



VERTEX
REVISTA ARGENTINA DE PSIQUIATRÍA

143

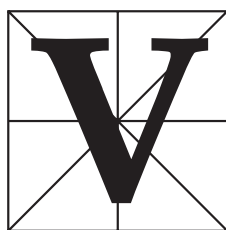


PERSPECTIVAS EN PSICOFARMACOLOGÍA

*Arakaki / Barrios / Bustin / Cañás / Cukier / del Cerro / Estigarribia / Gaido / Hönig / Mastai /
Montañas-Rada / Pérez / Pérez Blanco / Pisa / Pozuelo Ruiz / Regueiro /
Reinoso Barragán / Tajima-Pozo / Triskier / Urtasun / Wikinski*

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

Volumen XXX – Nº 143 Enero – Febrero 2019 – ISSN 0327-6139 – Buenos Aires



VERTEX

REVISTA ARGENTINA DE PSIQUIATRÍA

143

Director:
Juan Carlos Stagnaro
Director Asociado para Europa:
Dominique Wintrebert
Secretario:
Martín Nemirovsky

Comité Científico

ARGENTINA: F. Álvarez, M. Cetkovich Bakmas, R. H. Etchegoyen, O. Gershanik, A. Goldchluk, A. Monchablón Espinoza, J. Nazar, E. Olivera, J. Pellegrini, D. J. Rapela, L. Ricón, S. L. Rojtenberg, D. Rabinovich, A. Ravenna, E. Rodríguez Echandía, C. Solomonoff, M. Suárez Richards, I. Vegh, H. Vezzetti, 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. **ESPAÑA:** V. Barembli, H. Pelegrina Cetrán. **FRANCIA:** F. Caroli, H. Lôo, P. Noël, J. Postel, S. Resnik, T. Tremine, E. Zarifian. **ITALIA:** F. Rotelli. **PERÚ:** M. Hernández. **SUECIA:** L. Jacobsson. **URUGUAY:** H. Casarotti, A. Lista, E. Probst. **VENEZUELA:** C. Rojas Malpica.

Comité Editorial

Martín Agrest (Proyecto Suma); Patricio Alba (Hospital "Torcuato de Alvear"); Norberto Aldo Conti (Hospital "José T. Borda"); Juan Costa (Centro de Atención Primaria CeSAC 24, GCBA); Gabriela S. Jufe (Hospital "Torcuato de Alvear"); Eduardo Leiderman (Universidad de Palermo); Santiago Levín (Universidad de Bs. As.); Daniel Matusevich (Hospital Italiano de Bs. As.); Alexis Mussa (Medicus); Martín Nemirovsky (Proyecto Suma); Federico Rebok (Hospital "Braulio A. Moyano"); Esteban Toro Martínez (Cuerpo Médico Forense de la Corte Suprema de Justicia de la Nación); Hugo Pisa (Consultor independiente); Fabián Triskier (Consultor independiente); Ernesto Wahlberg (Consultor independiente); Silvia Wikinski (CONICET).

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); 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); M. Outes (Hosp. B. Moyano); S. Sarubi (Hosp. P. de Elizalde); N. Stepansky (Hosp. R. Gutiérrez); J. Zirulnik (Hosp. J. Fernández). **CÓRDOBA:** C. Curtó, J. L. Fitó, A. Sassatelli. **CHUBUT:** J. L. Tuñón. **ENTRE RÍOS:** J. L. Tuñón. **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. Artiles Visbal. **ESCOCIA:** I. McIntosh. **ESPAÑA:** A. Berenstein; M. A. Díaz. **EE.UU.:** G. de Erausquin; 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.

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

Corrección técnica de textos:
Natalia Fuertes

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

Impreso en:
Gráfica Aler SRL
Calle 77 N° 856, San Martín
Buenos Aires, Argentina

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

Hecho el depósito que marca la ley.

VERTEX, Revista Argentina de Psiquiatría, Vol. XXX Nro. 143 ENERO_FEBRERO 2019

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.

SUMARIO

VERTEX
*Revista Argentina
de Psiquiatría*

Aparición
Bimestral

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

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

Ilustración de tapa

"Presencia constante"
Autora: Mariana Gabor
Medidas: 150 x 150 cm
Técnica: acrílico sobre tela
Año: 2016
mariannagabor@yahoo.com.ar

REVISTA DE EXPERIENCIAS CLINICAS Y NEUROCIENCIAS

• Péptido natriurético atrial: su relación con la ansiedad y la depresión

Karina Del Valle Olivieri, Nilda Brizuela, Eduardo Audisio,
Pablo Martino, José Bonet

pág. 11

• Signo del giro de la cabeza como marcador para el diagnóstico de demencia

Santiago O'Neill, Pablo Richly, Noelia Pontello,
Corina Christie, Ignacio Flores, Guido Dorman, Galeno Rojas

pág. 18

DOSSIER

PERSPECTIVAS EN PSICOFARMACOLOGÍA

Patricio Alba, Natalia Fuertes

pág. 22

• Apuntes prácticos para localizar y leer críticamente bibliografía científica que oriente decisiones clínicas con foco en la investigación cuantitativa

Silvia Wikinski

pág. 25

• Abordajes para el tratamiento de la esquizofrenia que no responde a la clozapina o esquizofrenia ultrarresistente: revisión de la evidencia

Guillermo J. Hönig

pág. 36

• Adherencia y efectividad de fármacos antipsicóticos de liberación prolongada en el ámbito hospitalario

Kazuhiro Tajima-Pozo, Sergio Reinoso Barragán,
Mónica Pozuelo Ruiz, Elia Pérez, Francisco Montañes-Rada

pág. 46

• Intervenciones farmacológicas en discapacidad intelectual y autismo

Sebastián Cukier, Natalia Barrios

pág. 52

• Hiponatremia: vejez y antidepresivos

Hugo Pisa, Eduardo del Cerro

pág. 64

• Prescripción de psicofármacos a personas mayores en el Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados de Argentina (PAMI)

Julián Bustin, Fabián Triskier, Javier Arakaki, Jorge Pérez Blanco,
Martín Urtasun, Martín Cañás, Eduardo Gaido, Natalia Estigarribia,
Alejandro Regueiro, Rafael Zamora, Ricardo Mastai

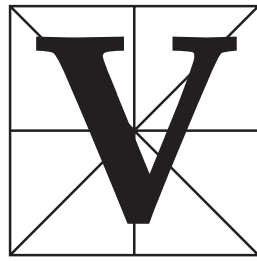
pág. 70

LECTURAS Y SEÑALES

• Apuntes sobre el suicidio

Daniel Matusevich

pág. 79



EDITORIAL



El año pasado, junto con la ominosa noticia de la supresión de los Ministerios de Salud y de Trabajo, se eliminó también el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de la Nación. Recientemente la mayoría de los integrantes del Directorio del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), expresaron públicamente su enorme preocupación por la situación presupuestaria y salarial que está atravesando el organismo. Efectivamente, en los últimos tres años el CONICET ha sufrido un profundo y sostenido deterioro de los salarios de sus investigadores y de los estipendios de sus becarias y becarios, muchos de los cuales viven con remuneraciones que se sitúan por debajo de la línea de pobreza. A esto se suman, como denuncian los miembros del Directorio "... la conocida disminución del número de ingresos a las Carreras del Investigador Científico, las serias dificultades para efectivizar en tiempo y forma los ingresos a la Carrera del Personal de Apoyo y la imposibilidad de renovar los cargos del plantel técnico-administrativo que constantemente se pierden, en muchos casos por causa de los bajos salarios", y agregan: "Por otro lado, los fondos para funcionamiento, infraestructura y financiación de la investigación y sus tareas subsidiarias han disminuido drásticamente año a año en valores reales pero también incluso en forma nominal, frente a un complejo proceso inflacionario y devaluatorio que ha minado nuestra capacidad de promover la producción científica, el desarrollo tecnológico y la innovación de los procesos productivos. La mayoría de las Unidades Ejecutoras terminarán el año con un financiamiento de solo el 40% de lo prometido [debido] al efecto selectivo que los aumentos de tarifas han tenido en el organismo".

El presupuesto 2019 aprobado por el Congreso de la Nación otorga al CONICET un aumento aproximado del 23% con respecto a lo que se ejecutó en 2018, mientras que la inflación en el mismo período fue superior al 46%. Entre otros muchos perjuicios al sistema de investigación, fueron suprimidos los subsidios para reuniones científicas nacionales, regionales e internacionales ya seleccionadas, que resultan imprescindibles para promover el intercambio entre los investigadores con líneas de trabajo sinérgicas y fomentar la cooperación.

Las políticas públicas de financiación de la ciencia, la tecnología y la innovación constituyen una necesidad estratégica, en un mundo que desarrolla vertiginosamente el conocimiento, insumo fundamental para el desarrollo sostenible, justo y equitativo que propenda a la mejora de la calidad de vida de todos los habitantes de un país. La Argentina, con el esfuerzo de muchos y a través del tiempo, ha demostrado su capacidad de producción de conocimiento. Desecharla, desviando su financiamiento, producto del esfuerzo nacional, hacia intereses financieros de corto plazo lesivos al interés general, es condenarnos a la dependencia tecnológica y científica. Citando una vez más a los directores del CONICET: "Hacer de la ciencia y la tecnología una política de Estado no es solo un postergado sueño de nuestra comunidad, sino ante todo una urgente necesidad de nuestra sociedad, pero eso no se logra declamando y buscando el resultado fácil y rápido, sino con inversiones sostenidas en el tiempo y articulando entre todos los sectores de la sociedad y de los estados aquellas políticas públicas que permitan acordar primero y promover después las acciones que potencien el efecto transformador, tanto cultural cuanto socioeconómico, del conocimiento".

En tanto profesionales del área de la salud no podemos menos que alarmarnos en sumo grado por esta situación que ataca la producción de nuestros colegas investigadores y unir nuestra exigencia, junto a todos los sectores involucrados y a la opinión pública, para que desde los estamentos de gobierno se provea a su más inmediata solución. ■

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 2019

Vertex 143 / Enero - Febrero
**PERSPECTIVAS EN
PSICOFARMACOLOGÍA**

Reglamento de publicaciones

Cuestiones generales

VERTEX es una revista en español que publica trabajos sobre Psiquiatría, Neurociencias y disciplinas conexas. Está dirigida especialmente a profesionales del campo de la Salud Mental.

Las condiciones de presentación y publicación de manuscritos que se detallan más abajo se ajustan a las normas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE). En el sitio web de dicho Comité se encuentra un instructivo detallado que es reproducido bajo el título “Requisitos Uniformes para la publicación de trabajos en revistas médicas” en múltiples sitios en español. Se recomienda especialmente consultar versiones actualizadas de dichos requisitos antes de enviar un trabajo a VERTEX. El envío de un manuscrito a VERTEX constituye en sí mismo una constancia de aceptación de este reglamento de publicaciones, y por lo tanto de las responsabilidades en cuanto a autoría, originalidad y confidencialidad que en él se enuncian.

Originalidad

Los manuscritos enviados a VERTEX serán aceptados en el entendimiento de que son material original, no publicado previamente, ni enviado simultáneamente para ser publicado en otra revista y que han sido aprobados por cada uno de sus autores. Son aceptables trabajos que sólo fueron publicados en forma de resumen de no más de 500 palabras. Esto incluye libros, artículos por invitación en otras revistas, publicaciones en medios de difusión masiva de cualquier clase, como así también bases de datos electrónicas públicas.

La reproducción de figuras o tablas previamente publicadas, ya sea por los autores del manuscrito, o por otros autores, deberá contar con la autorización por escrito de la fuente (revista, libro, material electrónico u otro) originales.

Autoría

Todas las personas que firman el trabajo deben reunir los requisitos para ser autores de un trabajo científico. De acuerdo con el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas se considera que un autor es una persona que ha realizado una contribución intelectual sustancial a un estudio, entendiéndose esta como el cumplimiento de los tres requisitos que se enumeran a continuación: 1) haber contribuido a la concepción, diseño, adquisición de datos, análisis o interpretación de los mismos; 2) escribir el borrador del artículo o revisarlo

críticamente en sus aspectos sobresalientes; 3) proporcionar la aprobación final de la versión enviada para su publicación. A la inversa, cualquier persona que cumpla con los requisitos mencionados debe figurar como autor.

Cuando un grupo lleva a cabo un ensayo multicéntrico, los autores son aquellos que detentan la responsabilidad directa del manuscrito. Son éstos quienes deben reunir los criterios de autoría que acabamos de mencionar. Los demás colaboradores deberán ser enlistados en el apartado de Agradecimientos.

Para VERTEX, en consonancia con las normas vigentes en las publicaciones médicas, la provisión de fondos, la supervisión general del grupo de investigadores o un rol jerárquico en la institución en que se realizó el trabajo no justifican la autoría.

Todas las personas designadas como autores deben calificar como tales, y todos aquellos que reúnen las condiciones para serlo deben ser mencionados. Cada uno de ellos debe haber participado en forma suficiente en el trabajo como para poder responsabilizarse del mismo públicamente.

En el apartado de “Agradecimientos” pueden mencionarse a todos aquellos que hayan contribuido económica o técnicamente al trabajo de manera tal que no justifique su autoría. También puede agradecerse a quienes facilitaron la realización del trabajo o la preparación del manuscrito.

Transferencia de derechos y envío del manuscrito

VERTEX solicita que todos los autores aprueben el manuscrito que es enviado para su consideración, como así también que todos cedan a la revista el derecho de publicación. El manuscrito, por lo tanto, debe ir acompañado de una carta en la que todos los autores manifiesten su voluntad en este sentido (consultar el modelo de carta propuesto en la última página de este Reglamento). Ningún manuscrito será aceptado definitivamente hasta que esta carta haya sido recibida en la Editorial. Es responsabilidad de los autores contar con la autorización de aquellos a quienes se agradece en el apartado de “Agradecimientos”.

Si en el trabajo se realizan citas extensas (de más de 500 palabras) o figuras de otros textos, los autores deben contar con autorización de los editores del material citado.

Aclaración de conflictos de intereses

Toda forma de apoyo (subsidios, financiación de laboratorios farmacéuticos, etc.) debe ser mencionada en el apartado “Agradecimientos”.

Además, los autores deben especificar, en un apartado especial a continuación del apartado de Agradecimientos, y bajo el título “Declaración de conflictos de intereses”, los compromisos comerciales o financieros que pudieran representar un aparente conflicto de intereses en relación con el artículo enviado, incluyendo pagos de asesorías, de sueldos, u otras retribuciones. La lista de empresas o entidades privadas o de otro tipo que hubieran pagado al o los autores honorarios en concepto de los rubros antes mencionados debe ser explícitamente aclarada.

Si no hubiera conflicto de intereses, en este apartado se consignará “El /los autor/es no declara/n conflictos de intereses”.

Esta información no deberá necesariamente limitar la aceptación del material, y podrá o no, a criterio del Comité Editorial, ser puesta a disposición de los evaluadores del manuscrito.

Preservación del anonimato de los pacientes

El material clínico enviado para su publicación debe cuidar especialmente la protección del anonimato de los pacientes involucrados.

Consentimiento informado

Los trabajos de investigación clínica deben incluir, en el apartado “Materiales y Métodos” una cláusula que señale que todos los pacientes participantes han sido informados de las características y objetivos del estudio y han otorgado el consentimiento para su inclusión en el mismo.

Proceso de revisión de manuscritos

El proceso de evaluación por pares constituye la piedra angular de la comunicación científica. La revista cuenta con un Consejo Editorial y un numeroso grupo de asesores científicos. Todos los trabajos enviados para su publicación son sometidos a la evaluación de al menos dos de los miembros de dichas instancias. Los evaluadores reciben una copia del trabajo en la que se omiten los nombres de los autores, de manera tal de evitar sesgos en el proceso evaluatorio. Si fuera necesario, se podrá solicitar además una evaluación de los procedimientos estadísticos empleados, o la opinión de algún evaluador externo a la revista.

Si las opiniones de ambos revisores fueran divergentes, el Editor o el Comité Científico puede solicitar una tercera opinión, o decidir como cuerpo colegiado acerca de la publicación o no del trabajo. Si los revisores consultados lo solicitan, el Editor podrá requerir al o los autores modificaciones para adecuar el manuscrito a las sugerencias realizadas. El o los autores recibirán, junto con la decisión del Editor, los comentarios de los revisores a fin de conocer los fundamentos de la decisión final adoptada.

Envío de trabajos

La revista acepta los siguientes tipos de artículos: Investigación original, Revisiones, Cartas de lector y Artículos de opinión. Cada número de la revista incluye

una sección, denominada “Dossier”, cuyos artículos son escritos por invitación.

Todos los trabajos deberán ser enviados por correo electrónico a: revista.vertex@gmail.com

Antes de enviar el trabajo verifique haber cumplido con las normas utilizando el apartado titulado “ANTES DE ENVIAR EL TRABAJO”, que se incluye al final de este Reglamento.

Tipos de trabajos

Investigación original

Describe nuevos resultados en la forma de un trabajo que contiene toda la información relevante para que el lector que así lo desee pueda repetir los experimentos realizados por los autores o evaluar sus resultados y conclusiones. Las investigaciones originales no deben exceder los 19.500 caracteres incluyendo un resumen de no más de 200 palabras, texto, referencias y datos contenidos en tablas y figuras. Se recomienda especialmente la utilización del menor número de figuras posible. El Comité de Redacción valora especialmente la capacidad de síntesis, siempre que esta no comprometa la claridad y exhaustividad del trabajo.

Revisión

Estos textos compilan el conocimiento disponible acerca de un tema específico, contrastan opiniones de distintos autores e incluyen una bibliografía amplia. La longitud de estos trabajos no debe exceder los 19.500 caracteres incluyendo un resumen de no más de 200 palabras, el texto propiamente dicho y las referencias bibliográficas. Como se mencionó más arriba el uso de figuras o tablas publicadas previamente por el autor o por otros autores debe haber sido expresamente autorizado por el editor original, y debe ser citado apropiadamente al pie de la figura y en el apartado “Referencias”)

Carta de lector

Son textos breves en los que se pueden comentar trabajos ya publicados en la revista, proporcionar datos clínicos novedosos pero anecdóticos, o en los que se pueden compartir reflexiones acerca de aspectos teóricos o prácticos de la disciplina. Su longitud no debe exceder las 500 palabras. Los comentarios acerca de trabajos publicados en VERTEX deben citar en forma completa el trabajo al que se refieren. Pueden o no incluir una breve bibliografía

Artículo de controversia o de opinión

Son trabajos en los que se presentan o discuten temas particularmente polémicos. Pueden publicarse dos o más de estos artículos, sobre un mismo tema en el mismo o en números sucesivos de la revista. Su longitud no debe exceder los 8000 caracteres incluyendo las referencias bibliográficas.

Organización interna de cada tipo de manuscrito

Instrucciones generales

Todos los materiales enviados a VERTEX para su publicación serán configurados en hoja tamaño A4

(21 cm x 29,7 cm), escritos a doble espacio, en letra de cuerpo de 12 puntos.

Primera página (común a todos los tipos de trabajos, salvo Cartas de lectores)

El texto del trabajo será precedido por una página (página de título) con los siguientes datos: título, nombre y apellido de los autores, dirección profesional y de correo electrónico del autor principal, título profesional, lugar de trabajo y lugar en el que el trabajo fue realizado.

El título debe ser informativo y lo más breve posible (ver más abajo las restricciones al uso de abreviaturas).

Segunda página (solo para Investigaciones originales, revisiones y artículos de opinión)

La segunda página contendrá los resúmenes en español y en inglés y bajo el subtítulo "Palabras claves" y "Keywords" se especificarán 5 palabras o frases cortas en inglés y español respectivamente. Se proporcionará un título en inglés.

El resumen de 200 palabras deberá proporcionar los antecedentes del trabajo, los propósitos del mismo, los medios de que se valió para lograrlo, los resultados obtenidos y las conclusiones que de los mismos se desprenden.

Cuando se trate de revisiones debe aclararse cuáles son los puntos esenciales que se exploraron y la conclusión principal a la que se llegó.

El resumen es la única parte del trabajo que resulta visible para la totalidad de los lectores, ya que está indexada en bases de datos internacionales. Por lo tanto, se recomienda especialmente a los autores que cuiden su redacción, haciéndola lo más informativa y completa posible. Debe también cuidarse que su contenido refleje con precisión el del artículo.

Texto

La organización del texto es distinta según el tipo de trabajo de que se trate.

Investigaciones originales

Las secciones que debe incluir son: Introducción, Métodos, Resultados, Discusión, Referencias bibliográficas.

Revisiones

El formato interno de estas es más libre. Sin embargo no debe omitirse la mención de los objetivos de la revisión, medio del que se valieron los autores para revisar la bibliografía disponible.

Cartas de lector y artículos de opinión

Estos dos tipos de artículos tienen una estructura libre. No debe omitir la bibliografía que se discute o que fundamenta la controversia o la comunicación al director (según sea el caso).

Agradecimientos

En un texto breve los autores podrán agradecer a quienes hayan contribuido a la realización del trabajo (por ejemplo colaboradores técnicos). Las fuentes de financiación deberán ser explícitamente mencionadas.

Referencias bibliográficas

Las referencias bibliográficas se incluirán en una página aparte de la del texto.

Las referencias serán citadas con números correlativos entre paréntesis a medida que aparezcan en el texto y con ese número serán luego enlistadas en la sección "Referencias bibliográficas". Cuando una misma referencia sea citada en dos párrafos distintos del manuscrito debe conservarse el número en que apareció por primera vez.

Ejemplo:

"Algunos autores observaron que la administración de un placebo, acompañada de un seguimiento clínico que no incluía ni siquiera una psicoterapia formal, proporcionaba alivio sintomático duradero a alrededor de un 50% de los pacientes con depresión leve (1,2)

Referencias bibliográficas

1.- Shea MT, Elkin I, Imber SD, Sotsky SM, Watkins JT, Collins JF, Pilkonis PA, Beckham E, Glass DR, Dolan RT. Course of depressive symptoms over follow-up: findings from the NIMH treatment of depression collaborative research. *Arch Gen Psychiatry* 1992, 49: 782-787.

2.- Rabkin JG, McGrath P, Stewart JW, Harrison W, Markowitz JS, Quitkin F. Follow-up of patients who improved during placebo washout. *J Clin Psychopharmacol* 1986, 6: 274-278.

Las citas bibliográficas se ajustan al estilo de la *American Medical Association* y pueden organizarse automáticamente mediante los programas de manejo de citas de descarga gratuita en su versión más sencilla (Mendeley®, EndNote®, Zotero®, Citavi® u otros similares). Recomendamos consultar el formato de las citas bibliográficas en el siguiente link correspondiente a las instrucciones del Comité internacional de Editores de Revistas Médicas (*International Committee of Medical Journal Editors* o ICMJE por sus siglas en inglés):

https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Algunos ejemplos se proporcionan a continuación.

Artículos

Artículo estándar

Incluir los seis primeros autores y a continuación escribir et al.

Molto J, Inchauspe JA. Libertad de prescripción en España. *VERTEX* 2005; XVI (59): 130-132.

Autor corporativo

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 164:282-4.

Suplemento de un volumen

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Supl 1:275-82.

Libros y otras fuentes de información impresa

Autores individuales

Bagnati P, Allegri RF, Kremer J, Taragano FE. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Manual para los familiares y el equipo de salud. Buenos Aires, Editorial Polemos, 2003.

Editor(es) como autores

Norman IJ, Redfern SJ, editores. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Capítulo de libro

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. En: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2.^a ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

Actas de conferencias

Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

Ponencia presentada en un Congreso

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. En: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

Material No publicado

En prensa

Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. N Engl J Med. En prensa 1996.

Material Informático

Artículo de revista en formato electrónico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar [citado 5 Jun 1996]; 1(1): [24 pantallas]. Disponible en <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Comunicación personal

Se deberá limitar al máximo este tipo de citas, se deberá contar con la autorización escrita de la fuente.

Figuras

Las figuras deberán ser en blanco y negro, lo que incluye el tramado de superficies para diferenciar distintos grupos experimentales. No se aceptan medios tonos, grises ni colores.

Las figuras serán identificadas con números arábigos,

en orden correlativo según aparecen en el texto. Debe enviarse el número mínimo de figuras que facilite la comprensión de los resultados obtenidos. No se aceptarán figuras que utilicen tres dimensiones (3D), a menos que en éstas se cuantifiquen y relacionen entre sí tres parámetros distintos. En la realización de las figuras los 7 autores deben tener en cuenta que el tamaño de las letras y de los números debe ser tal que, aún reducidos para su inclusión en la revista, éstos sean legibles.

Las figuras serán enviadas en archivo aparte, en formato Word. Se desaconseja explícitamente el uso de figuras para mostrar resultados que pueden ser fácilmente enunciados en forma de texto o tabla (por ejemplo la distribución por sexos o edades en una población, la proporción de pacientes que responden a una de tres o cuatro características en una muestra, etc.). Como se menciona más arriba, si se reproducen figuras previamente publicadas, los autores deberán contar con una autorización por escrito para su reproducción. En la leyenda correspondiente se citará la fuente original con la aclaración "Reproducido con autorización de ... (cita de la fuente original)".

Leyendas de las figuras

En página aparte, a continuación del cuerpo principal del manuscrito, deberán consignarse todos los pies de figura correctamente identificados con el número arábigo correspondiente. Las leyendas serán lo suficientemente explicativas como para que los lectores puedan comprender la figura sin recurrir al texto.

Tablas

Se presentarán en hojas aparte y deberán ser identificadas con números arábigos en orden correlativo según sean citadas en el texto. Estarán provistas de su correspondiente encabezamiento, lo suficientemente claro como para que, al igual que las figuras, puedan ser interpretadas sin volver al texto del artículo. La información contenida en las mismas no debe ser incluida en el cuerpo del trabajo.

Abreviaturas

Las únicas abreviaturas aceptadas son aquellas consagradas por el uso, como ADN (por ácido desoxirribonucleico), ATP (por adenosintrifosfato), etc. Cuando un término es excesivamente largo o es una frase de más de tres palabras (ejemplo: trastorno obsesivo compulsivo) y aparece más de seis veces en el cuerpo principal del manuscrito los autores podrán optar por abreviarlo. La abreviatura deberá ser presentada entre paréntesis a continuación de la primera vez que se utiliza el término o frase, y a partir de ese punto podrá reemplazarlos. Ejemplo: El trastorno obsesivo compulsivo (TOC).....

No se aceptan abreviaturas en el título ni en el resumen. Deben evitarse oraciones con más de una abreviatura, ya que su lectura se hace muy difícil.

No deben utilizarse abreviaturas de frases o palabras escritas en un idioma distinto al español.

ANTES DE ENVIAR EL MANUSCRITO

Antes de enviar el manuscrito controle haber cumplido con los siguientes requisitos

Hoja de título

- Título
- Autor o autores Títulos
- Lugar de pertenencia Dirección postal
- Dirección de correo electrónico

Resumen

- Controle que no tenga más de 200 palabras. No utilizar abreviaturas

Resumen y título en inglés

- Título en inglés
- Controle que el número de palabras sea igual o menor a 200. No utilizar abreviaturas

Cita correcta de la bibliografía

- ¿Cada una de las citas indicadas en el texto tiene su correspondiente referencia en el apartado de Bibliografía?
- ¿Las referencias están citadas de acuerdo al reglamento de publicaciones?

Figuras

- ¿Están numeradas?
- ¿Cada una está correctamente citada en el texto?
- ¿Se acompañaron los pies o leyendas indicando a qué figura corresponde cada uno?
- ¿La tipografía utilizada es legible una vez reducida la figura al tamaño de una o a lo sumo dos columnas de la revista?

Tablas

- ¿Están numeradas?
- ¿Cada una está correctamente citada en el texto?
- ¿Cada tabla está encabezada por un título suficientemente explicativo?

Declaración de posibles conflictos de intereses

- ¿Están debidamente aclarados?

MODELO DE CARTA DE CESIÓN DE DERECHOS QUE DEBERÁ ACOMPAÑAR EL ENVÍO ELECTRÓNICO DEL TRABAJO EN FORMATO ESCANEADO CON LAS FIRMAS DE LOS AUTORES EN ORIGINAL

Dr. Juan Carlos Stagnaro
DIRECTOR DE VERTEX, REVISTA ARGENTINA DE PSIQUIATRÍA
Buenos Aires, Argentina
Presente.

Por medio de la presente el (los) suscrito (s) autor (es) remitimos para su publicación en *Vertex, Revista Argentina de Psiquiatría* el artículo titulado:

(título completo del artículo)

para que, de forma exclusiva, reproduzca, publique, edite, comunique y transmita públicamente en cualquier forma o medio impreso o electrónico e incluya en índices nacionales e internacionales o bases de datos en caso de ser aprobado el artículo de mi (nuestra) autoría, sin percibir pago compensatorio a cambio.

Por lo tanto, el (los) autor (es) firmante (s) declara (mos):

Que el trabajo de investigación indicado es un trabajo original. Que no ha sido previamente publicado por ningún medio.

Que no ha sido remitido simultáneamente a otras publicaciones impresas o digitales, ni está pendiente de valoración para su publicación en ningún otro medio, en ningún formato.

Que en caso de ser publicado el artículo, transferimos todos los derechos de autor a *Vertex, Revista Argentina de Psiquiatría*, sin cuyo permiso expreso no podrá reproducirse ninguno de los materiales publicados en la misma.

Que ni el trabajo presentado ni su título vulneran ningún derecho de autor, derecho literario, marca o derecho de propiedad de terceras personas.

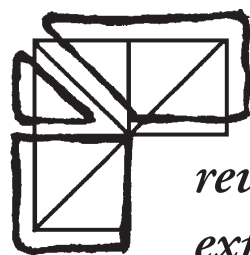
Asumo (asumimos) la total responsabilidad de todas las opiniones contenidas en el trabajo remitido.

En virtud de lo anterior, manifiesto (manifestamos) expresamente que no me (nos) reservo (reservamos) ningún derecho en contra de *Vertex, Revista Argentina de Psiquiatría*, sus auspiciantes o editores.

Dando fe de lo expresado anteriormente firmamos los autores, sometiéndonos a las acciones legales en caso de falsedad.

Atentamente,

Firma, aclaración y DNI del (de los) autor (es)



*revista de
experiencias
clínicas y neurociencias*



Péptido natriurético atrial: su relación con la ansiedad y la depresión

Karina Del Valle Olivieri

*Médica de cuidados intensivos, Magister en Psicoimmunoneuroendocrinología
Cátedra de Farmacología General, Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad Nacional de Córdoba, Argentina
E-mail: karinaolivieri4@gmail.com*

Nilda Brizuela

*Cátedra de Farmacología General, Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad Nacional de Córdoba, Argentina*

Eduardo Audisio

*Cátedra de Biología Humana, Facultad de Psicología,
Universidad Nacional de Rosario, Argentina*

Pablo Martino

*Cátedra de Biología Humana, Facultad de Psicología,
Universidad Nacional de Rosario, Argentina*

José Bonet

*Codirector de la Maestría en Psicoimmunoneuroendocrinología,
Universidad Favaloro, Argentina*

Resumen

El péptido natriurético atrial (ANP) es una hormona secretada por el corazón, y a razón de sus mecanismos de acción en el sistema nervioso central, se le atribuye un posible efecto ansiolítico y reductor de estrés. El objetivo del presente estudio consistió en examinar los valores de ANP en adultos y su relación con ansiedad y depresión. Se adoptó un estudio de tipo exploratorio, observacional y transversal. La muestra quedó conformada por 30 consultantes a un servicio de Salud Mental. Se aplicaron los inventarios de ansiedad y depresión de Beck (BAI y BDI-II). Se observó una asociación negativa entre los valores de ANP y el estado depresivo de Beck ($p=0.017$), más precisamente una correspondencia entre bajos niveles de ANP y el estado de depresión severa de Beck. No se halló asociación estadísticamente significativa entre los niveles de ANP y los estados de ansiedad de Beck. Con motivo de fortalecer este tema de investigación, se requieren estudios longitudinales, muestras más amplias e inclusión de marcadores biológicos de ansiedad y depresión como la enzima alfa amilasa y el cortisol.

Palabras clave: Psicocardiología – Psiconeuroendocrinología - Péptido natriurético atrial - Ansiedad - Depresión.

