilia.

3. Alteraciones plaquetarias y de la coagulación: trombocitopenia, trombocitosis y alteraciones de la función plaquetaria.

En cada apartado se desarrollan en detalle los casos particulares más relevantes.

Recordemos algunas definiciones (17, 33):

- Leucopenia: recuento de leucocitos $< 3500/\text{mm}^3$.

- Leucocitosis: recuento de leucocitos $> 10.000/\text{mm}^3$.

- Neutropenia: recuento de neutrófilos $< 1500/\text{mm}^3$.

- Agranulocitosis: recuento de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$.

Resumen

Casi todas las clases de psicofármacos (antipsicóticos típicos y atípicos, antidepresivos, antirrecurrentes, benzodiazepinas) han sido informadas como posibles causas de efectos adversos hematológicos. En este trabajo se realizó una revisión bibliográfica a partir de la cual se detallan distintas modificaciones en la sangre (alteraciones de los glóbulos rojos, glóbulos blancos, plaquetas y factores de la coagulación) y las drogas que las provocan con mayor frecuencia. Las reacciones adversas hematológicas aquí desarrolladas incluyen: anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, agranulocitosis, leucocitosis, eosinofilia, trombocitosis, trombocitopenia, alteraciones de la función plaquetaria y disminución de la síntesis de algunos factores de la coagulación. Se mencionan específicamente los perfiles hematológicos de los siguientes psicofármacos: litio, clozapina, carbamazepina, ácido valproico y antidepresivos ISRS.

Palabras clave: Psicofármacos - Discrasias sanguíneas - Leucopenia - Agranulocitosis - Alteraciones de la coagulación.

HAEMATOLOGICAL ADVERSE EFFECTS CAUSED BY PSYCHIATRIC DRUGS

Abstract

Almost all classes of psychiatric drugs (typical and atypical antipsychotics, antidepressants, mood stabilizers, benzodiazepines) have been reported as possible causes of haematological toxicity. This is a review of the literature in which different clinical situations involving red blood cells, white blood cells, platelets and impaired coagulation are detailed and the drugs more frequently involved are listed. The haematological adverse reactions detailed here include: aplastic anemia, haemolytic anemia, leukopenia, agranulocytosis, leukocytosis, eosinophilia, thrombocytosis, thrombocytopenia, disordered platelet function and impaired coagulation. The haematologic toxicity profile of the drugs more frequently involved: lithium, clozapine, carbamazepine, valproic acid and SSRI antidepressants is mentioned.

Key words: Psychiatric drugs - Blood dyscrasia - Leukopenia - Agranulocytosis - Bleeding disorders.

- Eosinofilia: recuento de eosinófilos $> 450/\text{mm}^3$.
- Trombocitopenia: recuento de plaquetas $< 150.000/\text{mm}^3$.

1- Alteraciones de los glóbulos rojos

a) *Anemia aplásica*. La anemia aplásica se caracteriza por una pancitopenia en sangre periférica en asociación con una médula ósea hipocelular (incluyendo las líneas celulares eritroide, granulocítica y megacariocítica). Es una enfermedad relativamente rara, con una mortalidad (en Estados Unidos) de 0,5 por 100.000. Los fármacos son la segunda causa que genera este cuadro (la anemia aplásica idiopática es la más frecuente) (20). La aplasia de la médula ósea inducida por drogas se produce tanto por un mecanismo dosis dependiente como por un mecanismo idiosincrásico, y un mismo fármaco puede actuar de ambos modos.

Las manifestaciones clínicas se desprenden de la alteración de las diferentes series celulares. El sangrado es lo más frecuente, consecuencia de la trombocitopenia. Adopta la forma de equimosis, petequias, epistaxis, hemorragias gastrointestinales, o más graves. La anemia genera decaimiento general y fatiga. El compromiso de la serie blanca conlleva la aparición de infecciones de todo tipo (las más frecuentes son las respiratorias altas, perirectales y celulitis). En cuanto al pronóstico, la anemia aplásica provocada por fármacos puede tener una evolución más favorable que la idiopática (20).

El tratamiento, además de la inmediata suspensión de la droga, deberá estar a cargo de un hematólogo, en un centro de cuidado intensivo.

Los psicofármacos que pueden ocasionar anemia aplásica son (7, 19): carbamazepina, difenilhidantoína, etosuximida, ácido valproico, clordiazepóxido, fenotiazinas (clorpromazina), mianserina, barbitúricos y litio.

* *Perfil hematológico de la carbamazepina*: Entre el 10 y el 12% de los pacientes tratados con carbamazepina desarrollan leucopenia transitoria y reversible (debida principalmente a una disminución de los granulocitos), de pronóstico favorable y curso benigno, que no predispone a infecciones ni se relaciona con las discrasias sanguíneas más graves que pueden aparecer asociadas al uso de esta droga. También puede presentarse trombocitopenia y eosinofilia. No es necesario suspender el tratamiento en todos los casos, pudiendo adoptarse una estrategia de observación y seguimiento de la evolución del cuadro.

La carbamazepina puede provocar la aparición de anemia aplásica y agranulocitosis, aunque con poca frecuencia. La incidencia de estas discrasias sanguíneas se estima en 1:250.000 pacientes tratados con carbamazepina por año (un riesgo 5 a 8 veces mayor que en la población general) (25). Generalmente aparecen en los primeros 3 a 6 meses de tratamiento. Estos eventos adversos de tipo idiosincrásico no se relacionarían con la leucopenia benigna ocasionada también por este compuesto. Se debe instruir al paciente para que reconozca e informe sobre los síntomas sugerentes de una alteración hematológica de este tipo, como palidez, desgano,

fatiga, sangrado, petequias o infecciones secundarias a la inmunosupresión (25).

Se sugiere realizar un hemograma basal con recuento plaquetario y de reticulocitos, previamente al inicio del tratamiento (22). No existe un esquema de monitoreo hematológico establecido por el laboratorio fabricante ni ordenado por los organismos de control, debido a que ni la leucopenia ni la trombocitopenia predicen el desarrollo de una discrasia severa. Sería razonable realizar hemogramas periódicos en los primeros meses de tratamiento y educar al paciente en el reconocimiento de los síntomas. Se considera que se debe suspender el tratamiento con carbamazepina si el paciente presenta leucocitos $< 3000/\text{mm}^3$, o neutrófilos $< 1500/\text{mm}^3$, o glóbulos rojos $< 4.000.000/\text{mm}^3$, o hematocrito $< 32\%$, o hemoglobina $< 11 \text{ g}/100 \text{ ml}$, o plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$, o reticulocitos $< 0,3\%$ o ferremia $< 150 \text{ mg}/100\text{ml}$ (22, 25).

b) *Anemia hemolítica*. Este cuadro corresponde al tipo de las anemias hemolíticas de mecanismo inmunológico, en las cuales la presencia de anticuerpos contra el eritrocito genera su destrucción. Cabe recordar que los eritrocitos dejan la médula ósea como reticulocitos, y que normalmente sobreviven en la circulación aproximadamente de 100 a 120 días. La droga se une al eritrocito provocando la generación de anticuerpos contra el complejo droga-eritrocito. El anticuerpo se liga a dicho complejo desencadenando la activación del complemento y la posterior hemólisis. Se denomina hemólisis acelerada ($> 1\%$ de disminución de hemoglobina al día) al acortamiento de la supervivencia del glóbulo rojo (43).

Entre las manifestaciones clínicas de la anemia hemolítica encontramos fatiga, debilidad, confusión mental, palpitations, taquicardia, dolor lumbar y abdominal. Entre los signos físicos se destacan la ictericia sin bilirrubinemia, la esplenomegalia y la palidez extrema. Un proceso hemolítico ocasionado por un fármaco debe sospecharse ante la aparición rápida de anemia en un paciente sin evidencia de sangrado, luego del inicio del tratamiento con el mismo. De la precocidad del diagnóstico dependerá la evolución del cuadro.

La suspensión del fármaco ocasiona una súbita remisión de la anemia hemolítica, y la PDA (prueba directa de antiglobulinas o prueba directa de Coombs) se negativiza más lentamente. La reintroducción de la droga ocasiona la reaparición del cuadro hemolítico (43).

El tratamiento consiste en el inmediato retiro del fármaco que ocasionó la anemia hemolítica. Puede ser necesario considerar el uso de corticoides y, eventualmente, la transfusión sanguínea en casos graves (43).

Entre los psicofármacos, la clorpromazina se vincula con la producción de anemia hemolítica (43).

2- Alteraciones de los glóbulos blancos

a) *Leucocitosis*. En la médula ósea, las células madre pluripotenciales o *stem cells* dan origen a los eritroblastos, mieloblastos y megacarioblastos. Las tres cuartas partes de las células nucleadas de la médula ósea se transforman

en leucocitos, diferenciándose en granulocitos (neutrófilos, basófilos y eosinófilos), monocitos y linfocitos. La maduración de las células de la serie blanca en la médula ósea está influenciada por factores estimulantes de colonias, interleukinas, factor de necrosis tumoral, y factores del complemento. El 90% de los leucocitos permanece en la médula ósea como *pool* de reserva mientras que el resto es liberado a la circulación periférica (como *pool* circulante o depósitos tisulares) (17).

La leucocitosis es un hallazgo de laboratorio relativamente frecuente, caracterizado por un aumento en la cantidad de leucocitos (> 10.000 por mm^3). Generalmente es una respuesta de la médula ósea a estímulos benignos como infecciones (por ejemplo vasculitis) o procesos inflamatorios (artritis, quemaduras, necrosis, infartos). La respuesta normal de la médula se produce a expensas de un incremento de los polimorfonucleares, y de la aparición de formas inmaduras. Otros estímulos que generan leucocitosis son el estrés emocional y corporal, como sucede en el agotamiento físico, el ejercicio extremo, las convulsiones, la anestesia y los cuadros de ansiedad. Entre los fármacos que pueden provocarla se encuentran los corticoides y los agonistas beta adrenérgicos; y entre los psicofármacos se pueden mencionar: litio, clozapina (es transitoria, hasta en el 41% de los pacientes) (25), carbamazepina (22), y antipsicóticos típicos. También es frecuente la leucocitosis en fumadores crónicos (17).

Menos frecuentemente, la leucocitosis aparece como la manifestación de una alteración primaria de la médula ósea, siendo estos casos mucho más graves (leucemias agudas, crónicas y trastornos mieloproliferativos). Estos cuadros deben sospecharse en pacientes que presentan un aumento importante en el recuento leucocitario acompañado de alteraciones de la serie roja y de las plaquetas. En estos casos los pacientes pueden sufrir pérdida de peso, sangrado, hematomas, presentar hepato-esplenomegalia, agrandamiento de los ganglios periféricos y síntomas de inmunosupresión (1). Cuando el aumento de los glóbulos blancos alcanza valores de $100.000/\text{mm}^3$, se considera una emergencia médica por el riesgo de infarto o hemorragia cerebral (16).

Un aumento leucocitario mayor de 50.000 por mm^3 por causas extramedulares se denomina reacción leucemoide. Aquí también las causas pueden ser benignas (inflamación o infección) o procesos malignos tumorales (1). A continuación se detallan algunos parámetros clínicos que sugieren la presencia de un trastorno de la médula ósea (1):

- Aumento del recuento de leucocitos > 30.000 por mm^3 .
- Anemia o trombocitopenia concurrentes.
- Hepato, espleno o adenomegalias.
- Infecciones graves, inmunosupresión.
- Sangrado, hematomas, petequias.
- Letargo o disminución marcada de peso.

* *Perfil hematológico del litio*: El mecanismo por el cual el litio provoca un aumento en el recuento leucocitario es desconocido (27), si bien parece más probable

que sea por un aumento en la producción más que por un aumento en la redistribución de los granulocitos del *pool* circulante (46). También se ha propuesto que dicho aumento en la producción sea secundario al incremento en la síntesis de cortisol provocada por litio (46). La leucocitosis asociada al tratamiento con litio es benigna, revierte con la suspensión del fármaco y raramente supera los 15.000 glóbulos blancos por mm^3 (25). El aumento en el número leucocitario habitualmente es de 2000 por mm^3 , o entre 30 y 45% mayor que en los valores del hemograma basal. El perfil del recuento leucocitario es de leucocitosis con neutrofilia y linfopenia. Se produce en la mayoría de los pacientes con hemograma normal que reciben litio por un período de 1 a 4 semanas. No hay correlación entre edad, peso corporal, sexo o dosis de litio y la producción de leucocitosis. Se postula que se requiere una litemia de por lo menos $0,4$ mmol/L para que aumente el recuento leucocitario (46). Es importante entonces recordar que la leucocitosis por litio es una reacción adversa bastante frecuente, reversible y que no supone gravedad para el paciente para evitar hacer diagnósticos equivocados e indicar estudios invasivos innecesarios.

Históricamente el litio ha sido empleado en la clínica para incrementar los recuentos leucocitarios en neutropenias de diversas etiologías (pacientes con neutropenia inducida por quimioterapia, síndrome de Felty, y algunos casos de neutropenia inducida por drogas como carbamazepina y zidovudina) (46). Siguiendo esa línea de pensamiento, se ha comunicado en la bibliografía el empleo de litio en algunos casos de leucopenia asociada al tratamiento con clozapina, y neutropenia étnica benigna coincidente con el tratamiento con clozapina, con resultados favorables (26, 27, 39, 46). En un trabajo publicado en 2008 se postula que el litio sería útil en pacientes candidatos a recibir clozapina con recuentos leucocitarios basales bajos, o en pacientes tratados con clozapina que desarrollan neutropenia. Se remarca, de todas formas, que el litio no tendría un efecto protector contra la agranulocitosis, posiblemente por estar implicado otro mecanismo en su etiología (16).

De todas maneras, es de remarcar que el empleo de litio conjuntamente con clozapina debe ser cuidadoso, y no está exento de riesgos. La administración conjunta podría enmascarar los signos de una agranulocitosis incipiente. Se ha publicado un caso fatal en un paciente que recibió dicha asociación y, en otro caso, el uso posterior al litio del factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF) fue ineficaz, hecho que podría sugerir que el uso de litio restaría efectividad a los factores estimulantes de colonias (46). También fueron descritos efectos adversos neurológicos por el empleo de la asociación litio-clozapina, como temblor, sacudidas, convulsiones y síndrome neuroléptico maligno (23).

Han sido descritos también con el empleo de litio otros efectos adversos hematológicos: anemia aplásica y agranulocitosis (raras) (25).

b) *Eosinofilia*. Los eosinófilos son leucocitos que par-

tipican en las reacciones inmunológicas y alérgicas. Su concentración plasmática normal es menor a 450/mm³ (17). Algunas causas de eosinofilia son: alteraciones dermatológicas, alergias, parasitosis, infecciones (tuberculosis, escarlatina), enfermedades pulmonares, linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, enfermedades autoinmunes, síndromes mieloproliferativos, sarcoidosis, síndrome mialgia-eosinofilia (1, 17). Entre los psicofármacos que pueden provocar eosinofilia se encuentran la clozapina (en el 1% de los pacientes), la olanzapina, los antipsicóticos típicos y la carbamazepina.