ATRIAL NATRIURETIC PEPTIDE: ITS RELATIONSHIP WITH ANXIETY AND DEPRESSION

Abstract

The Atrial Natriuretic Peptide (ANP) is a hormone secreted by the heart, and, due to its mechanisms in the central nervous system, it is credited with a possible anxiolytic and stress-reducing effect. The aim of this study consisted of examining the values of ANP in adults and its relationship with anxiety and depression. An exploratory, observational and cross-sectional study was adopted. The sample was composed by 30 attending a Mental Health Service. The Beck Anxiety Inventory and the Beck Depression Inventory were applied, and a negative association between ANP values and the depressive state under Beck scale ($p=0.017$) was observed, more precisely lower ANP levels in patients with Beck's severe depression state. There were no relevant associations between ANP values and Beck's anxiety states. In order to reinforce this research topic, it is necessary to perform longitudinal studies, gather wider samples and include biological indicators for anxiety and depression as alpha-amylase and cortisol.

Keywords: Psychocardiology - Psychoneuroendocrinology - Atrial natriuretic peptide - Anxiety - Depression.

Introducción

Existe importante evidencia de que las emociones y otros factores psicológicos se relacionan con la fisiología cardíaca. En consecuencia, pueden abordarse las estrechas relaciones que existen entre pensamientos, sentimientos, emociones y estímulos cognitivos, en su vinculación con el cerebro y en relación también con el corazón, su funcionamiento y las patologías cardíacas. El cerebro y el corazón mantienen una estrecha relación fisiológica (1), y son muchas las patologías que involucran concomitantemente la mente, el cerebro y el corazón (2,3).

En el siglo pasado, a principios de la década de los años ochenta, se descubrió un mediador químico producido y liberado por el tejido cardíaco que aumenta la excreción de sodio y agua actuando a nivel del riñón (4). Se trata de un péptido constituido por 28 aminoácidos, con un enlace disulfuro entre dos residuos de cisteína, que es secretado por los miocitos auriculares en respuesta al estiramiento de la pared auricular. Se lo denominó péptido natriurético auricular (ANP).

Además del ANP se han descrito otros péptidos natriuréticos (PN) como el péptido natriurético cerebral (BNP), designado así por haber sido inicialmente encontrado en cerebros porcinos, pero que luego se observó en mayores y altas concentraciones en los ventrículos cardíacos y cuya liberación se produce ante la sobrecarga de presión. También se puede mencionar al péptido natriurético de tipo C (CNP) que tiene origen en el endotelio vascular. Estos PN tienen efectos sobre diversos órganos. Producen aumento de la natriuresis y la diuresis, actuando como moduladores del sistema renina-angiotensina-aldosterona. También producen vasodilatación estimulando la relajación de las células musculares lisas en los vasos sanguíneos, y regulan el volumen intravascular mediante el aumento de la permeabilidad del endotelio. Tiene un efecto antiproliferativo de las células endoteliales y del músculo liso vascular (5).

Existen evidencias que apoyan la noción de que los PN, además de los efectos descriptos, están relacionados con numerosas funciones cerebrales de carácter

conductual y emocional. En el sistema nervioso central (SNC) se han encontrado los PN y sus receptores en corteza, hipotálamo, área límbica, cerebelo, tálamo y otras regiones. ANP y BNP fueron descriptos en algunos de los órganos circunventriculares, estructuras altamente vascularizadas que permiten la comunicación endocrina entre la periferia y el SNC. Todo parece indicar que estos péptidos y sus receptores representan un importante sistema neuromodulador en el sistema nervioso central, que puede influir en el comportamiento emocional (6,7).

Cabe mencionar que se han analizado correlatos psicosociales con el ANP, por ejemplo, se ha concluido que la hostilidad, la ira y el apoyo social, están asociados con diferentes niveles de ANP entre los hombres de mediana edad, independientemente de los factores de riesgo cardiovascular y de comportamiento (8). También el ANP se ha relacionado con la modulación de la ansiedad frente a la abstinencia de alcohol, los niveles más bajos de ANP se han vinculado con un aumento de la ansiedad y el ansia de alcohol durante la abstinencia (9).

Los PN están involucrados específicamente en la regulación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA). El ANP inhibe el sistema HPA en todos los niveles de regulación, mientras que CNP estimula la liberación de cortisol. El ANP inhibe la liberación de corticotropina (ACTH) y de la hormona liberadora de corticotropina (CRH). En roedores se ha encontrado que el ANP puede reducir los niveles de ansiedad, mientras que CNP tiene el efecto contrario (7,10). También se ha comprobado en que el ANP administrado por vía intranasal es un inhibidor seguro y factible de la actividad pituitario-adrenal, sugiriéndose la acción directa del péptido en el sistema nervioso central e inhibiendo al eje hipotálamo-pituitario-adrenal por estimulación a nivel hipotalámico (11).

En los seres humanos, se describieron niveles más bajos de ANP en pacientes con trastornos relacionados con la ansiedad, incluido el trastorno de pánico, y en estrés postraumático. Los ataques de pánico inducidos experimentalmente fueron seguidos por un aumento en los niveles plasmáticos de ANP, que era más rápido y más pronunciado en los pacientes con trastorno de pánico

en comparación con los controles. Estas observaciones han sugerido un potencial terapéutico para los agonistas de ANP en el tratamiento de los trastornos relacionados con la ansiedad (7, 12).

A partir de todas estas observaciones, en este trabajo se estudia la posible relación entre los niveles plasmáticos de ANP y diferentes grados de ansiedad y depresión, proponiendo a este péptido como un nexo en la vinculación cerebro-corazón desde la perspectiva de la PNIE. Para ello se delinearón los siguientes dos objetivos específicos:

- Evaluar la presencia de ansiedad y depresión a través de los inventarios de Beck.
- Analizar la posible correlación entre los niveles plasmáticos de ANP y los estados de depresión y ansiedad.

Materiales y métodos

Se trató de un estudio exploratorio con diseño observacional y transversal.

Muestra

30 consultantes en el área de Salud Mental del Hospital Provincial de Río Tercero, Provincia de Córdoba, Argentina.

Criterios de exclusión

Niños, disnea grado 4, insuficiencia cardíaca, asma severa, sospecha clínica de tromboembolia del pulmón, estenosis aortica y/o disfunción renal.

Procedimiento para la recolección de datos y consideraciones éticas

La investigación tuvo lugar durante el año 2017. Se procedió según los lineamientos pautados por el Comité de Bioética del Hospital Nacional de Clínicas, por lo que esta investigación se encuentra registrada en el Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba, con los siguientes números de Registro Provincial de Investigación en Salud (RePIS): Número de RePIS de investigación original 3148 con N° de inscripción de enmienda N° 5911, N° de RePIS del centro Investigador 98 y RePIS N° 776 de la Investigadora principal Karina del Valle Olivieri.

Previa a la realización de los procedimientos pertinentes, a los involucrados se les leyó y entregó para ser firmada, una hoja con información acerca de qué se trataba la investigación, quiénes eran sus responsables y quiénes se harían cargo de las posibles complicaciones de esta.

Se extrajo sangre a los voluntarios. Se analizaron los niveles plasmáticos de ANP mediante la técnica de ELISA, utilizando anticuerpos monoclonales específicos del laboratorio MyBiosource. Este ensayo tiene una alta sensibilidad y una adecuada especificidad para la detección de ANP. No se observa reactividad cruzada significativa ni interferencia entre ANP y análogos. La detección

de rango es 7.813-500 pg/ml y su sensibilidad <4.688 pg/ml. A las muestras sanguíneas mencionadas se les realizó doble testeo, otorgando una mayor fiabilidad a las muestras. Fueron administradas las escalas psicológicas el mismo día en que se realizaban las extracciones de sangre. Los instrumentos de medición psicológicos fueron:

- Inventario de depresión de Beck II (Beck Depression Inventory BDI-II) (13,14), un instrumento de autoinforme que proporciona una medida de la presencia y gravedad de depresión, siendo considerados los siguientes puntos de corte (de 0 a 13 puntos -depresión mínima-; de 14 a 18 -depresión leve-; de 19 a 27 puntos -depresión moderada- y de 28 a 63 puntos -depresión severa). Los análisis de rendimiento diagnóstico informan índices adecuados de validez diagnóstica para detectar personas con depresión clínica, con valores de sensibilidad y especificidad > 70% (15).
- Inventario de ansiedad de Beck (Beck Anxiety Inventory, BAI) (16,17), un instrumento de autoinforme que proporciona una medida de la presencia y gravedad de la ansiedad, siendo considerados los siguientes puntos de corte (de 0 a 7 puntos -ansiedad mínima-; de 8 a 15 -ansiedad leve-; de 16 a 25 puntos -ansiedad moderada- y de 26 a 63 puntos -ansiedad severa). Respecto a los análisis de rendimiento diagnóstico, al igual que en el BDI-II, se revelaron índices adecuados de validez diagnóstica para detectar personas con trastorno de ansiedad, con sensibilidad y especificidad > 70% (17).

Análisis de datos

Se utilizó un programa estadístico informatizado donde se calculó la estadística descriptiva mediante distribución de frecuencias y se hizo uso de estadísticos de comparación de medias ANOVA, Bonferroni (post hoc) y Prueba T así también como estadísticos de correlación para variables ordinales: Tau-b de Kendall, Tau-c de Kendall y Gamma, considerando significativa una $p < 0,05$.

Debido a la no presencia de un valor de referencia estandarizado para ANP en relación con el malestar psicológico -ansiedad y depresión-, para proceder al análisis estadístico en primera instancia se tomaron los valores plasmáticos de ANP de la muestra según su media y desviación estándar. Luego se recategorizaron los resultados de la muestra en tres rangos iguales: a) valores bajos entre 0 y 43 pg/ml, b) valores medios entre 44 y 86 pg/ml y c) valores altos entre 87 y 129 pg/ml.

Resultados

Respecto a los datos sociodemográficos y clínicos de la muestra, en la Tabla 1 se informa edad, sexo, diagnóstico del equipo de salud mental y medicación psiquiátrica prescrita.

Tabla 1. Datos sociodemográficos y clínicos de la muestra (n=30).

	%	media
Edad		47 años
Sexo		
Mujer	75%	
Hombre	25%	
Diagnóstico del equipo de salud mental		
Trastorno de ansiedad	50 %	
Depresión	25 %	
Borderline	5,6%	
Mixto (ansiedad + depresión)	2,8%	
Medicación psiquiátrica		
Sí	66,7%	
No	33,3%	
Tipo de medicamento prescripto		
Ansiolítico + antidepressivo	33,3%	
Ansiolítico	26,7%	
Antidepressivo	3,3%	
Antipsicótico	3,3%	
Ninguno	33,3%	

Cabe aclarar que los participantes del estudio no presentaban patología cardiovascular como así tampoco recibían medicación cardiológica que pudiese afectar los valores de ANP. Asimismo, al contrastar los valores de ANP con las variables sociodemográficas (sexo, edad) y clínicas recolectadas (diagnóstico del equipo de salud mental y medicación psiquiátrica), no se hallaron diferencias estadísticamente significativas.

Para el total de sujetos estudiados el ANP plasmático arrojó una media de 24,89 pg/ml y una desviación estándar de 19,24 pg/ml. Al recodificarse como variable ordinal los valores de los niveles plasmáticos de ANP se distribuyeron de la siguiente manera: 75,0% valores bajos, 19,4% valores medios y 5,6% valores elevados.

Tras la administración de los inventarios de ansiedad y depresión de Beck, entre los datos descriptivos rele-

Tabla 2. Distribución de frecuencia entre BDI-II y ANP.

		ANP			Total	
		Valores bajos	Valores medios	Valores elevados		
BDI-II	Mínimo	Recuento	6	4	1	11
		% del total	20,0%	13,3%	3,3%	36,7%
	Leve	Recuento	6	0	1	7
		% del total	20,0%	0,0%	3,3%	23,3%
	Moderado	Recuento	0	2	0	2
		% del total	0,0%	6,7%	0,0%	6,7%
Severo	Recuento	10	0	0	10	
	% del total	33,3%	0,0%	0,0%	33,3%	
Total	Recuento	22	6	2	30	
	% del total	73,3%	20,0%	6,7%	100,0%	

Tabla 3. Distribución de frecuencia entre BAI y ANP.

		ANP			Total	
		Valores bajos	Valores medios	Valores elevados		
BAI	Mínimo	Recuento	7	2	2	11
		% del total	23,3%	6,7%	6,7%	36,7%
	Leve	Recuento	10	1	0	11
		% del total	33,3%	3,3%	0,0%	36,7%
	Moderado	Recuento	5	3	0	8
		% del total	16,7%	10,0%	0,0%	26,7%
Total	Recuento	22	6	2	30	
	% del total	73,3%	20,0%	6,7%	100,0%	

vantes, el 33,3% obtuvo depresión severa en el BDI-II y valores bajos de ANP en sangre (Tabla 2), mientras que el 33,3% de los pacientes registró ansiedad leve en el BAI y bajos niveles de ANP (Tabla 3).

Al realizar análisis de correlación entre los niveles de ansiedad y depresión de Beck, se observó una asociación negativa, con significación estadística entre los estados

depresivos evaluados con el BDI-II y los niveles plasmáticos de ANP ($p < 0,05$) (Tabla 4), lo cual sugiere que, en los sujetos de la muestra seleccionada con niveles de depresión severa de Beck, los niveles de ANP en plasma estaban disminuidos. También se observó una correlación negativa entre los estados ansiosos de Beck y las concentraciones de ANP, pero sin significación estadística.

Tabla 4. Correlaciones entre los estados de Beck (BDI-II y BAI) y los niveles del ANP.

			Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. Aproximada
BDI-II y ANP	Nominal por nominal	Tau-b de Kendall	-,330	,129	-2,388	,017
	Ordinal por ordinal	Tau-c de Kendall	-,267	,112	-2,388	,017
		Gamma	-,541	,203	-2,388	,017
	N de casos válidos			30		
BAI y ANP	Nominal por nominal	Tau-b de Kendall	-,063	,191	-,330	,741
	Ordinal por ordinal	Tau-c de Kendall	-,050	,151	-,330	,741
		Gamma	-,115	,345	-,330	,741
	N de casos válidos			30		

Discusión

Hallazgos previos sugieren interrelaciones existentes entre el psiquismo, el SNC y una hormona secretada por el corazón denominada ANP. La investigación preclínica ha ahondado en el ANP y sus mecanismos de acción en el SNC, atribuyendo a dicha hormona cardíaca efectos ansiolíticos y reductores del estrés, ello en función de su acción inhibitoria sobre el eje HPA (11). Un pequeño número de estudios en población humana ha dado cuenta de la movilización de los valores de ANP en relación a factores psicológicos (8,9,12). Con motivo de contribuir a esta incipiente línea de investigación, se examinaron los valores de ANP en adultos y su posible relación con las puntuaciones de los inventarios de ansiedad y depresión de Beck en un pequeño grupo de consultantes a un servicio de salud mental.

En tal dirección se contrastaron estadísticamente los estados de ansiedad y depresión de Beck con los niveles de ANP en sangre. Teniendo en cuenta estudios previos (7,9,12), se esperaba hallar una asociación negativa significativa entre la ansiedad y el ANP. Si bien se hallaron asociaciones negativas entre los valores de ANP y los estados de ansiedad de Beck, estas no alcanzaron significación estadística. Es posible que una muestra más amplia facilite la detección de esas asociaciones.

Asimismo, se persiguieron posibles relaciones entre los estados de depresión de Beck y el ANP. Aquí resultó el principal hallazgo del estudio, observándose una asociación negativa y estadísticamente significativa entre los valores de ANP y el estado depresivo de Beck. Más precisamente, se registraron bajos niveles de ANP en sujetos con puntuaciones de depresión severa en el Inventario de Beck.

El hallazgo de una asociación entre depresión y ANP no debería de sorprendernos si consideramos que el estrés, la ansiedad y la depresión en ocasiones son parte de un mismo espectro o continuum, presentando una serie de características clínicas y neurobiológicas en común (18). Esto se evidencia, por ejemplo, en la alta comorbilidad entre trastornos de ansiedad y cuadros depresivos.

Una de esas vías neurobiológicas compartidas es el eje HPA. Es ampliamente conocida la importante par-

ticipación de la desregulación del eje HPA en los estados de estrés y depresión; la mayoría de los sujetos con depresión y estrés crónico presentan un estado de hiperactivación del eje HPA, con hiperactividad CRH e hipercortisolismo (19,20). Esta activación HPA estimula la actividad del sistema central del estrés, la amígdala, y el locus coeruleus cerebral, produciendo un estado de activación simpático-adrenérgico, con aumento de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca entre otros efectos adrenérgicos.

Como ya vimos, el ANP se libera como respuesta al aumento de la tensión arterial y actúa modulando el sistema renina-angiotensina-aldosterona con el fin de reducir el agua y el sodio para disminuir la tensión arterial; por lo tanto, en los pacientes depresivos el ANP se debería encontrar normal o elevado.

Finalmente, como se informó, el ANP ejerce un efecto inhibitorio sobre el eje HPA, tal vez como un intento fisiológico de contra-regulación, o feedback negativo ante el incremento de la actividad cardíaca producto de la activación adrenérgica: una "señal" desde el corazón al cerebro.

Sin embargo, sucede que en la mayoría de nuestros pacientes depresivos encontramos lo opuesto: valores significativamente bajos de ANP. Esto permitiría suponer que no responde bien, o se encuentra inhibido, el mecanismo de contra-regulación o *feedback* en pacientes depresivos. Todo esto significaría que el sistema de ANP sería otro de los circuitos neurofisiológicos desregulados en los pacientes depresivos.

Es preciso agregar que esta investigación constituye un pequeño reporte de casos de alcance exploratorio y de corte transversal. A los efectos de enmendar las limitaciones metodológicas informadas, se sugiere en futuras investigaciones la inclusión de diseños longitudinales que permitan establecer medidas repetidas de la muestra y mediciones de marcadores biológicos de ansiedad y depresión -como el cortisol y la enzima alfa amilasa-. Además, próximos estudios podrían efectuar una valoración clínica más exhaustiva de la ansiedad y la depresión, e incluir grupo de control. También se sugiere examinar las variaciones de ANP antes y después de dar inicio al tratamiento farmacológico y/o psicoterapéutico. ■

Referencias bibliográficas

1. Manea MM, Comsa M, Minca A, Dragos D, Popa C. Brain-heart axis - Review Article. *J Med Life*. 2015; 8(3): 266-271.
2. Pelliccia F, Kaski JC, Crea F, Camici PG. Pathophysiology of Takotsubo syndrome. *Circulatio*, 2017; 135(24): 2426-2441.
3. Seligman F, Nemeroff CB. The interface of depression and cardiovascular disease: therapeutic implications. *Ann N Y Acad Sci*. 2015; 1345: 25-35.
4. de Bold AJ. Atrial natriuretic factor: a hormone produced by the heart. *Science*. 1985; 230(4727): 767-770.
5. Chopra S, Cherian D, Verghese PP, Jacob JJ. Physiology and clinical significance of natriuretic hormones. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013; 17(1): 83-90.
6. Hodes A, Lichtstein D. Natriuretic hormones in brain function. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014; 5: 201.

7. Wiedemann K, Jahn H, Kellner M. Effects of natriuretic peptides upon hypothalamo-pituitary-adrenocortical system activity and anxiety behavior. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2000; 108(1): 5-13.
8. Smith P, Tuomisto MT, Blumenthal J, Sherwood A, Parkkinen L, Kähönen M et al. Psychosocial correlates of atrial natriuretic peptide: a marker of vascular health. *Ann Behav Med*. 2013; 45(1): 99-109.
9. Koopmann A, Leménager T, Wolf ND, Reinhard I, Hermann D, Koch J et al. The impact of atrial natriuretic peptide on anxiety, stress and craving in patients with alcohol dependence. *Alcohol Alcohol*. 2014; 49(3): 282-286.
10. Porzionato A, Macchi V, Rucinski M., Malendowicz LK, De Caro R. Natriuretic peptides in the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2010; 280: 1-39.
11. Perras B, Schultes B, Behn B, Dodt C, Born J, Fehm HL. Intranasal atrial natriuretic peptide acts as central nervous inhibitor of the hypothalamo-pituitary-adrenal stress system in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(9): 4642-4648.
12. Kellner M, Jahn H, Wiedemann K. Natriuretic peptides and panic disorder: therapeutic prospects. *Expert Rev Neurother*. 2003; 3(3): 381-386.
13. Beck AT, Steer RA, Brown GK. Manual for the Beck Depression Inventory-II. San Antonio, TX: Psychological Corporation 1996.
14. Sanz J, Perdigón A, Vázquez C. Adaptación española del Inventario para la Depresión de Beck-II (BDI-II): 2. Propiedades psicométricas en población general. *Clínica y Salud*, 2003; 14: 249-280.
15. Beck AT, Steer RA y Brown GK. Manual BDI-II. Inventario de depresión de Beck II (adaptación española: Sanz, J. y Vázquez, C.) Madrid: Pearson 2011.
16. Beck AT y Steer RA. Manual for the Beck Anxiety Inventory. San Antonio, TX: The Psychological Corporation 1993.
17. Beck AT y Steer RA. Manual for the Beck Anxiety Inventory (Spanish adaption of Sanz J.). Madrid: Pearson Education; 2011.
18. Martino P. Un análisis de las estrechas relaciones entre el estrés y la depresión desde la perspectiva psiconeuroendocrinológica. El rol central del cortisol. Cuadernos de Neuropsicología, 2014; 8(1): 60-75.
19. Gold PW, Machado-Vieira R y Pavlatou M. Clinical and Biochemical Manifestations of Depression: Relation to the Neurobiology of Stress. *Neural Plasticity*. 2015, 581976, 11.
20. Gold PW. y Chrousos GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Molecular Psychiatry*. 2002, 7(3): 254-75.

Signo del giro de la cabeza como marcador para el diagnóstico de demencia

Santiago O'Neill

*Médico neurólogo
Instituto de Neurociencias del Hospital Universitario Fundación Favaloro,
Buenos Aires, Argentina
INCYT-CONICET
E-mail: soneill@ffavaloro.org*

Pablo Richly

*Instituto de Neurociencia Cognitiva y Translacional (INCYT), Fundación INECO,
Universidad Favaloro, Buenos Aires, Argentina*

Noelia Pontello

*Instituto de Neurociencias del Hospital Universitario Fundación Favaloro,
Buenos Aires, Argentina
INCYT-CONICET*

Corina Christie

*Instituto de Neurociencias del Hospital Universitario Fundación Favaloro,
Buenos Aires, Argentina
INCYT-CONICET*

Ignacio Flores

*Instituto de Neurociencias del Hospital Universitario Fundación Favaloro,
Buenos Aires, Argentina*

Guido Dorman

*Instituto de Neurociencias del Hospital Universitario Fundación Favaloro,
Buenos Aires, Argentina*

Galeno Rojas

*Instituto de Neurociencias del Hospital Universitario Fundación Favaloro,
Buenos Aires, Argentina
INCYT-CONICET*

Resumen

Por un fenómeno de envejecimiento poblacional el deterioro cognitivo se ha tornado cada vez más prevalente y por ello han cobrado relevancia los marcadores que ayuden a mejorar el diagnóstico. Con ese objetivo se realizó un estudio prospectivo observacional en pacientes que consultaron por trastornos cognitivos. Se incluyeron en el estudio 150 pacientes (58% mujeres) con una edad

media de 76 años (DS 8,6). El signo del Giro de la Cabeza fue positivo en 32 de los sujetos y tuvo una sensibilidad del 41.7% y una especificidad del 97% para el diagnóstico de demencia presentando un valor predictivo positivo 93,7% y un valor predictivo negativo del 64,4%. Este estudio muestra el valor semiológico de un signo clínico sencillo, fácil de observar en el consultorio general y de gran utilidad para alertar a los profesionales sobre la posible presencia de una demencia.

Palabras clave: Giro de la cabeza - Demencia - Alzheimer - Diagnóstico - Deterioro cognitivo - Atención primaria.

HEAD TURN SIGN AS A MARKER OF DEMENTIA DIAGNOSIS

Abstract

Due to the phenomenon of ageing population, cognitive impairment has become more prevalent, and any marker able to improve its detection becomes of significant importance. With that objective in mind, a prospective observational study was performed in a medical consultation related to cognitive impairment. 150 subjects (58% women) were included with an average age of 76 years (SD 8.6). The Head Turn sign was positive for 32 subjects with a sensitivity of 41.7% for dementia, a specificity of 93.7% and a negative predictive value of 64.4%. This study shows the semiologic value of a simple clinical sign, easy to spot in the daily practice and most helpful to alert physicians about a likely dementia diagnosis.

Keywords: Head Turn - Dementia - Alzheimer - Diagnosis - Cognitive impairment - Primary care.

Introducción

Por un fenómeno de envejecimiento poblacional el deterioro cognitivo se ha tornado cada vez más prevalente y por ende relevante en toda consulta médica de adultos mayores en atención primaria. Por este motivo es que cada vez más se realizan investigaciones para desarrollar nuevos biomarcadores que puedan ser utilizados para el diagnóstico de las demencias. Un claro ejemplo es el número de publicaciones que pueden obtenerse en PubMed con las palabras claves “dementia+biomarkers”: de 79 artículos en 1997 pasamos a 1093 en 2017.

Hasta el momento, los biomarcadores que han sido considerados de utilidad para la práctica cotidiana son aquellos relacionados con la neurodegeneración o el depósito de amiloide (1) (Cuadro 1).

Pero el gran problema de los biomarcadores es que son muy costosos y poco accesibles, además de que su rendimiento diagnóstico se reduce con la edad. Su uso esta restringido a casos complejos que habitualmente

son manejados por médicos especializados en demencia y ofrecen más problemas que soluciones para el médico de atención primaria a excepción de las neuroimágenes estructurales de uso cotidiano, como la resonancia magnética o la tomografía.

Por ello es bueno recordar que el diagnóstico de deterioro cognitivo y demencia sigue siendo clínico y que ciertos signos fácilmente observables en cualquier consultorio pueden ser de gran utilidad. El signo del giro de la cabeza (SGC) es el movimiento de cabeza que realiza el paciente ante una pregunta determinada del examinador buscando ayuda con la respuesta por parte del acompañante. Este hallazgo ha sido descripto hace ya unas décadas y llamativamente poco se ha publicado sobre el mismo (2,3,4,5). Los trabajos realizados han podido observar este signo en diferentes poblaciones de pacientes con deterioro cognitivo con variable resultado (5). Con el objetivo de evaluar la utilidad diagnóstica del SGC en pacientes que consultan en una clínica de memoria se realizó este trabajo.

Cuadro 1. Biomarcadores disponibles para uso clínico.

Depósito de beta amiloide	Degeneración neuronal
LCR (Ab42)	¿TAC?
PET (ej. florbetapir)	RMN
	PET FDG
	LCR (tau/tau fosforilada)

Métodos

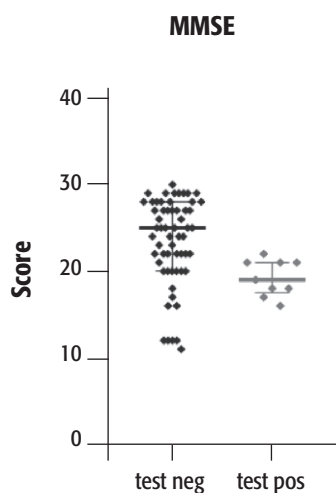
Se realizó un estudio prospectivo observacional en pacientes que concurrieron a entrevista de admisión del Servicio de Neurología Cognitiva de la Fundación Favaloro de Buenos Aires para consultar por trastornos cognitivos. Solo fueron incluidos aquellos sujetos que concurrieran a la consulta acompañados y que no presentaran déficits sensoriales (por ejemplo, hipoacusia).

Se evaluó el SGC en estos pacientes al preguntarles la edad. Se determinó la presencia de demencia de acuerdo con los criterios clínicos NIA-AA (6) y se clasificaron los diagnósticos etiológicos probables en causa neurodegenerativa o no neurodegenerativa. Se administró también el Mini Mental State de Folstein (MMSE) a los pacientes incluidos. Para el análisis estadístico se utilizó el *epi info* 7.2.1.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 150 pacientes (58% mujeres) con una edad media de 76 años (DS 8,6).

Figura 1. Diferencias en MMSE entre SGC positivo y negativo.



El 48% de los sujetos presentaba un diagnóstico clínico de demencia siendo una enfermedad neurodegenerativa la causa en el 66% de los casos. El SGC fue positivo en 32 de los sujetos y tuvo una sensibilidad del 41,7% y una especificidad del 97% para el diagnóstico de demencia presentando un valor predictivo positivo 93,7% y un valor predictivo negativo del 64,4%. Los sujetos que presentaron SGC positivo tenían mayor chance de presentar un diagnóstico asociado a una enfermedad neurodegenerativa con OR 10,5 IC 95% 1.36-81. ($p=0.003$). El SGC positivo también se asoció con un valor más bajo de MMSE (Media 19.22 DS 2.1 versus en SGC negativo 23.44 DS 5) ($p=0.0037$) (Figura 1).

Discusión

Los resultados del trabajo son similares a los hallazgos de Larner (4) y Soysal (7), mostrando una alta especificidad y un valor predictivo positivo para el diagnóstico de demencia con una fuerte asociación a los casos de causa neurodegenerativa.

Este estudio muestra el valor semiológico de un signo clínico sencillo y fácil de observar en el consultorio general de gran utilidad para alertar a los profesionales sobre la posible presencia de una demencia. Esto cobra especial relevancia si tomamos en cuenta tanto las limitaciones formativas observadas en los médicos generalistas (8) como la accesibilidad a estudios complementarios de alta complejidad que pueden observarse muchas veces en la atención primaria.

Como limitaciones del estudio se puede señalar que se realizó en una muestra enriquecida ya que todos los sujetos incluidos presentaban trastornos cognitivos como motivo de consulta y concurrieron acompañados, lo cual en sí mismo se considera un factor asociado a la presencia de demencia (7). Por otro lado, por el tamaño de la muestra, no se logró evaluar la diferencia entre las distintas causas de demencia.

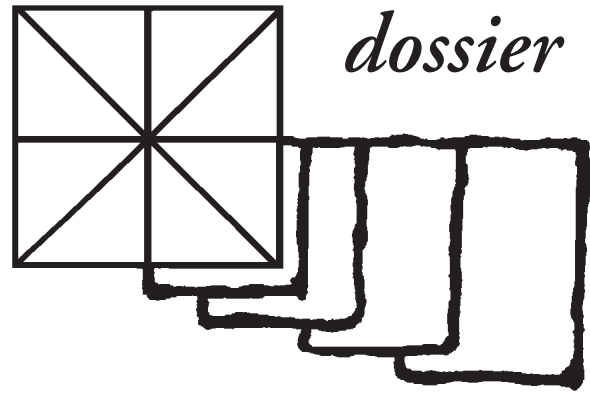
Nuestra conclusión es que el Signo del Giro de la Cabeza no es en sí mismo un elemento suficiente para realizar ningún tipo de diagnóstico, pero su hallazgo debe ser considerado una importante pauta de alerta respecto a la posible comorbilidad de deterioro cognitivo significativo en el consultorio. Y lo mejor de todo, está al alcance de todos.

Conflictos de interés

Los autores no declaran conflictos de intereses. ■

Referencias bibliográficas

1. Parra MA, Baez S, Allegri R, Nitri R, Lopera F, Slachevsky A et al. Dementia in Latin America: Assessing the present and envisioning the future. *Neurology*. 2018 Jan 30;90(5):222-231.
2. Durães J, Tábuas-Pereira M, Araújo R1, Duro D, Baldeiras I, Santiago B, Santana I. The Head Turning Sign in Dementia and Mild Cognitive Impairment: Its Relationship to Cognition, Behavior, and Cerebrospinal Fluid Biomarkers. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2018;46(1-2):42-49.
3. Fukui T, Yamazaki T, Kinno R. Can the 'head-turning sign' be a clinical marker of Alzheimer's disease? *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2011 Jan;1(1):310-7.
4. Larner AJ. Head turning sign: pragmatic utility in clinical diagnosis of cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2012;83:852e853.
5. Williamson JC, Larner AJ. Attended with and head-turning sign can be clinical markers of cognitive impairment in older adults. *Int Psychogeriatr*. 2018 Oct;30(10):1569.
6. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH et al. The Diagnosis of Dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association Workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's Disease. *Alzheimers Dement*. 2011, 7(3):263-9.
7. Soysal P, Usarel C, Ispirli G, Isik AT. Attended With and Head-Turning Sign can be clinical markers of cognitive impairment in older adults. *Int Psychogeriatr*. 2017 Nov;29(11):1763-1769.
8. Richly P, Lopez P, Prats M, Mastadueno R, Bustin J, Gonzalez M, Flichtentrei D, Manes F, Oneill S. Are medical doctors in Latin America prepared to deal with the dementia epidemic? *Int Psychogeriatr*. Published online: 06 December 2018.



PERSPECTIVAS EN PSICOFARMACOLOGÍA

Coordinación

Patricio Alba

Natalia Fuertes

El abordaje actual de las enfermedades mentales debe hacerse, sin duda, desde un enfoque interdisciplinario. Si bien las intervenciones desde las distintas disciplinas pueden variar en su prioridad de acuerdo a cada caso, su cuadro clínico y su evolución, la psicofarmacología ocupa un lugar preponderante en el quehacer del psiquiatra. Constantemente se genera nueva evidencia que modifica nuestros conocimientos sobre el uso de psicofármacos, con lo que resulta fundamental revisar nuestras prácticas y actualizarlos de manera continua.

Sin embargo, el número de artículos e investigaciones a consultar puede resultar abrumador a la hora de revisar la información disponible acerca de intervenciones farmaco-terapéuticas. Y, por otro lado, las guías de tratamiento a veces no pueden dar respuesta a un problema clínico particular. Es por eso que resulta fundamental que el psiquiatra adquiera competencias para buscar información de calidad y discernir de manera eficiente con el objetivo de hacer frente a escenarios clínicos complejos.

El presente dossier integra distintos aportes de destacados profesionales en el campo de la psicofarmacología que se enfocan en distintas aristas de las problemáticas de la práctica de un psiquiatra clínico.

Silvia Wikinski ofrece en su artículo una serie de apuntes prácticos para buscar y leer críticamente bibliografía científica. Habida cuenta de la necesidad de contar con información de calidad y actualizada a la

hora de tomar decisiones clínicas, su texto resulta un aporte fundamental. Cómo formular adecuadamente la pregunta que guíe la búsqueda bibliográfica, cómo buscar en bases de datos, cómo se clasifican las revistas científicas, qué formatos existen en las comunicaciones científicas, cómo leer un artículo original o un meta-análisis: estos y otros interrogantes son respondidos exhaustivamente en este artículo de referencia.

Guillermo Hönig se enfoca en el tratamiento de la esquizofrenia ultrarresistente, es decir, en la terapéutica de aquellos pacientes que han presentado resistencia al tratamiento con antipsicóticos y posteriormente a la clozapina. Su artículo propone una muy útil revisión de la evidencia acerca de las alternativas farmacológicas y del uso de la terapia electro-convulsiva en estos casos.

Kazuhiro Tajima-Pozo y colaboradores, desde España, aporta un estudio original acerca de las formulaciones de depósito de los principales antipsicóticos disponibles y su uso en el ámbito hospitalario. Concluye que dichas formulaciones, además de resultar una alternativa que aumenta la adherencia al tratamiento, ofrecen una reducción significativa en las internaciones de los pacientes psicóticos en salas psiquiátricas y generales.

Sebastián Cukier ofrece una revisión exhaustiva de la evidencia disponible acerca de las intervenciones farmacológicas para síntomas asociados a discapaci-

dad intelectual y autismo. No obstante, señala que las terapias no farmacológicas son de fundamental importancia dado que se centran en el desarrollo de habilidades y adquisición de capacidades. Además, el autor reseña algunas de las actuales líneas de investigación sobre moléculas que podrían actuar sobre las características nucleares de estos trastornos y ser de gran utilidad para algunas subpoblaciones de pacientes.

Hugo Pisa y Eduardo del Cerro se detienen sobre un aspecto del tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en pacientes ancianos, población especialmente vulnerable a la aparición de hiponatremia como efecto secundario. Su artículo reseña esta alteración electrolítica con frecuencia olvidada, dando cuenta de su importancia clínica y proponiendo desafíos y alternativas a considerar en relación a su tratamiento.

Julian Bustín y colegas reseñan el panorama de las prescripciones de psicofármacos a adultos mayores en el Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados (PAMI) a lo largo de 2016, con conclusiones alarmantes. Un 30% de la población mayor de 60 años recibió al menos un psicofármaco, el 67% de los cuales fueron benzodiazepinas. Se hace necesario entonces desarrollar estrategias entre médicos de cabecera, especialistas y población general para concientizar sobre los riesgos que estas prácticas implican.

Confiamos en que este dossier ofrecerá a los lectores distintas perspectivas de la tarea que nos compete a aquellos psiquiatras que empleamos psicofármacos cotidianamente. Esperamos que además estimule su curiosidad y propicie la búsqueda de información de calidad y el compromiso con el desafío de la actualización constante. ■

Apuntes prácticos para localizar y leer críticamente bibliografía científica que oriente decisiones clínicas con foco en la investigación cuantitativa

Silvia Wikinski

*Médica especialista en Psiquiatría y Doctora de la Universidad de Buenos Aires
Investigadora Principal del CONICET
(Instituto de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA)
Profesora de Farmacología (1era Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA)
E-mail: silviawikinski@gmail.com*

Resumen

En la práctica clínica resulta cada vez más imperativo obtener información actualizada para la toma de decisiones. Para los profesionales de la Salud recoger la experiencia que otros trabajadores del campo disciplinar han sintetizado en forma de artículos, revisiones o informes de distinto tipo es de gran valor. Asimismo, contar con herramientas que permitan sopesar la validez interna y externa de las publicaciones halladas, dota de habilidades que hoy en día son imprescindibles para un ejercicio de la práctica que garantice a los pacientes los mejores estándares de asistencia. Estos apuntes tienen por objetivo guiar a los lectores en la obtención y valoración de la información disponible para una toma de decisiones razonada.

Palabras clave: Motores de búsqueda - Validez de los resultados - Meta-análisis - Bases de datos bibliográficas.

PRACTICAL NOTES ON LOCATING AND CRITICALLY READING SCIENTIFIC BIBLIOGRAPHY TO GUIDE CLINICAL DECISIONS, WITH A FOCUS ON QUANTITATIVE RESEARCH

Abstract

In clinical practice it is increasingly imperative to obtain updated information for decision making. For health professionals, it is of great value to collect the experience that other workers in the disciplinary field have synthesized in the form of articles, reviews or different types of reports. Moreover, having tools that allow weighing the internal and external validity of the publications found, provides skills that today are essential for a clinical practice that guarantees patients the best standards of care. These notes are intended to guide readers in obtaining and assessing the information available for reasoned decision making.

Keywords: Bibliographic databases - Search engines - Validity of results - Meta-analysis as a topic.

Introducción

Me parece ajustado e ilustrativo definir a la Psiquiatría, al igual que al resto de las especialidades médicas, como una artesanía informada. Los aspectos artesanales de nuestra práctica los adquirimos haciendo día a día, junto a nuestros maestros y colegas y reflexionando acerca de la experiencia y de los resultados de nuestras acciones. Pero con esto no basta para ser un buen profesional, porque todo ello debe ir acompañado de información actualizada y pertinente. He aquí entonces dos cualidades de la información que requerimos: su vigencia y la adecuación a la o las situaciones clínicas que enfrentamos. Hay además un valor que toda literatura científica debe tener para que merezca nuestra atención, y es el rigor con que fue preparada. En este trabajo nos proponemos brindar las coordenadas básicas que permitan a los practicantes de la Psiquiatría encontrar la bibliografía actualizada, pertinente y rigurosa para facilitarle la toma de decisiones en su quehacer diario, y para obtener de ella el mayor beneficio. Hay desde luego otros objetivos para la lectura de bibliografía científica, como por ejemplo la preparación de comunicaciones científicas (conferencias, trabajos de revisión o de investigación). Sin embargo, con fines didácticos, centraremos esta colaboración en describir los pasos que conviene seguir para, como se dijo, hallar y leer la literatura científica que guíe las tomas de decisiones en el trabajo asistencial.

Objetivos

Este material proporciona elementos para que el lector pueda desarrollar las siguientes habilidades:

1. Formular la pregunta adecuada para extraer de la búsqueda bibliográfica el mayor provecho.
2. Emplear las bases de datos especializadas para localizar la bibliografía pertinente, vigente y rigurosa.
3. Identificar los distintos formatos que pueden tener las comunicaciones científicas.
4. Leer críticamente el material obtenido.
5. Extraer del mismo conclusiones propias que iluminen la práctica clínica y guíen la toma de decisiones.

Debemos aclarar, sin embargo, que sólo la práctica sistemática y el intercambio con colegas permite transformar esta guía en habilidades concretas.

Paso a paso

La formulación de la pregunta que guiará la búsqueda bibliográfica

Parece más que obvio que, siendo este el primer paso del proceso, es definitorio para que al cabo del mismo hayamos obtenido una respuesta adecuada. Por lo tanto, propongo que, contra lo que solemos hacer, en lugar de abalanzarnos sobre la computadora conectada a internet y colocar en los buscadores palabras que nos parezcan asociadas a nuestra pregunta, nos detengamos unos

minutos, armados de lápiz, papel y, de ser necesario un diccionario español-inglés, para *escribir* la pregunta que intentaremos contestar. Este ejercicio, verán, resulta muy útil y revela cuántos aspectos debemos definir antes de iniciar la búsqueda. Es probable que la pregunta deba ser reformulada, ajustada y precisada, antes de que estemos listos para iniciar la búsqueda. Veamos un ejemplo.

Al Dr. S. se le presenta el siguiente problema: un paciente de 55 años, con diagnóstico cierto de trastorno bipolar, tratado exitosamente en monoterapia con carbamazepina durante 15 años lo consulta porque en un control de rutina el clínico detectó una fibrilación auricular. La pregunta que el paciente formula es si la fibrilación auricular podría haber sido consecuencia del tratamiento con carbamazepina y si, en tal caso, la supresión del tratamiento podría corregir la arritmia. ¿Cuál o cuáles serían las preguntas que el Dr. S. debería formularse para obtener información actualizada y pertinente?

Como el Dr. S leyó este trabajo, toma lápiz y papel y escribe:

“¿La carbamazepina produce fibrilación auricular?”

La pregunta es correcta, pero seguramente podría ser más precisa. Propongo, por ejemplo: “¿El tratamiento **crónico** con carbamazepina produce fibrilación auricular? O mejor aún: “El tratamiento **crónico** con carbamazepina en el **trastorno bipolar** produce fibrilación auricular en un **hombre de más de 50 años**? Observen que en la reformulación añadí algunas cuestiones críticas: el tratamiento crónico, el diagnóstico, el sexo y la edad de la persona.

De la pregunta a las palabras clave. El uso de conectores lógicos

La selección de las palabras o frases clave es fundamental para hallar las referencias que necesitamos. Como prácticamente todos los buscadores de bibliografía científica utilizan el inglés como idioma principal, para este paso puede ser necesario proveerse de un diccionario español-inglés o familiarizarse con alguno en línea.

Para identificar las palabras o frases clave que guiarán la búsqueda habrá que rescatar los términos más significativos de la pregunta que formulamos. En el ejemplo del apartado anterior estos serían: *carbamazepina*, *trastorno bipolar*, *fibrilación auricular*. El lector notará que hay algunas otras palabras importantes en la pregunta y que quedaron fuera de la lista. En efecto, como enseguida veremos, algunos buscadores permiten agregar estas especificaciones sin necesidad de incluirlas como palabras clave. La base de datos de la biblioteca del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (*National Institute of Health* o NIH), reconocida como *Pubmed*, permite definir “límites” a la búsqueda entre los que se pueden incluir, por ejemplo, la edad o el sexo.

Como estamos viendo, las búsquedas en general son guiadas por más de una palabra o frase clave. Hay conectores lógicos (“y”, “o” “no”) que nos permiten delimitar la búsqueda. Si empleamos “y” entre las distintas palabras o frases clave el buscador nos mostrará todos

aquellos trabajos que incluyan *ambos* campos semánticos. En cambio, si ponemos “o” nos traerá tanto los que incluyan uno como los que incluyan el otro, independientemente de que se hallen en el mismo trabajo. En el ejemplo que nos ocupa, si solicitamos la búsqueda con el formato: carbamazepina “o” trastorno bipolar “o” fibrilación auricular los trabajos que recuperemos serán *todos* los que mencionan a la carbamazepina, sumados a *todos* los que se refieren al trastorno bipolar y a los que se refieren a fibrilación auricular. ¡Una pesadilla! En cambio, si usamos el conector “y” sólo nos mostrarán aquellos en que la carbamazepina aparece asociada a la fibrilación auricular y al trastorno bipolar. Más ajustado a la pregunta original, ¿no?

El conector “no” excluye campos semánticos. Por ejemplo, podríamos excluir de la búsqueda la toxicidad por carbamazepina, o el tratamiento agudo con la droga.

Desde hace unos años, Pubmed “interpreta” que, a menos que uno lo especifique, el conector entre términos es “y”. Entonces, muy probablemente el lector o la lectora se preguntarán, cómo hace este motor de búsqueda para “entender” que, por ejemplo, “fibrilación auricular” es un concepto único en la búsqueda que estamos haciendo y no que buscamos todo lo que contenga “fibrilación” y “auricular” simultáneamente. El recurso radica en la formulación de la búsqueda, utilizando para ello paréntesis que engloban los conceptos que queremos que sean considerados como un solo término. Así, la formulación adecuada para la búsqueda que usamos de ejemplo sería (usando el inglés): **carbamazepine (atrial fibrillation) (bipolar disorder)**.

Buscadores y bases de datos para la obtención de bibliografía en el campo de la Salud Mental

Disponemos de diversas bases de datos y motores de búsqueda, algunos de empleo masivo y no especializado, y otros con diverso grado de especificidad. Desde luego, cuanto más específico sea el motor de búsqueda que empleemos, más probabilidades tenemos de hallar información válida desde el punto de vista científico. Sin que la siguiente sea una lista restrictiva, podemos recomendar las siguientes bases de datos para realizar búsquedas bibliográficas:

- **Pubmed** (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), administrada por la Biblioteca del NIH. Reúne más de 22 millones de citas bibliográficas tanto de trabajos como de libros en el área de ciencias biológicas o de la salud. Hay referencias tanto a trabajos publicados en inglés como a producciones en otros idiomas, pero no todas las revistas publicadas son incluidas en esta base de datos. Para ser aceptada, una revista debe cumplir una serie de requisitos bastante exigentes, entre los que se cuentan la puntualidad en la publicación y el contar con referato (ver más adelante).

- **PsycINFO** (<http://www.apa.org/pubs/databases/psycinfo/index.aspx>), administrada por la Asociación

Americana de Psicología (American Psychological Association o APA), brinda acceso a los resúmenes de más de 2000 publicaciones -en su gran mayoría con referato-, capítulos de libros, conferencias y otros documentos académicos del campo de la Psicología. Es posible que muchos de los artículos referenciados se hallen también en Pubmed.

- **SciELO** (<http://www.scielo.org>). Scientific Electronic Library Online es una biblioteca electrónica que incluye un buscador, creada por la Fundación para el Apoyo a la Investigación del Estado de San Pablo, Brasil y por el Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud (BIREME). SciELO permite la publicación electrónica de revistas científicas, mediante una plataforma de software que posibilita el acceso a través de distintos mecanismos. En nuestro país, SciELO está asociada al Centro Argentino de Información Científica y Tecnológica (CAICYT), un organismo dependiente del Consejo de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Referencia aproximadamente 1285 revistas de acceso libre y gratuito y contiene cerca de 17 millones de citas (datos a Enero de 2019). Es una base complementaria de Pubmed, ya que las revistas incluidas en la misma en su mayoría no lo están en Pubmed. Cubre diversas áreas del conocimiento, no solamente las biomédicas.

- **LILACS** (<http://lilacs.bvsalud.org/en/> o <http://lilacs.bvsalud.org/es/> según el idioma en que se haga la búsqueda). Es una base de datos biomédicos de América Latina y el Caribe que reúne la información de alrededor de 918 revistas provenientes de 26 países. En su mayor parte, los trabajos indexados en esta base han sido publicados en revistas no incluidas en Pubmed, por lo que una búsqueda en LILACS suele ser complementaria. Al ser una base regional, es un sitio en el que pueden hallarse datos locales no disponibles en otras fuentes. Al igual que SciELO cubre diversas áreas del conocimiento.

- **Google académico** (<http://scholar.google.es>) o su versión en inglés, **Google Scholar** (<http://scholar.google.com>). Es una herramienta de Google que selecciona entre todas las entradas, aquellas que forman parte de bases de datos que están asociadas ya sea a publicaciones científicas o a páginas web de universidades o centros de investigación. Muchas de las entradas obtenidas en Google Scholar conducen a trabajos que a su vez están referenciados en las bases de datos mencionadas anteriormente (PsycINFO, Pubmed o SciELO), pero a través de este motor también se obtiene acceso a libros o documentos no incluidos en dichas bases.

Por la versatilidad de la información que contiene, en este trabajo me referiré al empleo de la base Pubmed, pero invito a los colegas a explorar los otros cuatro buscadores, ya que en muchas ocasiones pueden permitir el acceso a bibliografía que no está incluida en la base del NIH. Esto es particularmente recomendable para hallar trabajos o documentos elaborados en la región o a nivel

local que no alcanzan los estándares del NIH, pero que igualmente pueden ser relevantes para decisiones clínicas en las que la realidad local cobra importancia.

Elementos básicos para usar provechosamente la base Pubmed

Como dijimos, esta es la base de información biomédica que, seleccionando los artículos según estándares medianamente exigentes, reúne la mayor cantidad de referencias.

La principal limitación es que, por ser creada y administrada por el NIH, su idioma es el inglés. Quienes no están familiarizados con este idioma, pueden encontrar dificultades en su empleo. Sin embargo, reúne una cantidad de trabajos de fuentes hispanoparlantes, por lo que para quienes no leen con facilidad el inglés, el uso de “filtros” en la búsqueda los puede conducir a los resúmenes de trabajos escritos únicamente en castellano.

PubMed reúne no una sino múltiples bases de datos. Las bibliográficas incluyen libros y resúmenes de trabajos científicos (PubMed propiamente dicha y *Books* respectivamente), pero hay también información de muy distinta naturaleza: secuencias del genoma, secuencias de proteínas, una base de datos para consultas clínicas (*PubMed Clinical Queries*), entre muchas otras.

Un submenú que puede resultar útil para quienes necesitan alguna ayuda en el empleo del inglés es el denominado MeSH (*Medical Sub Headings* o Subtítulos Médicos) que constituye básicamente un diccionario de términos médicos, en el que las definiciones de cada término están organizadas por categorías (por ejemplo, el término carbamazepina está subordinado al de anticonvulsivantes). El acceso a cada una de estas bases de datos específicas (MeSH, *Clinical Queries*, *Books*, etc.) es a través de un botón que se despliega en la pantalla inicial, por debajo del que por defecto aparece como “PubMed”.

El buscador tiene pequeñas capacitaciones (o tutoriales) a las que recomiendo recurrir antes de comenzar a emplearlo. Asimismo, si el usuario se registra en la página, podrá guardar sus búsquedas para volver a ellas en otro momento, organizar las mismas en colecciones, solicitar que le sean informadas las novedades que respondan a dicha búsqueda, etc.

Tras esta brevísima descripción general, centraremos los próximos párrafos en enumerar los pasos a dar a fin de llegar a las referencias bibliográficas que nos sirvan para responder la pregunta que nos formulamos.

- 1) Por defecto, cualquier búsqueda bibliográfica que realicemos en la base de datos de NIH se realiza bajo las siguientes condiciones:
 - a. Se refiere a la base PubMed (no al contenido de las bases de libros, en el diccionario MeSH, u otro).
 - b. Si no colocamos conectores, se considera que el conector es “y”.
 - c. Las palabras que coloquemos en el campo de búsqueda serán contrastadas con las contenidas en los títulos o en los resúmenes de los trabajos indexados en PubMed.

- d. La primera referencia que nos muestre será la más reciente y el resto aparecerá en orden cronológico decreciente. Hay una opción, que aparece recuadrada al inicio del resultado que nos ofrece la búsqueda que es “Best match” o “lo que mejor se ajusta” (en castellano). En general en este recuadro se recogen los trabajos que contienen en el título la mayor parte de los criterios de búsqueda que elegimos. Puede resultar útil como punto de partida para responder una pregunta. Una opción recientemente incorporada, es seleccionar este formato de presentación de resultados de la búsqueda, usando para ello un botón a la derecha de la pantalla.
- e. El formato con que nos serán mostradas las referencias contendrá el título del trabajo, la lista de autores y la revista en que fue publicada (título de la revista, volumen, páginas y año). Si queremos generar una búsqueda que utilice otros criterios (buscar las palabras clave en el trabajo completo o en la lista de autores, que muestre los resúmenes en orden cronológico inverso, etc.), debemos indicarlo especialmente, usando el comando “búsqueda avanzada”. También por defecto, el sistema nos mostrará los primeros 20 resúmenes que responden a nuestros criterios de búsqueda, y nos informará cuántos hay en total. A ellos podremos acceder indicando en un botón inferior que nos muestre la siguiente página.
- 2) A la izquierda de la pantalla hay un panel en el que se pueden seleccionar diversas limitaciones de la búsqueda: tipo de trabajo (más adelante veremos a qué nos referimos con esto), fecha de publicación (últimos cinco años, últimos diez años, un rango establecido por el usuario), especie (solo seres humanos, otras especies como ratones o ratas, etc.), idioma y algunas otras.
- 3) El resultado que obtenemos en condiciones estándar será el de las citas con mención de título, autores y lugar de publicación. Evidentemente, con esto no nos basta para conocer el contenido del artículo, pero sí para descartar las citas que a primera vista resultan inadecuadas, ya sea porque el idioma en que está escrito el trabajo nos es desconocido, porque el título da cuenta de que no se refiere realmente a nuestra inquietud, etc. El espacio para “tildar” los títulos que sí pueden conducirnos a trabajos útiles nos permite ir seleccionando, de la lista completa, aquellos cuyos resúmenes sí nos interesan.
- 4) Hecha esta selección, el botón “Display” (desplegar) y la selección “Abstract” (resumen) nos permite visualizar los resúmenes de los trabajos. Algunos de ellos, una vez desplegados tienen una conexión con el trabajo completo (gratis o no) y entonces, finalmente, accedemos a la bibliografía que requerimos.
- 5) Es frecuente que habiendo encontrado el resumen de un trabajo que pueda responder nuestra pregunta, no podamos acceder al trabajo completo más que pagando por el mismo a través de la página de la revista en la que salió publicado. Un recurso que

en general permite obtener el artículo completo, es solicitárselo al autor por correo electrónico. A quienes escriben trabajos de investigación o de revisión les interesa mucho que su producción se difunda y resulte útil para los colegas, por lo que los honran los pedidos de ejemplares, a los que suelen responder prontamente. Esto no viola ninguna norma legal, ya que el autor de un trabajo, si bien no tiene el derecho de copia o *copyright* del mismo, sí tiene derecho a difundirlo a personas individuales que se lo soliciten, con fines de intercambio científico o para atender a necesidades específicas.

Clasificación de las revistas científicas. Revistas con o sin arbitraje por pares

¿Se ha preguntado alguna vez cuáles son los pasos que sigue un trabajo para ser finalmente publicado? Para responder a esta pregunta hay que distinguir, dentro de las publicaciones científicas, dos tipos principales: las que siguen un procedimiento de evaluación por pares y las que no. A las primeras se las llama “con referato” o con arbitraje por pares y a las segundas, claro está, “sin referato”.

¿En qué consiste el sistema de arbitraje o de evaluación por pares?

La respuesta a esta pregunta merece alguna explicación previa. El criterio de calidad aplicado a una producción científica puede basarse en diversos parámetros. El más antiguo, y hoy en día menos confiable, es el de “autoridad”. Consiste básicamente en confiar que una apreciación es correcta sólo porque la formula alguien investido de autoridad. La historia de la Ciencia está plagada de ejemplos en los que las “autoridades” se equivocan, o peor aún, falsean datos por diversas causas. Sin embargo, se sorprenderían de ver con cuánta frecuencia todos caemos en la ilusión de aceptar sin crítica lo que nos comunican personas a las que respetamos o hemos investido de autoridad. Se requiere un esfuerzo consciente para abstraerse de esta fascinación (¿transferencia, en un sentido amplio del término?) para analizar con rigor los datos que se nos presentan y evaluar si efectivamente las conclusiones están sustentadas en los mismos.

Un comité editorial, o un editor, trabajando en solitario en una revista pueden, las más de las veces actuando con honestidad, decidir publicar o rechazar trabajos que no necesariamente merecen ese tratamiento. Las causas pueden ser diversas: el trabajo contradice un dogma de la disciplina, los planteos parecen excesivamente especulativos, intervienen prejuicios de nacionalidad, edad, antecedentes de los autores, etc. Hay mucho escrito sobre este tema. Una superación del argumento de autoridad es la revisión por pares. Ésta consiste en que el editor envíe el trabajo a dos o más expertos en el tema, los que en forma ciega (es decir, sin saber quiénes son los otros árbitros) deben elaborar una revisión en la que se exprese con claridad si hay consistencia entre los objetivos, los métodos empleados, los resultados obtenidos y las conclusiones que se extraen de los mismos. Los árbitros asimismo deben opinar acerca de la originalidad del

trabajo y de la prioridad que tiene su publicación. Pueden sugerir modificaciones o pedir más datos. La condición ciega de la evaluación garantiza que el revisor haga su mayor esfuerzo de objetividad y experticia, ya que una vez recibidas todas las opiniones de los árbitros, el editor las da a conocer no sólo al autor del trabajo sino también a los otros revisores. El editor o el comité editorial se basan en estos informes para decidir el destino de la contribución.

Como cualquier producción humana, el sistema de arbitraje por pares no es infalible ni perfecto. Intenta asegurar a los científicos que sus trabajos serán evaluados por otros científicos de su mismo campo y no por autoridades políticas, regulatorias, o por sujetos que por el solo hecho de detentar poder deciden el destino de su producción. Es un proceso superador de la aceptación o rechazo por el simple argumento de autoridad. Piénsese si no, el efecto que tuvo en la física el rechazo de la Iglesia Católica a la teoría heliocéntrica planteada por Galileo Galilei. Si su teoría hubiera sido evaluada por otros astrónomos, hubiera debido ser refutada con argumentos acordes a los planteados por el científico y tal vez hubiera sido aceptada.

El arbitraje por pares no fue una práctica habitual sino hasta mediados del siglo XX. Por otro lado, hay anécdotas célebres que refutan su infalibilidad. Refiriéndose al trabajo de James Watson y Francis Crick en el que describieron la estructura en doble hélice del ADN, en la página web de la revista *Nature* (revista en la que el trabajo fue publicado), se admite que el mismo no fue revisado por pares, y que seguramente de haberlo sido con los criterios actuales no hubiera sido aceptado por el carácter altamente especulativo del mismo (1). El trabajo de Hans Krebs, en el que se describía el ciclo del ácido cítrico fue rechazado por *Nature* dada la enorme cantidad de trabajos que habían recibido en esas semanas (2). El editor le decía al autor que si quería esperar a que se descongestionara su bandeja de entrada, él con gusto leería el trabajo para evaluar la pertinencia de su publicación. Krebs envió el trabajo a *The Journal of Clinical Investigation*, revista que finalmente lo publicó. Pero esta misma revista, basándose en la opinión de un árbitro experto, curiosamente, había rechazado por inconsistente el trabajo en el que Rosalyn Yalow y Salomon Berson presentaban el radioinmunoensayo, contribución al conocimiento por la que varios años después Yalow recibió el Premio Nobel (3,4).

A pesar de estos y otros antecedentes, en general se acepta que el proceso de revisión da más garantías de calidad de los trabajos aceptados que la ausencia de dicho proceso, por lo que las revistas que cuentan con arbitraje por pares son consideradas más serias y confiables. En realidad, es mayor el riesgo de que se rechacen trabajos buenos y novedosos que de que se acepten trabajos malos o de baja calidad metodológica. Por lo dicho, una valoración *a priori* de la calidad y confiabilidad de un trabajo se puede deducir del hecho de que el mismo haya sido publicado en una revista que tiene el arbitraje por pares como método de evaluación. Nada

nos asegura que los trabajos *no* publicados en este tipo de revistas no sean de calidad. A la inversa, tampoco es garantía de calidad el haber sido aceptado en una revista con referato. Pero esta última condición al menos sí garantiza que el trabajo que tenemos entre manos fue visto por dos o tres expertos antes de que llegue a nuestro escritorio.

Los formatos de la comunicación científica: características y utilidad de cada uno

Un principio universal de la investigación científica es que debe ser comunicada. Hasta que este paso no tiene lugar, no se considera que el proceso investigativo está

concluido. Esto se debe a que para que un conocimiento se considere válido, debe haber sido constatado por más de un investigador. Entonces, el acceso a los resultados y a los métodos que se siguieron en su obtención es parte fundamental del proceso.

Los investigadores y generadores de conocimientos comunican sus resultados y los avances que observan en el campo a través de varios formatos estándar. Dados los objetivos de este trabajo nos referiremos sólo a las comunicaciones escritas en revistas científicas, pero todos sabemos que hay comunicaciones en forma de posters, conferencias, etc. La Tabla 1 resume las características de los cuatro principales formatos que pueden adquirir las publicaciones biomédicas.

Tabla 1. Diferencias entre los distintos tipos de trabajos científicos en publicaciones biomédicas.

Tipo de trabajo	Descripción y objetivos
Artículo original (Ver en la Tabla 2 los distintos tipos de artículos biomédicos originales)	Trabajo escrito y publicado en el que se informan por primera vez los resultados de una investigación. Su finalidad es poner a disposición de la comunidad científica los datos obtenidos para que los mismos sean contrastados y -una vez validados- se incorporen al acervo del conocimiento de la disciplina.
Revisión narrativa	Trabajo en el que usualmente un experto recoge y pondera por la importancia que la misma tiene desde la perspectiva del autor la información disponible sobre un determinado tema .
Revisión sistemática	Trabajo en el que se examinan las evidencias disponibles a fin de poder responder una pregunta clínica . Un requisito ineludible en la preparación de una revisión sistemática es haber hecho los mayores esfuerzos para incluir en la misma toda la evidencia existente (publicada o no publicada, en inglés o en cualquier otro idioma) de modo de limitar al máximo los posibles sesgos tanto de selección como de publicación, explicitar los criterios con que se obtuvo la información y los motivos por los que se excluyeron informes relativos al tema de estudio. Debe asimismo explicitarse cómo se extrajeron los datos y cómo se analizaron para arribar a las conclusiones que se comunican.
Meta-análisis	Es una revisión que reúne las características de las revisiones sistemáticas en cuanto a las fuentes bibliográficas consultadas, pero que aplica pruebas estadísticas a los resultados descriptos en las mismas. Es una revisión sistemática. Permite, por ejemplo, saber cuál es la intensidad de un efecto en comparación con otro, y no solamente si es distinto.

Llamo la atención del lector sobre la diferencia entre un artículo original y una revisión (sea esta narrativa, sistemática o meta-análisis). En la búsqueda de la respuesta a una inquietud clínica, la bibliografía ofrece las más de las veces una cantidad de material difícil de abordar. Quienes hayan hecho alguna vez la experiencia de orientarse en esta abigarrada selva informativa, acordarán conmigo que con frecuencia por cada trabajo que muestra resultados en un sentido hay al menos otro que muestra resultados en el sentido contrario. O, más sutilmente, que los métodos elegidos por un grupo de investigadores son distintos a los elegidos por otros para responder la misma pregunta, y por lo tanto resulta difícil, si no imposible, sacar una conclusión general acerca de lo que la literatura dice sobre el tema en estudio.

Las **revisiones sistemáticas** y los **meta-análisis** intentan zanjar esta dificultad. Los autores de dichas revisiones hacen transparente el método que siguieron para obtener toda la bibliografía, describen cualitativa y cuantitativamente las fuentes consultadas, indican cuáles trabajos fueron excluidos y por qué (además de decir cuántos del total obtenidos fueron dejados de lado) y extraen conclusiones. En el caso de las revisiones sistemáticas, los resultados de la búsqueda son comunicados a través de tablas, gráficos o texto. En el caso de los meta-análisis, a los resultados obtenidos en la búsqueda se le aplican pruebas estadísticas que permiten sacar conclusiones cuantitativas. Tanto las revisiones sistemáticas como los meta-análisis resultan de utilidad para orientar las tomas de decisiones (son instrumentos ideados para

la práctica de lo que se denomina Medicina basada en evidencia, tema complejo al que no nos referiremos en este trabajo), pero con más frecuencia que la deseable, sobre todo en el campo de la Psiquiatría o la Psicología, concluyen que no hay evidencia suficientemente sólida que sustente las decisiones que estamos requiriendo. La causa de esta limitación suele ser la escasa disponibilidad de bibliografía que siga métodos adecuados, o la dispersión en la metodología elegida por los autores de los trabajos originales, lo que dificulta mucho la generalización de las observaciones.