La eosinofilia causada por clozapina es más frecuente en mujeres, se instala entre la 3ª y la 5ª semana de tratamiento y resuelve espontáneamente (16). El laboratorio fabricante sugiere discontinuarla si el valor de eosinófilos alcanza los 4.000/mm³, y no reintroducirla hasta que baje a 3.000/mm³ (23). En ocasiones, la eosinofilia se asocia con miocarditis, enfermedad potencialmente fatal. La miocarditis eosinofílica es una patología ocasionada por una reacción de hipersensibilidad generada por diferentes fármacos (clozapina y carbamazepina, entre ellos), por infecciones parasitarias, o por el síndrome hipereosinófilo (2). El daño del tejido miocárdico se origina por la infiltración inflamatoria masiva de los eosinófilos en el músculo y en las arteriolas, pudiendo ocasionar necrosis tisular (2). En el caso de la miocarditis descrita con clozapina, ocurre generalmente durante el primer mes de tratamiento, y debe ser sospechada ante la aparición de taquicardia de reposo y síntomas de falla cardíaca (47).

c) Leucopenia. La disminución del número de leucocitos se denomina leucopenia. Ésta ocurre cuando el recuento de glóbulos blancos es menor de 3.500/mm³. Cuando la leucopenia aparece ligada al uso de psicofármacos, generalmente se presenta como una neutropenia (neutrófilos < 1.000-1.500/mm³) (16). Algunos grupos étnicos como los judíos yemenitas, jordanos y negros (africanos y caribeños) pueden presentar una neutropenia benigna (neutrófilos entre 1.000 y 1.500/mm³), asintomática, que no los hace más vulnerables a las infecciones (neutropenia étnica benigna) (46).

Las manifestaciones clínicas de la neutropenia incluyen: cansancio y malestar general, disminución del apetito, fiebre, úlceras orales, enfermedad periodontal, púrpura, exantema malar, abscesos cutáneos, linfadenopatía, hepato y esplenomegalia (17).

Cualquier fármaco puede ocasionar neutropenia, aunque no figure consignado en la literatura, especialmente los que el paciente recién comienza a utilizar y en los que aparecen otros efectos colaterales simultáneamente. Los mecanismos de producción de la leucopenia son de diversos tipos: efecto tóxico sobre la médula ósea, mecanismo inmunológico mediante la formación de anticuerpos o destrucción periférica (16).

En la Tabla 1 se detallan los psicofármacos que han sido mencionados como causantes de neutropenia.

Tabla 1. Psicofármacos para los que se ha reportado la aparición de neutropenia (14, 16, 21)

Clase	Droga
Antipsicóticos típicos	Clorpromazina, haloperidol, tioridazina
Antipsicóticos atípicos	Clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona
Antidepresivos	Mirtazapina, mianserina, amitriptilina, nortriptilina, imipramina, desipramina, tranilcipromina, nefazodona, trazodona, venlafaxina
Antiepilépticos	Corbamazepina, ácido valproico, topiramato, gabapentina
Benzodiazepinas	Lorazepam, clonazepam
Otros	Metilfenidato

d) Agranulocitosis. Se denomina agranulocitosis a la ausencia de granulocitos (neutrófilos, basófilos y eosinófilos) circulantes. Se define cuando el número de neutrófilos es menor de 500/mm³. Generalmente (entre el 70 y 90% de los casos) se vincula al uso de algún fármaco. La agranulocitosis provocada por agentes no quimioterápicos es una entidad rara, con una incidencia anual de 3 a 12 casos por millón en la población general (16). Entre los medicamentos no quimioterápicos, los antitiroideos como el metimazol y el carbimazol, el antiagregante plaquetario ticlopidina y la clozapina exhiben una incidencia más elevada, del orden del 0,5 al 2% (31).

Son numerosos los psicofármacos involucrados en la producción de agranulocitosis (ver Tabla 2), pero sin dudas la clozapina es el caso más relevante por su mayor incidencia. Actualmente se reconoce que otros antipsicóticos atípicos (olanzapina principalmente (16), risperidona, quetiapina, ziprasidona) también se pueden asociar con el desarrollo de neutropenia y agranulocitosis (11, 12, 14, 21, 25, 42, 44).

Tabla 2. Psicofármacos con potencial conocido de producir agranulocitosis (3, 4,16,30, 34)

Clase	Droga
Antipsicóticos típicos	Clorpromazina, haloperidol, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina
Antipsicóticos atípicos	Clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona
Antidepresivos	Amoxapina, clorimipramina, fluoxetina, imipramina, amitriptilina, mianserina, tranilcipromina
Antiepilépticos	Corbamazepina, ácido valproico, fenitoína, etosuximida
Benzodiazepinas	Clordiazepóxido, diazepam

* *Caso clozapina*: La clozapina es una droga que presenta un claro potencial de provocar neutropenia y agranulocitosis. La incidencia estimada de agranulocitosis ha ido modificándose desde la implementación de los sistemas de control hematológico. Entre los años 1966 hasta la década de 1980, la incidencia de agranulocitosis se estimaba entre 1 y 2%, y la de leucopenia alcanzaba un valor de 2,9%. En ese entonces la mortalidad oscilaba entre el 30 y el 50%. Luego de la estipulación de los sistemas de monitoreo hematológico, la incidencia de agranulocitosis cayó a 0,38%, la de leucopenia se mantuvo, y la mortalidad se redujo drásticamente (0,01%) (25). La presentación de la agranulocitosis ocurre particularmente en los primeros tres meses de tratamiento (80 a 85%), siendo más vulnerables las mujeres, los pacientes ancianos y los pacientes caquéticos (4). Luego va disminuyendo la probabilidad de que aparezca esta discrasia, siendo muy rara a partir del primer año de tratamiento (4%) aunque hay casos documentados luego de varios años. Si bien no existe un factor de riesgo claro, una leucopenia inicial (con valores de glóbulos blancos entre 2.000 y 3.000/mm³) podría anticipar el desarrollo de agranulocitosis (23).

La agranulocitosis inducida por clozapina es una reacción idiosincrásica tipo B, dosis-independiente (15). El mecanismo exacto por el cual la provoca permanece incierto. Se mencionan la formación de metabolitos tóxicos, que generan daño oxidativo a nivel de los precursores de la médula ósea provocando su muerte celular. También se propone la existencia de anticuerpos generados contra los neutrófilos (mecanismo inmunológico), y la vulnerabilidad genética a través del descubrimiento de la asociación de un antígeno de histocompatibilidad (HLA-B38) en judíos askenazi que presentaron agranulocitosis por clozapina (4, 16). El cuadro es reversible con la discontinuación pronta de la droga y el tratamiento apropiado con factores estimulantes de colonias (15).

A pesar de su potencial toxicidad hematológica, el empleo en psiquiatría de clozapina se justifica por sus particularidades farmacodinámicas (sus propiedades de bloqueo y selectividad de receptores) que la diferencian como el antipsicótico de elección en el tratamiento de la esquizofrenia resistente. La Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (*Food and Drug Administration -FDA-*) ha aprobado dos indicaciones para la utilización de clozapina: 1) pacientes esquizofrénicos severamente comprometidos

que no hayan mostrado una respuesta adecuada a por lo menos 2 cursos de tratamiento antipsicótico, en tiempo y dosis apropiados (al menos uno de esos tratamientos debe haber sido realizado con un antipsicótico atípico) y 2) para reducir el comportamiento suicida recurrente en pacientes esquizofrénicos o esquizoafectivos que continúen en riesgo de cometer un intento autolesivo (16, 23).

Los casos de agranulocitosis con desenlace fatal ocasionados por clozapina llevaron al retiro de la droga del mercado en la década de 1970 en muchos países (16). La posterior reintroducción de clozapina en 1980, por los beneficios antes mencionados, se acompañó de una nueva reglamentación para su uso, estableciéndose la obligatoriedad del monitoreo hematológico y las normativas de tratamiento de la neutropenia y la agranulocitosis. Actualmente el riesgo de muerte por agranulocitosis inducida por clozapina se estima en 1:10.000 (16). Además de disminuir la tasa de mortalidad, el sistema de control hematológico al hacer más estrecho el contacto del paciente con el sistema de salud, redundó en una mejor adherencia del paciente al tratamiento (16).

Antes de comenzar el tratamiento con clozapina se debe realizar un hemograma completo basal para chequear los valores hematológicos del paciente y decidir si es apto para la utilización del antipsicótico. No son pasibles de tratamiento con esta droga los pacientes con las siguientes condiciones:

- Historia personal previa de un trastorno mieloproliferativo.
- Antecedente personal de leucopenia o agranulocitosis con clozapina.
- Leucocitos < 3.500/mm³, y/o neutrófilos < 2.000/mm³.
- Psicosis tóxicas.
- Pacientes en coma.
- Pacientes con daño hepático, renal o enfermedad cardíaca severa.

Tampoco debe asociarse la clozapina con drogas mielosupresoras (por ejemplo carbamazepina), ni con antipsicóticos de depósito. En la Tabla 3 se enumeran las drogas capaces de provocar agranulocitosis.

Existen algunas diferencias entre los distintos sistemas de monitoreo hematológico implementados en varios países. Por ejemplo, en el Reino Unido e Irlanda, se realizan hemogramas completos semanales hasta la semana 18; luego la frecuencia es quincenal hasta cumplir el primer año de tratamiento y a partir de entonces

Tabla 3. Drogas que pueden provocar agranulocitosis (3, 4, 17, 23, 34)

Clase	Droga
Analgésicos	Acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, indometacina, diclofenac, dipirona, diflunisal, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam, sulindac, fenilbutazona, tenoxicam
Cardiovasculares	Procainamida, quinidina, disopiramida, amiodarona, captopril, lisinopril, nifedipina, propranolol, tiazidas, espironolactona, furosemida
Antiinfecciosos	Ampicilina, carbenicilina, cefotaxina, cefuroxina, flucitosina, ácido fusídico, imipenem-cilastatina, penicilina G, aciclovir, cloranfenicol, rifampicina, norfloxacina, estreptomycin, vancomicina, zidovudina, cotrimoxanol, tetraciclinas, macrólidos, metronidazol, etambutol
Antineoplásicos	Amigadalina
Antitiroideos	Carbimazol, metimazol, perclorato de potasio, tiocianato de potasio, propitiouracilo
Antiparkinsonianos	Carbidopa, levodopa
Otros	Acetazolamida, alopurinol, cimetidina, colchicina, metoclopramida, corticoides, ranitidina, tamoxifeno, clorpropamida, omeprazol

ces se efectúan cada 4 semanas (16). En Estados Unidos, se realizan recuentos de glóbulos blancos y neutrófilos semanales durante los primeros 6 meses de tratamiento y luego quincenales hasta completar el primer año. Posteriormente el monitoreo es cada 4 semanas hasta la finalización del tratamiento con clozapina (23). En nuestro país el monitoreo hematológico obligatorio (Programa de Farmacovigilancia Intensiva) es el siguiente (5, 34):

1. Fase I: recuento leucocitario (leucocitos totales y neutrófilos) semanal desde el inicio hasta la semana 18 de tratamiento.

2. Fase II: recuento leucocitario (leucocitos totales y neutrófilos) mensual desde la semana 19 en adelante, hasta la finalización del tratamiento con clozapina.

Se debe instruir cuidadosamente al paciente y su familia para que avisen si aparece cualquier síntoma sugerente de infección, como por ejemplo: resfrío, dolor de garganta, fiebre, escalofríos, tos, ulceraciones de boca y faringe, ulceraciones vaginales o rectales, ardor en la micción, letargo. En el caso de que así fuera, deberá realizarse un hemograma de urgencia. De acuerdo al grado de disminución en el recuento leucocitario o de neutrófilos, se clasifica el nivel de alarma según la gravedad y se determina la conducta terapéutica apropiada (Cuadro 1).

Se ha descrito una variación diurna relacionada con el recuento de neutrófilos, con una neutropenia relativa por la mañana, y el restablecimiento de los valores normales por la tarde (16). Sería conveniente tener en cuenta este hecho para no suspender innecesariamente el tratamiento.

El tratamiento con clozapina no puede volver a instaurarse en pacientes que hayan desarrollado leucopenia severa o agranulocitosis (5, 23). Si el nivel de leucocitos es mayor que $3.000/\text{mm}^3$, y el recuento de neutrófilos es mayor que $1.500/\text{mm}^3$, se puede volver a tratar con clozapina

na al paciente (10). Los hemogramas se hacen dos veces por semana hasta alcanzar valores de leucocitos $> 3.500/\text{mm}^3$. Luego se realiza el hemograma semanalmente por 18 semanas (se considera un nuevo comienzo de tratamiento).

Sin embargo, en muchos pacientes en los que la suspensión de la clozapina podría precipitar una descompensación psiquiátrica segura, en los que la clozapina fue utilizada como "último recurso", el psiquiatra se enfrenta con un dilema clínico, en el cual debe evaluar el riesgo-beneficio de suspenderla definitivamente o intentar la reintroducción. Este es un tema en el que no hay un consenso establecido, sino más bien una gama de consideraciones que incluyen cuestiones éticas y médico legales (8, 24). No debe olvidarse que los pacientes reexpuestos muestran un riesgo 22 veces mayor que los pacientes nuevos de presentar en evento hematológico severo (16). También se ha detallado que en el caso de aparecer una discrasia hematológica en pacientes reexpuestos, ésta generalmente ocurre más precozmente (durante las primeras 10 semanas) y tiene una duración mayor (15). Se ha propuesto la reintroducción de clozapina asociada con litio (26), estrategia que ha mostrado utilidad sólo en los casos en los cuales la neutropenia pudiera tener otras causas aparte de la clozapina (una enfermedad viral, la asociación con otra droga mielosupresora -carbamazepina, olanzapina, quetiapina, clorpromazina, ibuprofeno, clonazepam-, o la neutropenia étnica benigna).