Las **revisiones narrativas** son muy útiles para estudiar un tema determinado. Sus autores suelen ser investigadores con un recorrido amplio en el asunto al que se refieren, generalmente investigadores de los trabajos más importantes sobre el mismo. En revistas prestigiosas, las revisiones narrativas son solicitadas por el editor a los que consideran autoridades en la materia. O son publicados a iniciativa del autor, pero con previa aceptación del comité editorial. Las revisiones narrativas usualmente también pasan por el proceso de arbitraje, aunque en ocasiones esto no sucede. El recorte de bibliografía en el que se basa una revisión narrativa es decidido por el autor y usualmente no es justificado metodológicamente. La validez de las revisiones narrativas se apoya en la autoridad de los expertos que las escriben. En suma, descansan en el principio de autoridad, que como dijimos no es lo mejor que la ciencia tiene para ofrecer en el camino del conocimiento. Pero ¿quién no quisiera poder consultar a algunos expertos sobre temas que le inquietan? En el proceso de formación continua, las revisiones narrativas ocupan un lugar interesante (5,6).

En síntesis, para **estudiar un tema determinado** es útil recurrir a **revisiones narrativas**, empleando las mismas como punto de partida para la lectura de los trabajos originales citados en las mismas, cuando así nos parece necesario. Para la **toma de decisiones clínicas**, las **revisiones sistemáticas**, sobre todo cuando sus conclusiones son asertivas, resultan más útiles. La apelación a revisiones sistemáticas no nos exime de buscar los **artículos originales** recopilados, cuando algún dato o alguna cuestión metodológica así lo requiera.

Por último, hay otro género de material bibliográfico al que nos enfrentamos con alguna frecuencia: las **guías de diagnóstico o de tratamiento**. Estos no son producciones científicas en sentido estricto. Constituyen la más de las veces sistematizaciones realizadas por expertos en una determinada situación clínica a partir de criterios diversos.

Lectura crítica e informada de los trabajos científicos

Cuestiones generales

Los trabajos de investigación son esencialmente informes en los que los científicos comunican sus hallazgos. Por lo tanto, deben responder a premisas básicas de la investigación científica: debe hacerse el máximo esfuerzo por que sean objetivos y deben ser informados

de modo tal que los lectores puedan reproducir el proceso llevado a cabo para contrastar los resultados y así confirmarlos o refutarlos.

Los científicos confían en que el progreso del conocimiento en un campo determinado resulta de la contribución colectiva de todos los investigadores trabajando en el tema. La tarea de un investigador es formularse preguntas a partir de lo que otros investigadores (o ellos mismos) vienen observando y/o a partir de nuevos problemas que la realidad plantea. De todos modos, por nuevo que sea el problema, ningún investigador parte de una aproximación ingenua a su objeto de estudio: tiene teorías previas (conscientes o inconscientes), marcos referenciales y preconcepciones. Cuanto más explícitos éstos sean, menos posibilidad hay de que la dirección de la investigación resulte sesgada, aunque desde ya hay que señalar que la parcialidad y el sesgo son inevitables en la práctica. Lo deseable, entonces, es hacerlo evidente para que los colegas puedan incluir estas limitaciones dentro de la interpretación de los resultados que se comunican.

Por lo tanto, las dos características básicas de una comunicación científica son la objetividad y la posibilidad de ser contrastada con otras experiencias. Para ello, la descripción de la metodología empleada y los resultados obtenidos deben ser expuestos tan extensamente como sea necesario.

La atención que merezca una comunicación científica está en relación con su **validez interna** y con su **validez externa**.

La **validez interna** se refiere a la consistencia entre los objetivos propuestos, la metodología seleccionada y la confiabilidad de los resultados obtenidos. En la Tabla 2 se indica qué tipo de diseño es adecuado para responder a las principales preguntas de una investigación en ciencias de la salud.

Además de revisar esta adecuación, en el análisis de la validez interna se tendrán en cuenta otros elementos, tales como el número total de personas incluidas, la forma en la que fueron asignados a los distintos grupos del estudio (calidad de la aleatorización), la calidad o razonabilidad de las pruebas o medidas elegidas para hacer el seguimiento (¿el parámetro elegido es el que mejor mide aquello que los autores buscan medir?), la corrección en el procesamiento estadístico. En forma muy resumida, podría decirse que la validez interna es una apreciación de la calidad del estudio.

La **validez externa** se refiere a la reproducibilidad de dichos resultados (¿son estos resultados similares a los informados por otros autores?) y a la aplicabilidad a la población en la que el lector desarrolla su práctica (¿qué tan similares son las condiciones en que se hizo este trabajo a las condiciones en que desarrollo mi práctica?).

Veamos un ejemplo. Un psicoterapeuta que desarrolla su actividad exclusivamente como terapeuta individual de pacientes de clase media o alta, en su consultorio privado, busca responder la pregunta ¿qué evidencia hay de la eficacia de la psicoterapia psicodinámica breve para el tratamiento de los síntomas obsesivo-compulsivos en pacientes adultos?

Tabla 2. Metodología adecuada a los distintos objetivos que pueden perseguir los trabajos de investigación clínica.

Objetivos	Metodología adecuada
Eficacia o efectividad de un tratamiento	Ensayo clínico controlado y aleatorizado. Los hay contra placebo o contra droga activa de eficacia probada.
Evolución	Seguimiento, estudio de cohortes.
Adecuación de un método diagnóstico	Comparación transversal contra el mejor método diagnóstico existente.
Etiología	Estudio de caso-control.

En una búsqueda bibliográfica halla 25 trabajos de investigación en los que se compara este tipo de psicoterapia con la psicoterapia cognitivo-conductual, 4 estudios abiertos (sin grupo de comparación) y 5 que comparan con la terapia grupal de corte psicodinámico. Los 4 trabajos abiertos tienen escasa validez interna, por lo que nuestro colega no los toma en cuenta en la consulta. De los 30 trabajos restantes, la gran mayoría fueron realizados en sistemas de salud pública. Los pacientes que fueron incluidos en 20 de los 25 ensayos de terapia individual no habían concluido la primaria o tenían la secundaria incompleta, se hallaban desempleados y cobraban seguros de desempleo. En dos de ellos, la población estudiada había sido contactada entre los sin techo de ciudades populosas de los Estados Unidos. En un porcentaje importante se informaba la comorbilidad con abuso de sustancias. Vemos entonces, que aun cuando los trabajos recogidos por nuestro colega en su búsqueda bibliográfica sean de muy buen diseño y hayan sido llevados a cabo muy correctamente, la aplicabilidad de sus resultados a su práctica cotidiana puede ser baja. Sería recomendable que tomara particularmente en consideración aquellos cuyas condiciones generales más se parecen a las de su consultorio privado.

Cómo leer un artículo original realizado bajo el paradigma cuantitativo

Los artículos originales suelen responder a un formato bastante estándar, denominado "marco común". Al título y la lista de autores, siguen en orden de aparición los siguientes apartados:

- Resumen
- Introducción
- Materiales y métodos
- Resultados
- Discusión
- Bibliografía

El contenido de cada uno de estos apartados forma parte de una retórica aceptada universalmente en este tipo de trabajos.

El **resumen** describe muy brevemente el contexto de

la investigación, sus objetivos, los métodos empleados, los resultados obtenidos y las conclusiones que los autores extraen de los mismos. La **introducción** sintetiza el estado del arte, desde la perspectiva de los autores, que justifica y da marco teórico a la realización de la investigación. La sección **Materiales y Métodos** describe los procedimientos llevados a cabo con tanto detalle como sea necesario para, que eventualmente otros investigadores puedan replicar los resultados. En esta sección se debe describir cómo se seleccionaron los pacientes (criterios de inclusión, es decir a quiénes se invitaba a participar, y criterios de exclusión, quiénes de éstos eran excluidos), cómo se realizaba el diagnóstico, el tratamiento y/o el seguimiento, según fuera el caso. En la sección de **Resultados** se muestran los hallazgos del trabajo con su análisis estadístico, en caso de que fuera necesario. La sección **Discusión** expresa la interpretación que los autores hacen de sus resultados y la ponen en el contexto del conocimiento sobre el tema en estudio.

Hay distintas aproximaciones para la lectura crítica de publicaciones biomédicas. Por su practicidad y disponibilidad en español, propongo el empleo del programa CASP (*Critical Appraisal Skills Programme* o Programa de Habilidades para la Aproximación Crítica). Esta es una iniciativa creada en el Reino Unido, pero adaptada en diversos países, que facilita herramientas para el empleo de la investigación clínica en la práctica cotidiana. Su versión española se encuentra en la página web <http://www.redcaspe.org/>.

Las tres preguntas fundamentales a responder ante un trabajo que será leído en profundidad son:

1. ¿Son válidos los resultados del ensayo?
2. ¿Cuáles son los resultados?
3. ¿Pueden ayudarnos?

- ¿Son válidos los resultados del ensayo?

Evidentemente, si esta primera pregunta es respondida negativamente, no se justifica continuar con la lectura. Los criterios que dan validez a los resultados de un ensayo son: la adecuación del diseño experimental a la pregunta que se intenta responder, la forma de selección

de pacientes, la modalidad de asignación a un grupo experimental determinado, las condiciones de “ciego” del ensayo y la justificación de las variables medidas en relación con la pregunta a responder. Los ensayos de mayor calidad son aquellos en los que: a) la muestra seleccionada tiene un número razonable y representa fielmente la población a la que se refiere la pregunta, b) los pacientes son asignados aleatoriamente a los grupos experimentales (control y tratado, por ejemplo), c) la condición de tratamiento (control o en estudio) permanecen ciegas tanto al paciente como al evaluador, y d) las medidas que se utilizan como variables para realizar el seguimiento reflejan sólidamente el resultado que se espera de la intervención y se investigan e informan sistemáticamente los efectos adversos.

Unas palabras respecto del número de pacientes incluidos en el ensayo (N). No hay un valor universalmente válido para la realización de un ensayo clínico. Este se calcula tomando en cuenta por un lado la variabilidad de la medición elegida en una población similar y por el otro la diferencia que se espera que produzca la intervención o el tratamiento. Por ejemplo: si en una población X (adultos jóvenes, por ser el caso) la variabilidad habitual en los puntajes de la escala Hamilton de Depresión es de 3 puntos, y esperamos que la intervención realizada por nosotros (el tratamiento en estudio) produzca un descenso de 8 puntos, voy a necesitar muchos menos pacientes que si la diferencia esperada entre el control y el tratado es de 5 puntos. Recordemos que a mayor N menor dispersión. Si el N fuera pequeño o insuficiente, correríamos el riesgo de pensar que no hay diferencias entre el tratamiento A y el B simplemente porque la dispersión en los resultados oculta o enmascara dicha diferencia.

- ¿Cuáles son los resultados del ensayo?

Validado el ensayo al responder positivamente a la pregunta anterior, la siguiente cuestión es analizar cuáles son los resultados informados por los autores. Básicamente hay tres aspectos a considerar: a) cuál es la magnitud del efecto, b) cuál es la dispersión o variabilidad de dicho efecto y c) cuáles son las diferencias en los efectos adversos observados con cada intervención (el tratamiento control y el que se está investigando).

Hay distintas formas de informar el efecto de una intervención o un tratamiento: a) el porcentaje de personas que respondieron en cada grupo, b) cambios en la variable que se empleó para evaluar el efecto del tratamiento, c) número necesario para tratar (NNT, ver glosario).

Hay dos medidas de la dispersión de los resultados: la desviación estándar (DS o SD por su siglas en inglés, ver glosario) y el intervalo de confianza (usualmente expresado como el 95% del intervalo de confianza o CI 95% en inglés, ver glosario). Actualmente hay consenso de que es más útil conocer el intervalo de confianza que el desvío estándar de la media.

Por último, se debe evaluar si hay o no diferencias en la aparición de efectos adversos resultantes de la intervención. En este mismo sentido, es fundamental saber si los abandonos del protocolo fueron distintos y por causas similares o no en ambos grupos. Un trabajo bien realizado debe poner esta información a disposición del lector.

- ¿El ensayo puede ayudarnos?

Para responder esta pregunta nos referimos a la validez externa del ensayo. Es decir, la cuestión es la medida en que lo que los investigadores informan es aplicable a nuestra práctica y a nuestra realidad. En la plantilla CASPe correspondiente se formulan preguntas indicativas para responder a esta cuestión.

Cómo leer una revisión sistemática cuantitativa o un meta-análisis

a) Qué es y cómo se elabora un meta-análisis

Evidentemente, como cualquier producto del trabajo humano, no todas las revisiones sistemáticas o meta-análisis tienen la suficiente calidad como para que merezcan nuestra atención. En los párrafos siguientes intentaré resumir las principales cualidades que debemos buscar en una revisión cuantitativa, sea esta o no meta-análisis, para que sus conclusiones nos resulten confiables. Pero antes, veamos en qué consiste este tipo de estudios.

Un meta-análisis es una forma especial de revisión sistemática, en la que con el objeto de responder una pregunta clínica concreta y mediante la aplicación de técnicas estadísticas, se combinan los resultados de varios estudios individuales para dar un resultado global. A diferencia de un ensayo clínico, en el que la unidad de observación es el paciente, en un meta-análisis la unidad de estudio es un trabajo original primario. Por ejemplo, si el objetivo fuera responder la pregunta: ¿cuál es la eficacia de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo?, un meta-análisis debería recoger **la totalidad** de los ensayos clínicos que emplearon ISRS en pacientes con TOC y, a partir de un análisis estadístico especial (meta-análisis) sacar una conclusión que responda a la pregunta. En este caso la población de pacientes estudiados consiste en la suma de los que participaron en cada estudio individual, con lo que se entiende la utilidad de este tipo de abordaje.

Un meta-análisis sigue los pasos convencionales de la investigación científica: formulación de la pregunta, elección de la metodología (que incluye la definición de los criterios de inclusión y exclusión, que en este caso se refieren a los estudios originales), valoración de la calidad de los estudios originales, la síntesis de los datos obtenidos para calcular resultados de la combinación de los resultados individuales y la obtención de conclusiones.

Las ventajas de los meta-análisis son que permiten una mayor potencia estadística, que se prestan mejor que los estudios individuales para la generalización

de sus resultados y dado que el tamaño de la muestra total es mayor que el de cada estudio por separado, que permiten calcular con mayor precisión los efectos de la intervención. Sin embargo, este tipo de estudio no está exento de problemas: no necesariamente están libres de sesgos a la hora de seleccionar los estudios que lo componen, su calidad depende de la de los estudios originales y si los resultados de los estudios originales son heterogéneos, las conclusiones pueden ser poco claras.

Las características centrales e ineludibles de toda revisión sistemática que emplee el meta-análisis son:

- Una formulación correcta de la pregunta. Esta debe referirse a una **población** determinada, a la que se le aplica una **intervención** específica, cuyo efecto es **comparado** con otra intervención y en la que se estudia un determinado resultado o efecto. El acrónimo PICO sirve como regla mnemotécnica: población, intervención, comparación y *outcome* (término inglés que se traduce como efecto o resultado).
- Identificación de los estudios primarios relevantes. Este es un paso muy delicado en la realización de una revisión sistemática cuantitativa. El investigador debe establecer con claridad cuáles son los estudios primarios relevantes para dar respuesta a su pregunta, y luego asegurarse de obtener todos los realizados, hayan sido éstos publicados o no. Esta condición suele tropezar con un obstáculo: el sesgo de publicación. Hay, lo sabemos, una tendencia por parte tanto de los autores como de los editores, a publicar sólo resultados positivos (cuando la diferencia entre el grupo experimental y el comparador es estadísticamente significativa) y a no dar a conocer los resultados negativos (ausencia de diferencia entre los grupos comparados). Por lo tanto, un meta-análisis que sólo incluye trabajos publicados sin hacer un esfuerzo por acceder a los resultados de trabajos no publicados, adolece de una seria falla metodológica. Resulta evidente que si por las limitaciones del sesgo de publicación hubieran sido excluidos del acervo consultado muestras grandes de pacientes en los que la intervención no produjo efecto en comparación con el control, el resultado obtenido puede reflejar más el sesgo de publicación que la eficacia de la intervención.

- Selección de los estudios que finalmente se incluyen. A partir de los resúmenes de los estudios recabados, se deben seleccionar, siguiendo criterios de calidad previamente establecidos y aclarados en la metodología, aquellos que finalmente van a ser considerados para el meta-análisis o la revisión sistemática. No es infrecuente que un mismo estudio se publique más de una vez. Es importante por lo tanto que se hayan tomado medidas para eliminar los duplicados.
- Extracción de los datos informados por los estudios finalmente incluidos. En este paso deben rescatarse, de los trabajos que formarán parte del meta-análisis, los siguientes datos: información acerca de los pacientes, acerca de la intervención de interés y del comparador, diseño del estudio, información sobre los resultados y valoración metodológica acerca de la calidad del estudio. Este último punto es el más controvertido. Hay recomendaciones publicadas acerca de cómo calificar los estudios controlados según su calidad. Hay varios métodos para calificar los estudios. Uno de los más empleados es el propuesto por Alejandro Jadad-Bechara (7). Se trata de una escala de tres ítems, dos de los cuales pueden recibir 1 o 2 puntos, y el tercero puede recibir 0 o 1 punto. El puntaje máximo es, por lo tanto, 5. La tabla 3 muestra la escala de Jadad. Se recomienda que para que se justifique la inclusión de un estudio en un meta-análisis el mismo debe tener al menos 2 puntos en la escala de Jadad. Otro método de valoración de la calidad de la evidencia provista por trabajos clínicos es el propuesto por Gordon Guyatt en el *British Medical Journal*. En conjunto estos métodos valoran los parámetros metodológicos contenidos en la aleatorización, la condición de doble ciego y la claridad con que se describen los motivos de abandono del estudio.

b) Cómo leer un meta-análisis

Los criterios de lectura ya descriptos para un artículo original son válidos también para los meta-análisis. Es importante tener en cuenta que en este tipo de estudios la unidad de análisis son los trabajos originales, y por lo tanto es a ellos a los que se aplican los criterios de inclu-

Tabla 3. Criterios para calificar la calidad de los ensayos clínicos controlados a ser incluidos en un metanálisis.

Criterio	Puntaje máximo	Calificación
Aleatorización	2	- 1 punto si se menciona la aleatorización. - 1 punto adicional si el método de aleatorización es adecuado. - Retirar todos los puntos si el método de aleatorización es inadecuado.
Ciego	2	- 1 punto si se menciona la condición de doble ciego. - 1 punto si el sistema de doble ciego es adecuado. - Retirar todos los puntos si el doble ciego es inadecuado.
Abandonos	1	- 1 punto si se describen las razones por las cuales los pacientes abandonan el estudio.

sión y exclusión. En general, la calidad del meta-análisis está dada por la calidad de sus estudios originales y la rigurosidad con que los mismos fueron obtenidos, incluidos o eventualmente excluidos, así como la rigurosidad con que se realizó el análisis estadístico ulterior. Las guías CASPe, antes mencionadas, proponen una ruta crítica para la lectura de un meta-análisis.

Conclusión

Este trabajo constituye una guía práctica para los profesionales de la Salud Mental que deseen aproximarse a la búsqueda de bibliografía actualizada con la cual informarse para la toma de decisiones clínicas. Como señalamos al inicio, la puesta en práctica de estas pautas es requisito para familiarizarse con los recursos que la informatización de la producción científica pone a nuestro alcance. Seguramente, en el proceso, cada uno encontrará las herramientas que mejor se adapten a sus necesidades.

Agradecimientos

La autora agradece a Martín Nemirovsky por su atenta lectura del manuscrito y por sus sugerencias que mejoraron el texto. Este material fue publicado en un formato más extenso en la serie PROAPSI, de Editorial Médica Panamericana (PROAPSI Vol. 2 (4), pág.11-40, 2014), la que autorizó la publicación de esta versión resumida. La autora agradece la posibilidad de difundir este material a través de la Revista Vertex. Silvia Wikinski es titular de los subsidios de la Universidad de Buenos Aires (UBACYT 20020170100017BA) y del CONICET (PIP 11220130100266CO) que facilitaron la preparación de este trabajo.

Glosario

Razón de productos cruzados u Odds ratio: medida de la fuerza de la asociación entre dos factores, que usualmente se emplea en estudios de casos y controles. Se obtiene dividiendo el cociente entre los sujetos expuestos al factor de riesgo respecto a los no expuestos entre los que expresan la enfermedad dividido por el cociente de los sujetos expuestos al factor de riesgo respecto al de los no expuestos cuando no está presente la enfermedad. También se lo denomina razón de ventajas o desigualdad relativa.

Riesgo relativo: razón entre la probabilidad de que suceda un determinado desenlace en un periodo de tiempo en los expuestos al factor de riesgo y la probabilidad de que suceda entre los no expuestos al factor de riesgo en el mismo tiempo. Se emplea en los estudios de cohortes y en los ensayos clínicos controlados.

Desvío estándar: Medida de la dispersión de los datos. El cuadrado de la desviación estándar se denomina varianza.

Intervalo de confianza: En términos estadísticos es el intervalo de valores numéricos en el que se encuentra el valor poblacional que se está estimando con una probabilidad del 95%.

Número de pacientes que se deben tratar (NNT): Es el número de pacientes similares a los del estudio que sería necesario tratar para obtener un desenlace positivo más o un desenlace negativo menos. ■

Referencias bibliográficas

- Maddox J. How genius can smooth the road to publication. *Nature* 2003;426(6963):119-119. 2. [Internet, citado en Mayo 2013].
- Borrell B. Nature rejects Krebs's paper, 1937. *The Scientist Magazine* 2010. [Internet]
- Kahn CR, Roth J. Berson, Yalow, and the JCI: the agony and the ecstasy. *J Clin Invest* 2004;114(8):1051-4. 4.
- Campanario JM. Rejecting and resisting Nobel class discoveries: accounts by Nobel Laureates. *Scientometrics* 2009;81(2):549-65.
- Cipriani A, Geddes J. Comparison of systematic and narrative reviews: the example of the atypical antipsychotics. *Epidemiol Psychiatr Soc.* 2003;12(03):146-53.
- Rother ET. Revisión sistemática x revisión narrativa. *Acta Paul Enferm.* 2007;20(2):6-7.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17(1):1-12.

Bibliografía complementaria

- Soria Aledo, V (ed). Metodología de la Investigación y Práctica Clínica Basada en la Evidencia. Programa Transversal y Complementario del Residente. Consejería de Salud de la Región de Murcia, España, 2007. [Internet] Disponible en <http://www.murciasalud.es/archivo.php?id=258099>.
- Riegelman RK, Hirsch RP. Como estudiar un estudio y probar una prueba: lectura crítica de la literatura médica. Organización Panamericana de la Salud, Washington, 1998.
- Hernández Sampieri R, Fernández-Collado C, Baptista Lucio P. Metodología de la investigación (4ta edición). McGraw Hill, México, 2008.
- Guyatt G, Walter S, Shannon H, Cook D, Jaeschke R, Heddle N. Basic statistics for clinicians: 4. Correlation and regression. *CMAJ*, 1995 152:497-504.
- Jaeschke R, Guyatt G, Shannon H, Walter S, Cook D, Heddle N. Basic statistics for clinicians: 3. Assessing the effects of treatment: measures of association. *CMAJ*, 1995 152:351-357.
- Guyatt G, Jaeschke R, Heddle N, Cook D, Shannon, H, Walter S. Basic statistics for clinicians: 1. Hypothesis testing. *CMAJ*, 1995 152:27-32.
- Guyatt G, Jaeschke R, Heddle N, Cook D, Shannon, H, Walter S. Basic statistics for clinicians: 2. Interpreting study results: confidence intervals. *CMAJ*, 1995.

Abordajes para el tratamiento de la esquizofrenia que no responde a la clozapina o esquizofrenia ultrarresistente: revisión de la evidencia

Guillermo J. Hömig

Médico especialista en Psiquiatría (UBA)

Magister en Psiconeurofarmacología (UF)

Jefe del Servicio 25 B, Hospital José Tiburcio Borda, Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires

E-mail: gjhonig@gmail.com

Resumen

Un 30% de las personas con esquizofrenia presenta resistencia al tratamiento con antipsicóticos. En estos casos se indica el tratamiento con clozapina, pero de esta subpoblación sólo el 40% responde al tratamiento, con lo que se configura un subgrupo de los pacientes resistentes que tampoco responden a la clozapina y que por lo tanto se los denomina ultrarresistentes. Entre un 12 y un 20% de las personas con esquizofrenia es ultrarresistente. El objetivo de este trabajo es revisar los posibles tratamientos para la ultrarresistencia y su evidencia científica.

De la revisión realizada se desprende que: 1) El agregado de segundo antipsicótico a la clozapina tiene una respuesta parcial, no habiendo un antipsicótico que muestre significativa diferencia frente a otros. 2) De los antiepilépticos el que genera leve mejoría clínica es el valproato de sodio, pero aun así no se alcanza una respuesta completa. La lamotrigina, por su parte, genera respuesta terapéutica en estudios con pacientes leve a moderadamente sintomáticos. 3) La utilización de inhibidores de la de d-amino oxidasa, como el benzoato de sodio, solo logró leve mejoría clínica sin lograr respuesta terapéutica. 4) El agregado de memantina no resultó eficaz. 5) El agregado de terapia electroconvulsiva genera respuesta terapéutica significativa en pacientes severamente sintomáticos tanto para la dimensión de síntomas positivos como negativos. La terapia electroconvulsiva no genera alteraciones cognitivas, produce mejoría en memoria verbal inmediata y de largo plazo y en las funciones ejecutivas.

Aún carecemos de evidencia más sólida sobre los enfoques terapéuticos adecuados para tratar a las personas con esquizofrenia ultrarresistente. En particular, serán una ayuda valiosa los estudios aleatorizados y controlados que incluyan con un número significativo de pacientes. Ello ayudará en la toma de decisiones para el tratamiento de esta subpoblación con un deterioro importante en su funcionalidad y calidad de vida.

Palabras clave: Terapia electroconvulsiva - Potenciación de clozapina - Memantina - Valproato - Lamotrigina - Benzoato de sodio.

APPROACHES FOR THE TREATMENT OF PEOPLE WITH SCHIZOPHRENIA THAT DOES NOT RESPOND TO CLOZAPINE OR ULTRA-RESISTANT SCHIZOPHRENIA. REVIEW OF THE EVIDENCE

Abstract

30% of people with schizophrenia do not respond to antipsychotics. In these cases, treatment with clozapine is indicated, but only 40% of this subpopulation responds to treatment, thus forming a subgroup of resistant patients who do not respond to clozapine and are therefore referred to as ultra-resistant. Between 12 and 20% of people with schizophrenia are ultra-resistant. The objective of this work is to review the possible treatment for ultra-resistance and its scientific evidence.

From the review carried out, it is clear that: 1) The addition of a second antipsychotic to clozapine has a partial response, and there is no antipsychotic that shows significant difference compared to others. 2) Of the antiepileptics, the one that generates a slight clinical improvement is sodium valproate, but even so, a complete response is not achieved. Lamotrigine, in turn, generates a therapeutic response in studies with mild to moderately symptomatic patients. 3) The use of inhibitors of d-amino oxidase, such as sodium benzoate, only achieved a slight clinical improvement without achieving a comprehensive therapeutic response. 4) The addition of memantine was not effective. 5) The addition of electroconvulsive therapy generates significant therapeutic response in severely symptomatic patients for both the positive and negative symptomatic dimensions. Electroconvulsive therapy does not generate cognitive alterations, produces improvement in immediate and long-term verbal memory and in executive functions.

Currently more robust evidence concerning therapeutic approaches to ultrarresistant schizophrenia are lacking. In particular, randomized and controlled studies with significant number of patients will be valuable of help to make decisions in this subpopulation with an important impairment in their functionality and quality of life.

Keywords: Electroconvulsive therapy - Potentiation of clozapine - Memantine - Valproate - Lamotrigine - Sodium benzoate.

¿Cuándo consideramos que estamos frente a la presencia de un cuadro de esquizofrenia ultrarresistente?

Un 30% de las personas con esquizofrenia, que aun cuando recibe dos tratamientos antipsicóticos adecuados y consecutivos, en tiempo y dosis, no presenta respuesta terapéutica y permanecen sintomático, forma así parte de la subpoblación denominada resistente (1,2,3). La resistencia al tratamiento puede detectarse tempranamente ya que en el primer episodio el 23% de los pacientes presentan resistencia al tratamiento con antipsicóticos. El 84% de los pacientes resistentes al tratamiento comenzaron su resistencia desde el comienzo de la enfermedad y solo un pequeño porcentaje la desarrolla con la progresión de la misma (4).

A partir de distintos trabajos, metaanálisis y revisiones se evidenció que la clozapina es más eficaz que otros antipsicóticos para el tratamiento de la esquizofrenia resistente (5, 6, 7, 8, 9, 10). A pesar de ello, solo el 40% de los pacientes con esquizofrenia resistente responde a la clozapina, permaneciendo un 60% sin respuesta terapéutica (6, 11). Esta subpoblación recibe la denominación de ultrarresistente, y como puede deducirse de los porcentajes indicados, es una proporción significativamente alta de las personas que padecen la enfermedad. Entre un 12 y un 20% de todas las personas con esquizofrenia son ultrarresistentes (11, 12). Para definir la resistencia a la clozapina la misma debe haber sido administrada entre 8 y 12 semanas a una dosis mayor o igual a 400mg/día, y si es posible debe constatar una concentración plasmática igual o mayor a 350ng/ml, junto con una falla en la respuesta terapéutica. Se considera que una respuesta terapéutica adecuada consiste en una disminución de al menos un 20% en el puntaje de las escalas PANSS (*Positive and Negative Symptom Scale*) o BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*) o en otra escala equivalente o una calificación en la escala CGI (*Clinical*

Global Impression Severity Scale) correspondiente a leve mejoría (13).

El objetivo de este trabajo es revisar, a partir de los criterios de la medicina basada en evidencia, los tratamientos propuestos para abordar la esquizofrenia ultrarresistente y resumir su efectividad. Nos referiremos, este orden, al cambio de clozapina por olanzapina, al agregado de otros fármacos sin retirar la clozapina (sean estos antipsicóticos o no) y a la aplicación concomitante de terapia electroconvulsiva.

Recursos farmacológicos para el abordaje de la esquizofrenia ultrarresistente

1) Cambio de antipsicótico

El antipsicótico ensayado como alternativa a la clozapina en pacientes ultrarresistentes es la olanzapina administrada en dosis altas de entre 25 y 45 mg por día. Se realizó un estudio doble ciego randomizado en el cual un grupo recibió olanzapina y el otro continuó tratamiento con clozapina. El total de pacientes fue de 40 y la duración máxima fue de 6 meses, con dos evaluaciones: una a las 6 semanas y otra al final del ensayo. Curiosamente, tanto los pacientes con clozapina como los que recibieron olanzapina mostraron fuerte y significativa mejoría (14).

2) Agregado o potenciación de la clozapina con otros fármacos

Agregado de otros antipsicóticos y polifarmacia

La mayoría de los clínicos ante la falta de respuesta terapéutica tanto en la resistencia como en la ultrarresistencia utiliza la polifarmacia agregando a la clozapina

dos o más antipsicóticos (15). De los distintos metaanálisis llevados adelante surge que hay pocos estudios de calidad randomizados y en condiciones doble ciego contra placebo, con un número suficiente de pacientes incluidos para que los resultados adquieran un nivel de evidencia satisfactorio. Resumiremos a continuación los estudios individuales y metaanálisis más significativos por el número de pacientes incluidos y la rigurosidad de la metodología empleada.

El metaanálisis llevado a cabo por Barbui y colaboradores (16) solo encuentra alguna tendencia a la mejoría cuando toma los 21 trabajos incluidos, pero cuando toma los únicos 6 randomizados y a doble ciego no encuentra ninguna mejoría como resultado del agregado de un segundo antipsicótico. Por otro lado, en el trabajo de Correll y colaboradores (17) que también incluye trabajos de polifarmacia con antipsicóticos distintos a clozapina señala que las ventajas se presentan en cuadros de exacerbación aguda en relación a los crónicamente enfermos y estables. Toma 19 trabajos con 1216 participantes en total. Once trabajos doble ciego randomizados, incluyeron clozapina (n= 542). La polifarmacia en general fue asociada con mayor eficacia. Sólo cuando se comienza con polifarmacia en el estudio y cuando el tratamiento dura más de 10 semanas encuentra evidencia de la ventaja, pero no encuentra ventaja cuando la polifarmacia se inicia luego de la falla terapéutica con el antipsicótico primariamente administrado, en su mayoría clozapina. Llama la atención que la mayoría de los estudios con resultados positivos son de origen chino y la mayoría de resultados negativos son europeos o estadounidenses lo que abriría la duda acerca de la participación de factores étnicos asociados a la respuesta. La adición de risperidona y sulpirida se acompañó de mayor prevalencia de hiperprolactinemia (17).

En un metaanálisis que recopiló todos los trabajos que compararon la eficacia de agregar a la clozapina un segundo antipsicótico versus el agregado de placebo, Taylor y colaboradores identificaron 14 trabajos doble ciego randomizados, con un total de 734 participantes. Sus conclusiones son que el agregado de un segundo antipsicótico solo brinda pequeños beneficios sobre el placebo. En relación a la duración de los estudios y en oposición a lo que informaron Correll y colaboradores (antes citados) no hay diferencias entre tratamientos de más o de menos de 10 semanas ($p= 0.25$). No hay un antipsicótico que se destaque sobre otro en efectividad. La debilidad de este trabajo es que se incluyeron estudios que no se referían a fallas del tratamiento con clozapina sola y que solo cinco trabajos incluyen criterios de severidad sintomática y dosis adecuadas de clozapina (18).

Cipriani y colaboradores realizaron un metaanálisis que incluyó solo tres estudios controlados randomizados de adición de un segundo antipsicótico a la clozapina en pacientes resistentes a la clozapina con grado de severidad moderada. De los tres trabajos, que son pequeños con 28 a 60 participantes se desprende que ningún antipsicótico demostró superioridad con respecto a los otros (risperidona versus sulpirida, zipra-

sidona versus risperidona y amisulprida versus quetiapina) (19).

Se realizó un metaanálisis que incluyó cinco estudios con un total de 339 participantes. Los estudios fueron todos randomizados y estudiaron la eficacia a través de analizar la eficacia de distintos antipsicóticos adicionales a la clozapina sin la evaluación contra placebo. Algunos de los estudios incluidos en este metaanálisis fueron también analizados en el trabajo de Cipriani y colaboradores antes citado. Sintetizaremos a continuación los resultados mostrados en este metaanálisis. En un estudio de clozapina más aripiprazol contra clozapina más haloperidol no hay diferencias en los cambios de estado clínico en la BPRS entre aripiprazol y haloperidol, con baja calidad de evidencia. Los efectos adversos extrapiramidales se evidenciaron con el haloperidol en las primeras 12 semanas pero no había diferencias a las 52 semanas. Clozapina asociada a amisulprida en comparación con clozapina asociada a quetiapina mostró significativa diferencia de la amisulprida en la CGI con muy baja calidad de evidencia y en la BPRS con baja calidad de evidencia. La clozapina más risperidona comparada con la clozapina más sulpirida, no mostraron respuesta clínica significativa en la reducción de al menos 20% de la escala PANSS con muy baja calidad de evidencia. Clozapina más risperidona contra clozapina más ziprasidona, no logran respuesta terapéutica en disminuir 20% escala PANSS, con muy baja calidad de evidencia. Clozapina más ziprasidona contra clozapina más quetiapina, no lograron respuesta significativa en la disminución de 25% de la escala PANSS. La calidad de la evidencia fue baja. Existe cierta evidencia de baja calidad de que ciertas estrategias de combinación pueden ser superiores a otras en resultados particulares. Aripiprazol puede producir menos efectos adversos que el haloperidol como complemento. El tratamiento con amisulprida y ziprasidona puede producir una mejor respuesta clínica a corto plazo en términos de estado mental (BPRS/PANSS) y global (CGI) que la quetiapina. La risperidona puede ser superior a la sulpirida en la reducción de delirios y alucinaciones, y superior a ziprasidona en mejorar el estado de ánimo, pero toda esta evidencia no es concluyente. Por lo tanto, no es posible mostrar una estrategia de combinación como superior a todas las demás. Además, ningún estudio evaluó la calidad de vida, un resultado de suma importancia para las personas con esquizofrenia resistente al tratamiento (20).

En un estudio multicéntrico randomizado y a doble ciego, se comparó la eficacia de agregar amisulprida a la clozapina con la obtenida con placebo en pacientes con insuficiente respuesta a la clozapina. El estudio fue llevado adelante en Gran Bretaña por el NHS (*National Institute for Health Research*) e incluyó 68 pacientes con evaluación a las 6 y 12 semanas. La dosis inicial de amisulprida era de 400 mg/día pero podía aumentarse según criterio clínico hasta a 800 mg/d. Los autores no pudieron encontrar ventajas por el agregado de amisulprida, sino solo alguna tendencia a la mejoría en síntomas negativos (21).

Otro metaanálisis rescata los trabajos que evaluaron la eficacia de la sulpirida para potenciar la eficacia de la clozapina usando placebo como control. Incluye de cuatro trabajos, tres a corto plazo y uno a largo plazo, con un total de 221 pacientes. No se encontraron diferencias significativas entre la sulpirida y el placebo ni a corto ($p=0.09$) ni a largo plazo en el estado clínico global y en las recaídas. La rama de la sulpirida presentó mayores alteraciones de movimiento, mayores niveles de prolactina, así como también por otro lado menor incidencia de hipersalivación, y menor ganancia de peso (22).

La eficacia del aripiprazol para potenciar el efecto de la clozapina se evaluó en un estudio randomizado doble ciego contra placebo que incluyó 62 participantes. El estudio duró 8 semanas y la dosis administrada fue de entre 5 y 30 mg por día. La eficacia, evaluada a través de la escala BPRS no fue mayor en los pacientes que recibieron aripiprazol comparados con los que recibieron placebo. Sin embargo, la evaluación secundaria de los resultados atendiendo específicamente la sintomatología negativa a través de la escala SANS y a los parámetros metabólicos y endocrinológicos (trigliceridemia y prolactinemia) mostró una leve superioridad en los pacientes del grupo experimental (23).

La eficacia de la pimozida adicionada a clozapina en pacientes con esquizofrenia ultrarresistente fue evaluada en un estudio randomizado doble ciego comparado contra placebo que incluyó 32 pacientes ambulatorios. El ensayo duró 12 semanas y no pudo documentar ninguna mejoría clínica significativa a través de los puntajes en la BPRS, en la SANS, ni en evaluaciones cognitivas. En el apartado de efectos adversos, no se observaron alteraciones en el intervalo QTc (24).

Para concluir este apartado es importante señalar los riesgos implicados en la polifarmacia con antipsicóticos ya que podría observarse un aumento de efectos adversos debido a interacciones tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas. Velligan D. y colaboradores realizaron sobre usuarios del sistema de salud nacional de EE.UU. *Medicaid*, un análisis retrospectivo que incluyó 2440 pacientes con polifarmacia antipsicótica (PFA) sin clozapina, contra 479 pacientes con clozapina sola y evaluó entre los años 2006 y 2009 la utilización de los servicios de internación médica (37% PFA contra 15% clozapina), de intervenciones en urgencia (57% PFA contra 29% clozapina), de internación psiquiátrica (29% PFA contra 15% clozapina) y de emergencia psiquiátrica (30% PFA contra 17% clozapina), siendo en forma abrumadora significativamente mayor la necesidad de utilización de todos los servicios clínicos y psiquiátricos por los pacientes polimedcados (25).

Agregado de antiepilépticos

El agregado de topiramato a la clozapina se acompaña de pequeños a moderados beneficios, con altas tasas de abandono por las alteraciones cognitivas que provoca, pero sirve como estrategia para una leve disminución del aumento de peso producido como efecto

adverso de los antipsicóticos en general y de la clozapina en particular (26).

Sin embargo, en un estudio controlado doble ciego randomizado contra placebo de 80 pacientes a los que se les adjuntó topiramato (entre 200 y 300 mg/día) durante 17 semanas, no se obtuvo eficacia significativa contra el placebo en ninguna de las subescalas PANSS (27).

En relación a la lamotrigina agregada a la clozapina, Tiihonen y colaboradores llevaron adelante un metaanálisis que incluyó cinco estudios randomizados y de comparación con placebo, todos de buena calidad con leve a moderado sesgo de diseño y con un total de 161 pacientes. La eficacia del agregado de lamotrigina fue superior a la del placebo para disminuir 20% el puntaje de la escala PANSS (tanto en los síntomas negativos como en los positivos) en el 40,7% de los pacientes tratados (28). Un señalamiento no menor que se le puede realizar a este metaanálisis es que el promedio de puntuación de la escala PANSS del que partieron en la línea de base de los estudios, para medir el efecto de la lamotrigina era de 70,75 puntos. Los pacientes evaluados eran esquizofrénicos resistentes a la clozapina pero según criterios generales estaban leve a moderadamente enfermos ya que la línea de corte para considerar severidad sintomática utilizando la PANSS es de más de 80 puntos (29, 30). Por lo tanto, sería interesante replicar este estudio con pacientes severamente enfermos con más de 80 puntos de PANSS o analizar secundariamente los datos, incluyendo sólo los pacientes con más de 80 puntos al iniciar el ensayo. Hay otros estudios que evaluaron el agregado de lamotrigina a antipsicóticos (no clozapina) contra placebo en donde no se encontraron diferencias significativas (31). Por lo que se podría pensar en un posible efecto glutamatérgico sinérgico entre la clozapina y la lamotrigina.

Zheng W. y colaboradores llevaron adelante un metaanálisis recogiendo trabajos de potenciación de clozapina con antiepilépticos en pacientes esquizofrénicos resistentes. Fueron seleccionados 22 trabajos controlados randomizados contra clozapina sola, con un total de 1227 pacientes: 5 con topiramato ($n=270$), 8 con lamotrigina ($n=299$), 6 con valproato de sodio ($n=430$) y 3 con valproato de magnesio ($n=228$). Los estudios mostraron superioridad significativa en la mejoría de la psicopatología general para topiramato ($p=0.0001$), lamotrigina ($p=0.05$) y valproato de sodio ($p=0.02$). Pero las diferencias observadas con la lamotrigina parecen un artefacto derivado de la dispersión de los datos, dado que cuando se omiten los valores extremos, las únicas diferencias que se conservan son para el valproato de sodio y el topiramato, mientras que las observadas con la lamotrigina desaparecen. El agregado de valproato de magnesio no logró ninguna diferencia significativa en relación a la clozapina sola. El topiramato logró mejoría en síntomas positivos, negativos y psicopatología general pero tuvo una alta tasa de discontinuación por efectos adversos. El metaanálisis concluye que la actual evidencia no justifica el agregado de lamotrigina o de valproato de magnesio a la clozapina. Sí avalaría el agre-

gado de valproato de sodio y eventualmente topiramato, atendiendo en este último caso la presencia de efectos adversos, entre los cuales los cognitivos no son de poca importancia en esta población de pacientes (32).

Agregado de memantina

Se realizó un estudio randomizado doble ciego de adición de memantina a la clozapina en 52 pacientes y con seguimiento durante 12 semanas. Se utilizó para evaluar memoria y funciones ejecutivas la batería CANTAB (*Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*), y para evaluar la sintomatología clínica las escalas PANSS y CGI. Los pacientes tratados con memantina con respecto al placebo, tuvieron una mejoría en la memoria de reconocimiento verbal y visual en las tareas de reconocimiento de pares asociados. También tuvieron una leve mejoría en la subescala negativa de la PANSS sobre todo mejorando más la expresividad facial que el retraimiento emocional o falta de motivación social. No produjo mejoría en las funciones ejecutivas, ni en los síntomas positivos ni totales de la PANSS, ni en la CGI (33).

Inhibidores de la d-amino oxidasa (DAAO)

Un estudio controlado randomizado y en condiciones doble ciego contra placebo fue realizado en 60 pacientes resistentes a la clozapina. La duración del ensayo fue de 6 semanas e incluyó tres ramas de tratamiento adjuntando a la clozapina benzoato de sodio 1 gr/día, 2 gr/día o placebo. Las dos dosis de benzoato de sodio produjeron mejorías significativas en la reducción de la sintomatología negativa en la escala PANSS con respecto al placebo. La dosis de 2 gr produjo mejoría en la escala PANSS total, en la subescala de síntomas positivos y en la evaluación de calidad de vida (usando la escala QOLS de la OMS) con respecto al placebo. No hubo mejorías en las funciones cognitivas. El benzoato de sodio es inhibidor de la DAAO y actuaría inhibiendo la metabolización de D aminoácidos como la d-alanina d-serina y glicina, aminoácidos que podrían mejorar la funcionalidad del receptor glutamatérgico NMDA que los utiliza como cotransmisor. El benzoato de sodio también tiene una fuerte acción antioxidante sobre las especies reactivas al oxígeno. Se registraron cambios en la catalasa que se correlacionan con cambios en la subescala positiva de la PANSS (34). Cabe mencionar que la mejoría sintomática a pesar de tener diferencias con el placebo, solo llegó a reducir un promedio de 7,4% de la PANSS lo que no debe ser considerado respuesta terapéutica sino una leve tendencia a la mejoría.

Terapia electro-convulsiva como adyuvante de la clozapina

La guía de tratamiento de la APA del 2004, recomienda la Terapia Electro Convulsiva (TEC) para pacientes que no respondieron al tratamiento con clozapina y

que muestren psicosis persistente y severa, catatonia y/o pacientes con conducta o ideas de suicidio (35).

La revisión sistemática del *Cochrane Schizophrenia Group ECT review* del año 2005 concluye que la terapia electroconvulsiva es una opción eficaz para la esquizofrenia resistente en combinación con antipsicóticos (36). La TEC solo no sería más eficaz que la terapia farmacológica antipsicótica sola, ni la terapia combinada (36, 37).

La respuesta terapéutica de la combinación clozapina más TEC va de un 50 a un 70% de los pacientes (38).

En relación a los efectos, a la respuesta y a la necesidad de llevar adelante TEC de mantenimiento para sostener la misma, un estudio observacional informa un seguimiento de 12 meses de pacientes que lograron respuesta terapéutica. El 37% de los pacientes respondedores no tuvieron recaídas continuando solo con el antipsicótico, pudiéndose hablar de un efecto reactivador de la TEC de la terapia antipsicótica. El 63% restante necesitó continuar con TEC de mantenimiento para sostener la mejoría clínica lograda (39).

Usando una estrategia diferente, Grover y colaboradores, realizaron un estudio retrospectivo que buscó identificar entre los pacientes que habían recibido TEC a los que además estaban tratados con clozapina. El número de pacientes identificados ascendió a 59 y el diagnóstico prevalente era esquizofrenia. Aun cuando las dosis promedio de clozapina eran menores a las recomendadas (alrededor de 200 mg/d) se consideró que el 22% del grupo presentaba esquizofrenia ultrarresistente. Los pacientes presentaban un promedio de 21.9 años de evolución de la enfermedad y de 93.8 meses de administración de otros tratamientos combinados antes de la administración de la TEC. El 63% del total mostró una reducción media del 30% en los puntajes de distintas escalas que valoraban la respuesta terapéutica a la combinación. La duración máxima del seguimiento posterior a la TEC fue de 30 meses, a lo largo de los cuales cerca del 75% se mantuvo sin recaídas recibiendo únicamente clozapina. El efecto adverso más frecuente fue un aumento de la presión arterial y de las crisis convulsivas (7% de los pacientes) en quienes recibieron la terapia combinada (40).

Petrides y colaboradores llevaron adelante un estudio randomizado para evaluar la eficacia de aplicar TEC a personas con esquizofrenia ultrarresistente. Solo los evaluadores de los resultados ignoraban el grupo de pertenencia del paciente. Incluyó un total de 39 pacientes randomizados, 20 con clozapina más TEC y 19 que continuaron con clozapina sola. El seguimiento total duró 8 semanas. Tomaron un criterio de respuesta alto de disminución de la escala BPRS de 40%. Un 50% de los pacientes que recibieron TEC con clozapina obtuvieron respuesta terapéutica, mientras los que siguieron solo con la clozapina ninguno mostró respuesta (0%). Al realizar un cruzamiento y agregar TEC a los pacientes que habían recibido solo la clozapina, obtuvieron respuesta en el 47% de los pacientes. Adoptando criterios de respuesta más conservadores (una disminución del

20% de la escala BPRS) obtuvieron respuesta terapéutica en el 60% de los pacientes. Los pacientes no presentaron alteraciones cognitivas significativas a la novena semana luego de la aplicación de la TEC. De hecho algunos aspectos del funcionamiento cognitivo mejoraron como resultado de la disminución de la desorganización (41).

Una revisión sistemática y metaanálisis de TEC adjuntado a antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia refractaria seleccionó 22 estudios randomizados con un total de 1394 pacientes de los cuales 368 recibieron TEC y clozapina o clozapina sola. El resultado de este metaanálisis fue que la combinación de antipsicóticos con TEC presentan tasas de mejoría clínica significativamente mayores en relación al tratamiento antipsicótico solo. La calidad de los resultados medida en criterios GRADE (*Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*) fue “moderada” lo que habla de una calidad de resultados bastante robustos. La principal dificultad de diseño que tienen estos trabajos es que solo uno de ellos era doble ciego, por la dificultad metodológica de realizar TEC frustrado como grupo control (42).

La mayoría de los trabajos están enfocados en la respuesta terapéutica en la sintomatología positiva y no en la negativa. Pawelczyk T. y colaboradores realizaron un estudio abierto prospectivo de pacientes resistentes al tratamiento con síntomas predominantemente negativos, agregando TEC a la terapia antipsicótica. Aun cuando el estudio no incluyó pacientes con esquizofrenia ultrarresistente, sino solo resistente, lo mencionamos aquí por el interés que tiene la evaluación de los síntomas negativos, tan refractarios a los tratamientos disponibles a la fecha. Los autores consideraron como línea de corte para evaluar una respuesta positiva una disminución del 25% de la escala PANSS. Tuvieron un promedio de 13 aplicaciones de TEC con una frecuencia de tres veces por semana. Obtuvieron respuesta en el 60% de los pacientes. El promedio de disminución total de la escala PANSS fue de un 32%, la subescala positiva disminuyó un 37,5% y la subescala negativa un 23,8% (en el 54% de los pacientes bajó un 25%). El único predictor de falta de respuesta en estos pacientes fue la duración del episodio actual. Los no respondedores tenían un promedio de duración del episodio de 10,4 meses y los respondedores de 5,5 meses. Esto hablaría de la necesidad de agregar una terapéutica eficaz como es la TEC lo antes posible para obtener una respuesta adecuada (43).

En relación al tipo de aplicación de electrodos en la TEC se llevó adelante un estudio randomizado de 122 pacientes esquizofrénicos de los cuales el 30% era resistente al tratamiento (no necesariamente ultrarresistentes), para medir efectividad clínica y efectos cognitivos según que el emplazamiento de los electrodos fuera bitemporal (BFTEC) o bifrontal (BTTEC). A las 2 semanas luego de 6 sesiones el 63% de los BFTEC y el 13% de los BTTEC tenían criterios de respuesta (disminución de más del 40% de la BPRS). Los pacientes que recibieron BFTEC tuvieron un puntaje significativamente mayor en la escala de memoria PGI, versión India de la escala de memoria de Wechsler y otros parámetros cognitivos. En

pacientes resistentes al tratamiento el emplazamiento BFTEC mostró un significativo grado de mejoría en todas las variables, tanto clínicas como cognitivas (44).

Con respecto a la cognición, se realizó un estudio en pacientes severos, 23 resistentes al tratamiento con dos antipsicóticos y 8 sin respuesta a la clozapina, con un grado de severidad de 127 puntos promedio en la escala PANSS. Se evaluó el agregado en promedio de 10 sesiones de TEC a razón de 3 por semana a través de funciones cognitivas antes y después de las sesiones. Los pacientes tuvieron un 85% de respuesta terapéutica con un promedio de disminución del 30% de la escala PANSS. Mejoraron significativamente en memoria verbal inmediata y retardada y en el funcionamiento ejecutivo, teniendo una tendencia estadística a la mejoría en memoria visual y rapidez psicomotora, sin evidencia de empeoramiento en el resto de las funciones cognitivas. Los pacientes fueron evaluados con el *California Verbal Learning Test*—Segunda edición que mide memoria verbal, con el *Benton Visual Retention Test* que mide memoria visual y procesamiento visoespacial, el *Digit Span* que es parte del Wechsler y mide atención y memoria de trabajo, con el test de categorías semánticas (animales) fonemáticas y fluencia verbal, y el *Stroop test* en block de colores palabras e interferencia (45).

Discusión

Muchas son las estrategias ensayadas para potenciar la clozapina en pacientes resistentes que no responden al tratamiento. En la práctica diaria la mayoría de los clínicos prefiere agregar a la clozapina otro antipsicótico o la utilización de la polifarmacia con dos o más antipsicóticos distintos. Estas estrategias cuentan con evidencia de muy leve mejoría en estudios de muy baja calidad o no mejoría en estudios de alta calidad como el AMICUS en el que se evaluó la eficacia de la amisulprida sumada a la clozapina. El agregado de otro antipsicótico por lo general busca aumentar el bloqueo dopaminérgico. La esquizofrenia resistente, distinto que la esquizofrenia que responde a estrategias antipsicóticos tradicionales (no clozapina), estaría ligada a altos niveles de glutamato y bajos de dopamina, tanto en ganglios de la base como en corteza, razón por la cual no resultarían efectivas las terapias que potencian el bloqueo dopaminérgico (4, 46, 47). Por otro lado también se adjudica a la fisiopatología de la esquizofrenia resistente una disminución en la conectividad entre la sustancia nigra y el estriado ventral y mayores alteraciones en la conectividad de la corteza con los ganglios de la base (48). Nuevamente, el incremento del bloqueo dopaminérgico sería inconsistente con estas hipótesis fisiopatológicas, como queda en principio demostrado a partir de la falta de respuesta a la potenciación de la clozapina con otros antipsicóticos con perfil bloqueante dopaminérgico, en la ultrarresistencia.

Otras estrategias farmacodinámicas no dopaminérgicas como la potenciación de la funcionalidad NMDA con inhibidores de la DAAO, como el benzoato de sodio, o glutamatérgicas, como el agregado de lamotrigina,

solo generan leves mejorías clínicas sin lograr respuesta terapéutica de disminución de al menos un 20% de la escala PANSS, y cuando la generan son en estudios que incluyen pacientes con severidad clínica leve a moderada. Estos no son los pacientes ultrarresistentes que se encuentran en la mayoría de los servicios de internación psiquiátrica con más de 80 puntos de PANSS o inclusive mucho más de 100 puntos.

La esquizofrenia como enfermedad está ligada a alteraciones estructurales y funcionales de la corteza cerebral que se evidencian tanto en estudios imagenológicos como funcionales, sobre todo en corteza prefrontal y más específicamente en corteza prefrontal dorso lateral (48). Lo que genera mayores deficiencias en el control de corteza a estructuras subcorticales y mayores alteraciones cognitivas y sintomatología negativa (49). La esquizofrenia resistente al tratamiento presenta mayores alteraciones y características fisiopatológicas que implican repensar estrategias de tratamiento adecuadas a la resistencia, pero sobre todo para la ultrarresistencia. La no utilidad terapéutica de potenciar el bloqueo dopaminérgico con el agregado de otro antipsicótico a la clozapina, exige la búsqueda de otras estrategias terapéuticas. Las esquizofrenias resistentes y probablemente las ultrarresistentes presentan mayor afinamiento de la corteza prefrontal, hiperglutamatergia con hipofunción del receptor a glutamato NMDA. El receptor NMDA se encuentra altamente presente en neuronas de interconexión gabaérgicas, lo que implica que su hipofunción genere una alteración del funcionamiento del sistema gabaérgico cortical, con mayor excitabilidad glutamatergica por receptores glutamatergicos no NMDA. Por eso estas estrategias son promisorias pero no suficientes: la modulación NMDA con inhibidores de la DAAO o con un neuromodulador sinérgico a la clozapina como lo es la lamotrigina, o un neuromodulador gabaérgico que potenciaría el efecto de la clozapina como lo es el valproato de sodio.

La esquizofrenia en general y la esquizofrenia resistente en particular presentan déficits en la inhibición cortical, que se evidencian en la alteración de las oscilaciones de la banda gama electroencefalográfica dependiente de la sincronidad GABAérgica (49, 50). La clozapina produce potenciación GABAérgica mediando mayor inhibición cortical. Esta inhibición se produciría en las primeras 6 semanas de tratamiento con clozapina coincidiendo con la respuesta clínica, cuando la hay, no generando mayores cambios con el tratamiento a 6 meses. Este cambio se correlacionaría con una mejoría en la respuesta del receptor metabotrópico de acción lenta GABAB que media la inhibición por el período cortical silente, y no con mayor respuesta inotrópica de rápida acción GABAA que se verifica en intervalos cortos de inhibición cortical que son los influenciados por esta inhibición y que no cambian con la clozapina (51). Esta mejoría de la funcionalidad cortical en el estado de reposo producida por la clozapina podría ser potenciada, cuando no se obtiene respuesta, con la aplicación de otras estrategias gabaérgicas como el valproato de sodio,

o como del TEC en pacientes que reciben clozapina (52).

De los posibles efectos propuestos para entender la efectividad del TEC se ha señalado que: disminuye la unión de serotonina al receptor 5HTA₂ en corteza, aumenta factores neurotróficos como el BDNF (*brain derived neurotrophic factor*, o factor neurotrófico derivado del cerebro) y VEGF (*vascular endotelial growth factor* o factor de crecimiento derivado de endotelio vascular), disminuye factores inflamatorios como TNF- y TNF- e interleuquina 5 (IL5), genera cambios estructurales neuroplásticos en hipocampo y amígdala y genera mejorías funcionales cerebrales en el estado de reposo (uno de los estados electrofisiológicos en que se puede hallar la conectividad neural) (52).

El agregado de TEC a la clozapina, es una terapéutica efectiva y segura, a pesar de que faltan estudios doble ciego, debido a la dificultad de realizar TEC frustrado en la rama del placebo. Hay estudios simple ciego con cruzamiento como el estudio de Petrides de 2015, o estudios abiertos con evaluadores que ignoran el grupo de pertenencia del paciente, como el estudio de Pawelczyk T, et al de 2014. Asimismo, en la mayoría de los metaanálisis, los criterios de severidad clínica de los pacientes incluidos son altos (PANSS mayor a 80 puntos), y los criterios de respuesta terapéutica también ya que exigen al menos un 40% de mejoría en la escala PANSS o BPRS. Ello habla de que la prueba a la que se somete la TEC en esta población de pacientes es exigente y por lo tanto los resultados favorables son interesantes. Uno de los indicadores de falta de respuesta terapéutica en TEC en el estudio de Pawelczyk fue el retardo de la utilización de TEC por más de 10 meses.

La mayoría de los clínicos postergan la utilización de estrategias terapéuticas eficaces utilizando polifarmacia antes de incluir la clozapina, o cuando esta falla, agregan otro antipsicótico en vez de practicar TEC. Detectar la resistencia en los estadios tempranos de la enfermedad podría hacer que la respuesta al tratamiento sea más eficaz (53) y que se eviten efectos neurotóxicos generados por hiperglutamatergia con hipofunción NMDA, e inflamatorios propios de la progresión de la enfermedad con los consecuentes cambios neuroplásticos deletéreos mediados por la activación de la microglía, factores que pueden explicar la falta de respuesta a nuevos tratamientos (54, 55, 56).

Conclusiones

Las estrategias de potenciación de la clozapina con antipsicóticos pueden acompañarse de una leve mejoría sintomática siendo la categoría de evidencia baja. Ningún antipsicótico aventaja a otro claramente en la respuesta terapéutica obtenida.

El agregado de antiepilépticos genera leves mejorías sintomáticas sin llegar a lograr una respuesta clínica completa, como es el caso del valproato de sodio, o si genera respuesta como la lamotrigina es en estudios con pacientes de leve a moderada gravedad sintomática.

El agregado de memantina no produjo mejoría clí-

nica significativa sino solo una tendencia en la mejoría de sintomatología negativa y mejoría en algunas funciones cognitivas, pero no en las ejecutivas.

El agregado de benzoato de sodio produjo una leve mejoría sintomática sin obtener respuesta terapéutica.

El agregado de TEC produjo respuesta terapéutica significativa tanto para la sintomatología positiva como para la negativa, en pacientes con cuadros severos documentados por escalas específicas. En relación a la cognición, el TEC mejoró significativamente la memoria verbal inmediata y retardada y el funcionamiento ejecutivo, sin

evidenciar empeoramiento en ninguna función cognitiva. El grado de recomendación del metaanálisis medido en GRADE (*Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation*), fue “moderada” lo que habla de una calidad de resultados bastante robustos.

Es necesario llevar adelante trabajos randomizados en condiciones doble ciego con mayor cantidad de pacientes ultrarresistentes en los que se haya fijado como criterio de inclusión líneas de corte para la severidad del cuadro, para poder aplicar tratamientos con evidencia más robusta. ■

Referencias bibliográficas

- van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet* 2009; 374(9690):635–45.
- Suzuki T, Remington G, Mulsant BH, Uchida H, Rajji TK, Graff-Guerrero A, et al. Defining treatment-resistant schizophrenia and response to antipsychotics: A review and recommendation. *Psychiatry Res*. Elsevier Ltd; 2012; 197(1–2):1–6. [Internet] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2012.02.013>
- Warnez S, Alessi-Severini S. Clozapine: a review of clinical practice guidelines and prescribing trends. *BMC Psychiatry* 2014; 14:1–5.
- Demjaha A, Lappin JM, Stahl D, Patel MX, MacCabe JH, Howes OD, et al. Antipsychotic treatment resistance in first-episode psychosis: Prevalence, subtypes and predictors. *Psychol Med* 2017; 47(11).
- Breier A, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Davis OR, Irish D, Summerfelt A, Carpenter WT. Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151(1):20–6.
- Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45(9):789–96. [Internet] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3046553>
- McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2006; 163(4):600–10.
- Davis J, Chen N, Glick I. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:553–64.
- Essali A, Al-Haj Haasan N, Li C, Rathbone J. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1(CD000059).
- Agid O, Foussias G, Singh S, Remington G. Where to Position Clozapine: Re-Examining the Evidence. *Can J Psychiatry* 2010; 55(10):677–84. [Internet] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20964947>
- Siskind D, Siskind V, Kisely S. Clozapine Response Rates among People with Treatment-Resistant Schizophrenia: Data from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Psychiatry* 2017; 62(11):772–7.
- Lee J, Takeuchi H, Gagan, Sin GL, Foussias G, Ofer Agid, et al. Subtyping Schizophrenia by Treatment Response: Antipsychotic Development and the Central Role of Positive Symptoms [Internet]. *Can J Psychiatry* 2015 Vol. 60.
- Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M. Canadian Schizophrenia Guidelines Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults. *Can J Psychiatry* 2017; 62(9):604–16. [Internet] Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5593252/pdf/10.1177_0706743717720448.pdf
- Meltzer HY, Bobo W V, Roy A, Jayathilake K, Chen Y, Ertugrul A, et al. A randomized, double-blind comparison of clozapine and high-dose olanzapine in treatment-resistant patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(2):274–85. [Internet] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18232726>
- Howes OD, Vergunst F, Gee S, McGuire P, Kapur S, Taylor D. Adherence to treatment guidelines in clinical practice: Study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation. *Br J Psychiatry* 2012; 201(6):481–5.
- Barbui C, Signoretti A, Mulè S, Boso M, Cipriani A. Does the Addition of a Second Antipsychotic Drug Improve Clozapine Treatment? *Schizophrenia Bulletin* 2009 vol. 35 no. 2 pp. 458–468. doi:10.1093/schbul/sbn030 [Internet] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2659302/pdf/sbn030.pdf>
- Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, Kane JM, Leucht S. Antipsychotic Combinations vs Monotherapy in Schizophrenia: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Schizophr Bull* 2009; 35(2 pp):443–57.
- Taylor DM, Smith L, Gee SH, Nielsen J. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic - a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2012; 125(1):15–24.
- Cipriani A, Boso M, Barbui C. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment resistant schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3):CD006324. [Internet] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19588385>
- Barber S, Olotu U, Corsi M, Cipriani A. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia. Vol. 2017, *Cochrane Database Syst Rev* 2017.
- Barnes TR, Leeson VC, Paton C, Marston L, Davies L, Whittaker W, Osborn D, et al. Amisulpride augmentation in clozapine-unresponsive schizophrenia (AMICUS): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial of clinical effectiveness and cost-effectiveness. *Health Technol Assess (Rockv)* 2017; 21. [Internet] Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK453009/pdf/Bookshelf_NBK453009.pdf
- Wang J, Omori IM, Fenton M, Soares B. Sulpiride augmentation for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2010; 36(2):229–30.