El tratamiento de la agranulocitosis provocada por clozapina se realiza siguiendo las habituales medidas preventivas y de soporte del paciente neutropénico, en un medio de cuidados intensivos y con la aplicación de los factores estimulantes de colonias granulocito-macrófagos y granulocíticos (GM-CSF y G-CSF), bajo la supervisión de un médico hematólogo. Las infecciones se deben tratar

Cuadro 1. Clozapina: niveles de leucopenia y agranulocitosis, y conducta terapéutica asociada (5, 23, 25, 34)

Tipo de alarma	Niveles de leucocitos y neutrófilos	Conducta
Alarma leve	Si leucocitos: $3.000-3.500/\text{mm}^3$ y/o Neutrófilos: $1.500-2.000/\text{mm}^3$	Control hematológico cada 48 hs. Seguimiento del paciente. Puede continuar con clozapina.
Alarma moderada	Si leucocitos: $2.000-3.000/\text{mm}^3$ y/o Neutrófilos: $1.000-1.500/\text{mm}^3$	Suspensión del tratamiento. Control hematológico diario. Control de signos y síntomas de infección.
Alarma severa	Si leucocitos: $<2.000/\text{mm}^3$ y/o Neutrófilos: $<1.000/\text{mm}^3$	Suspensión del tratamiento. Control hematológico diario. Tratamiento agresivo de infecciones. Consulta con hematólogo. NO PUEDE VOLVER A RECIBIR CLOZAPINA Hemogramas por 4 semanas post suspensión
Agranulocitosis	Si Neutrófilos: $<500/\text{mm}^3$	Suspensión del tratamiento. Control hematológico diario. Tratamiento agresivo de infecciones. Paciente internado en Unidad de cuidados hematológicos intensivos. NO PUEDE VOLVER A RECIBIR CLOZAPINA. Hemogramas por 4 semanas post suspensión.

agresivamente. La duración promedio de la agranulocitosis inducida por clozapina se estima entre 12 y 20 días (46). Con el empleo de los factores estimulantes de colonias, ésta se reduce y el pronóstico mejora.

Otros efectos adversos hematológicos asociados al tratamiento con clozapina son: leucocitosis, trombocitosis, trombocitopenia y eosinofilia.

3- Alteraciones plaquetarias y de la coagulación

Las plaquetas son producidas como fragmentos anucleados del citoplasma de las células gigantes en la médula ósea (megacariocitos). Una vez liberadas a la circulación, la supervivencia de las plaquetas es de 8 a 10 días. El valor normal del recuento de plaquetas es de 150.000 a 400.000/mm³ (33). Las plaquetas forman agregados en el lugar donde se produce la lesión del vaso sanguíneo, provocando el cese del sangrado. Las alteraciones del número (trombocitopenia o trombocitosis) o de su función conducen a la formación de hematomas ante el mínimo traumatismo, epistaxis, metrorragia, hemorragia gastrointestinal, y sangrado prolongado y excesivo luego de intervenciones quirúrgicas u odontológicas. Si la trombocitopenia es severa puede ocasionar sangrados espontáneos en SNC o el tracto urinario. En estos casos también se detectan petequias y el fenómeno de coalescencia de las mismas (púrpura cutánea). Las hemorragias articulares son síntomas generalmente vinculados con las alteraciones de la coagulación.

a) Trombocitopenia. Se considera trombocitopenia al recuento de plaquetas inferior a 150.000/mm³. A no ser que se asocie con disfunción plaquetaria, aparecen pocas manifestaciones clínicas en el rango de 50.000 a 150.000/mm³ (33). La trombocitopenia generada por fármacos representa entre el 5 y 20% de los casos (40). El resto corresponde a otros trastornos hematológicos (púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombótica trombocitopénica, coagulación vascular diseminada, etc.).

Entre los psicofármacos capaces de producir trombocitopenia se enumeran (25, 37):

- Clozapina, quetiapina
- Clorpromazina, tioridazina
- Ácido valproico, carbamazepina

* *Perfil hematológico del ácido valproico:* El ácido valproico se vincula con la producción de los siguientes efectos adversos hematológicos: trombocitopenia, alteraciones de la función plaquetaria (inhibición de la fase secundaria de la agregación plaquetaria) y de los parámetros de la coagulación (disminución del factor XIII y del fibrinógeno) (35, 41), agranulocitosis (7, 9), y anemia aplásica (muy raras) (19). Revierten con la suspensión de la droga, y con niveles plasmáticos < 80 µg/ml (25). En la mayoría de los casos las alteraciones en la hemostasis no revisten gravedad; sí pueden resultar peligrosas en pacientes con enfermedades de la coagulación o trastornos plaquetarios previos. Es aconsejable recabar antecedentes personales y familiares de trastornos de la coagu-

lación, o de síntomas asociados (hematomas, petequias, sangrado, epistaxis) y realizar un hemograma completo con recuento de plaquetas y coagulograma antes de iniciar el tratamiento (9, 18). Debe evitarse la asociación con anticoagulantes orales y aspirina.

La conducta clínica más apropiada consiste en informar al paciente de las posibles complicaciones hematológicas y entrenarlo en la detección de los síntomas: tendencia al sangrado, petequias, hematomas. El monitoreo hematológico no predice la aparición de las discrasias sanguíneas más graves; de todas formas se sugiere realizar recuentos de plaquetas y pruebas de coagulación cada 6 meses, y ante cualquier eventual intervención quirúrgica (9).

b) Trombocitosis. Un elevado número de plaquetas se observa como respuesta a una enfermedad aguda o crónica. Las causas más frecuentes son las enfermedades malignas y las inflamaciones crónicas. Entre los fármacos que pueden generar trombocitosis se encuentran el litio y la clozapina.

c) Alteraciones de la función plaquetaria. Muchos fármacos pueden afectar la función plaquetaria, como la aspirina y otros AINE. Entre los psicofármacos, se destacan los antidepresivos ISRS, clorimipramina, venlafaxina (36) y benzodiazepinas como el midazolam. Se ha propuesto que el midazolam ejercería un efecto antiagregante plaquetario a través de cambios conformacionales de la membrana plasmática que disminuirían la producción de tromboxano A₂, disminuyendo la movilización del Ca⁺⁺ intracelular (38), paso necesario para la cascada de fosforilación proteica, activación, secreción y agregación plaquetaria.

* *Perfil hematológico de los antidepresivos ISRS:* La serotonina periférica juega un rol importante en la agregación plaquetaria y la modulación del tono vascular. La serotonina almacenada en los gránulos intraplaquetarios es liberada por varios estímulos (difosfato de adenosina -ADP-, epinefrina), interactuando con las células endoteliales, activando a las plaquetas (13). La serotonina es un activador plaquetario débil, pero en presencia de otros factores proagregantes como ADP, epinefrina y colágeno, la serotonina potencia su efecto agregante. Por ese motivo, la intervención sobre la serotonina plaquetaria puede tener teóricamente un impacto en los mecanismos de hemostasis y trombosis (13).

Existen numerosos casos publicados y trabajos que demuestran la asociación del empleo de antidepresivos tipo ISRS y la aparición de sangrado (hemorragia digestiva, complicaciones quirúrgicas, sangrados espontáneos) (28, 32). Movig y cols. publicaron un trabajo en 2003 en el que encontraron una asociación clara entre el uso de antidepresivos ISRS y la necesidad de transfusiones sanguíneas en el postoperatorio de cirugía ortopédica (32).

Los antidepresivos tipo ISRS provocan un bloqueo en la captación de serotonina por la plaqueta disminuyendo su concentración en el interior de la misma, ya que las plaquetas carecen de la posibilidad de síntesis.

A través de este mecanismo se predispone al paciente a padecer hematomas y sangrados (29). De todas maneras, un artículo publicado por Vidal en 2008 cuestiona esta hipótesis, y plantea que al ser la serotonina un débil proagregante plaquetario (aunque potenciada en presencia de otros agentes agregantes como ADP, adrenalina, colágeno), la predisposición a presentar sangrados por el uso de estos fármacos surgiría por una vulnerabilidad previa del paciente o por el uso concomitante de fármacos antitrombóticos, y no por el uso de los ISRS *per se* (45). En este sentido, la Administración de Drogas y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) ha emitido un alerta de seguridad con respecto a los ISRS, indicando que existe un riesgo incrementado de hemorragias (especialmente gastrointestinales) en pacientes tratados concomitantemente con ISRS y drogas tipo aspirina, motivo por el cual se desaconseja su asociación.

Todos los ISRS (fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram, fluvoxamina, escitalopram) han demostrado provocar una disminución drástica del nivel de serotonina plaquetaria luego de varias semanas de tratamiento, alcanzando niveles del 10% de los valores previos al tratamiento (6, 13). También se ha documentado un efecto similar con clorimipramina, venlafaxina (36) y un efecto más moderado con desipramina y amitriptilina (13). Por tal motivo, la prescripción de un fármaco de este grupo deberá ser cautelosa en pacientes con anteceden-

tes de alteraciones plaquetarias o de la coagulación. Una opción razonable sería elegir un antidepresivo no serotoninérgico (16).

Conclusiones

El conocimiento de los fármacos que prescribimos es la mejor herramienta para evitar la aparición de efectos adversos cuando sea posible, y para el correcto manejo de los que son inherentes al tratamiento. En este trabajo se han detallado las manifestaciones clínicas de las discrasias sanguíneas más graves (anemia aplásica y agranulocitosis) y de otras reacciones adversas más leves que comprometen al sistema hematológico, mencionando a los psicofármacos más frecuentemente involucrados. El monitoreo hematológico de los pacientes tratados con clozapina es un importante instrumento para la posible y adecuada implementación de una molécula tan beneficiosa. Familiarizarnos con las normativas de tratamiento nos evitará alarmarnos cuando no sea necesario y nos hará actuar rápida y efectivamente en el momento oportuno, cuando el cuadro del paciente lo requiera.

El tema de la reutilización de clozapina en pacientes que presentaron un evento hematológico sigue en estudio y discusión, planteando problemas médico legales y éticos a nuestra práctica ■

Referencias bibliográficas

- 1- Abramson N, Melton B. Leukocytosis: Basics of clinical assessment. *Am Fam Physician* 2000; 62 (9): 2053-2060.
- 2- Ali AM, Straatman LP, Allard MF, Ignaszewski AP. Eosinophilic myocarditis: case series and review of literature. *Can J Cardiol* 2006; 22 (14): 1233-1237.
- 3- Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: Agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med* 2007; 146 (9): 657-665.
- 4- Andres E, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol* 2008; 15 (1): 15-21.
- 5- A.N.M.A.T. Ministerio de Salud. Disposición N° 935/ 2000. Programa actualizado de monitoreo para pacientes ambulatorios e internados tratados con clozapina.
- 6- Atar D, Malinin A, Takserman A, Pokov A, Van Zyl L, Tanguay JF et al. Escitalopram, but not its major metabolites, exhibits antiplatelet activity in humans. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26 (2): 172-177.
- 7- Blackburn SC, Oliart AD, García Rodríguez LA, Pérez Gutthann N. Antiepileptics and blood dyscrasias: a cohort study. *Pharmacotherapy* 1998; 18 (6): 1277-1286.
- 8- Boshes RA, Manschreck TC, Desrosiers J, Candela S, Hanrahan-Boshes M. Initiation of clozapine therapy in a patient with preexisting leucopenia: a discussion of the rationale of current treatment options. *Annals of Clinical Psychiatry* 2001; 13 (4): 233-237.
- 9- Cannizzaro E, Albisetti M, Wohlrab G, Schmutz M. Severe bleeding complications during antiepileptic treatment with valproic acid in children. *Neuropediatrics* 2007; 38 (1): 42-45.
- 10- Chandrasekaran PK. Agranulocytosis monitored with Clozapine: to follow guidelines or to attempt therapeutic controversies? *Singapore Med J* 2008; 49 (2): 96.
- 11- Clark N, Weissberg E, Noel J. Quetiapine and leucopenia. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (5): 817-818.
- 12- Cordes J, Streit M, Loeffler S, Von Wilmsdorff M, Agelink M, Klimke A. Reversible neutropenia during treatment with olanzapine: three case reports. *World J Biol Psychiatry* 2004; 5 (4): 230-234.
- 13- De Abajo F, Montero D, García Rodríguez L, Madruga M. Antidepressants and risk of upper gastrointestinal bleeding. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 98 (3): 304-310.
- 14- Diaz P, Hogan T. Granulocytopenia with clozapine and quetiapine. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (4): 651.
- 15- Dunk LR, Annan LJ, Andrews CD. Rechallenge with clozapine following leucopenia or neutropenia during previous therapy. *Br J Psychiatry* 2006; 188: 255-263.

- 16- Flanagan RJ, Dunk L. Haematological toxicity of drugs used in psychiatry. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2008; 23 (Suppl 1): 27-41.
- 17- Friedenbergr WR. Alteraciones cualitativas y cuantitativas de los granulocitos. En: Mazza J. Hematología clínica. Tercera Edición. Madrid: Marbán Libros; 2004. p. 187-214.
- 18- Gerstner T, Teich M, Bell N, Longin E, Dempfle CE, Brand J et al. Valproate-associated coagulopathies are frequent and variable in children. *Epilepsia* 2006; 47 (7): 1136-1143.
- 19- Handoko KV, Souverein PC, Van Staa TP, Meyboom RH, Leufkens HG, Egberts TC et al. Risk of aplastic anemia in patients using antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2006; 47 (7): 1232-1236.
- 20- Hocking WG. Anemia aplásica. En: Mazza J. Hematología clínica. Tercera Edición. Madrid: Marbán Libros; 2004. p. 72-86.
- 21- Hong X, Wang X. Agranulocytosis and neutropenia with typical and atypical neuroleptics. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (10): 1736-1737.
- 22- <http://www.fda.gov/carbamazepine/labelinformation>.
- 23- <http://www.fda.gov/clozapine/labelinformation>.
- 24- Jackson RS. Continuing treatment with novel antipsychotic drugs despite leucopenia or thrombocytopenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58 (7): 706-707.
- 25- Jufe G. Psicofarmacología práctica. Segunda Edición. Buenos Aires, Polemos, 2006.
- 26- Kanaan RA, Kerwin RW. Lithium and clozapine rechallenge: a retrospective case analysis. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (5): 756-760.
- 27- Kutscher EC, Robbins GP, Kennedy WK, Zebb K, Stanley M, Carnahan RM. Clozapine-induced leukopenia successfully treated with lithium. *Am J Health-Syst Pharm* 2007; 64 (19): 2027-2031.
- 28- Looper KL. Potential medical and surgical complications of serotonergic antidepressant medications. *Psychosomatics* 2007; 48 (1): 1-9.
- 29- Meijer WE, Heerdink ER, Nolen WA, Herings RM, Leufkens HG, Egberts AG. Association of risk of abnormal bleeding with degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants. *Arch Intern Med* 2004; 164 (21): 2367-2370.
- 30- Milionis HJ, Skopelitou A, Elisaf MS. Hypersensitivity syndrome caused by amitriptyline administration. *Postgrad Med J* 2000; 76 (896): 361-363.
- 31- Mosyagin I, Cascorbi I, Schaub R, Krüger T, Dettling M. Drug induced agranulocytosis. Impact of different Fc receptor polymorphisms? *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25 (5): 434-440.
- 32- Movig KL, Janssen MW, Malefijt J, Kabel P, Leufkens HG, Egberts AC. Relationship of serotonergic antidepressants and need for blood transfusion in orthopedic surgical patients. *Arch Intern Med* 2003; 163 (19): 2354-2358.
- 33- Murphy S, Kontei Rao A. Trastornos plaquetarios hereditarios y adquiridos. En: Mazza J. Hematología clínica. Tercera Edición. Madrid: Marbán Libros; 2004. p. 215-232.
- 34- Novartis. Programa de farmacovigilancia intensiva. Monitoreo hematológico Lapenax (clozapina). Argentina, 1997.
- 35- Pohlmann Eden B, Peters CN, Wennberg R, Dempfle CE. Valproate induces reversible factor XIII deficiency with risk of perioperative bleeding. *Acta Neurol Scand* 2003; 108 (2): 142-145.
- 36- Sarma A, Horne III MD. Venlafaxine-induced ecchymoses and impaired platelet aggregation. *Eur J Haematol* 2006; 77 (6): 533-537.
- 37- Shankar BR. Quetiapine-induced leucopenia and thrombocytopenia. *Psychosomatics* 2007; 48 (6): 530-531.
- 38- Sheu J, Hsiao G, Luk H, Chen Y, Chen T, Lee L et al. Mechanisms involved in the antiplatelet activity of midazolam in human platelets. *Anesthesiology* 2002; 96 (3): 651-658.
- 39- Sporn A, Gogtay N, Ortiz-Aguayo R, Alfaro C, Tossell J, Lenane M, Gochman P, Rapoport J. Clozapine-induced neutropenia in children: management with lithium carbonate. *J Child and Adolesc Psychopharmacol* 2003; 13 (3): 401-404.
- 40- Stübner S, Grohmann R, Engel R, Bandelow B, Ludwig WB, Wagner G et al. Blood dyscrasias induced by psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37 (1): S70-S78.
- 41- Teich M, Longin E, Dempfle CE, König S. Factor XIII deficiency associated with valproate treatment. *Epilepsia* 2004; 45 (2): 187-189.
- 42- Teter Ch, Early J, Frachtling R. Olanzapine-induced neutropenia in patients with history of clozapine treatment: two case reports from a state psychiatric institution. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (11): 872-873.
- 43- Thomé SD, Petz LD. Anemias hemolíticas hereditarias y adquiridas. En: Mazza J. Hematología clínica. Tercera Edición. Madrid: Marbán Libros; 2004. p. 108-140.
- 44- Tolosa-Vilella C, Ruiz-Ripoll A, Mari-Alfonso B, Naval-Sendra E. Olanzapine-induced agranulocytosis. A case report and review of the literature. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26 (2): 411-414.
- 45- Vidal X, Ibáñez L, Vendrell L, Conforti A, Laporte JR. Risk of upper gastrointestinal bleeding and the degree of the serotonin reuptake inhibition by antidepressants. *Drug Safety* 2008; 31 (2): 159-168.
- 46- Whiskey E, Taylor D. Restarting clozapine after neutropenia: evaluating the possibilities and practicalities. *CNS Drugs* 2007; 21 (1): 25-35.
- 47- Zipris P, Melamed Y, Weizman A, Bleich A. Clozapine-induced eosinophilia and switch to quetiapine in a patient with chronic schizophrenia with suicidal tendencies. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2007; 44 (1): 54-56.

Efectos adversos cardíacos potencialmente letales causados por psicofármacos

Luciana Sawicke

Médica Residente de Psiquiatría, Hospital de Emergencias Psiquiátricas Torcuato de Alvear
E-mail: lucianasawicke@fibertel.com.ar

Soledad Sturla

Médica Residente de Psiquiatría, Hospital de Emergencias Psiquiátricas Torcuato de Alvear
E-mail: soledadsturla@yahoo.com.ar

Introducción

El objetivo de este trabajo es hacer una revisión de los efectos adversos cardiovasculares causados por los psicofármacos, prestando particular atención a aquellos más relevantes por la gravedad que implican. Los efectos adversos más frecuentes, como la hipotensión, no serán desarrollados, ya que tanto su detección como

la conducta terapéutica a tomar son de amplio conocimiento. Abarcaremos temas como las anomalías en la repolarización cardíaca y las enfermedades propias del músculo cardíaco, ya que, si bien son menos frecuentes, su desconocimiento los torna más peligrosos. Hay que tener en cuenta además que los pacientes con trastornos

Resumen

En este artículo se analizarán algunos de los efectos adversos cardíacos potencialmente letales causados por los psicofármacos. Su objetivo es aportar los instrumentos necesarios para poder abordar los efectos adversos cardíacos de los psicofármacos que, de no diagnosticarse y tratarse adecuadamente, se tornarían fatales.

Se discute sobre la prolongación del intervalo QT producida por la mayor parte de los antipsicóticos, centrándose en aquellos que presentan mayor riesgo: pimozida, tioridazina, ziprasidona y sertindol. La prolongación del intervalo QT es un marcador del riesgo de arritmias. La "torsión de puntas" (*"torsade de pointes"*) es una arritmia polimorfa cuyas manifestaciones clínicas son mareos, síncope, fibrilación ventricular y muerte súbita. Dicha arritmia puede ser consecuencia de la prolongación del intervalo QT.

Se consideran, además, las arritmias causadas por el litio. Si bien son poco frecuentes, constituyen la alteración cardíaca más habitual de la farmacoterapia con esta droga. Se describen también las enfermedades propias del músculo cardíaco asociadas principalmente con la clozapina: la miocarditis y la cardiomiopatía que, aunque relativamente infrecuentes, son complicaciones catastróficas pero potencialmente reversibles.

Para finalizar, se revisa el diagnóstico y el manejo clínico de estos efectos adversos.

Palabras clave: Psicofármacos - Efectos cardíacos - Clozapina - Enfermedades del músculo cardíaco - Antipsicóticos - Intervalo QT - Litio - Disfunción del nodo sinusal - Pimozida - Tioridazina - Ziprasidona - Sertindol - Haloperidol.

POTENTIALLY LETHAL CARDIAC SIDE EFFECTS CAUSED BY PSYCHIATRIC DRUGS

Abstract

The objective of this article is to analyze some of the potentially lethal cardiac side effects of psychiatric drugs and to contribute with the necessary instruments to diagnose and treat them properly.

Prolongation of the QT interval caused by most of antipsychotics is discussed, focusing on those drugs with greater risk: pimozide, thioridazine, ziprasidone and sertindole. The QT interval prolongation is a risk marker of arrhythmias like the *torsade de pointes*, a polymorphic arrhythmia that produces dizziness, syncope, ventricular fibrillation and sudden death.

Arrhythmias caused by lithium are also considered. Even though they are unusual, they constitute the most common cardiac effect of treatment with this drug.

Miocarditis and cardiomyopathy, although infrequent cardiac muscle diseases, are catastrophic but potentially reversible complications, mainly associated with clozapine.

Last but not least, the diagnosis and clinical management of these adverse effects is reviewed.

Key words: Psychiatric drugs - Cardiac effects - Clozapine - Heart muscle disease - Antipsychotic - QT interval - Lithium - Sinus node dysfunction - Pimozide - Thioridazine - Ziprasidone - Sertindole - Haloperidol.

psiquiátricos constituyen en general una población de "alto riesgo" con relación a la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Probablemente presentan una mayor vulnerabilidad *per se* para enfermedades de esta índole (tema que será ampliado posteriormente), a lo que se le deben agregar los factores de riesgo metabólicos causados por los psicofármacos y por el estilo de vida.

Arritmias cardíacas. Bradiarritmias causadas por litio

Definición de bradiarritmia. Dentro de las bradiarritmias (arritmias con frecuencia cardíaca menor a 60 latidos por minuto) se describen dos enfermedades básicas: disfunción del nodo sinusal (DNS) y alteraciones de la conducción AV, es decir bloqueos auriculoventriculares (BAV) (3).

Prevalencia de las bradiarritmias causadas por litio. No se cuenta con datos precisos respecto de la frecuencia de aparición de las bradiarritmias causadas por litio. Si bien la DNS y los BAV son poco frecuentes, constituyen la alteración cardíaca más habitual de la farmacoterapia con esta droga (46). Estas alteraciones aparecen luego de un largo período de tiempo de iniciado el tratamiento con este fármaco, tanto con valores de litemia dentro del rango terapéutico como tóxicos (43).

Mecanismo de producción

Las bradiarritmias causadas por litio podrían deberse a su acción bloqueante de los canales cardíacos de sodio, los cuales poseen una importancia crítica en la actividad del marcapasos cardíaco. Además estarían vinculadas a la hipercalcemia y al hipotiroidismo causados por este fármaco, aunque se han descrito varios casos en pacientes eutiroides y normocalcémicos (30).

Los pacientes que desarrollan tales arritmias podrían presentar una disfunción del nódulo sinusal estructural o funcional subclínica que sería desenmascarada por el bloqueo de los canales de sodio. Una situación clínica en la cual puede revelarse dicha vulnerabilidad es el síndrome de Brugada (6), una enfermedad genética que se presenta con bloqueo de rama derecha, elevación del segmento ST en las derivaciones V1 a V3 del electrocardiograma (ECG) y muerte súbita. El diagnóstico del síndrome de Brugada es clínico-electrocardiográfico y se basa en la aparición de episodios de síncope o *post-mortem* en casos de muerte súbita en pacientes con un corazón estructuralmente normal. La incidencia de este síndrome es de 0,0006 a 0,6% (3).

Presentación clínica, diagnóstico y tratamiento

Los signos y síntomas de la disfunción del nódulo sinoauricular oscilan desde mareos leves hasta síncope. La presentación clínica de las alteraciones de la conducción AV es muy variable, puede ir desde mínimas alteraciones neurológicas hasta falla cardíaca grave. El diagnóstico se basa en la presencia de una clínica com-

patible y en los hallazgos electrocardiográficos dentro de los cuales se incluyen arritmias ventriculares, bloqueos AV, bloqueos de rama derecha y hemibloqueos anteriores izquierdos, cambios en la onda T y en el intervalo QT (18). Si el diagnóstico no está claro correspondería solicitar exámenes complementarios. Por este motivo es de vital importancia solicitar un ECG a todos los pacientes mayores de 40 años o con antecedentes de patología cardíaca antes de la prescripción de litio (19, 37).

Con relación al abordaje de los trastornos cardíacos causados por este fármaco, debe tenerse en cuenta que en la mayoría de los casos los mismos revierten al retirarlo (37, 38, 41); de no ser así, y luego de corregir todos los factores precipitantes, habría que valorar la necesidad de colocar un marcapasos externo permanente (38).

Anormalidades de la repolarización cardíaca: prolongación del intervalo QT

Definición. El intervalo QT del ECG es el período que se extiende desde la despolarización ventricular (inicio de la onda Q) hasta la repolarización del ventrículo (finalización de la onda T). Este intervalo normalmente se acorta con el aumento de los latidos cardíacos y se alarga con la disminución de los mismos; por lo tanto se toma una variable corregida con relación a la frecuencia cardíaca: el QT corregido o QTc (3).

El intervalo QT y el riesgo de arritmias mortales

Diversos estudios han demostrado que los pacientes con prolongación del intervalo QT presentan un riesgo mayor de sufrir arritmias cardíacas, particularmente de una arritmia ventricular polimorfa llamada "torsión de puntas" (*torsade de pointes*) cuya signosintomatología incluye palpitaciones, síncope, mareos y actividad símil convulsiva. La evolución de este cuadro en general es autolimitada, pero puede concluir en una fibrilación ventricular y muerte súbita. La frecuencia de aparición de este efecto adverso es desconocida (19, 47). El intervalo QT es sólo un marcador indirecto de potencial toxicidad proarrítmica; no existe una relación clara entre la prolongación del intervalo QT y la probabilidad de desarrollar "torsión de puntas", dado que esta arritmia grave puede ocurrir también sin prolongación del intervalo QT. Es difícil hablar de límites normales para el intervalo QT; sin embargo se considera que un valor menor a 440 mseg es claramente normal, e intervalos entre 440 y 460 mseg en hombres y entre 440 y 470 mseg en mujeres son limítrofes. El riesgo aparece con la prolongación extrema, ya que es raro que se presente con intervalos QT menores a 500 mseg. Sin embargo, es conveniente prestar atención a partir de los 450 mseg o de incrementos mayores a 60 mseg por sobre la línea de base (26).

Mecanismo de prolongación del intervalo QT

El mecanismo que mejor explicaría la prolongación del intervalo QT sería el bloqueo de los canales rectificadores lentos de potasio (K⁺) en la membrana celular

de los miocitos; de ese modo se enlentece el movimiento hacia afuera del potasio intracelular y se prolonga la repolarización cardíaca, alargando el período refractario y volviendo al miocardio más susceptible a generar arritmias (14, 26).

Factores de riesgo de prolongación del intervalo QT

El intervalo QT se prolonga con la edad y existe un gran número de situaciones clínicas que aumentarían el riesgo de desarrollar "torsión de puntas", entre los que encontramos: condiciones cardíacas, ciertos parámetros electrocardiográficos, enfermedades sistémicas, del sistema nervioso central, anomalías electrolíticas, y el uso concomitante de drogas (véase Tabla 1).

Tabla 1. Condiciones clínicas que podrían prolongar el intervalo QT (14, 26, 36)

<p>Enfermedades cardíacas: Síndrome congénito del QT prolongado Arritmias ventriculares Falla cardíaca Enfermedad isquémica Hipertrofia cardíaca Miocarditis Hipertensión Bradicardia Bloqueos SA o AV Desequilibrios electrolíticos</p>
<p>Anormalidades electrolíticas: Hipokalemia Hipomagnesemia Hipocalcemia Polimorfismos en los canales iónicos</p>
<p>Trastornos metabólicos: Falla hepática Falla renal Hipotiroidismo</p>
<p>Enfermedades del Sistema Nervioso Central: Hemorragia intracraneal Accidente cerebrovascular</p>
<p>Parámetros electrocardiográficos durante el tratamiento: Prolongación del intervalo QT Anormalidades de la onda T/U Extrasístoles ventriculares</p>
<p>Otros: edad, sexo femenino, abuso de alcohol y drogas, uso concomitante de drogas que prolongan el QT.</p>

Además, actualmente se postula que podría existir un riesgo en la esquizofrenia en sí misma para presentar este tipo de patrón electrocardiográfico, como se ha encontrado en estudios de índice de variabilidad cardíaca (28).

Drogas que prolongan el intervalo QT

El número de drogas asociadas con la prolongación del intervalo QT se incrementa continuamente. Muchos de ellas se enumeran en la Tabla 2.

Tabla 2. Medicamentos que prolongan el intervalo QT (14, 26, 36)

<ul style="list-style-type: none"> - Amitriptilina - Clorimipramina - Desipramina - Nortriptilina - Clorpromazina - Droperidol - Haloperidol - Primozida - Sulpirida - Tioridazina - Trifluoperazina - Sertindol - Ziprasidona - Litio - Antiarrítmicos clase Ia (ej. quinidina, procainamida), Ic (flecainida) y clase III (ej. amiodarona). - Bloqueantes de los canales de calcio: diltiazem, verapamilo. - Antimaláricos y antimicrobianos: claritromicina, clindamicina, ketokonazol, pentamidina, cloroquina, amantadina. - Diuréticos (tiazidas y furosemida) y hormona antidiurética. - Antihistamínicos: hidroxicina, loratadina - Otros: cocaína, metadona
--

Dentro de la extensa variedad de fármacos que inducen prolongación del intervalo QT, nos centraremos en los antipsicóticos. La relación entre los antipsicóticos, el intervalo QT y la "torsión de puntas" fue extensamente revisada (7, 14, 26, 28).