23. Chang JS, Ahn YM, Park HJ, Lee KY, Kim SH, Kang UG, et al. Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(5):720–31. [Internet] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18370574>
24. Gunduz-Bruce H, Oliver S, Gueorguieva R, Forselius-Bielen K, D'Souza DC, Zimolo Z, et al. Efficacy of pimozide augmentation for clozapine partial responders with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2013; 143(2–3):344–7. [Internet] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2012.11.008>
25. Velligan DI, Carroll C, Lage MJ, Fairman K. Outcomes of Medicaid Beneficiaries With Schizophrenia Receiving Clozapine Only or Antipsychotic Combinations. *Psychiatr Serv* 2015; 66(2):127–33. [Internet] Disponible en: <http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ps.201300085>
26. Hahn, M. K., Cohn, T., Teo, C., & Remington G. Topiramate in Schizophrenia. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2013; 6(4):186–96. [Internet] Disponible en: <http://doi.org/10.3371/CSRP.HACO.01062013>
27. Behdani F, Hebrani P, Rezaei Ardani A, Rafee E. Effect of topiramate augmentation in chronic schizophrenia: a placebo-controlled trial. *Arch Iran Med* 2011; 14(4):270–5. [Internet] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21726104>
28. Tiitonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V. The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2009; 109(1-3):10–4. [Internet] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19186030>
29. Leucht S, Kane JM, Etschel E, Kissling W, Hamann J, Engel RR. Linking the PANSS, BPRS, and CGI: Clinical Implications. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31, 2318–2325.
30. Leucht S. Measurements of Response, Remission, and Recovery in Schizophrenia and Examples for Their Clinical Application. *J Clin Psychiatry* 2014; 75(suppl 1):8–14. [Internet] Disponible en: <http://article.psychiatrist.com/?Contentype=START&ID=10008580>
31. Goff DC, Keefe R, Citrome L, Davy K, Krystal JH, Large C, et al. Lamotrigine as add-on therapy in schizophrenia: results of 2 placebo-controlled trials. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27(6):582–9. [Internet] Disponible en: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00004714-200712000-00005>
32. Zheng W, Xiang YT, Yang XH, Xiang YQ, De Leon J. Clozapine augmentation with antiepileptic drugs for treatment-resistant schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry.* 2017; 78(5):e498–505.
33. Veerman SRT, Schulte PFJ, Smith JD, de Haan L. Memantine augmentation in clozapine-refractory schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Psychol Med* 2016; 46(9):1909–21. [Internet] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27048954>
34. Lin CH, Lin CH, Chang YC, Huang YJ, Chen PW, Yang HT, et al. Sodium Benzoate, a D-Amino Acid Oxidase Inhibitor, Added to Clozapine for the Treatment of Schizophrenia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Biol Psychiatry* 2018; 84(6):422–32. [Internet] Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.12.006>
35. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161(2 edition):1–56.
36. Tharyan P. ACE. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 2(CD000076.).
37. Masoudzadeh A, Khalilian AR. Comparative study of clozapine, electroshock and the combination of ECT with clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients. *Pakistan J Biol Sci* 2007;10(23):4287–90. [Internet] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19086588>
38. Kupchik M, Spivak B, Mester R, Reznik I, Gonen N, Weizman A KM. Combined electroconvulsive-clozapine therapy. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23(1):14–6.
39. Hustig H, Onilov R. ECT rekindles pharmacological response in schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2009; 24(8):521–5.
40. Grover S, Sahoo S, Rabha A, Koirala R. ECT in schizophrenia: a review of the evidence. *Acta Neuropsychiatr* 2018;1–13. [Internet] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30501675>
41. Petrides G, Malur C, Braga RJ, Bailine SH, Schooler NR, Malhotra AK, et al. Electroconvulsive Therapy Augmentation in Clozapine-Resistant Schizophrenia: A Prospective, Randomized Study. *Am J Psychiatry* 2015; 172(1):52–8. [Internet] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25157964>
42. Wang W, Pu C, Jiang J, Cao X, Wang J, Zhao M, et al. Efficacy and safety of treating patients with refractory schizophrenia with antipsychotic medication and adjunctive electroconvulsive therapy: a systematic review and meta-analysis. *Shanghai Arch psychiatry* 2015; 27(4):206–19. [Internet] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26549957>
43. Pawełczyk T, Kołodziej-Kowalska E, Pawełczyk A, Rabe-Jabłońska J. Augmentation of antipsychotics with electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia patients with dominant negative symptoms: A pilot study of effectiveness. *Neuropsychobiology* 2014; 70(3):158–64.
44. Phutane VH, Thirthalli J, Muralidharan K, Naveen Kumar C, Keshav Kumar J, Gangadhar BN. Double-blind randomized controlled study showing symptomatic and cognitive superiority of bifrontal over bitemporal electrode placement during electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Brain Stimul* 2013; 6(2):210–7. [Internet] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2012.04.002>
45. Vuksan Cúsa B, Klepac N, Jakšić N, Bradaš Z, Božičević M, Palac N, et al. The Effects of Electroconvulsive Therapy Augmentation of Antipsychotic Treatment on Cognitive Functions in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia. *J ECT* 2018; 34(1):31–4.
46. Gillespie AL, Samanaita R, Mill J, Egerton A, Maccabe JH. Is treatment-resistant schizophrenia categorically distinct from treatment-responsive schizophrenia? A systematic review. *BMC Psychiatry* 2017; 1–14.
47. Kim S, Jung WH, Howes OD, Veronese M, Turkheimer FE, Lee Y, et al. Frontostriatal functional connectivity and striatal dopamine synthesis capacity in schizophrenia in terms of antipsychotic responsiveness: an [18 F] DOPA PET and fMRI study. *Psychological Medicine* 2018; 1–10. [Internet] Disponible en: <https://doi.org/10.1017/S0033291718003471>
48. White TP, Wigton R, Joyce DW, Collier T, Fornito A, Shergill SS. Dysfunctional Striatal Systems in Treatment-Resistant Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology. Nature Publishing Group* 2015; 41(5):1–12. [Internet] Disponible en: <http://www.nature.com/doi/10.1038/npp.2015.277>
49. Lisman J. Excitation, inhibition, local oscillations, or large-scale loops: what causes the symptoms of schizophrenia? *Curr Opin Neurobiol* 2012; 22(3):537–44.
50. Senkowski D, Gallinat J. Dysfunctional prefrontal gamma-band oscillations reflect working memory and other cognitive deficits in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2015; 77(12):1010–9. [Internet] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.02.034>
51. Kaster TS, de Jesus D, Radhu N, Farzan F, Blumberger DM, Rajji TK, et al. Clozapine potentiation of GABA mediated cortical inhibition in treatment resistant schizophrenia. *Schizophr Res* 2015; 165(2–3):157–62.

-
52. Jiang J, Wang J, Li C. Potential Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Electroconvulsive Therapy. *Neurosci Bull* 2017;33(3):339–47. [Internet] Disponible en: <http://doi.org/10.1007/s12264-016-0094-x>
53. Williams R, Malla A, Roy M-A, Joobor R, Manchanda R, Tibbo P, et al. What is the place of clozapine in the treatment of early psychosis in Canada. *Can J Psychiatry* 2017; 62(2):109–14. [Internet] Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5298522/pdf/10.1177_0706743716651049.pdf
54. Zang Y. Inhibition of NMDARs in the nucleus reticularis of the thalamus produces delta frequency bursting. *Front Neural Circuits* 2009; 3:20. [Internet] Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/neuro.04.020.2009>
55. Plitman E, Nakajima S, de la Fuente-Sandoval C, Gerretsen P, Mallar Chakravarty M, Kobylanski J, et al. Glutamate-mediated excitotoxicity in schizophrenia: A review PubMed Central CANADA. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24(10):1591–605.
56. Laskaris LE, Biase D, Everall I, Chana G, Christopoulos A, Skafidas E, et al. Microglial activation and progressive brain changes in schizophrenia. *Br J Pharmacol* 2016; 173:666–80. [Internet] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/bph.2016.173.issue>

Adherencia y efectividad de fármacos antipsicóticos de liberación prolongada en el ámbito hospitalario

Kazuhiro Tajima-Pozo

*Médico psiquiatra. Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón, España
E-mail: kazutajima@hotmail.com*

Sergio Reinoso Barragán

Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Unidad de Psiquiatría

Mónica Pozuelo Ruiz

Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Unidad de Psiquiatría

Elia Pérez

Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Unidad de Psiquiatría

Francisco Montañes-Rada

Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Unidad de Psiquiatría

Resumen

La esquizofrenia es una enfermedad crónica y deteriorante de pacientes jóvenes en la que es fundamental el tratamiento antipsicótico para el control sintomático y de la progresión. La alta tasa de recaídas en estos pacientes (10%) se debe sobre todo al abandono de la medicación, por lo que es necesario encontrar herramientas para aumentar la adherencia. Los antipsicóticos de liberación retardada inyectables (antipsicóticos depot) suponen en los últimos años una alternativa efectiva ya que han demostrado aumentar el cumplimiento terapéutico. *Objetivo:* Evaluación de la efectividad y adherencia del tratamiento farmacológico con antipsicóticos depot en pacientes con trastornos psicóticos. *Metodología:* Se realizó un estudio observacional longitudinal retrospectivo a una población de 89 sujetos del Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA) con diagnóstico de trastorno psicótico, a los que se les aplicaron diversos antipsicóticos depot desde septiembre de 2015 hasta junio de 2017. Se comparó la incidencia de nuevos eventos sintomáticos -objetivados en forma de visitas a Urgencias e ingresos generales y psiquiátricos- en los meses posteriores al inicio de la toma de los depot (6, 12 y 24 meses) con la incidencia ocurrida en los meses anteriores (6, 12 y 24 meses) en los que tenían su tratamiento habitual. *Resultados:* Se obtiene una reducción significativa del riesgo relativo (RR) de ingresos generales y psiquiátricos con todos los antipsicóticos inyectables utilizados, siendo superior el Palmitato de Paliperidona, que además es el único que reduce el número de visitas a Urgencias generales. Aripiprazol sólo disminuyó el RR de ingresos psiquiátricos. Los antipsicóticos depot aplicados tuvieron una alta adherencia (73%). Entre las causas de no adherencia del tratamiento (23%) la principal es el incumplimiento/abandono de la pauta prescrita. *Conclusión:* Los antipsicóticos depot son una alternativa efectiva de tratamiento al aumentar la adherencia terapéutica en enfermos con trastornos psicóticos, lo cual conlleva una menor incidencia de síntomas y por tanto una menor necesidad de ingresos hospitalarios y visitas a urgencias.

Palabras clave: Esquizofrenia - Antipsicóticos de liberación prolongada - Palmitato de Paliperidona.

TREATMENT ADHERENCE AND EFFECTIVENESS OF EXTENDED-RELEASE ANTIPSYCHOTICS IN A HOSPITAL SETTING

Abstract

Schizophrenia is a chronic mental disorder that affects young patients in which antipsychotic treatment is essential for symptomatic control and preventing progression. The high rate of relapse in these patients (10%) is mainly due to the abandonment of the medication. It is necessary to find tools to increase adherence. The long acting injectable antipsychotics (depot antipsychotics) represent a useful alternative in the recent years, since there is great evidence that they improve therapeutic compliance. *Objective:* To evaluate the effectiveness and adherence to pharmacological treatment with depot antipsychotics in patients with psychotic disorders. *Methodology:* A retrospective longitudinal observational study was performed on a population of 89 subjects from Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA) with psychotic disorders, who received depot antipsychotics since September 2015 until June 2017. The incidences of new symptomatic episodes (assessed as visits to Emergency Department, general hospital admissions and psychiatric admissions) were compared at 6, 12, 24 months before and 6, 12, 14 months after the start of the depot treatment. *Results:* There is a significant reduction in the relative risk of general and psychiatric admissions with all depot antipsychotics. Paliperidone Palmitate is superior to the others, being the only one that reduces the number of visits to general Emergencies. Aripiprazole only decreased the relative risk of psychiatric admissions.

The depot antipsychotics used had a high adherence (73%). Among the causes of non-adherence to treatment (23%), the most important is non-compliance with the prescribed regimen. *Conclusion:* Depot antipsychotics are an effective alternative to improve therapeutic adherence in patients with psychotic disorders, which means a lower incidence of symptoms and lower hospital requirements.

Keywords: Schizophrenia - Long acting antipsychotics - Paliperidone Palmitate.

Introducción

La esquizofrenia es una enfermedad mental que afecta al 1% de la población mundial según datos de la OMS (1). El mayor pico de incidencia se encuentra en la segunda década de la vida (2). Este trastorno incluye una gran variedad de síntomas, que se dividen entre los denominados síntomas positivos (delirios, alucinaciones) y síntomas negativos (déficit cognitivo, aislamiento social, aplanamiento afectivo) (1) que desembocan en un deterioro global del paciente: cognitivo, social y funcional (3, 4). Esta patología es una de las principales causas de discapacidad entre los adultos jóvenes (3).

El principal tratamiento de la esquizofrenia es farmacológico, concretamente se utilizan los fármacos antipsicóticos, que se deben mantener a largo plazo debido a la cronicidad de la enfermedad. Actualmente se cuenta con fármacos de primera y de segunda generación, estos últimos con más beneficios, puesto que tienen menos efectos secundarios, son efectivos tanto frente a los síntomas positivos como negativos (en menor medida) y mejoran el deterioro cognitivo (6, 7, 8). Asimismo, podrían reducir el abuso de sustancias, el suicidio y el número de recaídas y tendrían un efecto ansiolítico (9-12).

La escasa adherencia a la medicación es el motivo más frecuente por el que aparecen recaídas, las cuales asocian mayor número de rehospitalizaciones, respuesta al tratamiento y recuperación deficientes y disminución en la capacidad funcional del sujeto (5, 6). La tasa de recaídas en pacientes con esquizofrenia es aproximadamente del 10% al mes, mientras que esa cifra disminuye al 1.5% en pacientes con tratamiento hospitalario y al 3-4% en pacientes ambulatorios (2). Factores como padecer enfermedad grave, tener poca conciencia de enfermedad o una pobre alianza terapéutica médico-paciente, parecen ser determinantes como causas de no adherencia o abandono del tratamiento (5).

Para disminuir estas cifras, desde la década de los sesenta se están utilizando y desarrollando antipsicóticos de liberación retardada, también conocidos como antipsicóticos depot, como alternativa para aumentar la adherencia al tratamiento. En los últimos años ha surgido una amplia evidencia a favor de su uso frente a los orales, puesto que permiten un mayor cumplimiento terapéutico (2, 5, 14), que se acompaña de mejores respuestas y menor discapacidad (4). Aunque son fármacos más costosos que los habituales orales, la disminución de la tasa de recaídas hace que descienda en gran medida el gasto sanitario (16). En cuanto a sus propiedades farmacológicas, disminuyen la variabilidad debida a la absorción y transformación hepática (13, 2) y permiten alcanzar dosis plasmáticas más predecibles que con la presentación oral. Por contra, se asocian a dolor en la zona de inyección, rechazo del paciente al modo de administración, sensación de estar siendo controlado (2) y requieren mayor tiempo para alcanzar niveles estables (6).

Partiendo de esta idea, el presente estudio tiene como objetivo evaluar la efectividad y adherencia de los antipsicóticos depot, aplicándolos a una población de pacientes con diagnóstico de trastorno psicótico, con el fin de comprobar que realmente son fármacos útiles para la práctica clínica.

Materiales y método

Realizamos un estudio observacional longitudinal retrospectivo a una población de 89 sujetos con trastornos psicóticos a los que se les aplicaron diversos antipsicóticos depot desde septiembre de 2015 hasta junio de 2017, según consta en las historias clínicas del programa Selene del Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Los datos recogidos fueron: edad, sexo, situación laboral, consumo de tóxicos, diagnóstico psiquiátrico, fármaco depot utilizado (Palmitato de Paliperidona, Aripiprazol

y otros antipsicóticos), fecha de inicio de administración del fármaco, abandono del tratamiento y motivo del mismo, número de visitas a Urgencias, número de ingresos hospitalarios generales y número de ingresos en el servicio de Psiquiatría. Tanto el número de visitas a Urgencias como los ingresos se contabilizaron antes y después de la administración del fármaco, tomando como periodo de seguimiento los 6, 12 y 24 meses anteriores y posteriores a la administración del fármaco. El seguimiento se realizó mediante revisión prospectiva y retrospectiva de la historia clínica.

Se tomaron como criterios de inclusión: Todos los pacientes que habían recibido fármacos antipsicóticos depot durante ese periodo de tiempo. Dichos pacientes se subdividieron en función de su diagnóstico clínico: psicosis y tipo de psicosis (esquizofrenia, esquizoafectivo, por consumo de tóxicos o trastorno delirante crónico), trastorno bipolar, trastorno de la personalidad o retraso mental. Los datos fueron extraídos del registro hospitalario por lo que inicialmente todos los pacientes fueron internados. Posteriormente se continuó el tratamiento de manera ambulatoria en la mayoría de los pacientes, salvo reingresos hospitalarios.

El motivo de no adherencia al tratamiento se subdividió en: abandono por dosis insuficiente, incumplimiento de la prescripción y abandono por efectos secundarios. Se excluyó a los pacientes que no recibieron medicación depot y a aquellos en los que no se pudo completar su seguimiento en el tiempo por pertenencia a otros centros asistenciales o a otra área.

Se tomó el punto de corte para ingresos hospitalarios o para urgencias por considerarse como el punto de corte clínicamente más relevante y objetivo dado que el ámbito donde se desarrolla este estudio es íntegramente hospitalario.

Para estudiar las diferencias en el número de urgencias e ingresos antes y después de iniciar el tratamiento hemos aplicado el "Test de Wilcoxon", test no paramétrico de medidas repetidas.

Para estudiar las diferencias por tratamiento, se han creado a partir del número de Urgencias e ingresos previos y posteriores variables cualitativas que toman los valores: "Disminuye", "Se mantiene" o "Aumenta" y se comparan mediante el test chi-cuadrado. Para las urgencias se tomó como punto de corte una diferencia de ± 3 mientras que en los ingresos se tomó como corte ± 2 .

Por otro lado, para cuantificar el efecto del tratamiento, se han ajustado modelos con distribución binomial negativa sobre el número de visitas, incluyendo el tiempo (previo y después de iniciar el tratamiento) como un factor de medidas repetidas. Se estiman así los efectos del tiempo como un cociente de incidencias, que se interpreta como un riesgo relativo, con disminución si es <1 y aumento si es >1 . Para estudiar si este efecto del tiempo varía en función del tipo de tratamiento, se añade a estos modelos el tipo de tratamiento como un factor fijo y su interacción con el tiempo.

Todos los test se consideran bilaterales y como significativo un p -valor <0.05 .

Resultados

La muestra se compone de 89 pacientes, de los cuales el 42.7% fueron hombres y el 57.3% mujeres. La media de edad fue de 43 años. Sólo un 19.1% de los pacientes era activo laboralmente. El 32.6% consumía tóxicos y el 84.3% tenían un diagnóstico de psicosis, dentro de los cuales el 65.2% correspondían a esquizofrenia.

Con respecto a los antipsicóticos de liberación prolongada, el 58.1% de los pacientes fueron tratados con Palmitato de Paliperidona, el 26.7% con Aripiprazol y el 15.1% con otros antipsicóticos depot.

Respecto a los tiempos de seguimiento el 50.0% fue seguido durante un año, el 17.4% durante dos años y el 32.6 % durante 6 meses.

La adherencia al tratamiento y los motivos de no adherencia se desglosan en la Figura 1.

Tabla 1. Valores obtenidos en la disminución del riesgo relativo de ingresos generales, ingresos psiquiátricos y urgencias generales durante el seguimiento antes y después del inicio de la administración del fármaco depot.

	TEST WILCOXON	IRR	P-valor	[95% Conf. Interval] Disminución en porcentaje
UG24	0.916	0.834	0.437	17% (-32% - 47%)
UG12	0.016	0.582	0.018	42% (9% - 63%)
UG6	0.118	0.629	0.054	37% (-1% - 61%)
IG24	0.003	0.405	0.002	59% (28% - 77%)
IG12	<0.001	0.408	<0.001	59% (38% - 73%)
IG6	<0.001	0.353	<0.001	65% (48% - 76%)
IP24	0.004	0.386	0.002	61% (29% - 79%)
IP12	<0.001	0.380	<0.001	62% (42% - 75%)
IP6	<0.001	0.267	<0.001	73% (59% - 83%)

UG24, UG12, UG6: número de visitas a Urgencias generales 24, 12 y 6 meses antes y 24, 12 y 6 meses después del inicio del tratamiento depot.

IG24, IG12, IG6: número de ingresos hospitalarios generales 24, 12 y 6 meses antes y 24, 12 y 6 meses después del inicio del tratamiento depot.

IP24, IP12, IP6: número de ingresos en el servicio de Psiquiatría 24, 12 y 6 meses antes y 24, 12 y 6 meses después del inicio del tratamiento depot.

El 27% de los pacientes abandonó el tratamiento siendo el incumplimiento terapéutico el motivo más frecuente con el 66.7% (entendido como discontinuidad o abandono de la pauta adecuada prescrita) seguido de efectos secundarios con el 29.2% y falta de eficacia por dosis insuficiente con el 4.2%.

El riesgo relativo de ingresos generales disminuyó a lo largo de todo el seguimiento de forma estadísticamente significativa, así como el riesgo relativo de ingresos en Psiquiatría. El riesgo relativo de visitas a Urgencias disminuyó un 42% (IC95%: 9-63) de manera significativa a los 12 meses del tratamiento. Aunque el grupo de otros antipsicóticos disminuye el riesgo relativo de ingresos generales y psiquiátricos, Palmitato de Paliperidona es superior a ellos con una disminución del riesgo relativo de ingresos psiquiátricos en un 82% (IC95%: 66-90) a los 6 meses, un 79% (IC95%: 59-89) a los 12 meses y un 86% (IC95%: 43-97) a los 24 meses. Lo mismo sucede respecto a los ingresos generales a los 6 meses (72% IC95%: 53-83), 12 meses (76% IC95%: 54-87) y 24 meses (88% IC95%: 50-97). Respecto a las visitas a Urgencias, únicamente se produjo una reducción significativa del riesgo relativo en el grupo de Palmitato de Paliperidona a los 12 meses del 66% (IC95%: 37-82). El grupo de Aripiprazol únicamente fue significativo en la reducción del riesgo relativo de ingresos psiquiátricos a los 6 meses, un 55% (IC95%: 4-78%), no habiendo una reducción significativa ni en los ingresos generales ni en las visitas a Urgencias.

No se produjeron diferencias estadísticamente significativas al aplicar el test de Chi cuadrado probablemente debido al pequeño tamaño muestral.

Discusión

A la luz de nuestros resultados todos los antipsicóticos de liberación prolongada analizados disminuyen el número de ingresos generales y psiquiátricos, siendo el principal antipsicótico el Palmitato de Paliperidona,

que además es el único fármaco que disminuye el riesgo relativo de visitas a Urgencias. Nuestro estudio también demuestra que los antipsicóticos de liberación prolongada tienen una alta adherencia (73%), siendo el incumplimiento la principal causa de abandono del tratamiento (entendido como la toma inadecuada según prescripción).

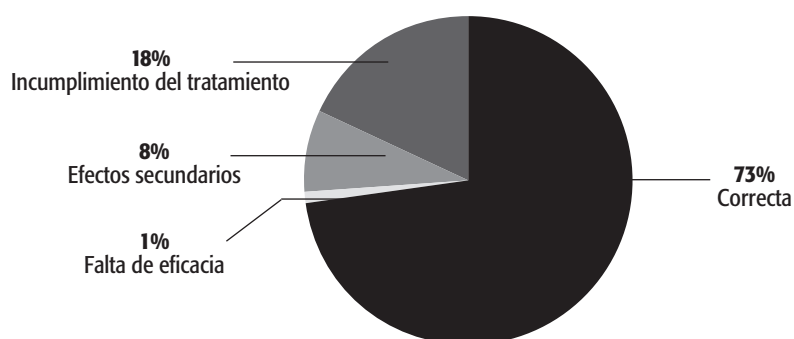
En vista de lo anterior podemos afirmar que estamos en la línea de lo publicado por otros grupos como Tiihonen et al (14) y Biagi et al (15), coincidiendo en que los antipsicóticos depot son una herramienta terapéutica efectiva, sobre todo a expensas de un aumento en la adherencia frente al tratamiento oral. A diferencia de lo ya publicado por otros autores (14, 15, 16, 17), en nuestro estudio los buenos resultados no sólo se han obtenido en el tratamiento de la esquizofrenia, sino también en todo tipo de pacientes tratados con antipsicóticos (trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante crónico y consumo de tóxicos; otros trastornos psiquiátricos: trastorno bipolar, trastorno de la personalidad y retraso mental).

Dentro de los antipsicóticos de liberación prolongada, el Palmitato de Paliperidona (depot) produce la mayor disminución en la tasa de recaídas, seguido de Aripiprazol (depot), no habiendo evidencia en la literatura de superioridad de un inyectable frente al resto. Para Biagi et al (15) el Aripiprazol es superior a Paliperidona en esquizofrenia, sobre todo en población menor de 35 años. Según Tiihonen et al (14) la Clozapina oral tiene la mejor efectividad (junto con los inyectables) frente al resto de orales, dato que apoya el hecho de que el aumento de efectividad de los depot se debe a un aumento de la adherencia, puesto que la Clozapina requiere controles analíticos de seguimiento y esto implica que los pacientes hagan un buen cumplimiento, no siendo así en el resto de orales.

La reducción de los ingresos generales y psiquiátricos (y con Palmitato de Paliperidona la reducción de visitas a urgencias) con respecto a tratamiento antipsicótico oral previo se obtiene de forma global, sin poder comparar

Figura 1. Gráfico de adherencia y motivos de no adherencia al tratamiento antipsicótico de liberación retardada.

Adherencia al Tratamiento



cada inyectable con su respectivo oral, por ser la muestra analizada reducida y heterogénea en cuanto a enfermedades y pautas farmacológicas. Sin embargo, nuestros resultados están en consonancia con la bibliografía, en los que sí se objetiva la superioridad del fármaco inyectable frente a su correspondiente formulación oral (reducen entre un 20-30% el riesgo de rehospitalización) (14). Ante un mismo antipsicótico, hay un aumento de efectividad del inyectable, y ese cambio se deriva de una mejor adherencia. La utilización de medicación depot parece por tanto una buena estrategia terapéutica para mejorar el cumplimiento y disminuir las tasas de abandono de la medicación antipsicótica.

Además, el beneficio es evidente en cualquier momento de la enfermedad, pero será superior cuanto antes se instauren (14, 15, 16, 17). Los estudios sugieren que comenzar desde el primer episodio con un inyectable aumenta la probabilidad de adherencia mantenida en el futuro (14, 16) y un retraso en la evolución de la enfermedad por efecto neuroprotector (evita la desmielinización temprana) (16, 17). Se ha visto que los pacientes con mala adherencia a los orales, al comenzar con inyectables, tendrán mejor continuidad (16). Otros estudios no han encontrado diferencias de efectividad entre orales e inyectables, debido a que incurren en el error de hacer un seguimiento estricto de manera que en ambos grupos de pacientes (orales vs depot) la adherencia es alta, resultado que sería distinto si las condiciones hubieran sido las de la práctica clínica habitual (15, 16).

La causa principal del fracaso/abandono del tratamiento depot en nuestra muestra es el incumplimiento de la prescripción, por encima de los efectos secundarios, intolerancia o falta de eficacia del fármaco por dosis insuficiente. En la bibliografía el incumplimiento se reduce en gran medida con respecto al tratamiento oral y los efectos adversos (entre otros) toman más peso como causa de abandono (15).

La buena efectividad y adherencia de los antipsicóticos depot se ha evaluado a partir de la disminución de clínica aguda, reflejada en el número de urgencias, ingresos generales e ingresos en Psiquiatría; no se han

analizado efectos secundarios a largo plazo u otras complicaciones antes o después del cambio a inyectable. Las limitaciones del estudio vienen dadas tanto por la dificultad de realizar un mayor seguimiento longitudinal de los pacientes como por el reducido tamaño muestral, debido al abandono en el tratamiento farmacológico inyectable.

En conjunto, los resultados de este estudio concuerdan con la amplia evidencia que aboga por la superioridad de los antipsicóticos inyectables frente a los orales en términos de prevención de recaídas, lo que favorece una mejor evolución de la enfermedad, mejor calidad de vida para los pacientes y la reducción de costes sanitarios. Se recomienda por tanto la generalización de su uso en la práctica clínica en el tratamiento de los trastornos psicóticos, incluso como fármacos de primera línea ante un primer episodio y no solo limitarlo a situaciones de mala adherencia, resistencia o enfermedad avanzada (14, 15, 16, 17). Incidimos en la importancia de la relación médico-paciente para la adecuada adherencia al tratamiento.

Conclusiones

En nuestro estudio, Palmitato de Paliperidona es el único fármaco que disminuye el riesgo relativo de visitas a Urgencias además ingresos psiquiátricos e ingresos generales. Todos los antipsicóticos de liberación prolongada disminuyen el número de ingresos generales y psiquiátricos, aunque en menor medida.

La adherencia en nuestra muestra es alta, que se traduce en un aumento de la efectividad con reducción de episodios sintomáticos. El principal motivo de no adherencia a la medicación es el incumplimiento de la prescripción.

Con este estudio podemos afirmar, al igual que numerosos autores, que los antipsicóticos depot son una buena alternativa con respecto a los orales para el tratamiento de los trastornos psicóticos al mejorar el cumplimiento, reduciendo la tasa de recaídas y de gastos sanitarios y mejorando el pronóstico de la enfermedad. ■

Referencias bibliográficas

1. Tajima-Pozo K, de Castro Oller MJ, Lewczuk A, Montañes-Rada F. Understanding direct and indirect costs of patients with schizophrenia. *F1000Research* 2015. 4:182.
2. Fernández Sánchez A, Pinto-Meza A, María Haro J. Comparación de la eficacia de las formas farmacéuticas de liberación retardada (depot) y las orales de los antipsicóticos típicos y atípicos comercializados en España para pacientes diagnosticados de esquizofrenia. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental* 2009;2(1):5-28.
3. Pinho L, Pereira A, Chaves C. Influence of sociodemographic and clinical characteristics on the quality of life of patients with schizophrenia. *Revista da Escola de Enfermagem da USP* 2017;51(0).
4. Popp B, Manea M, Moraru M. Treatment adherence and social functioning in patients diagnosed with schizophrenia and treated with antipsychotic depot medication. *Clujul Medical* 2014;87(2):109.
5. Misdrahi D, Baylé F, Tessier A, Bouju S. Medication adherence in patients with psychotic disorders: an observational survey involving patients before they switch to long-acting injectable risperidone. *Patient Preference and Adherence* 2015;:1333.
6. Brissos S, Veguilla M, Taylor D, Balanzá-Martinez V. The role of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: a critical appraisal. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* 2014;4(5):198-219.

7. Meltzer HY. Outcome in schizophrenia: beyond symptom reduction. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 3:3-7.
8. Guthrie SK. Clinical issues associated with maintenance treatment of patients with schizophrenia. *Am J Health Syst Pharm* 2002;59 Suppl 5:19-24.
9. Noordsy DL, Green AI. Pharmacotherapy for schizophrenia and co-occurring substance use disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2003; 5:340-6.
10. Meltzer HY. Suicidality in schizophrenia: a review of the evidence of risk factors and treatment options. *Curr Psychiatry Rep* 2002;4:279-83.
11. Csernanky JG, Schuchart EK. Relapse and rehospitalisation rates in patients with schizophrenia: effects of second generation antipsychotics. *CNS Drugs* 2002;16:473-84.
12. Siris SG. Depression in schizophrenia: perspective in the era of "atypical" antipsychotic agents. *Am J Psychiatry* 2000;157:1379-89.
13. Spanarello S, La Ferla T. The pharmacokinetics of long-acting antipsychotic medications. *Curr Clin Pharmacol* 2014;9:310-317
14. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, Jedenius E et al. Real-World Effectiveness of Antipsychotic Treatments in a Nationwide Cohort of 29 823 Patients With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2017;74(7):686.
15. Biagi E, Capuzzi E, Colmegna F, Mascarini A, Brambilla G, Ornaghi A et al. Long-Acting Injectable Antipsychotics in Schizophrenia: Literature Review and Practical Perspective, with a Focus on Aripiprazole Once-Monthly. *Advances in Therapy* 2017;34(5):1036-1048.
16. Kaplan G, Casoy J, Zummo J. Impact of long-acting injectable antipsychotics on medication adherence and clinical, functional, and economic outcomes of schizophrenia. *Patient Preference and Adherence* 2013;:1171.
17. Heres S, Lambert M, Vauth R. Treatment of early episode in patients with schizophrenia: the role of long acting antipsychotics. *European Psychiatry* 2014;29:1409-1413.