Los antipsicóticos tanto típicos como atípicos, incluyendo haloperidol, droperidol, tioridazina, pimozida, sertindol, risperidona y ziprasidona bloquean el canal rectificador lento de K⁺ y prolongan el intervalo QT, pero no todos los antipsicóticos que inhiben los canales de K⁺ prolongan este intervalo, y el potencial para prolongarlo no siempre se correlaciona directamente con la producción de "torsión de puntas". Es posible que el efecto de ciertas drogas sobre otros canales iónicos contrarreste la prolongación de este intervalo y sus efectos proarrítmicos (36).

Los antipsicóticos asociados con un mayor riesgo de generar prolongación del intervalo QT son sertindol, pimozida, tioridazina y ziprasidona (13).

El *sertindol* tiene una clara asociación con la prolongación del intervalo QT (1), por lo que no es un fármaco de primera línea para el tratamiento de la esquizofrenia,

y debe utilizarse en pacientes que hayan presentado intolerancia o falta de respuesta como mínimo a otro antipsicótico (25). En un estudio en el que se comparó sertindol con haloperidol se registró un aumento estadísticamente significativo en el intervalo QT de 16, 20 y 24 mg (20, 26, y 24 mseg, respectivamente). En una revisión de la bibliografía publicada, se concluyó que cuando se lo utiliza en dosis de 8, 12 ó 20 mg/día parece asociarse con la presencia de más alteraciones cardíacas que el placebo (24).

Por lo tanto, y para utilizarlo con la máxima seguridad, antes de iniciar el tratamiento con sertindol se recomienda determinar las concentraciones séricas de potasio y magnesio en pacientes con riesgo de tener alteraciones electrolíticas significativas. Deberán corregirse las concentraciones bajas de estos iones, y monitorizar el potasio sérico en pacientes que experimenten vómitos, diarrea, tratamiento con diuréticos ahorradores de potasio u otras alteraciones de los electrolitos.

Es obligatoria la monitorización del ECG, y debe realizarse en el control basal, cuando se alcanza el estado de equilibrio después de aproximadamente 3 semanas, cuando se alcanzan los 16 mg y nuevamente después de 3 meses de tratamiento. Durante el tratamiento de mantenimiento, se requiere un ECG cada 3 meses, y antes y después de cualquier incremento de la dosis. También se recomienda realizar un ECG después de la adición o incremento de la dosis de medicación concomitante que pueda aumentar la concentración de sertindol. Si durante la terapia con sertindol se observa un intervalo QTc de más de 500 mseg, el tratamiento debe interrumpirse.

En pacientes que experimenten síntomas tales como palpitations, convulsiones ó síncope que puedan indicar la aparición de arritmias, el médico debe iniciar una evaluación urgente, incluyendo un ECG.

El sertindol está contraindicado en pacientes con hipopotasemia e hipomagnesemia conocidas y no corregidas, en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, arritmias o bradicardia, en pacientes tratados con fármacos que prolongan el intervalo QT y en aquellos que sufren de síndrome congénito de alargamiento del intervalo QT (19, 32, 40, 47).

La ziprasidona se asocia con una prolongación del intervalo QT de 20,3 mseg (34) con dosis de 80 mg/día. Sin embargo es poco frecuente la asociación con la "torsión de puntas"; de hecho sólo existen informes aislados de casos (17).

En cuanto a las conductas a seguir con respecto al uso de esta droga, debe realizarse el mismo control que se realiza con la incorporación de cualquier antipsicótico. Dada la baja frecuencia de producción de arritmias, no se recomienda una medición del intervalo QTc basal ni durante el tratamiento. Sólo se solicitará un ECG si el paciente tiene antecedentes de infarto agudo de miocardio o de arritmias (28). En esta situación particular conviene solicitar electrolitos plasmáticos y evitar la coadministración con otros fármacos proarrítmicos (14). Además, debe obtenerse una historia médica detallada

para establecer si existen antecedentes familiares de síncope o muerte súbita, ya que ésto podría indicar síndrome congénito del QT prolongado.

Hay que considerar, al indicar ziprasidona, los factores de riesgo para la prolongación del intervalo QT ya que la ziprasidona se encuentra contraindicada en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT (incluyendo síndrome QT largo congénito), de infarto de miocardio agudo reciente, o insuficiencia cardíaca descompensada y si está recibiendo otros fármacos que prolonguen el intervalo QT (21, 33).

Respecto del *resto de los antipsicóticos atípicos*, la prolongación del intervalo QT parece ser un efecto dependiente de la dosis para la risperidona y la clozapina. La olanzapina y la quetiapina parecerían no tener sustanciales efectos en la electrofisiología cardíaca (5). El aripiprazol se asocia con un acortamiento del QT, pero faltan estudios al respecto (26).

La prolongación del intervalo QT con los *antipsicóticos típicos* no es menos importante que con los antipsicóticos atípicos. En el estudio realizado por el laboratorio Pfizer solicitado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (*Food and Drug Administration -FDA-*) (34) se comparó la prolongación del intervalo QT producida por antipsicóticos típicos y atípicos. La tioridazina presentó la mayor prolongación de este intervalo, con 35,6 mseg, seguida por la ziprasidona con 20,3 mseg, la quetiapina con 14,5 mseg, la risperidona con 11,6 mseg, la olanzapina con 6,8 mseg y el haloperidol con 4,7 mseg (28).

Con respecto al haloperidol, muchos de los casos de prolongación del intervalo QT, se presentaron con la administración intravenosa a pacientes internados en terapia intensiva. En un estudio retrospectivo, de 223 pacientes tratados con haloperidol intravenoso, ocho (3,6%) presentaron "torsión de puntas". El riesgo fue significativamente más alto con dosis diarias superiores a 35 mg y con intervalos QT mayores a 500 mseg (47).

Las recomendaciones para un uso cuidadoso de tioridazina y pimozida (12, 42) incluyen solicitar un ECG y potasio sérico previamente a la prescripción, con monitoreo periódico de dichos parámetros durante el uso. No deben utilizarse estas drogas en pacientes con intervalo QTc por encima de 450 mseg y se las debe discontinuar en caso de presentarse intervalos QT mayores a 500 mseg. No deben emplearse dosis mayores a 800 mg/día de tioridazina y a 20 mg/día de pimozida (4).

Hay que recordar que este efecto adverso no es exclusivo de los antipsicóticos; los *antidepresivos tricíclicos* también prolongan el intervalo QT al inhibir los canales iónicos cardíacos y vasculares. En parte debido a su cardiotoxicidad han sido reemplazados por los antidepresivos más nuevos, los ISRS, que no presentarían este efecto adverso (10, 19, 39, 47).

Enfermedades del músculo cardíaco

Evidencia reciente sugiere que la *clozapina* se asocia con un bajo riesgo absoluto de eventos cardiovasculares potencialmente fatales (0,015 % a 0,188 %) tales como

miocarditis y cardiomiopatía (27), pero la cantidad de efectos adversos cardíacos comunicados en pacientes en tratamiento con clozapina se ha incrementado considerablemente en los últimos años (35).

Debido a esta asociación, la clozapina está contraindicada en pacientes con enfermedad cardíaca severa y debe ser indicada con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares y/o pulmonares conocidas.

Miocarditis

Es un proceso inflamatorio del miocardio, que puede presentarse en forma aguda o crónica (45). Análisis de la base de datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) informaron sobre una asociación estadísticamente significativa entre la miocarditis y el uso de clozapina, que resultó mucho más fuerte que la asociación entre la miocarditis y el uso de otros antipsicóticos (15). Su presentación clínica puede variar desde una forma asintomática y autolimitada hasta la falla cardíaca fulminante. La mortalidad informada en tres series de casos fue del 51% (16, 20). El 79% de los pacientes desarrolló el cuadro durante el primer mes de tratamiento y el 90% dentro de los dos primeros meses (20). La característica más llamativa de esta condición es la amplia diversidad de síntomas inespecíficos que presentan los pacientes afectados (23). Los síntomas más comúnmente mencionados son fiebre, disnea, síntomas de tipo gripal, dolor o disconfort precordial y fatiga. Los hallazgos más frecuentes en los estudios complementarios son hipoquinesia ventricular izquierda y/o fracción de eyección reducida en el ecocardiograma, anormalidades electrocardiográficas (particularmente cambios en la onda T), eosinofilia periférica, niveles elevados de creatinquinasa, efusión pericárdica y evidencia clínica y/o radiográfica de falla cardíaca.

Las dosis de clozapina en los individuos afectados variaron desde 50 mg/día hasta 600 mg/día, lo que indica que la reacción podría ser independiente de la dosis (15).

Existen pocos conocimientos acerca de su fisiopatología, aunque se han propuesto algunas hipótesis: hipersensibilidad aguda inducida por la droga (tipo I, mediada por IgE), reacción alérgica tipo III, efecto tóxico directo sobre el corazón, susceptibilidad genética (defecto en el catabolismo de la clozapina), síndrome hipereosinofílico inducido por clozapina, deficiencia de selenio (bioactivación de la droga a un metabolito nitrogenado químicamente reactivo) (11).

El diagnóstico de miocarditis se ha basado por mucho tiempo en la biopsia endomiocárdica, pero este método es cuestionado por sus limitaciones. Una de ellas es la baja sensibilidad, en parte debida a la naturaleza focal y transitoria de los infiltrados inflamatorios, y otra es que aun los patólogos expertos frecuentemente difieren en la interpretación del material (2).

A pesar de la asociación entre clozapina y miocarditis diagnosticada clínicamente o confirmada por autopsia no hay estudios a la fecha que demuestren de manera definitiva una relación causal. Sin embargo el incremen-

to del riesgo de miocarditis en usuarios de la droga comparado con la población general, la cercanía temporal entre el inicio del tratamiento y la presentación de la enfermedad, la mejoría de los síntomas luego de la discontinuación del fármaco y la recurrencia de la enfermedad en algunos casos en los que se reinstauró el plan farmacológico, apoyan un papel etiológico de la clozapina (27).

Cardiomiopatía

Comprende a un grupo de trastornos cuya característica dominante es el compromiso directo del miocardio. La forma más frecuente es la dilatada (MCD), llamada cardiomiopatía congestiva, que se presenta en el 60% de los casos. Se caracteriza por dilatación ventricular, disfunción contráctil y síntomas de falla cardíaca congestiva (45). Dentro de las manifestaciones clínicas podemos encontrar fatiga, debilidad, disnea, ortopnea y disnea paroxística nocturna. Los estudios de laboratorio por lo general resultan normales, pero suelen evidenciarse cambios inespecíficos en el ECG (44).

Con respecto a la población general, el uso de clozapina (dentro del rango terapéutico) parece quintuplicar el riesgo de desarrollar una MCD. La mortalidad comunicada es del 22%, y la mitad de los pacientes muere dentro de los cinco años posteriores al diagnóstico. La duración del tratamiento con clozapina previamente al desarrollo de MCD varió de dos semanas a siete años (20, 22).

En cuanto a la fisiopatología, una de las hipótesis propone un efecto cardiotoxico directo de la clozapina; otra, que la MCD podría evolucionar a partir de una miocarditis inducida por el antipsicótico. En algunos casos que requirieron un período de desarrollo más prolongado, podrían haber coexistido ambos mecanismos. Es difícil determinar si la clozapina es responsable del desarrollo de la miocardiopatía. Por un lado porque el daño originado podría estar temporalmente alejado de los síntomas de falla cardíaca (el período de latencia entre el insulto miocárdico inicial y la presentación de MCD puede ser de años a décadas) y por otro por la existencia de factores que podrían dificultar el diagnóstico etiológico (muchas enfermedades son conocidas causas de MCD, y algunas de ellas son frecuentes en pacientes esquizofrénicos, como el abuso de alcohol, la enfermedad coronaria y la hipertensión arterial) (27).

Aunque actualmente no existe manera de predecir con seguridad el riesgo de que un paciente sufra efectos adversos cardíacos significativos antes de iniciar un tratamiento con clozapina, varios autores (9, 27, 29, 31, 44, 45) han propuesto algunas recomendaciones.

Previamente al inicio del tratamiento debe obtenerse una historia clínica completa y llevarse a cabo un minucioso examen físico. Puede ser útil obtener información adicional a través de familiares, ya que los pacientes con esquizofrenia suelen informar menos frecuentemente acerca de sus síntomas físicos que la población general (27).

El siguiente paso es obtener una lista completa de los

fármacos que el paciente está tomando a fin de evitar interacciones que pudieran incrementar el riesgo.

Se debe considerar la realización de un ECG a todos los pacientes previamente al inicio del tratamiento. Debería sopesarse la evaluación cardiológica antes de comenzar el tratamiento en pacientes con antecedentes familiares de MCD, antecedentes de dolor precordial, IAM previo, falla cardíaca, arritmias y síncope. Un ecocardiograma de base debe considerarse para aquellos pacientes con patología cardiovascular estructural pre-existente (IAM previo, patología valvular o cardiomiopatía).

Debe aconsejarse a los pacientes y a sus familiares que consulten si aparecen signos y síntomas tempranos de los efectos adversos cardíacos asociados con la clozapina: fiebre, disnea, taquipnea, síntomas de tipo gripal, dolor precordial, fatiga, mareos, palpitaciones y síncope. Luego de transcurrida dicha etapa debe hacerse regularmente una evaluación con el objetivo de descartar cardiomiopatía. Si aparecen síntomas nuevos sugerentes de disfunción cardíaca se debería realizar una evaluación cardiovascular y solicitar dosajes de niveles plasmáticos de enzimas (CK-MB o creatinquinasa específica del miocardio o troponina I), ya que son marcadores altamente sensibles de daño miocárdico. En esos casos debe mantenerse un alto grado de sospecha de enfermedad cardíaca, aún en pacientes jóvenes sin antecedentes cardíacos. La biopsia endomiocárdica no está recomendada debido a que es un método cruento y de baja sensibilidad, resultando una relación costo-beneficio desproporcionada.

Si se sospecha miocarditis la clozapina debe ser suspendida inmediatamente y una vez establecido el diagnóstico los pacientes no deben ser nuevamente expuestos a la droga ya que se han reportado casos de recurrencia.

El tratamiento de la miocarditis consiste principalmente en medidas de apoyo; el uso de corticoides aún es tema de controversia.

Si el paciente desarrolla cardiomiopatía la discontinuación es la conducta adoptada más frecuentemente; aunque en algunos casos los beneficios aportados por el tratamiento justificarían la continuación del mismo. Se recomienda en estos casos realizar evaluaciones de la función cardíaca cada tres meses mediante ecocardiograma.

El tratamiento de la cardiomiopatía (8) consiste en medidas generales y farmacológicas (diuréticos, inhi-

bidores de la enzima convertidora de angiotensina, β -bloqueantes) que apuntan a controlar los síntomas de la insuficiencia cardíaca y evitar la progresión de la disfunción ventricular. Algunos pacientes pueden requerir tratamiento quirúrgico.

Conclusiones

El principal objetivo de este artículo fue aportar las herramientas necesarias para poder prevenir, diagnosticar y tratar los efectos adversos cardíacos potencialmente letales de los psicofármacos. A pesar de su baja frecuencia de aparición, su conocimiento es vital, ya que aquellos efectos adversos desconocidos jamás serán diagnosticados.

Si bien el riesgo de prolongación del intervalo QT, la consecuente arritmia ventricular, las enfermedades del músculo cardíaco causadas por los antipsicóticos y las arritmias causadas por litio son relativamente infrecuentes, deberían tomarse todos los pasos para minimizar estos riesgos. Conviene destacar la relevancia de la evaluación clínica del paciente con enfermedad mental, así como la obtención detallada de los antecedentes de enfermedad cardiovascular tanto propios como familiares (MCD, dolor precordial, IAM previo, falla cardíaca, arritmias, síncope y muerte súbita).

En numerosas oportunidades las características propias de estos pacientes tales como la dificultad para expresar sus preocupaciones, la baja conciencia de enfermedad o la falta de voluntad para consultar a otro profesional de la salud, contribuyen a la baja detección de enfermedades o condiciones clínicas. Dada la complejidad del abordaje clínico de muchos pacientes psiquiátricos, los psiquiatras frecuentemente focalizan su atención solamente en el órgano o sistema propio de la especialidad, sin tener en cuenta la totalidad del individuo.

Lamentablemente este tipo de cuidado fragmentado es común en la práctica diaria, y esto contribuye a que los factores de riesgo letales sean frecuentemente identificados sólo después de una crisis.

Dado que todos los pacientes presentan riesgo potencial para desarrollar efectos adversos, el conocimiento y la comunicación son los aliados del psiquiatra y del paciente para protegerlo de este daño ■

Referencias bibliográficas

- 1- Angelink MW, Majewski T, Wurthmann C, Lukas K, Ullrich H, Linka T, et al. Effects of newer atypical antipsychotics on autonomic neurocardiac function: a comparison between amisulpride, olanzapine, sertindole, and clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21 (1): 8-13.
- 2- Annamraju S, Sheitman B, Saik S, Stephenson A. Early recognition of clozapine-induced myocarditis. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27 (5): 479-483.
- 3- Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Principios de Medicina Interna de Harrison. Tomo 1. Capítulo 226, p. 1448; capítulo 229, p. 1511; capítulo 230, p. 1536-1537. México, Mc Graw Hill, 2002.
- 4- Bezchlibnyk-Butler KZ. *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs*. Toronto, Hogrefe, 2006. p. 104.
- 5- Czekalla J, Beasley CM Jr, Dellva MA, Berg PH, Grundy S. Analysis of the QTc interval during olanzapine treatment

- of patients with schizophrenia and related psychosis. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (3): 191-198.
- 6- Darbar D, Yang T, Churchwell K, Wilde AA, Roden DM. Unmasking of brugada syndrome by lithium. *Circulation* 2005; 112 (11): 1527-1531.
 - 7- Drici M, Priori S. Cardiovascular risks of atypical antipsychotic drug treatment. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16 (8): 882-890.
 - 8- Farreras CL, Rozman C. *Medicina Interna*. 14a edición. Volumen 1. p. 558-563; p. 656-657. Madrid, Elsevier, 2004.
 - 9- Feinstein RE. Cardiovascular effects of novel antipsychotic medications. *Heart Dis* 2002; 4 (3): 184-190.
 - 10- Fernández A, Bang SE, Srivathsan K, Vieweg WV. Cardiovascular side effects of newer antidepressants. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007; 7 (3): 305-309.
 - 11- Fineschi V, Neri M, Riezzo I, Turillazi E. Sudden cardiac death due to hypersensitivity myocarditis during clozapine treatment. *Int J Legal Med* 2004; 118 (5): 307-309.
 - 12- Glassman AH, Bigger T Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (11): 1774-1782.
 - 13- Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs* 2003; 62 (11): 1649-1671.
 - 14- Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics. *CNS Drugs* 2007; 21 (11): 911-936.
 - 15- Hagg S, Spigset O, Bate A. Myocarditis related to clozapine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21 (4): 382-388.
 - 16- Hass S, Hill R, Krum H, Liew D, Tonkin A, Demos L et al. Clozapine-associated myocarditis: a review of 116 cases of suspected myocarditis associated with the use of clozapine in Australia during 1993-2003. *Drug Safety* 2007; 30 (1) 48-57.
 - 17- Heinrich TW, Biblo LA, Schneider J. Torsades de pointes associated with ziprasidone. *Psychosomatics* 2006; 47 (3): 264-268.
 - 18- Hsu CH, Liu PY, Chen JH, Yeh TL, Tsai HY, Lin LJ. Electrocardiographic abnormalities as predictors for over-range lithium levels. *Cardiology* 2005; 103 (2): 101-106.
 - 19- Jufe G. *Psicofarmacología práctica*. 1a edición. Capítulo 4, p. 263. Buenos Aires, Editorial Polemos, 2006.
 - 20- Killian JG, Kerr K, Lawrence C, Celermajer DS. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet* 1999; 354 (9193): 1841-1845.
 - 21- Kutcher S, Brooks SJ, Gardner DM, Honer B, Kopala L, Labelle A et al. Expert Canadian consensus suggestions on the rational clinical use of ziprasidone in the treatment of schizophrenia and related psychotic disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2005; 1 (2): 89-108.
 - 22- La Grenade L, Graham D, Trontell A. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine use in the United States. *N Engl J Med* 2001; 345(3): 224-225.
 - 23- Lang U, Willbring M, Golitschek R, Schmeisser A, Matschke K, Tugtekin S. Clozapine-induced myocarditis after long term treatment: case presentation and clinical perspectives. *J Psychopharmacol* 2008.
 - 24- Lewis R, Bagnall A-M, Leitner M. Sertindol for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 20 (3): CD001715.
 - 25- Lindstrom E, Levander S. Sertindole: efficacy and safety in schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7 (13): 1825-1834.
 - 26- Mackin P. Cardiac side effects of psychiatric drugs. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2008; 23 (1): 3-14.
 - 27- Merrill DB, Dec GW, Goff DC. Adverse Cardiac Effects associated with clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 32-41.
 - 28- Michelsen J, Meyer J. Cardiovascular effects of antipsychotics. *Neurotherapeutics* 2007; 7 (7): 829-839.
 - 29- Novartis. Clozaril (clozapine tablets). Prescribing information. 2007. Disponible en: <http://www.us.novartis.com>.
 - 30- Oudit GY, Korley V, Backx PH, Dorian P. Lithium-induced sinus node disease at therapeutic concentrations: linking lithium-induced blockades of sodium channels to impaired pacemaker activity. *Can J Cardiol* 2007; 23 (3): 229-232.
 - 31- Pastor CA, Mehta M. Masked clozapine-induced cardiomyopathy. *J Am Board Fam Med* 2008; 21 (1): 70-74.
 - 32- Perquina L, Steinert T. A Review of the efficacy, tolerability and safety of sertindole in clinical trials. *CNS Drugs* 2004; 18 (2): 19-30.
 - 33- Pfizer Argentina. Zeldox. Ziprasidona. Disponible en: <http://www.pfizer.com.ar>.
 - 34- Pfizer Inc: FDA Psychopharmacological Drugs Advisory Committee Briefing Document for Zeldox Capsules (Ziprasidone HCl), 2000. Disponible en: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3619b1a.pdf>
 - 35- Razminia M, Salem Y, Devaki S, Shah N, Khosla S. Clozapine induced myopericarditis: early recognition improves clinical outcome. *Am J Ther* 2006; 13 (3): 274-276.
 - 36- Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004; 350 (10): 1013-1022.
 - 37- Roose SP, Nurnberger JI, Dunner DL, Blood DK, Fieve RR. Cardiac sinus node dysfunction during lithium treatment. *Am J Psychiatry* 1979; 136 (6): 804-806.
 - 38- Rosenqvist M, Bergfeldt L, Aili H, Mathé AA. Sinus node dysfunction during long-term lithium treatment. *Br Heart J* 1993; 70 (4): 371-375.
 - 39- Sala M, Coppa E, Cappucciati C, Brambilla P, D Allio G, Caverzasi E, et al. Antidepressants: their effects on cardiac channels, QT prolongation and Torsade de Pointes. *Curr Opin Investig Drugs* 2006; 7 (3): 256-263.
 - 40- Serdolect® (sertindole). Product Monograph. Disponible en: <http://www.serdolect.com>.
 - 41- Terao T, Abe H, Abe K. Irreversible sinus node dysfunction induced by resumption of lithium therapy. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 93 (5): 407-408.
 - 42- Vohora D. Atypical antipsychotic drugs: current issues of safety and efficacy in the management of schizophrenia. *Curr Opin Investig Drugs* 2007; 8 (7): 531-538.
 - 43- Waring WS. Delayed cardiotoxicity in chronic lithium poisoning: discrepancy between serum lithium concentrations and clinical status. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007; 100 (5): 353-355.
 - 44- Wehmeier PM, Heiser P, Remschmidt H. Myocarditis, pericarditis and cardiomyopathy in patients treated with clozapine. *J Clin Pharm Ther* 2005; 30 (1): 91-96.
 - 45- Woollorton E. Antipsychotic clozapine (Clozaril): myocarditis and cardiovascular toxicity. *CMAJ* 2002; 166 (9): 1185-1186.
 - 46- Wyszynski AA, Wyszynski B. *Manual de psiquiatría para pacientes con enfermedades médicas*. Capítulo 3, p. 66. Barcelona, Masson, 2006.
 - 47- Zemrak WR, Kenna GA. Association of antipsychotic and antidepressant drugs with Q-T interval prolongation. *Am J Health-Syst Pharm* 2008; 65 (11): 1029-1038.



el rescate y la memoria

El Tratamiento Moral de Pinel en los orígenes de la Psiquiatría Moderna

Norberto Aldo Conti

1. El Pensamiento Moderno

En la primera mitad del siglo XVII ocurre en Europa una profunda transformación económica, social, política y religiosa que modifica, de allí en adelante, las formas de pensar y hacer en occidente dando origen a nuevas formaciones sociales y al surgimiento de la Nueva Ciencia y de la Filosofía Moderna. En los cien años que van de 1543, fecha de la muerte de Copérnico a 1642, fecha de la muerte de Galileo y del nacimiento de Newton, la interpretación humana acerca del universo y del lugar de la tierra en el mismo sufrirá un giro esencial para todas las interpretaciones posteriores, sean estas filosóficas, científicas o de sentido común. Cuando Newton fije, con sus dos leyes del movimiento, la legislación básica que explica todo comportamiento de la naturaleza habrá completado un segmento esencial del Pensamiento Moderno; *la matematización de lo real*. El discurso filosófico acompaña estos cambios en la interpretación de la naturaleza, René Descartes (1596-1650) entroniza a la razón como la única capacidad esencial a la condición humana la cual iguala, democráticamente, a todos los hombres y posibilita, también a todos, el acceso al conocimiento verdadero en la medida que cada uno aprenda a utilizarla correctamente, con este propósito publica el *Discurso del Método* en 1637. Si bien en Descartes hay una fuerte ruptura con la tradición metafísica medieval esta no es completa ya que el fundamento del conocimiento del mundo a través de la razón está en Dios que pone ideas innatas en la mente del hombre para asegurar su buen uso. John Locke (1632 – 1704) radicaliza el rechazo de la tradición metafísica al negar la existencia de las ideas innatas propuestas por Descartes. Al nacer el yo es una “*tábula rasa*” y todas las ideas se originan a partir de la experiencia. Para sostener esta posición escribe el *Ensayo sobre el entendimiento humano* (1690) en el cual fundamenta el rechazo del innatismo cartesiano y luego se dedica, en forma minuciosa, a explicar el funcionamiento del Yo abordando sucesivamente los siguientes temas: sensación y reflexión, ideas simples, ideas com-

plejas, percepción, retención, comprensión, espacialidad, temporalidad, causalidad, lenguaje, conocimiento, razón y verdad. Este análisis del funcionamiento del Yo es considerado el inicio de las modernas corrientes psicologistas en filosofía y es importante destacar que su lectura es una de las que inspiraron la primera semiología aplicada y enseñada por Pinel.

2. Philippe Pinel: médico y ciudadano

Philippe Pinel (1745-1822); nace en Rascas, sur de Francia pero estudia primeramente en Toulouse alcanzando el grado de Maestro de Artes (1767) para luego estudiar teología abandonando en 1770, estudia luego medicina presentando su tesis de licenciatura en 1773, habiendo recibido una formación galénica tradicional se traslada al año siguiente a Montpellier, centro de la nueva medicina francesa, donde se familiariza con el vitalismo, la iatromecánica y el ontologismo nosológico, se interesa mucho en las matemáticas adoptando el racionalismo newtoniano y publica en 1785 un artículo titulado *Uso de las matemáticas al conjunto del cuerpo humano*, desde entonces siempre tendrá especial consideración por el aporte de las matemáticas al campo de la salud como por ejemplo en el uso de las estadísticas en psiquiatría, de lo cual fue un pionero. En 1778 llega a París donde sufre durezas económicas que lo llevan a desarrollar un pensamiento crítico social en el marco de las ideas ya señaladas, por entonces conoce a Cabanis y Cousin que lo relacionan con el grupo de los ideólogos. A partir de 1783 se interesa por la locura y trabaja durante cinco años en una institución privada para dementes, fruto de su observación y estudio durante esos años es su ponencia en la Sociedad Real de medicina, del año 1788, titulada *Distinción de las diversas especies de manía y las maneras de dirigir su tratamiento*. Adhiere a la Revolución (1789) y en 1790 comienza a publicar en el periódico de los revolucionarios científicos artículos de contenido

social y político en los cuales relaciona la inercia política con las enfermedades mentales y físicas y reconoce el carácter esencialmente social de las afecciones humanas. Desde entonces se preocupa por la organización sanitaria, la asistencia manicomial y la docencia universitaria. En 1792 es elegido Director de Bicêtre y el 11 de septiembre rompe las cadenas de los primeros veinte alienados; inicia entonces una importante reforma de los dispositivos de atención psiquiátrica en Francia que se extenderá en todas direcciones. Fruto de esa experiencia son los principales escritos de psiquiatría que luego publica, de los cuales podemos citar aquí su trabajo de 1794 *Observaciones sobre el Hospicio de Insensatos de Bicêtre*; su libro de 1798 *Nosografía Filosófica* y su obra principal, que muchos consideran el inicio de la psiquiatría científica, *Tratado Médico Filosófico de la Enajenación Mental o manía*, de 1801.