Intervenciones farmacológicas en discapacidad intelectual y autismo

Sebastián Cukier

Psiquiatra infantojuvenil
PANAACEA
Fundación Ados
E-mail: sebastiancukier@panaacea.org

Natalia Barrios

Psiquiatra infantojuvenil
FLENI
E-mail: drbarriosnatalia@gmail.com

Resumen

Ninguna medicación probó ser efectiva para las características centrales de la discapacidad intelectual o el autismo. Los psicotrópicos son utilizados con frecuencia para síntomas psiquiátricos en niños, adolescentes y adultos con condiciones del desarrollo, a pesar de existir escasa evidencia de eficacia. Este artículo tiene el objetivo de resumir la evidencia actualizada sobre eficacia de las intervenciones farmacológicas para los síntomas y trastornos más frecuentemente asociados al autismo o la discapacidad intelectual, así como también las moléculas en estudio para los síntomas nucleares de estos cuadros. Se buscaron publicaciones en bases de datos electrónicas y se suplementó con búsqueda manual. La información obtenida se describió de forma narrativa priorizando estudios controlados aleatorizados y meta-análisis pero considerando también estudios abiertos y preliminares. Las conclusiones principales fueron que pocos fármacos mostraron eficacia para reducir síntomas psiquiátricos asociados a estas condiciones, principalmente risperidona y aripiprazol para irritabilidad y metilfenidato y atomoxetina para hiperactividad y disatención. La evidencia es inconsistente para otros grupos farmacológicos. Los nuevos agentes terapéuticos mostraron resultados contradictorios; algunos de estos apuntan a blancos biológicos específicos, lo que podría llevar a opciones de tratamiento individualizadas en el futuro. Por ahora, los clínicos deberían usar la farmacoterapia con prudencia, sopesando cuidadosamente riesgos y beneficios, y como parte de un abordaje integral personalizado.

Palabras clave: Condiciones del espectro autista - Discapacidad intelectual - Tratamientos farmacológicos - Nuevas drogas - Estudios controlados aleatorizados.

PHARMACOLOGICAL INTERVENTIONS FOR INTELLECTUAL DISABILITY AND AUTISM

Abstract

No medication has been proven effective in treating core characteristics of intellectual disability or autism. Psychotropic medications are frequently used to target psychiatric symptoms in children, adolescents and adults with developmental conditions, despite the little evidence for their efficacy. This article aimed to summarize current evidence on efficacy of pharmacological interventions for the most frequent symptoms and disorders associated to autism and to intellectual disability. And also, novel molecules being studied for core symptoms of these conditions. Electronic databases were searched and supplemented with a hand search. Data were described narratively prioritizing meta-analysis and randomized controlled trials but considering also open label trials and preliminary studies. The main conclusions were that only few drugs showed efficacy for reducing psychiatric symptoms associated to these developmental conditions, mainly risperidone and aripiprazole to treat irritability and methylphenidate and atomoxetine for hyperactivity and attention deficit. Evidence is inconclusive regarding the effectiveness of other drug groups. Novel therapeutic agents showed mixed results and quality of evidence is low; some of these agents aim at biologically targeted pharmacotherapy, which may lead to successful individualized treatment options in the future. To this day, clinicians should use pharmacotherapy with caution, carefully weighing risks and benefits, and as a part of a comprehensive personalized approach.

Keywords: Autism spectrum conditions - Intellectual disability - Pharmacological treatment - Novel Agents - Randomized controlled trials.

Consideraciones generales sobre el uso de medicación en autismo y discapacidad intelectual

En general las condiciones del desarrollo como el autismo y la discapacidad intelectual (D.I.) son abordados con intervenciones desde diferentes disciplinas, que aportan desde cada especialidad para favorecer el desarrollo de las áreas que presentan desafíos o en las que cada persona requiere apoyos. En el caso de las condiciones del espectro autista (C.E.A.) existen además intervenciones más específicas, sobre todo las centradas en mejorar la conexión y la interacción social, la comunicación pragmática y la flexibilidad. Mientras que en discapacidad intelectual es frecuente que las intervenciones estén más centradas en el desarrollo cognitivo, comunicativo y de los hábitos de autonomía e independencia. Entonces las terapias más específicas establecidas para estas condiciones del desarrollo (esto es, para los síntomas que las definen) son no farmacológicas.

En relación a los abordajes biológicos, ambas condiciones coinciden en que las intervenciones más utilizadas son los fármacos psicotrópicos, y en que estos no apuntan a las características que definen los cuadros, sino a síntomas o condiciones asociadas. De manera que se podría decir que no existen tratamientos farmacológicos con eficacia probada para las C.E.A. o para la D.I., sino intervenciones psicofarmacológicas para síntomas psiquiátricos frecuentemente asociados a estas. Diferentes relevamientos y estudios epidemiológicos muestran que las medicaciones psicotrópicas son, sin embargo, ampliamente utilizadas tanto en personas con autismo como con D.I. (1,2). Se reporta que entre 27 y 45% de las personas con autismo reciben algún psicofármaco, llegando al 65% entre los adultos; y entre 20 y 30% reciben dos fármacos o más simultáneamente (12% en niños y adolescentes) (1,3,4). Por su parte, en D.I. la prevalencia del uso de psicofármacos está entre el 30 y 50% de la población (5). Es mayor la probabilidad de estar recibiendo psicofármacos cuanto mayor edad, menores habilidades adaptativas, menor competencia social y más conductas disruptivas. Las niñas y mujeres con trastornos del desarrollo tienden a recibir más anti-depresivos y ansiolíticos mientras que los varones, más antipsicóticos y estimulantes (6). Estos números no son iguales en todos los estudios epidemiológicos, sino que varían según el lugar. En el País Vasco, en España, que cuenta con un abordaje integral a lo largo del ciclo vital para el autismo, (realizan diversas intervenciones incluyendo abordajes psicosociales ambulatorios, abordajes en domicilio, sistema de residencias supervisadas, atención médica apropiada, todas de acceso universal -gratis para los usuarios) el porcentaje de personas con C.E.A. que recibe medicación psicotrópica se mantiene cercano al 30% (e inclusive venía decreciendo lentamente) (7). Esto permite inferir que, junto con otros factores, el contar con abordajes más sistemáticos podría disminuir la necesidad de utilizar psicofármacos.

Para el autismo se encuentran en investigación múltiples moléculas que sí buscan actuar sobre las caracte-

rísticas nucleares, sobre todo sobre la cognición y motivación sociales, la empatía y los desafíos en la pragmática de la comunicación (8), mientras que en el caso de la D.I., también se estudian moléculas más específicas para subpoblaciones como las personas con Síndrome de Frágil X (9), Síndrome de Down (10,11) o Síndrome de Prader Willi (12,13) entre otras.

Intervenciones psicofarmacológicas en las condiciones del espectro autista

El objetivo más frecuente de las intervenciones psicofarmacológicas en autismo se relaciona con controlar conductas disruptivas invalidantes. La estrategia farmacológica en estos casos se recomienda, si dichas conductas no mejoraron (o lo hicieron solo parcialmente) al utilizar los apoyos naturales, las estrategias educativas y/o relacionales, las terapias y abordajes sobre la comunicación, sobre las habilidades para responder a las demandas del ambiente y la consideración del perfil sensorial de la persona; también si ya se tuvieron en cuenta y fueron manejados los problemas médicos asociados, las herramientas no farmacológicas para manejo de conductas, y demás intervenciones acordes al perfil individual y momento del desarrollo de la persona. Entonces se considera agregar al esquema un plan psicofarmacológico.

Si se decide utilizar un psicofármaco como parte del abordaje de una persona con una C.E.A., es importante aclarar al paciente y/o su familia que las intervenciones farmacológicas no actúan sobre procesos etiológicamente responsables del cuadro (no "curan"), ni tampoco sobre las características nucleares, sino sobre aspectos colaterales o comorbilidades; y que en general las personas con C.E.A. tienden a responder menos favorablemente y a experimentar efectos adversos con más frecuencia que los niños y adultos típicos (14). También es importante asegurarse de que el paciente y sus cuidadores tengan claros los síntomas blanco de cada intervención y qué cambios se podrían esperar y en cuánto tiempo.

Los síntomas blanco de medicación más frecuentes en las personas con autismo son, además de las conductas disruptivas (irritabilidad, agresión y autolesiones), la inquietud motora y los síntomas ansiosos y depresivos (más prevalentes estos últimos en autismo sin discapacidad intelectual- 15); y también la rigidez de la conducta, las compulsiones, los movimientos repetitivos, los trastornos del sueño y la labilidad emocional. Por su parte, cuadros psiquiátricos que suelen asociarse al autismo son los trastornos de conducta, el trastorno por déficit de atención, los trastornos afectivos y de ansiedad, y con cierta frecuencia los trastornos por tics, el trastorno obsesivo compulsivo y otros (16).

Para personas con autismo y síntomas como **irritabilidad, agresividad, autolesiones, o bien con diagnósticos comórbidos de trastornos de conducta disruptiva**, los fármacos con mayores estudios de efectividad favorables a partir de los 5 y 6 años de edad, son risperidona (17-20) y aripiprazol (21-23) respectivamente

(evidencia A para el corto plazo). Ambos fármacos cuentan además con estudios abiertos de efectividad y seguridad a mediano plazo (24,25). En los casos en que estos fármacos de primera línea para esta indicación no den resultados o no sean bien tolerados existen múltiples fármacos que se utilizan, con menor nivel de evidencia de efectividad y seguridad o bien con resultados menos robustos en estudios de buena calidad. Entre ellos olanzapina (con alta frecuencia y magnitud de aumento de peso en esta población) (26), clonidina (27), quetiapina (28-30), ziprasidona (31-33), ácido valproico (34), haloperidol (con frecuencia elevada de efectos adversos extrapiramidales) (35), y con evidencia **más preliminar** paliperidona (36,37), escitalopram (38), n-acetilcisteína (39), sulforafane (40), vitamina D3 (41), sertindol (42), levetiracetam (43, 44, *sin resultados favorables*: 45), y propranolol (46) entre otros. Por su parte lamotrigina (47), lurasidona (48) y amantadina (49) cuentan con estudios controlados que *no mostraron mejorías* en la irritabilidad utilizadas en monoterapia. Evidencia preliminar mostró mejoras en la irritabilidad en personas con CEA al asociar a risperidona los siguientes fármacos moduladores glutamatérgicos: memantina (50), riluzol (51), n-acetilcisteína (52) y amantadina (53).

También existe evidencia de efectividad de algunos psicofármacos que pueden mejorar la **inquietud motora y la distractibilidad** o que mejoran los síntomas de **trastorno por déficit de atención e hiperactividad** asociados a autismo. Los que mostraron mejores resultados para esta indicación son el metilfenidato (54-57), el cual mostró sin embargo menor magnitud de efecto y mayor probabilidad de efectos adversos (como disminución del apetito, insomnio, labilidad emocional, conductas explosivas) que en personas sin autismo; y atomoxetina, sola (58-62) o asociada a entrenamiento a padres (63, 64); y como opciones de segunda línea risperidona y aripiprazol, que mostraron resultados positivos para estos síntomas en estudios de calidad, pero no diseñados específicamente para personas con inquietud, distractibilidad o TDAH (18,21). Luego existe cierto nivel de evidencia de resultados leves a moderados para el uso de clonidina (27,65), guanfacina (66-68) y naltrexona (69).

Para **síntomas depresivos o diagnóstico de trastorno depresivo** asociado a autismo no existe evidencia de calidad que ayude al clínico a tomar decisiones farmacológicas con alta probabilidad de éxito (70;71). En general se utilizan los antidepresivos que probaron eficacia en población sin autismo, tanto en niños como en adultos. Existe un estudio que mostró mejoría en población adulta con C.E.A. para fluvoxamina aunque no se vio diferencia con el placebo para niños y adolescentes con autismo y depresión. En niños suele utilizarse fluoxetina, por haber mostrado cierta efectividad en niños sin autismo y con depresión. En reportes sobre uso de antidepresivos en autismo se describe menor tolerancia (70), por lo que se suele comenzar con dosis bajas; y deberá utilizarse el juicio clínico para la selección de estos fármacos para esta indicación, ya que la

depresión es diagnosticada más frecuentemente en personas con autismo, sobre todo sin D.I. asociada (72) y no hay apoyo de evidencia científica en esta población. Se agrega la complicación de diagnosticar depresión en personas con C.E.A. sin lenguaje, en quienes debe detectarse a partir de cambios en el funcionamiento adaptativo, el apetito o el sueño, o aumentos en la agitación o las autoagresiones (72).

En personas con autismo y síntomas de **ansiedad** los estudios existentes son abiertos o bien reportes de casos, y muchas veces no especifican el tipo de síntomas ansiosos. Para fluvoxamina y fluoxetina en las últimas revisiones se describe un efecto poco importante y aumento de activación conductual (73). Se describen mejorías en estudios preliminares con buspirona (74) y cannabidiol (75).

Existen otros síntomas asociados al autismo que cuentan con fármacos estudiados con algún nivel de evidencia como es el caso de la **rigidez de la conducta, los movimientos repetitivos o las compulsiones** (76). Para este grupo de síntomas existe evidencia para fluoxetina en adultos (77) aunque la evidencia en niños y adolescentes es menos consistente (78, 79); también para risperidona (18) y aripiprazol (21). Existe evidencia preliminar para buspirona (80), haloperidol (35) y ácido valproico (81). Por su parte citalopram (82) y clomipramina (83) no mostraron efectividad para esta indicación.

Para **trastornos del sueño** asociados a autismo ninguna intervención demostró ser efectiva para todos los problemas de sueño en C.E.A. (84), aunque melatonina aparece como el abordaje farmacológico más efectivo para mejorar algunos aspectos del sueño (85,86). Existen estudios que describen mejorías en el sueño para clonidina (87,65), y reportes para donepezilo (88), niaprazina (89), clonazepam (90) y suplementos de hierro (91).

Tratamientos farmacológicos en estudio para las características nucleares del autismo: ninguna medicación hasta hoy mostró efectividad para mejorar la sociabilidad o la comunicación en CEA. Basados en hipótesis y en marcadores celulares o moleculares se buscan constantemente nuevos blancos farmacológicos. Muchos agentes con resultados prometedores en modelos animales o estudios abiertos no muestran eficacia en estudios controlados aleatorizados doble ciego (ECA). Entre los **moduladores del equilibrio glutamato – gaba** existe evidencia preliminar favorable para mejorar síntomas nucleares de C.E.A. para bumetanida (92, 93) y no favorable para d-cicloserina (94), memantina (95), n-acetilcisteína (96), amantadina (49) y arbaclofen (97). Aunque d-cicloserina mostró mejorar el mantenimiento de mejorías adquiridas en el entrenamiento en habilidades sociales (98). Entre los **moduladores colinérgicos** existe alguna evidencia preliminar que mostró mejoras en socio-comunicación para donepezilo (99) y entre los moduladores opioides, naltrexona no logró demostrar mejorías en estos síntomas nucleares de C.E.A. (100). Por su parte oxitocina, luego de una serie de estudios contradictorios entre sí, mostró en un estudio reciente mejorar el funcionamiento social en niños con CEA de entre 6 y

12 años (101). También mostraron evidencia preliminar de mejorías en lo social o comunicacional el sulforano (40), la vitamina D3 (41), la tetrahidrobiopterina (102), el ácido fólico (104) y el cannabidiol (105). Se encuentran en estudio otras moléculas que apuntan a diversos blancos moleculares como un antagonista del receptor 1a de vasopresina, el factor de crecimiento Insulin-like (IGF-1), rapamicina, mecamilamida, nicotina transdérmica, galantamina y otros (8).

Intervenciones farmacológicas en discapacidad intelectual

Como se mencionó para las C.E.A., la discapacidad intelectual no es una condición que en sí misma requiera un tratamiento farmacológico. El consumo de psicofármacos está ligado a los síntomas psiquiátricos que se presentan con mayor frecuencia y severidad, como los problemas de comportamiento, la auto o hetero-agresión, las dificultades de atención, la depresión y la ansiedad (106-108). Las personas con Discapacidad Intelectual (D.I.) a menudo son tratadas con más de un medicamento (109,110) y son pocos los estudios que demuestran la eficacia de dichas intervenciones. Se describe también mayor aparición de efectos secundarios como el aumento de peso, de la prolactina, síntomas extrapiramidales, síndrome metabólico o sedación (111,112). Agravándose los riesgos a partir de las posibles limitaciones en la comunicación, la disminución en la actividad física y las dificultades para el acceso a la salud en esta población.

Por lo tanto, es importante que los clínicos conozcan el grado de evidencia de dichas intervenciones, puedan evaluar la relación riesgo/beneficio y consideren las alternativas a la farmacoterapia (psicoterapia, capacitación en manejo de conductas, formación en habilidades de la vida diaria y otros apoyos) como parte fundamental del tratamiento. En cualquier caso, los psicofármacos deben formar parte de una estrategia integral y con objetivos funcionales y realistas. Deben fijarse objetivos claros con cada medicación y programar controles regulares para el seguimiento de los efectos. Es importante obtener un consentimiento informado, adaptando la información al usuario. Si este no puede comprenderlo por sí mismo, se obtendrá el consentimiento a través de algún familiar o cuidador. Como regla general, la dosis de comienzo debe ser la mínima y el ajuste debe realizarse en forma progresiva, monitoreando los efectos adversos. Debe evitarse la polifarmacia y tener en cuenta las posibles interacciones con otros medicamentos que el paciente pueda estar recibiendo. Usar la dosis efectiva más baja y considerar la reducción o retiro de la medicación después de un período de estabilidad (se sugiere 6 a 12 meses) (113).

Conductas agresivas e irritabilidad: los antipsicóticos son la droga más prescrita en personas con discapacidad intelectual (114,115). Se indican con frecuencia para el tratamiento de comportamientos problemáticos, como la agresión, conductas auto lesivas, estereotipias severas, hiperactividad y berrinches (116). Los neurolép-

ticos clásicos (clorpromazina, haloperidol, levomepromazina), parecen tener un impacto negativo en las funciones cognitivas y también tienen un perfil de efectos secundarios más desfavorable. Por lo tanto, los antipsicóticos atípicos serían de elección por tener mejor tolerancia; y algunos de ellos han demostrado ser útiles para el tratamiento de conductas agresivas, irritabilidad, hiperactividad y conductas destructivas (117). Risperidona mostró evidencia favorable para mejorar estos síntomas en niños con D.I. (118-128). Cuenta con estudios controlados aleatorizados (ECA) en niños con un nivel medio-bajo de inteligencia y trastornos de conducta (122,123). Los cambios de comportamiento pueden producirse desde las primeras semanas luego del comienzo del tratamiento con esta droga (124). La somnolencia, dolores de cabeza, aumento del apetito, aumento de peso, incremento de la prolactina y síntomas extrapiramidales fueron los efectos adversos comúnmente reportados (123,125). En estudios abiertos a largo plazo se vio que la prolactina se reduce con el tiempo en la mayoría de los casos y la sedación no parece dar lugar a disminución del funcionamiento cognitivo (126). La eficacia y la seguridad del uso de **aripiprazol** para el manejo de conductas problemáticas en niños con C.E.A. ha sido apoyado por ECAs (22,25,129), pero no hay resultados de estudios controlados de aripiprazol para el manejo de conductas en niños con D.I. y *sin C.E.A.* Un estudio con olanzapina en niños con C.E.A. y D.I. reportó eficacia, aunque produjo aumento de peso significativo (26). Dos ECAs mostraron reducción de conductas problemáticas con haloperidol en pacientes con DI, pero fueron reportados comúnmente efectos extrapiramidales (130,131). Clorpromazina, por su parte, no mostró efectos beneficiosos sobre el comportamiento, produciendo además marcada somnolencia (132). Tioridazina mostró leve mejoría en las conductas agresivas, con resultados contradictorios en distintos estudios; y su uso ha quedado limitado por su potencial cardiotoxicidad (133-135). Algunos estudios mostraron que zuclopentixol produjo mejoras en la conducta versus el placebo en personas con D.I. pero generando efectos adversos frecuentes como sedación, fatiga y extrapiramidalismos (136-139). Se han utilizado también antidepresivos para el manejo de conductas problemáticas, autolesiones y agresividad, con resultados mayormente desfavorables. Un estudio con clomipramina mostró eficacia en la mejora de las estereotipias (141), mientras que otro estudio contra placebo no mostró eficacia en la reducción de autoagresiones y movimientos repetitivos (142). Ambos estudios de clomipramina mostraron altas tasas de abandono (alrededor del 30%), debido a eventos adversos intolerables, que incluyeron convulsiones, agitación y agresión. Un ECA con imipramina en adultos con D.I. mostró empeoramiento de las conductas problemáticas (140). No existe evidencia de calidad para apoyar el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en personas con D.I. Los estudios abiertos con fluoxetina para el tratamiento de conductas problemáticas, incluidas las conductas repetitivas y obsesivo-compulsivas en

población con D.I., mostraron resultados mixtos. Sus tasas de respuesta oscilaron entre el 11 y el 60%. Ocurrió a menudo empeoramiento de los síntomas y efectos adversos intolerables, como la irritabilidad, el aumento de la agresión y las dificultades para dormir (143-145).

Aunque los ansiolíticos se utilizan frecuentemente en D.I. para tratamiento de síntomas de ansiedad y conductas problemáticas, la evidencia para apoyar su uso es escasa. Buspirona para el tratamiento de problemas de comportamiento en adultos con D.I. mostró resultados inconsistentes; algunos informan mejoras mientras que otros describen que no las hay (146-148). Las **benzodiazepinas** pueden empeorar las conductas problemáticas en algunas personas con D.I. (152) y su uso a largo plazo puede aumentar el riesgo de desarrollar tolerancia, y efectos negativos sobre la cognición (153). Finalmente, estudios abiertos sugieren que los **b-bloqueantes** podrían ser eficaces para reducir la agresión y autoagresiones en D.I. (149-151). Hay reportes y estudios abiertos sobre la eficacia para propranolol en el tratamiento de la agresión y autolesiones en personas con DI. También sobre la eficacia del propranolol y nadolol para la impulsividad y las estereotipias (191).

Los **estabilizadores del estado de ánimo y los fármacos antiepilépticos**, a pesar del uso clínico común (109), no muestran evidencia de eficacia en personas con D.I., salvo los estudios con litio. Una serie de estudios controlados mostró que el litio era eficaz para el manejo de conductas problemáticas, particularmente la agresión, en población con D.I. Sin embargo, la mayoría de estos estudios utilizaron medidas de resultados no validadas. Las náuseas, la diarrea, los dolores de cabeza y los temblores fueron eventos adversos comunes (154-158). Los resultados de los ECAs con valproato en las poblaciones con C.E.A. son contradictorios (34,81,160) y no se encontró ningún ECA en población con D.I. *sin C.E.A.* Solo estudios abiertos sugieren que el valproato podría ser eficaz para mejorar las conductas problemáticas y los síntomas afectivos en la población con D.I. (161,162). Un estudio aleatorizado pequeño mostró que la carbamazepina fue efectiva para reducir las conductas problemáticas en adultos con D.I. (163). El uso naltrexona en el manejo de conductas agresivas en pacientes con D.I. mostró resultados controvertidos, algunas veces mejorando y otras veces empeorando las conductas agresivas (189,190).

Inquietud motora y disatención: Varios ECAs demostraron la eficacia del metilfenidato para el tratamiento del déficit de atención en pacientes con D.I. (164-175). Pero la magnitud de respuesta en estos estudios fue más baja que lo esperado (40 al 60%) en comparación con la población de desarrollo típico (70 al 80%). Las personas con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y D.I. fueron en general más susceptibles a efectos adversos como dificultades en el sueño o disminución del apetito (176-177). Los estudios con atomoxetina, bupropión o antidepressivos tricíclicos para la inquietud en niños y adolescentes con D.I. e hiperactividad son escasos. Un estudio reciente de atomoxetina en 48 niños

con TDAH y D.I. mostró utilidad para mejorar los síntomas (178), aunque se necesitan más ECAs para confirmar su eficacia. Por otra parte, atomoxetina fue efectiva para mejorar los síntomas de TDAH en niños *con C.E.A. con y sin discapacidad intelectual* (58;63). Somnolencia, fatiga, anorexia, náuseas e irritabilidad fueron eventos adversos comunes con este fármaco. Un ECA pequeño mostró que clonidina fue eficaz para mejorar la falta de atención, la hiperactividad y los síntomas de impulsividad en personas con D.I. (179); la somnolencia, sequedad de boca e hipo-orexia aparecieron como efectos adversos comunes. También guanfacina mostró beneficios en hiperactividad y funcionamiento global en niños con D.I. en un ECA de pocos casos (180). Guanfacina había dado beneficios para reducir la hiperactividad, impulsividad y falta de atención en un ECA importante en niños con C.E.A. (63% con CI <70), aunque con frecuentes efectos adversos como somnolencia, fatiga, labilidad emocional e irritabilidad (66).

Síntomas de ansiedad y depresión en D.I.: la evidencia para el uso de antidepressivos es escasa para esta indicación, con tasas de respuesta generalmente bajas y con efectos adversos más frecuentes que en la población general. Estudios abiertos de paroxetina y citalopram en D.I. que apuntaron a los síntomas depresivos informaron tasas de respuesta y tolerabilidad ligeramente favorables (181,182). Los estudios en personas con C.E.A. que incluyeron personas con D.I. asociada sugirieron que los ISRS podrían ser mejor tolerados en adultos que en niños (70). La mayoría de las guías de práctica clínica aprueban la fluoxetina para el tratamiento de la depresión en niños de desarrollo típico (183) y sertralina está autorizada para pacientes con ansiedad, depresión y trastorno obsesivo compulsivo. Escitalopram también está aprobado para población adolescente típica. Aunque estos fármacos no cuentan con estudios en D.I. Mirtazapina ha mostrado respuesta moderada en el tratamiento de los trastornos de conducta, ansiedad o depresión en adultos con D.I. (184,185). Recientemente se publicó un estudio abierto mostrando mejoras en la ansiedad con buspirona en niños con Síndrome de Angleman (215).

Trastornos del sueño: melatonina parece ser eficaz para reducir los problemas de sueño en personas con D.I. siendo bien tolerado (186,187). Las benzodiazepinas, trazodona o imipramina son utilizadas en la práctica aunque sin apoyo empírico para esta indicación. Guanfacina y clonidina también se usan "off label" para mejorar los trastornos del sueño, y también para hiperactividad, agitación, tics, autolesiones, y trastornos depresivos en pacientes con DI; sin embargo, la evidencia científica es limitada (188).

Moléculas en estudio para D.I.: Se han investigado algunos agentes glutamatérgicos y ácido g-aminobutíricos (GABAérgicos) en personas con D.I. asociada con síndromes genéticos, basados en la hipótesis que pos-

tula problemas en el sistema de modulación inhibitorio - excitatorio del cerebro. Sin embargo, los resultados de estudios controlados han sido desalentadores. Los resultados de ECAs para personas con D.I. y Síndrome de X Frágil con varios antagonistas de mGluR5 como ampakina (CX516) (192) y mavoglurant (AFQ056) (193) no han demostrado eficacia. Estudios con piracetam y memantine (moduladores del receptor de glutamato) mostraron resultados mixtos. Piracetam no mostró eficacia para mejorar la cognición en niños con síndrome de Down (195). Memantine tiene dos ECA en adultos con síndrome de Down que no mostraron eficacia para mejorar los parámetros cognitivos (196,197), mientras que un ECA en adultos con síndrome de ataxia / temblor asociado con X Frágil demostró eficacia para mejorar la memoria verbal (198). A pesar de que en estudios anteriores con arbaclofen (agonista GABA) en personas con X Frágil los resultados preliminares describían beneficios en la evitación social, en ECAs posteriores más importantes estos resultados no pudieron ser replicados (199). Los agentes que aumentan los efectos colinérgicos como los inhibidores de la acetilcolinesterasa y la L carnitina/ L-acetilcarnitina han sido investigados con el objetivo de lograr mejorías en el funcionamiento cognitivo en personas con D.I., pero los resultados hasta hoy han sido contradictorios. En ECAs en personas con síndrome de Down y en un estudio con personas con X Frágil, el donepecilo no mostró mejorías en las *pruebas cognitivas* en comparación al placebo (200,201,203). Del análisis post-hoc de estos estudios, y de los resultados de un pequeño ECA en una población con síndrome de Down, surge que el donepecilo sí podría mejorar el *lenguaje y las funciones adaptativas* (202). Los estudios con L-carnitina y L-acetilcarnitina sugirieron eficacia en la reducción de los síntomas del TDAH en niños con X Frágil (204,205), aunque no mostraron eficacia en la mejora de las funciones cognitivas o problemas conductuales en el síndrome de Rett o en las poblaciones con síndrome de Down (206,207).

Se han realizado estudios con **oxitocina** en personas con D.I. en poblaciones con síndrome de Prader Willi que en un comienzo mostraron mejorar las funciones

adaptativas, pero en estudios de tratamiento hasta 8 semanas los resultados no fueron positivos (208). Como la deficiencia de **hormona del crecimiento** es común en el síndrome de Prader Willi se estudió si la terapia de reemplazo podía mejorar la capacidad cognitiva y el comportamiento (209-211). Un estudio mostró que era bien tolerada y reducía los retrasos en la habilidades cognitivas y motrices, aunque estos efectos no se observaron hasta los 2 años de tratamiento (212). La **tiroxina** fue estudiada con una población importante de neonatos con Síndrome de Down y los resultados sugerían que podría mejorar el desarrollo motor y mental (213); sin embargo en un estudio de seguimiento a 10 años no mostro beneficios (214). En niños con Síndrome de Angelman y en niños con Rett la betaína + folato no mostró diferencia significativa con el placebo en la mejoría de diversos aspectos funcionales de los síndromes (216,217).

Perspectivas

La investigación en trastornos genéticos asociados con discapacidad intelectual y/o con autismo (como Frágil X, Síndrome de Down, Angelman, Prader Willi, etc.) así como la profundización en el conocimiento de otros múltiples factores etiológicos y sus mecanismos patogénicos (epigenéticos, inmunológicos, metabólicos, tóxicos, infecciosos, nutricionales, modificadores ambientales, etc.) podrían ampliar nuestra comprensión de estas condiciones, y por lo tanto ayudar a identificar endofenotipos y subgrupos clínicos que pudieran predecir las respuestas favorables a intervenciones específicas, farmacológicas y no farmacológicas. Este tipo de avances podrían algún día dar como resultado tratamientos más efectivos e individualizados para las necesidades de cada persona con D.I., con una C.E.A. o con otras condiciones del desarrollo. Hasta ahora los resultados obtenidos con las nuevas moléculas no son concluyentes y la farmacoterapia para estas condiciones continúa dirigida principalmente a los síntomas y trastornos psiquiátricos asociados valiéndose de los psicofármacos de uso más generalizado. ■

Referencias bibliográficas

1. Coury DL, Anagnostou E, Manning-Courtney P, Reynolds A, Cole L, McCoy R, et al. Use of psychotropic medication in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2012;130 Suppl 2:S69-76..
2. Sheehan R, Hassiotis A, Walters K, Osborn D, Strydom A, Horsfall A. Mental illness, challenging behaviour, and psychotropic drug prescribing in people with intellectual disability: UK population based cohort study. *BMJ* 2015; 351:h4326.
3. Aman MG, Lam KS, Collier-Crespin A. Prevalence and patterns of use of psychoactive medicines among individuals with autism in the Autism Society of Ohio. *J Autism Dev Disord*. 2003;33(5):527-34.
4. Lohr WD, Creel L, Feygin Y, Stevenson M, Smith MJ, Myers J et al. Psychotropic Polypharmacy Among Children and Youth Receiving Medicaid, 2012-2015. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(8):736-744.
5. Edelson GA, Schuster JM, Castelnovo K, Terhorst L, Parthasarathy M. Psychotropic prescribing for persons with intellectual disabilities and other psychiatric disorders. *Psychiatr Serv*. 2014;65(2):201-7.
6. Ji N, Findling RL. An update on pharmacotherapy for autism spectrum disorder in children and adolescents. *Curr Opin Psychiatry*. 2015 Mar;28(2):91-101.
7. Illera A. Presentación del tema: "Acercamiento a los aspectos sanitarios en las personas con TEA. Aspectos relacionados con la salud". 5-6 de Marzo 2005; Jerez, España.