3. El Tratamiento Moral

El pensamiento psiquiátrico de Pinel otorga a la percepción y la sensación un papel fundamental en el desarrollo de ideas y pasiones anómalas, fuente de la enajenación, son los nervios y el cerebro los que deciden el comportamiento, la enfermedad está causada por un trastorno en las operaciones nerviosas a cuya base se encuentra un vicio del percibir y del sentir ocurridos en situaciones que mucho más tienen que ver con lo social y relacional que con determinantes orgánicos, como bien dice en el *Tratado*:

“ sentimientos muy vivos de la mente, como una visión ingobernable y frustrada, el fanatismo religioso, una profunda desilusión, o un amor desafortunado ...”

“ ...las desgracias domésticas ... obstáculos a enlaces matrimoniales que se han deseado ardientemente ... acontecimientos relacionados con la revolución ... fanatismo religioso

... son las cuatro causas excitantes básicas ...”

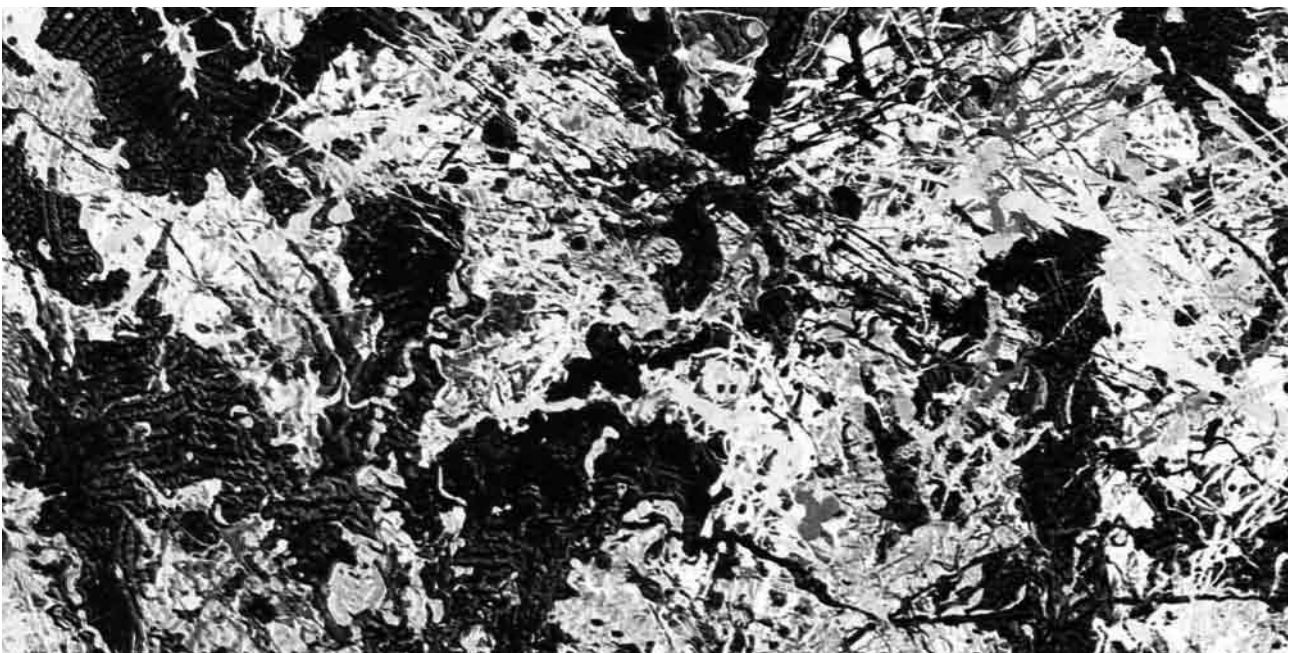
Este origen de la locura en las pasiones es lo que Pinel denomina *causas morales* y, si estas causas son mucho más frecuentes que las orgánicas, también el tratamiento que prescribirá apuntará a la reversión de las causas:

“ Es imposible curar radicalmente la melancolía, si no se destruyen las causas que la provocan. Es, pues, de primera necesidad el previo conocimiento de esas causas. Recordando las que aparecen con mayor frecuencia, se sentirá que produciendo impresiones enérgicas y continuas sobre todos los sentidos externos del melancólico y que, combinando con destreza todos los medios al alcance de la higiene, se puede lograr solo así un cambio duradero y conseguir una diversión en las ideas tristes del paciente, y hasta cambiar su vicioso encadenamiento; también se verá cuan reducido es el número de casos en que se necesitan medicamentos.”

“ ... Es, pues, en los comienzos cuando hay que esperar cambiar el hábito físico y moral de los melancólicos, excitar en estos otras inclinaciones, originar un nuevo orden de modificaciones que facilite a su alma el libre ejercicio de las facultades y, por fin, que haga recobrar la salud.”

La estrategia a seguir en el tratamiento moral apunta a trabajar y reforzar los aspectos sanos o “restos de razón” que el paciente conserva y que pueden religarlo con su historia, este aspecto original del pensamiento de Pinel le mereció el elogio de Hegel (1770-1831), como lo recuerda Rafael Huertas (Huertas 2004), en el siguiente párrafo de la Enciclopedia de las ciencias filosóficas de 1817:

“el verdadero tratamiento psíquico debe atenerse en consecuencia a esta concepción de que la locura no constituye una pérdida abstracta de la razón ni por parte de la inteligencia, ni por parte de la voluntad y de la responsabilidad,



sino en un simple desvarío del espíritu, una contradicción de lo que aún restase de razón, del mismo modo que la enfermedad física no consiste en una pérdida abstracta, es decir total de la salud (esto supondría, en efecto, la muerte) sino en una contradicción de la misma. Este tratamiento ... de la locura ... supone al enfermo dotado de razón en cierto modo y encuentra con ello un punto de apoyo sólido para abordarlo por ese lado ...”

Veinte años antes del reconocimiento hegeliano, en 1798 Pinel definía las bases de su tratamiento moral al afirmar que:

“Un trabajo constante invierte el encadenamiento vicioso de las ideas, fija las facultades del entendimiento proporcionándole ejercicio; es el único en mantener el orden en cualquier agrupación de alienados ... El retorno

de los alienados convalcientes a sus gustos primitivos, al ejercicio de su profesión, a su celo y a su perseverancia, ha constituido siempre para mí la expresión de un buen augurio y la esperanza más fundamentada de una sólida curación.”

En un contexto sociocultural en el cual la creciente marginalidad se define tanto por la pérdida de la razón como la pérdida de la capacidad productiva Philippe Pinel apunta a la curación de los locos a través del recupero de esas dos capacidades mediante una estrategia personalizada de interacción entre el sujeto enfermo y su entorno relacional. La selección de fragmentos que aquí presentamos de su obra de 1801 pretende aportar al lector una aproximación a este singular modelo terapéutico desarrollado en los inicios de la Psiquiatría Moderna ■

Referencias Bibliográficas

- Bercherie P. *Les fondements de la clinique: histoire et structure du savoir psychiatrique*. Seuil, Paris, 1980 [versión en castellano: Los fundamentos de la clínica, Manantial, Buenos Aires, 1982].
- Brehier, E. “La filosofía moderna”, en *Historia de la Filosofía*. Vol. 2. Sudamericana. Bs. As. 1956
- Conti, N. *Historia de la Depresión: La Melancolía desde la Antigüedad hasta el siglo XIX*, 1ra. ed., Ed. Pólemos, Bs. As., 2007
- Huertas, R. *El Siglo de la Clínica*, Ed. Frenia, Madrid, 2004.
- Lanteri Laura G. *Essai sur les paradigmes de la psychiatrie moderne*. Fayard, Paris, 2000. (Versión en castellano, Ensayo sobre los paradigmas de la psiquiatría moderna, Triacastela, Madrid, 2000)
- Morel P. *Dictionnaire biographique de la psychiatrie*. Les empêcheurs de penser en rond, Paris, 1996.
- Pinel P. *Traité médico-philosophique sur l'aliénation mentale ou la manie*. Caille et Ravier, Paris, 1800 [Tratado médico-filosófico sobre la enajenación mental o la manía, trad. Luis Guarnierio y Allavena, Prefacio de Pedro Marset. Nieva, Madrid, 1988]. *Traité médico-philosophique sur l'aliénation mentale ou la manie*, 2ème. éd., entièrement refondue et très augmentée. Caille et Ravier, Paris, 1809.
- Postel J, Quétel C. *Nouvelle histoire de la psychiatrie*, 2ème éd. Dunod, Paris, 1994.
- Postel, J. *Dictionnaire de psychiatrie et de psychopathologie clinique*. Larousse, Paris, 1993.
- Saurí, J. *Historia de las ideas psiquiátricas*. Lolhé. Bs. As. 1971
- Starobinski, J. *Historia del tratamiento de la melancolía desde los orígenes hasta 1900*. Acta Psychosom., Basel, 1962.
- Weiner, DB. *Comprendre et soigner, Philippe Pinel (1745-1826) La médecine de l'esprit*. Fayard, Paris, 1999.

Tratado Médico-Filosófico de la Enajenación Mental o Manía (1801)

Philippe Pinel

Sección Segunda Curación Moral de los locos

Reunión de circunstancias que indujo a profundizar las reglas de la curación moral

(...) La administración de los hospitales civiles de París me abrió un campo más vasto, cuando el año segundo de la República me nombró primer médico de la casa nacional de Bicetre, cargo que desempeñé por espacio de dos años. Todo favorecía el que yo casi no me dedicara a otra cosa que a la curación moral (...), porque la situación y distribución del hospicio era poco ventajosa (...), lo interior de él era muy estrecho, y tanto se sentían allí los rigurosos fríos del invierno, como los ardientes calores del estío; la jaulas de los locos se parecían a las de las fieras; no había baños a pesar de mis repetidas instancias (...). Por otra parte, el conserje del hospicio tenía con ellos el cuidado de un padre, era sujeto de conocimientos, y estos los había adquirido por una larga experiencia, y por su talento y reflexión; se aplicaba continuamente a los principios de la mas pura filantropía, cuidaba diligentemente y con tino que los alimentos estuviesen bien condimentados, y de evitar a los locos todo motivo de descontento y queja (...), de este modo precavía todo mal tratamiento, y todo acto de violencia, usaba prudentemente de medios de bondad, y en ocasiones de una entereza inflexible para hacerse respetar y temer de los locos, o sujetar en ciertos casos su ciega y arrebatada fogosidad: en una palabra, poseía los primeros principios del arte de gobernarlos (...): desde entonces entablamos él y yo una íntima amistad (...), tuvimos largas conversaciones, en las que nos instruíamos ambos, algunas veces pasé yo mismo días enteros reconociendo los diversos síntomas de la manía (...), y esto lo reunía a otros hechos análogos que encontré en los autores, o que yo había ya expuesto en una de mis memorias anteriores: he aquí los materiales que me sirven en la actualidad de base para la curación moral.

Efectos útiles de sujetar a los locos con rigor

A un militar que aún estaba loco después de haber sido curado según el método que se seguía en el hospital general, le dominó de repente la idea exclusiva de marcharse al ejército, y después de haber usado con él, aunque en vano, de todos los medios de dulzura, se

acudió a la fuerza para hacerle entrar una noche en su jaula, durante la cual lo despedazó todo, y se puso tan furioso, que se hubo de echar mano de los cordeles más fuertes para sujetarle. De este modo se le dejó, para que en los días siguientes desfogase su impetuosidad, los cuales pasó en unos arrebatos extremados, y siempre dando voces furiosas, respondiendo al conserje del hospicio mil desvergüenzas, y afectando no conocer su autoridad. Se



pasaron ocho días en este violento estado, y al fin parece que conoció que no era dueño de seguir sus caprichos. Una mañana, que el conserje hacía la requisa le habló con sumisión, y besándole la mano le dijo, "tú me has prometido, que como me estuviese quieto, me dejarías andar por dentro del hospicio, pues mira ya lo estoy, cúmpleme tu palabra". El otro le manifestó, con

una sonrisa, cual era su gozo al verle en su sano juicio, le habló con dulzura, y al instante dejó de usar con él de rigor, que en adelante hubiera sido superfluo, y aun también perjudicial: con haber vivido siete meses en el hospicio este militar recobró el uso de su razón, y volvió al seno de su familia y a defender la patria, sin haber tenido después ninguna recaída.

Utilidad de conmovier en ciertos casos la imaginación de los locos

Cierto joven consternado al ver perseguida en Francia la religión católica, se volvió loco, y después de haber sufrido en el hospital general la acostumbrada curación, fue llevado a Bicetre. No hay cosa que igualase a su triste misantropía; solo hablaba de los tormentos de la otra vida, y para eximirse de ellos pensó que debía imitar con el ayuno a nuestros antiguos anacoretas: no comió ni bebió en cuatro días, al cabo de los cuales su languidez nos hacía temer que muriese: le hicimos correcciones fraternales, y le convidamos con instancia, pero todo era inútil; desechó con ceño un potaje que se le sirvió, y manifestaba querer sacar la paja de su jergón para echarse en el suelo. ¿Podíamos destruir o contrarrestar el curso de sus ideas funestas de otro modo que inspirándole un miedo fuerte y profundo? Con este objeto se presentó por la noche a la puerta de su jaula el ciudadano Pussin, con un aparato muy propio para atemorizarle: sus ojos echaban fuego, y su voz fulminaba rayos, había a su alrededor muchos sirvientes en grupo y armados de grandes cadenas, las cuales movían con estrépito: se puso al lado del loco un potaje, y se le intimó rigurosamente la orden de comerlo en aquella noche, si no quería padecer los más crueles tormentos: se retiraron todos, y se le dejó en el más penoso estado de perplejidad, entre la idea del castigo que le amenazaba, y la horrorosa perspectiva de los tormentos de la otra vida. Después de un combate interior de muchas horas le venció la primera idea, y se determinó a comer. En seguida, se le sujetó a un régimen adecuado para recobrar su salud, le volvieron poco a poco el sueño y las fuerzas, y también el uso de su razón, y de este modo se libertó de una muerte cierta. Me contó varias veces, cuando estaba convaleciente, las agitaciones crueles y las perplejidades que le dominaron la noche que se le asustó.

Ardid que sirvió para curar felizmente a un loco

Uno de los más famosos relojeros de París se encaprichó en buscar el movimiento perpetuo, y para conseguirlo trabajaba con un ardor infatigable, de suerte que llegó a perder el sueño, se le exaltó por grados la imaginación, y muy pronto le sobrevino un delirio por el concurso de los terrores continuos que producían las turbulencias de la revolución. Su locura se hacía notable por una singularidad particular. Creyó que cayendo su cabeza de las guillotina se había mezclado con las de otras muchas víctimas, y que habiéndose arrepentido los jueces, aunque tarde, de tan cruel sentencia, dieron orden para unir cada cabeza a su respectivo cuerpo, pero que por descui-

do se había puesto en el suyo la de uno de los que con él habían sufrido la pena capital. Continuamente le ocupaba la idea dominante de este cambio de cabezas, de modo que sus parientes se determinaron a ponerle en cura en el hospital general, desde donde se le llevó al hospicio de locos de Bicetre. No hay cosa con que entonces se pudiese comparar su extravagancia y los transportes de su genio jovial; cantaba, daba gritos, bailaba, y como su maní no le inducía a cometer ningún acto de violencia, se le dejaba andar suelto por el hospicio para que desahogase su efervescencia tumultuosa. "Mirad mis dientes, repetía sin cesar, y los tenía muy hermosos, y ahora los tengo podridos, mi boca estaba muy sana, y ahora corrompe. ¡Qué diferente es este pelo del que yo tenía antes de que me cambiasen la cabeza!". A esta alegría delirante sucedió al fin un violento furor; se le encerró en su jaula, y entonces le dominaron unos arrebatos violentos, y un instinto destructor, que le impelía a romperlo todo. Sus arrebatos se calmaron al acercarse el invierno, aunque siempre le dominaban sus extravagantes ideas, y como ya no había que temer, se le permitió andar por dentro del hospicio. La idea del movimiento perpetuo se renovaba en medio de sus locos extravíos y continuamente delineaba con lápiz en las paredes y puertas las figuras del mecanismo, por medio del cual le había de hallar. ¿Cómo se le había de apartar de tal idea sino haciendo que viese frustrados sus esfuerzos, y que el mismo se fastidiase de sus desvelos? Se pidió por favor a sus parientes que enviasen algunos instrumentos de relojería y materiales para trabajar, como láminas de cobre o de acero, muchas ruedas de reloj. Aún hizo más el conserje del hospicio, le permitió que en su antesala pusiese una especie de taller para que trabajase como y cuando quisiese; con esto se redoblaron su ardor y celo, reconcentró en aquello toda su atención, y caso se olvidaba de comer. Después de haber nuestro artista sostenido con constancia, por espacio de un mes, un trabajo digno de mejor resultado, presumió que se había equivocado, rompió todo su nuevo mecanismo, y empezó otro plan aun constantemente quince días, reunió entonces todas las piezas, y se persuadió tanto más de que todo estaba conforme, cuanto resultó un movimiento que se continuaba y que él juzgaba se reproduciría. Entonces sí que se alegró, pues le parecía haber conseguido un triunfo. Corría precipitado por todo el hospicio gritando cual otro Arquímedes: "ya se ha resuelto el famoso problema, que era el escollo de los más hábiles". Pero un accidente le turba en medio de su carrera triunfante. Páranse las ruedas, y el movimiento solo dura algunos minutos. A aquella enajenación de gozo sucede la confusión, y para que confesando su ignorancia, no se envileciese su amor propio, dijo que fácilmente podía quitar el obstáculo, pero que cansado de hacer tentativas, solo deseaba trabajar en cosas de relojería. Aun le quedaba una idea delirante que se necesitaba combatir y destruir, y era la de su supuesto cambio de cabeza, que sin embargo se renovaba en medio de sus tareas. Una chanza fina y sin réplica nos pareció suficiente para que no pensase más en ello. Se industrió a un convaleciente, chistoso y de genio alegre en el papel que había de hacer, y se le proporcionó el que entablase una conversación seguida con el relojero:

aquel hizo con maña que esta recayese en el supuesto milagro de San Dionisio, el cual iba andando y llevaba en las manos su cabeza, y no se cansaba de darle besos. El relojero sostuvo con vigor que podía suceder, y que él mismo lo iba a ensayar. Entonces suelta una carcajada el convaleciente, y le dice con ironía: ¡qué tonto eres! ¿Cómo habías de besar tu cabeza? ¿Con los talones? Le chocó fuertemente a nuestro loco una réplica tan inesperada, y se retiró confuso en medio de las carcajadas que todos daban, y esto bastó para que en lo sucesivo dejase de hablar de su cambio de cabeza. El trabajar de relojería en cosas de importancia por algunos meses, hizo que recobrase el uso de su razón. Volvió al seno de su familia, y hace cinco años que ejerce su profesión sin que haya recaído.

Los paroxismos más violentos de la manía son por lo general los menos peligrosos, ¿será, pues, útil no oponerse a ellos?

En la manía periódica, del mismo modo que en las otras enfermedades agudas, lo que muchas veces se debe temer por sus graves consecuencias, es más una apariencia engañosa de tranquilidad, que la violencia de los síntomas, y no os ha enseñado la experiencia que los paroxismo que se caracterizan por los extravíos más arrebatados y tumultuosos disminuyen gradualmente su intensidad, y llegan por fin a extinguirse, con tal de que uno no se aparte del régimen moral? (...) Nos familiarizamos tanto más con estos principios sencillos y dictados por la experiencia, cuanto que ciertos locos, reducidos a una especie de debilidad o de idiotismo por el extremado abuso de las sangrías, se han curado cuando se les excita una delirio de quince o veinte días, o más bien una manía aguda y crítica. Llevaron a París del ejército de la Vendée un joven militar furioso, el cual hubo de sufrir la curación acostumbrada en el hospital general; hiciéronle repetidas sangrías del pie (...), siguiéndose un síncope de larga duración. Transferido a Bicetre en el último grado de debilidad y languidez, excretaba involuntariamente, tenía la cara pálida, no hablaba, y todas las facultades de su entendimiento estaban obliteradas. (...) Se le dio un alimento sano y cada día mayor, con lo que recobró poco a poco su vigor y sus fuerzas. Se declararon los síntomas que preceden a la invasión del paroxismo, pues la cara se le puso encendida, y los ojos rutilantes, y tuvo un movimiento febril y una agitación excesiva, hasta que por último se manifestó el delirio. (...) Pasó veinte días en este estado, volvió a tranquilizarse, y por medio de un trabajo y ejercicio regular recobró completamente su razón, que al principio era débil, y se le detuvo aun seis meses en el hospicio, para que su curación fuese más segura: volvió al seno de su familia al fin del otoño, y estas fueron las precauciones que se tomaron para evitar toda recaída.

Utilidad que se saca de conceder a los locos una libertad prudente y limitada dentro de los hospitales

No hay duda que en los hospitales de locos se puede

mantener un orden aparente, encerrando a estos infelices a arbitrio del jefe, y por el tiempo que le acomode, cargándolos de cadenas, y maltratándolos bárbaramente; pero ¿no es esto buscar la quietud a costa de su vida? Una libertad prudentemente calculada debe mantener en estos hospitales el buen orden, que es compatible con los principios más acrisolados de una verdadera filantropía, y que (...) haga al mismo tiempo que desaparezcan enteramente los síntomas de la manía (...). Este mismo orden fue el que procuró establecer en el hospicio de Bicetre el conserje actual: al principio reformó el servicio en un todo, desterró todo trato cruel (...). El medio de hacer en este establecimiento invariables y subsistentes estos principios ha sido sencillo (...): consiste en echar mano de los convalecientes que no hallen dificultad en ejercer funciones tan trabajosas, hacer que ellos mismos la deseen, ya mirándolas como recompensa, ya llevados del incentivo de algún lucro. Su natural disposición los conduce a desempeñar aquel encargo exactamente, por estar acostumbrados a obedecer; son indulgentes, porque se acuerdan de sus extravíos, no los maltratan porque no se los ha maltratado a ellos, (...) aprenden una especie de táctica, por medio de cual, sin darle golpes, dominan al loco en su paroxismo de furor, siéndoles a ellos mismos no menos útil este método de vida, pues fortifica cada día más su razón (...).

Es necesario mantener en los hospitales de locos un orden constante, y estudiar las variedades de su carácter

No debe causar admiración el que yo juzgue de suma importancia mantener la quietud y buen orden en un hospital de locos, y poseer las cualidades físicas y morales indispensables al ministerio de conserje, pues todo esto es una de las bases fundamentales de la curación de la manía, y sin ella no se pueden lograr, ni observaciones exactas, ni una curación sólida, aunque por otra parte se insista en prescribir los remedios más alabados. ¡Que desgracia es para los pobres locos el ser curados por una ciega rutina, y abandonados al descuido de un jefe sin moralidad ni principios, o lo que es lo mismo, verse entregados a la rústica dureza, y al trato bárbaro de otros subalternos! Sutiliza, celo ardiente y una atención continua o infatigable, he aquí las cualidades necesarias para espiar con cuidado el modo de obrar de cada loco, y conocer sus extravagantes desig-nios, y el carácter particular de su delirio; porque ¿qué variedades no debe producir la edad, la constitución, la costumbre, la complicación de la manía con otras enfermedades, y el grado de lesión de las facultades morales? Se presentan algunos casos tan dificultosos, que a pesar de haber hecho tal estudio por espacio de muchos meses, no puede uno decidirse, ni determinar exactamente lo que ha de hacer. Pero en el mayor número de casos, con especialidad en los que la manía accidental depende de fuertes pesadumbres, nos manifiesta cada día la experiencia los felices efectos que se logran por medio de expresiones consolatorias, y por el prudente artificio de dar buenas esperanzas

a los locos, y granjearse su estimación: si entonces se los maltratara o se usase con ellos la severidad, sería exacerbar la enfermedad y tal vez hacerla incurable. Un joven, que después de haber padecido otras desgracias, tuvo la de perder en seguida a su padre, y de allí a pocos meses a su madre, a quien amaba en extremo, se vio dominado de una tristeza profunda y reconcentrada, ni comía ni dormía, tanto que le acometió un paroxismo maniaco de los más violentos: se le sujetó a la acostumbrada curación, haciéndole copiosas y repetidas sangrías, mandándole baños generales y de riegos, añadiendo a esto otros actos de un rigor extremado: todo este conjunto de remedios curativos fue inútil; pero no obstante usó de él segunda y tercera vez, y siempre con tan mal éxito; y aun acaso con exacerbación de los síntomas. Finalmente, se le trajo a Bicetre, diciendo que era uno de los locos más furiosos, y de mayor peligro. El conserje, lejos de aprovecharse de tal aviso, le dejó desde el primer día libre en su jaula para averiguar cual era su carácter, y la naturaleza de su extravío. La triste taciturnidad de este loco, su abatimiento, su semblante pensamiento y que parecía reconcentrado en un objeto, algunas palabras sueltas que se le escaparon sobre sus desgracias, manifestaron en medio de sus ideas incoherentes el origen de su manía, se le consoló, se mostró tener interés en su suerte, y poco a poco se llegó a disipar su desconfianza melancólica, y a hacerle esperar, que se compondrían sus negocios: a esta promesa se siguió una circunstancia que le animó, porque se obtuvo de su tutor que le diese algún socorro mensualmente para que lo pasase con más comodidad. Las primeras pagas le sacaron de su abatimiento, y le hicieron concebir nuevas esperanzas; su confianza y estimación hacia el conserje eran muy grandes, conoció que iba recobrando sus fuerzas poco a poco, se vieron en él todas las señales de salud, y al mismo tiempo se observó que su razón adquiría de nuevo sus derechos; y el que antes había sido maltratado en otro hospicio, y a quien se había tenido por el loco más violento y temible, era ya, habiéndole tratado con dulzura y compasión, el hombre más dócil y digno de interesar por su sensibilidad extremada.

Historia de un loco muy furioso a quien se curó, sujetándole con severidad, aunque con prudencia

(...) Un padre de familia muy recomendable perdió su fortuna, y casi todos los recursos por acontecimientos de la revolución y de allí a muy poco se volvió loco, a causa de su profunda tristeza. (...) En este estado se lo llevó a Bicetre como incurable. El conserje (...) le dejó un poco tiempo en libertad para sondear de este modo su carácter: jamás loco ninguno soltó tanto la rienda a su extravagancia; (...) hinchado de orgullo creyendo ser el profeta Mahoma (...). Pasó todo aquel día en pronunciar sentencias de proscripción y de muerte, amenazó e insultó a todos los sirvientes y despreció y desconoció la autoridad del conserje (...). El haber recaído por cuarta vez, a causa de su genio altivo y turbulento, hizo conocer al conserje que se necesitaba producir en la mente de aquel loco una impresión fuerte y duradera. Le llamó con entereza, procuró hacerle perder toda esperanza de

reconciliación, y le encerró con crueldad (...) pero por un convenio entre el conserje y su mujer, esta puso a aquel en libertad al cabo de tres días; le encargó expresamente que contuviese sus arrebatos fogosos, y que no la expusiese a sufrir justas reconvenciones por haber usado de demasiada indulgencia. El loco estuvo sosegado muchos días; y en los momentos en que apenas podía contener sus extravíos delirantes, bastaba una mirada de la mujer del conserje para contenerle, y corría inmediatamente a meterse en su jaula por el miedo de que no se viese que incurría en falta. Estos repetidos combates interiores entre la repetición automática de los paroxismos de la manía, y el miedo de una reclusión indefinida, le acostumbraban cada vez más a sujetar su voluntad, y a dominarse: además se sentía penetrado de afecto y estimación hacia los que le cuidaban con tanto respeto y condescendencia, y de este modo se disiparon poco a poco todas las antiguas señales de manía, habiendo bastado después seis meses de detención en el hospicio para que se curase completamente: este respetable padre de familia se ocupa al presente con una actividad infatigable en reparar el desfalco de su fortuna.

Cualidades físicas y morales indispensables al que está encargado de un hospital de locos

Juzgo que he referido bastantes casos para evidencias que la curación moral de la manía es una de las partes más importantes y menos adelantadas de la Medicina de observación (...), penetrado yo mismo de lo insuficientes que son los conocimientos que se puede sacar de los libros para curar la manía, deseando con ansia instruirme por el examen atento y la reunión de los hechos (...), me aprovechaba el espectáculo de ver sujetos muchos locos a un orden regular, y de las escenas móviles, y algunas veces extravagantes que causaba su delirio, de la habilidad del conserje en arreglar todos estos movimientos, y en hacer recobrar en muchos casos la razón a un loco, ya solo empleando la dulzura, ya medios rigurosos, pero prudentes y humanos. Pasaba con arte de lo hechos observados, y de los resultados de una especie de empirismo a los conceptos generales que se adquieren por el estudio de las funciones del entendimiento humano, sacadas de los escritos modernos, de la historia filosófica y médica de las pasiones, quiero decir, de sus efectos en lo moral y en lo físico (...). Las leyes constantes de la economía animal, consideradas en las manías como en otras enfermedades, me llenaban de admiración por su uniformidad, y veía de nuevo los recursos inesperados de la naturaleza, cuando se la abandona a sí misma, o cuando se la dirige con prudencia, lo cual me hacía cada vez más y más cauto en valerme de medicamentos, tanto que terminé por no prescribirlos, sino cuando veía que no eran suficientes los remedios morales. Honremos de nuevo al doctor Grant por haber establecido sabia y profundamente "que las enfermedades no se pueden curar por los socorros del arte, si no conocemos de antemano como terminan cuando se abandonan a los solos esfuerzos de la naturaleza" ■