8. Hollander E, Uzunova G. Are there new advances in the pharmacotherapy of autism spectrum disorders? *World Psychiatry*; 2017;(1):101-102.
9. Hagerman RJ & Polussa J. Treatment of the psychiatric problems associated with fragile X syndrome. *Curr Opin Psychiatry*. 2015;28(2): 107–112.
10. Hanney M, Prasher V, Williams N, et al. Memantine for dementia in adults older than 40 years with Down's syndrome (MEADOWS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 379:528–536.
11. Boada R, Hutaff-Lee C, Schrader A, et al. Antagonism of NMDA receptors as a potential treatment for Down syndrome: a pilot randomized controlled trial. *Transl Psychiatry* 2012; 2:e141.
12. Tauber M, Mantoulan C, Copet P, et al. Oxytocin may be useful to increase trust in others and decrease disruptive behaviours in patients with Prader-Willi syndrome: a randomized placebo-controlled trial in 24 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6:47.
13. Böhm B, Ritzén E, Lindgren A. Growth hormone treatment improves vitality and behavioural issues in children with Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatrica* 2015; 104:59–67.
14. Goel R, Hong JS, Findling RL, Ji NY. An update on pharmacotherapy of autism spectrum disorder in children and adolescents. *Int Rev Psychiatry*. 2018 Feb;30(1):78-95.
15. Rai D, Heuvelman H, Dalman C, Culpin I, Lundberg M, Carpenter P et al. Association Between Autism Spectrum Disorders With or Without Intellectual Disability and Depression in Young Adulthood. *JAMA Netw Open*. 2018 Aug 3;1(4):e181465.
16. Simonoff E., Pickles A et al. Psychiatric Disorders in Children With Autism Spectrum Disorders: Prevalence, Comorbidity *JAACAP*, Aug 2008.
17. McCracken JT, McGough J, Shah B., Cronin P, Hong D, Aman, M et al. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *NEJM*, 2002;347, 314-321.
18. Shea S, Turgay A., Carroll A, Schulz M, Orlik H, Smith I et al. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics*, 2004. 114, e634–e641.
19. Kent JM, Kushner S, Ning X, Karcher K, Ness S, Aman M et al. Risperidone dosing in children and adolescents with autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2013;43, 1773–1783.
20. Sharma A, Shaw SR. Efficacy of Risperidone in Managing Maladaptive Behaviors for Children With Autistic Spectrum Disorder. A Meta-analysis. *J Pediatr Health Care*. 2012;26(4):291-299.
21. Ichikawa H, Mikami K, Okada T, Yamashita Y, Ishizaki Y, Tomoda A et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autism spectrum disorder in Japan: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Child Psychiatry & Human Development*, 2016;48, 796–806.
22. Marcus RN, Owen R, Kamen L, Manos G, McQuade RD, Carson WH, Aman MG. A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009 Nov;48(11):1110-9.
23. Chi ng H, Pringsheim T et al. Aripiprazole for autism spectrum disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012; (5):CD009043.
24. Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network (RUPP). Risperidone treatment of autistic disorder: longer-term benefits and blinded discontinuation after 6 months. *American Journal of Psychiatry*, 2005;162, 1361–1369.
25. Findling RL, Mankoski R, Timko K, Lears K, McCartney T, McQuade RD et al. A randomized controlled trial investigating the safety and efficacy of aripiprazole in the long-term maintenance treatment of pediatric patients with irritability associated with autistic disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2014;75, 22–30.
26. Hollander E, Wasserman S, Swanson EN, Chaplin W, Schapiro ML, Zagursky K et al. A double-blind placebo-controlled pilot study of olanzapine in childhood/adolescent pervasive developmental disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2006;16:541–548.
27. Jaselskis CA, Cook EH, Fletcher KE, & Leventhal BL. Clonidine treatment of hyperactive and impulsive children with autistic disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 1992;12, 322–327.
28. Findling RL, McNamara NK, Gracious BL, O'Riordan MA, Reed MD, Demeter C et al. Quetiapine in nine youths with autistic disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2004;14, 287–294.
29. Martin A, Koenig K, Scahill L & Bregman J. Open-label quetiapine in the treatment of children and adolescents with autistic disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 1999; 9, 99–107.
30. Hardan AY, Jou RJ, & Handen BL. Retrospective study of quetiapine in children and adolescents with pervasive developmental disorders. *J. Autism Dev. Disord.* 2005;35:387–391.
31. Duggal HS. Ziprasidone for maladaptive behavior and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in autistic disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2007;17, 261–264.
32. Malone RP, Delaney MA, Hyman SB, & Cater JR. Ziprasidone in adolescents with autism: an open-label pilot study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2007; 17, 779–790.
33. Dominick K, Wink LK, McDougale CJ, Erickson CA. A Retrospective Naturalistic Study of Ziprasidone for Irritability in Youth with Autism Spectrum Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2015.
34. Hollander E, Chaplin W, Soorya L, Wasserman S, Novotny S, Rusoff J et al. Divalproex sodium vs placebo for the treatment of irritability in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Neuropsychopharmacology*, 2010;35, 990–998.
35. Anderson LT, Campbell L, Grega DM, Perry R, Small AM, & Green,WH. Haloperidol in the treatment of infantile autism: effects on learning and behavioral symptoms. *American Journal of Psychiatry*, 1984;141, 1195–1202.
36. Stigler KA, Mullett JE, Erickson CA, Posey DJ, McDougale CJ. Paliperidone for irritability in adolescents and young adults with autistic disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012;223(2):237-45.
37. Kowalski JL, Wink LK, Blankenship K, Habenicht CD, Erickson CA, Stigler KA et al. Paliperidone palmitate in a child with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2011 Oct;21(5):491-3.
38. Owley T, Walton L, Salt J, Guter S, Winnega M, Lenthal BL et al. An open-label trial of escitalopram in pervasive developmental disorders. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2005, 44, 343–348.
39. Hardan AY, Fung LK, Libove RA, Obukhanych TV, Nair S, Herzenberg LA. A randomized controlled pilot trial of oral n-acetylcysteine in children with autism. *Biological Psychiatry*, 2012;71, 956–961.
40. Singh K., Connors SL, Macklin EA, Smith KD, Fahey JW, Talalay P et al. Sulforaphane treatment of autism spectrum disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2014;111, 15550–15555.
41. Saad, K, Abdel-Rahman AA, Elserogy YM, Al-Atram AA, El-Houfey AA., Othman HA et al. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation in children with autism spectrum disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2016;59, 20–29.
42. Naguy A. Successful Use of Sertindole for Severe Behavioral Dyscontrol in a Pediatric Case of Syndromic Autism Spectrum Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(5):471-472.
43. Wang M, Jiang L, Tang X. Levetiracetam is associated with decrease in subclinical epileptiform discharges and improved cognitive functions in pediatric patients with autism spectrum disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;31;13:2321-2326.

44. Rugino TA, Samscock TC. Levetiracetam in autistic children: an open-label study. *J Dev Behav Pediatr.* 2002;23:225–230.
45. Wasserman S, Iyengar R, Chaplin WF, Watner D, Waldoks SE, Anagnostou E et al. Levetiracetam versus placebo in childhood and adolescent autism: a double-blind placebo-controlled study. *International Clinical Psychopharmacology.* 2006;21, 363–367.
46. Sagar-Ouriaghli I, Lievesley K, Santosh PJ. Propranolol for treating emotional, behavioural, autonomic dysregulation in children and adolescents with autism spectrum disorders. *J Psychopharmacol.* 2018;32(6):641–653.
47. Belsito KM, Law PA, Landa RJ, & Zimmerman AW. Lamotrigine therapy for autistic disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Autism Dev Disord.* 2001;31, 175–181.
48. Loebel A, Brams M, Goldman RS, Silva R, Hernandez D, Deng L et al. Lurasidone for the treatment of irritability associated with autistic disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders.* 2016;46, 1153–1163.
49. King BH, Wright DM, Handen BL, Sikich L, Zimmerman AW, McMahon W et al. Double-blind, placebo-controlled study of amantadine hydrochloride in the treatment of children with autistic disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry.* 2001;40, 658–665.
50. Ghaleiha A, Asadabadi M, Mohammadi M, Shahei M, Tabrizi M, Hajiaghahae, R et al. Memantine as adjunctive treatment to risperidone in children with autistic disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2013; 16, 783–789.
51. Ghaleiha A, Mohammadi E, Mohammadi M, Farokhnia M, Modabbernia A., Yekehtaz H et al. Riluzole as an adjunctive therapy to risperidone for the treatment of irritability in children with autistic disorder: A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Pediatric Drugs.* 2013;15, 505–514.
52. Ghanizadeh A. & Moghimi-Sarani E. A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial of N-Acetylcysteine added to risperidone for treating autistic disorders. *BMC Psychiatry.* 2013;13, 196.
53. Mohammadi M, Yadegari N, Hassanzadeh E, Farokhnia M, Yekehtaz H, Mirshafiee O. Double-blind, placebo-controlled trial of risperidone plus amantadine in children with autism. *Clinical Neuropharmacology.* 2013;36, 179–184.
54. Pearson DA, Santos CW, Aman MG, Arnold LE, Casat CD., Mansour R et al. Effects of extended release methylphenidate treatment on ratings of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and associated behavior in children with autism spectrum disorders and ADHD symptoms. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology.* 2013;23, 337–351.
55. Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network (RUPP). Randomized, controlled, cross-over trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Archives of General Psychiatry.* 2005; 62, 1266.
56. Quintana H, Birmaher B, Stedje D et al. Use of methylphenidate in the treatment of children with autistic disorder. *J Autism Dev Disord.* 1995;25:283–294.
57. Handen BL, Johnson CR, Lubetsky M. Efficacy of methylphenidate among children with autism and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Autism Dev Disord.* 2000;30:245–255.
58. Harfterkamp M, Buitelaar JK, Minderaa RB, Van de Loo-Neus G, Van der Gaag R, & Hoekstra PJ. Long-term treatment with atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children and adolescents with autism spectrum disorder: An open-label extension study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology.* 2013;23, 194–199.
59. Harfterkamp M., Van de Loo-Neus G., Minderaa RB, Van der Gaag, R, Escobar R, Schacht A et al. A randomized double-blind study of atomoxetine versus placebo for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry.* 2012;51, 733–741.
60. Jou RJ, Handen BL, Hardan AY. Retrospective assessment of atomoxetine in children and adolescents with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2005;15:325–330.
61. Posey DJ, Wiegand RE, Wilkerson J, Maynard M, Stigler KA, McDougale CJ. Open-label atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms associated with high functioning pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2006;16:599–610.
62. Arnold LE, Aman MG, Cook AM, et al. Atomoxetine for hyperactivity in autism spectrum disorders: placebo-controlled crossover pilot trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006;45:1196–1205.
63. Handen B L, Aman MG, Arnold LE, Hyman SL, Tumuluru RV, Lecavalier L et al. Atomoxetine, parent training, and their combination in children with autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* 2015;14, 287–294.
64. Smith T, Aman MG, Arnold LE, Silverman LB, Lecavalier L, Hollway J et al. Atomoxetine and parent training for children with autism and attention-deficit/hyperactivity disorder: a 24-week extension study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry.* 2016;55, 868–876.e2.
65. Fankhauser MP, Karumanchi VC, German ML, Yates A & Karumanchi SD. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of transdermal clonidine in autism. *J Clin Psychiatry.* 1992;53, 77–82.
66. Scahill L, McCracken JT, King BH, Rockhill C, Shah B, Politte L et al; Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Extended-Release Guanfacine for Hyperactivity in Children With Autism Spectrum Disorder. *Am J Psychiatry.* 2015 Dec;172(12):1197–206.
67. Scahill L, Aman MG, McDougale CI et al. A prospective open trial of guanfacine in children with pervasive developmental disorders. Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) Autism Network. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2006;16:589–598.
68. Posey DJ, Puntney JI, Sasher TM, Kem DL, McDougale CJ. Guanfacine treatment of hyperactivity and inattention in pervasive developmental disorders: a retrospective analysis of 80 cases. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2004;14:233–241.
69. Campbell M, Anderson LT, Small AM, Adams P, Gonzalez NM, & Ernst MN. Alogliptin in autistic children: behavioral symptoms and attentional learning. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry.* 1993;32,1283–1291.
70. Williams K, Brignell A, Randall M, Silove N, Hazell P. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(8):CD004677.
71. DeFilippis M. Depression in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *Children (Basel).* 2018 Aug 21;5(9). pii: E112.
72. DeFilippis M. Depression in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *Children (Basel).* 2018 Aug 21;5(9). pii: E112.
73. Vasa RA, Carroll LM, Nozzolillo AA, Mahajan R, Mazurek MO, Bennett AE et al. A systematic review of treatments for anxiety in youth with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 2014 Dec;44(12):3215–29.
74. Buitelaar JK, Van der Gaag RJ, & Van der Hoeven J. Buspirone in the management of anxiety and irritability in children with pervasive developmental disorders: Results of an open-label study. *The Journal of Clinical Psychiatry.* 1998;59(2), 56.
75. Barchel D, Stolar O, De-Haan T, Ziv-Baran T, Saban N, Or Fuchs D et al. Oral Cannabidiol Use in Children With Autism Spectrum Disorder to Treat Related Symptoms and Co-morbidities. *Front Pharmacol.* 2018;9:1521.
76. Soorya L, Kiarashi J, Hollander E. Psychopharmacologic interventions for repetitive behaviors in autism spec-

- trum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2008 Oct;17(4):753-71,viii.
77. Hollander E, Soorya L, Chaplin W, Anagnostou E, Taylor BP, Ferretti CJ et al. A double-blind placebo-controlled trial of fluoxetine for repetitive behaviors and global severity in adult autism spectrum disorders. *Am J Psychiatry.* 2012;169(3):292-9.
 78. Hollander E, Phillips A, Chaplin W, y col. A placebo-controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. *Neuropsychopharmacology.* 2005;30:582-589.
 79. Autism Speaks press release (2009, February 18). Autism Speaks announces results reported for the Study of Fluoxetine in Autism (SOFIA): first industry-sponsored trial for the Autism Clinical Trials Network (ACTN). [Internet] Disponible en: <http://www.autismspeaks.org/about-us/press-releases/autism-speaks-announces-results-reported-study-fluoxetine-autism-sofia>.
 80. Chugani DC, Chugani HT, Wiznitzer M, Parikh S, Evans PA., Hansen RL et al. Efficacy of low-dose buspirone for restricted and repetitive behavior in young children with autism spectrum disorder: A randomized trial. *The Journal of Pediatrics,* 2016;170, 45-53.
 81. Hollander E, Soorya L, Wasserman S, Esposito K, Chaplin W, Anagnostou E. Divalproex sodium vs. placebo in the treatment of repetitive behaviours in autism spectrum disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2006 Apr;9(2):209-13.
 82. King BH, Hollander E, Sikich L, et al. Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66:583-590.
 83. Remington G, Sloman L, Konstantareas M, Parker K, & Gow R. Clomipramine versus haloperidol in the treatment of autistic disorder: A double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Journal of Clinical Psychopharmacology,* 2001;21, 440-444.
 84. Cuomo BM, Vaz S, Lee EAL, Thompson C, Rogerson JM, Falkmer T. Effectiveness of Sleep-Based Interventions for Children with Autism Spectrum Disorder: A Meta-Synthesis. *Pharmacotherapy.* 2017 May;37(5):555-578.
 85. Cortesi F, Giannotti F, Sebastiani T, Panunzi S, & Valente D. Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioral therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: A randomized placebo-controlled trial. *Journal of Sleep Research,* 2012;21, 700-709.
 86. Gringras P, Nir T, Breddy J, Frydman-Marom A, & Findling RL. Efficacy and safety of pediatric prolonged-release melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry,* 2017;56, 948-957.e4.
 87. Ingrassia A, Turk J. The use of clonidine for severe and intractable sleep problems in children with neurodevelopmental disorders. A case series. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry.* 2005;14:34-40.
 88. Buckley AW, Sassower K, Rodriguez AJ, Jennison K, Wingerter K, Buckley J et al. An open label trial of donepezil for enhancement of rapid eye movement sleep in young children with autism spectrum disorders. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2011;21:353-357.
 89. Rossi PG, Posar A, Parmeggiani A, Pipitone E, D'Agata M. Niaprazine in the treatment of autistic disorder. *J. Child Neurol.* 1999;14:547-550.
 90. Thirumalai SS, Shubin RA, Robinson R. Rapid eye movement sleep behavior disorder in children with autism. *J. Child Neurol.* 2002;17:173-178.
 91. Dosman CF, Brian JA, Drmic IE, Senthilselvan A, Harford MM, Smith RW et al. Children with autism: Effect of iron supplementation on sleep and ferritin. *Pediatr. Neurol.* 2007;36:152-158.
 92. Lemonnier E, Degrez C, Phelep M, Tyzio R, Josse F, Grandgeorge M et al A randomised controlled trial of bumetanide in the treatment of autism in children. *Translational Psychiatry,* 2012;2, e202.
 93. Lemonnier E, Villeneuve N, Sonie S, Serret S, Rosier A, Roue M et al. Effects of bumetanide on neurobehavioral function in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Translational Psychiatry,* 2017;7, e1124.
 94. Minshawi NF, Wink LK, Shaffer R, Plawecki MH, Posey DJ et al. A randomized, placebo-controlled trial of d-cycloserine for the enhancement of social skills training in autism spectrum disorders. *Molecular Autism,* 2016;7, 2.
 95. Aman MG, Findling RL, Hardan AY, Hendren RL, Melmed RD, Kehinde-Nelson O et al. Safety and efficacy of memantine in children with autism: Randomized, placebo-controlled study and open-label extension. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology,* 2017;27, 403-412.
 96. Dean OM, Gray KM, Villagonzalo K, Dodd S, Mohebbi M, Vick T et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a fixed dose of N-acetyl cysteine in children with autistic disorder. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry,* 2016;51, 241-249.
 97. Veenstra-VanderWeele J, Cook EH, King BH, Zarevics P, Cherubini M, Walton-Bowen K et al Arbaclofen in children and adolescents with autism spectrum disorder: A randomized, controlled, phase 2 trial. *Neuropsychopharmacology,* 2016;42, 1390-1398.
 98. Wink LK, Minshawi NF, Shaffer RC, et al. D-Cycloserine enhances durability of social skills training in autism spectrum disorder. *Mol Autism.* 2017;8:2.
 99. Chez MG, Buchanan TM., Becker M, Kessler J, Aimonovitch MC, & Mrazek SR. Donepezil hydrochloride: A double-blind study in autistic children. *Journal of Pediatric Neurology,* 2003;01, 083-088.
 100. Roy A, Roy M, Deb S, Unwin G, & Roy A. Are opioid antagonists effective in attenuating the core symptoms of autism spectrum conditions in children: A systematic review. *Journal of Intellectual Disability Research,* 2014;59, 293-306.
 101. Parker KJ, Oztan O, Libove RA, Sumiyoshi RD, Jackson LP et al. Intranasal oxytocin treatment for social deficits and biomarkers of response in children with autism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017;114(30):8119-8124.
 102. Klaiman C, Huffman L, Masaki L, & Elliott GR. Tetrahydrobiopterin as a treatment for autism spectrum disorders: a double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology,* 2013;23, 320-328.
 103. Frye RE, Slattery J, Delhey L, Furgerson B, Strickland T, Tippett M et al. Folinic acid improves verbal communication in children with autism and language impairment: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Molecular Psychiatry,* 2018;23, 247-256.
 104. Frye RE, Slattery J, Delhey L, Furgerson B, Strickland T, Tippett M et al. Folinic acid improves verbal communication in children with autism and language impairment: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Molecular Psychiatry,* 2018;23, 247-256.
 105. Aran A, Cassuto H, Lubotzky A. Cannabidiol Based Medical Cannabis in Children with Autism- A Retrospective Feasibility Study (P3.318). *Neurology* April 10, 2018; 90 (15) Supplement.
 106. Matson J, Shoemaker M. Psychopathology and intellectual disability. *Cur Opin Psychiatry* 2011; 24:367-371.
 107. Cooper S-A, Smiley E, Morrison J, Williamson A, Allan L. Mental ill-health in adults with intellectual disabilities: prevalence and associated factors. *Br J Psychiatry.* 2007 Jan 1;190(1):27-35.
 108. Antochi R, Stavrakaki C and Emery PC. Psychopharmacological treatments in persons with dual diagnosis of psychiatric disorders and developmental disabilities. *Postgrad Med J* 2003; 79: 139-146.
 109. Sheehan R, Hassiotis A, Walters K, Osborn D, Strydom A, Horsfall L. Mental illness, challenging behavior, and psychotropic drug prescribing in people with intellectual disability: UK population-based cohort study. *BMJ.* 2015 Sep 1;351:h4326.
 110. Häbler F, Thome J, Reis O. Polypharmacy in the treatment of patients with intellectual disability. *J Neural Transm* 2015; 122 (S1):93-100.

111. Matson J, Mahan S. Antipsychotic drug side effects for persons with intellectual disability. *Res Dev Disabil* 2010; 31:1570-1576.
112. Simonoff E, Taylor E, Baird G, Bernard S, Chadwick O, Liang H, et al. Randomized controlled double-blind trial of optimal dose methylphenidate in children and adolescents with severe attention deficit hyperactivity disorder and intellectual disability. *J Child Psychol Psychiatry* 2013; 54:527-535.
113. Ji NY, Findling RL. Pharmacotherapy for mental health problems in people with intellectual disability, *Curr Opin Psychiatry*, 2016; Mar29(2): 103-125
114. Deb S, Unwin G, Deb T. Characteristics and the trajectory of psychotropic medication use in general and antipsychotics in particular among adults with an intellectual disability who exhibit aggressive behaviour. *J Intellect Disabil Res* 2015; 59:11-25.
115. Doan T, Ware R, McPherson L, van Dooren K, Bain C, Carrington S, et al. Psychotropic medication use in adolescents with intellectual disability living in the community. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23:69-76
116. Matson J, Tureck K, Rieske R. The questions about behavioral function (QABF): current status as a method of functional assessment. *Res in Dev Disabil* 2012; 33:630-634.
117. Brylewski J, Duggan L. Antipsychotic medication for challenging behaviour in people with learning disability. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD000377
118. Vanden Borre R, Vermote R, Buttiëns M, Thiry P, Dierick G, Geutjens J, et al. Risperidone as add-on therapy in behavioural disturbances in mental retardation: a double-blind placebo controlled cross-over study. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 87:167-171.
119. Van Bellinghen M, De Troch C. Risperidone in the treatment of behavioral disturbances in children and adolescents with borderline intellectual functioning: a double-blind, placebo-controlled pilot trial. *J Child. Adolesc Psychopharmacol* 2001; 11:5-13.
120. Buitelaar J, Van der Gaag R, Cohen-Kettenis P, Melman CT. A randomized controlled trial of risperidone in the treatment of aggression in hospitalized adolescents with subaverage cognitive abilities. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:239-248.
121. Zarcone JR, Hellings JA, Crandall K, Reese RM, Marquis J, Fleming K, Shores R, Williams D, Schroeder SR. Effects of risperidone on aberrant behavior of persons with developmental disabilities: I. A double-blind crossover study using multiple measures. *Am J Ment Retard*. 2001 Nov;106(6):525-38.
122. Snyder R, Turgay A, Aman M, Binder C, Fisman S, Carroll A; Risperidone Conduct Study Group. Effects of risperidone on conduct and disruptive behavior disorders in children with subaverage IQs. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002 Sep;41(9):1026-36.
123. Turgay A, Binder C, Snyder R, Fisman S. Long-term safety and efficacy of risperidone for the treatment of disruptive behavior disorders in children with subaverage IQs. *Pediatrics*. 2002 Sep;110(3):e34.
124. Aman MG, De Smedt G, Derivan A, Lyons B, Findling RL; Risperidone Disruptive Behavior Study Group. Double-blind, placebo-controlled study of risperidone for the treatment of disruptive behaviors in children with subaverage intelligence. *Am J Psychiatry*. 2002 Aug;159(8):1337-46.
125. Findling RL, Aman MG, Eerdekens M, Derivan A, Lyons B; Risperidone Disruptive Behavior Study Group. Long-term, open-label study of risperidone in children with severe disruptive behaviors and below-average IQ. *Am J Psychiatry*. 2004 Apr;161(4):677-84.
126. Gagiano C, Read S, Thorpe L, Eerdekens M, Van Hove I. Short- and long-term efficacy and safety of risperidone in adults with disruptive behavior disorders. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005;179(3):629-36.
127. Hellings JA, Zarcone JR, Reese RM, Valdovinos MG, Marquis JG, Fleming KK, Schroeder SR. A crossover study of risperidone in children, adolescents and adults with mental retardation. *J Autism Dev Disord*. 2006;36(3):401-11.
128. Tyrer P, Oliver-Africano PC, Ahmed Z, Bouras N, Cooray S, Deb S et al. Risperidone, haloperidol, and placebo in the treatment of aggressive challenging behavior in patients with intellectual disability: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2008 Jan 5;371(9606):57-63.
129. Owen R, Sikich L, Marcus RN, Corey-Lisle P, Manos G, McQuade RD et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics*. 2009 Dec;124(6):1533-40.
130. Burk H, Menolascino F, Cullari S. Haloperidol in emotionally disturbed mentally retarded individuals. *Am J Psychiatry* 1968; 124:1589-1591.
131. Aman MG, Teehan CJ, White AJ, Turbott SH, Vaithianathan C. Haloperidol treatment with chronically medicated residents: dose effects on clinical behavior and reinforcement contingencies. *Am J Ment Retard*. 1989 Jan;93(4):452-60.
132. Aman M, White A, Field C. Chlorpromazine effects on stereotypic and conditioned behaviour of severely retarded patients: a pilot study. *J Ment Defic Res* 1984; 28 (Pt 4):253-260.
133. Heistad G, Zimmermann R, Doebler M. Long-term usefulness of thioridazine for institutionalized mentally retarded patients. *Am J Ment Defic* 1982; 87:243-251.
134. Aman MG, White AJ. Thioridazine dose effects with reference to stereotypic behavior in mentally retarded residents. *J Autism Dev Disord*. 1988 Sep;18(3):355-66.
135. Elie R, Langlois Y, Cooper S. Comparison of SCH-12679 and thioridazine in aggressive mental retardates. *Can J Psychiatr* 1980; 25:484-491.
136. Singh I, Owino W. A double-blind comparison of zuclopenthixol tablets with placebo in the treatment of mentally handicapped in-patients with associated behavioural disorders. *J Intellect Disabil Res* 1992; 36 (Pt 6):541-549.
137. Hässler F, Glaser T, Pap AF, Beneke M, Diefenbacher A, Reis O; Zuclopenthixol Disruptive Behavior Study Group. A double-blind placebo-controlled discontinuation study of zuclopenthixol for the treatment of aggressive disruptive behaviours in adults with mental retardation - secondary parameter analyses. *Pharmacopsychiatry*. 2008 Nov;41(6):232-9.
138. Hässler F, Glaser T, Reis O. Effects of zuclopenthixol on aggressive disruptive behavior in adults with mental retardation: a 2-year follow-up on a withdrawal study. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44:339-343.
139. Hässler F, Dück A, Jung M, Reis O. Treatment of aggressive behavior problems in boys with intellectual disabilities using zuclopenthixol. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014; 24:579-581.
140. Aman M, White A, Vaithianathan C, Teehan C. Preliminary study of imipramine in profoundly retarded residents. *J Autism Dev Disord* 1986; 16:263-273
141. Lewis M, Bodfish J, Powell S, Golden R. Clomipramine treatment for stereotype and related repetitive movement disorders associated with mental retardation. *Am J Ment Retard* 1995; 100:299-312.
142. Lewis MH, Bodfish JW, Powell SB, Parker DE, Golden RN. Clomipramine treatment for self-injurious behavior of individuals with mental retardation: a double-blind comparison with placebo. *Am J Ment Retard*. 1996 May;100(6):654-65.
143. Cook E, Rowlett R, Jaselskis C, Leventhal B. Fluoxetine treatment of children and adults with autistic disorder and mental retardation. *J Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31:739-745. 77.
144. Markowitz PI. Effect of fluoxetine on self-injurious behavior in the developmentally disabled: a preliminary study. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12(1):27-31.
145. Troisi A, Vicario E, Nuccetelli F, Ciani N, Pasini A. Effects of fluoxetine on aggressive behavior of adult inpatients with mental retardation and epilepsy. *Pharmacopsychiatry*. 1995 May;28(3):73-6.
146. Ratey J, Sovner R, Parks A, Rogentine K. Buspirone treatment of aggression and anxiety in mentally retarded

- patients: a multiple-baseline, placebo lead-in study. *J Clin Psychiatry* 1991; 52:159–162.
147. Ricketts RW, Goza AB, Ellis CR, Singh YN, Chambers S, Singh NN, Cooke JC 3rd. Clinical effects of buspirone on intractable self-injury in adults with mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1994 Feb;33(2):270-6.
 148. Verhoeven W, Tuinier S. The effect of buspirone on challenging behavior in mentally retarded patients: an open prospective multiple-case study. *J Intellect Disabil Res* 1996; 40:502–508.
 149. Ratey JJ, Mikkelsen EJ, Smith GB, Upadhyaya A, Zuckerman HS, Martell D, et al. Beta-blockers in the severely and profoundly mentally retarded. *J Clin Psychopharmacol*. 1986 Apr;6(2):103-7.
 150. Kuperman S, Stewart M. Use of propranolol to decrease aggressive outbursts in younger patients. *Psychosomatics* 1987; 28:215–320.
 151. Connor DF, Ozbayrak KR, Benjamin S, Ma Y, Fletcher KE. A pilot study of nadolol for overt aggression in developmentally delayed individuals. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997 Jun;36(6):826-34.
 152. Kalachnik J, Hanzel T, Sevenich R, Harder S. Benzodiazepine behavioral side effects: review and implications for individuals with mental retardation. *Am J Ment Retard* 2002; 107:376–410.
 153. Puustinen J, Nurminen J, Vahlberg T, Lyles A, Isoaho R, Riih a I, Kivel a SL. CNS medications as predictors of precipitous cognitive decline in the cognitively disabled aged: a longitudinal population-based study. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2012 Jan;2(1):57-68.
 154. Naylor G, Donald J, Le Poidevin D, Reid A. A double-blind trial of long-term lithium therapy in mental defectives. *Br J Psychiatry* 1974; 124:52–57.
 155. Tyrer SP, Walsh A, Edwards DE, Berney TP, Stephens DA. Factors associated with a good response to lithium in aggressive mentally handicapped subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1984;8(4-6):751-5.
 156. Craft M, Ismail IA, Krishnamurti D, Mathews J, Regan A, Seth RV, North PM. Lithium in the treatment of aggression in mentally handicapped patients. A double-blind trial. *Br J Psychiatry*. 1987;150:685-9.
 157. Tyrer S, Aronson M, Lauder J. Effect of lithium on behavioural factors in aggressive mentally handicapped subjects. In: Birch NJ, Padgham C, Hughes MS, editors. *Lithium in Medicine and Biology*. Carnforth: Marius Press; 1993. pp. 119–126.
 158. Worrall E, Moody J, Naylor G. Lithium in nonmanic-depressives: antiaggressive effect and red blood cell lithium values. *Br J Psychiatry* 1975; 126:464–468.
 159. Seo HJ, Chiesa A, Lee SJ, Patkar AA, Han C, Masand PS, Serretti A, Pae CU. Safety and tolerability of lamotrigine: results from 12 placebo-controlled clinical trials and clinical implications. *Clin Neuropharmacol*. 2011 Jan-Feb;34(1):39-47.
 160. Hellings JA, Weckbaugh M, Nickel EJ, Cain SE, Zarcone JR, Reese RM, et al. A double-blind, placebo-controlled study of valproate for aggression in youth with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005 Aug;15(4):682-92
 161. Kastner T, Finesmith R, Walsh K. Long-term administration of valproic acid in the treatment of affective symptoms in people with mental retardation. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13:448–451.
 162. Verhoeven W, Tuinier S. Cyclothymia or unstable mood disorder? A systematic treatment evaluation with valproic acid. *J Appl Res Intellect Disabil* 2001; 14:147–154
 163. Reid A, Naylor G, Kay D. A double-blind, placebo controlled, crossover trial of carbamazepine in overactive, severely mentally handicapped patients. *Psychol Med* 1981; 11:109–113.
 164. Handen BL, Breaux AM, Gosling A, Ploof DL, Feldman H. Efficacy of methylphenidate among mentally retarded children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 1990 Dec;86(6):922-30.
 165. Handen BL, Feldman H, Gosling A, Breaux AM, McAuliffe S. Adverse side effects of methylphenidate among mentally retarded children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1991 Mar;30(2):241-5.
 166. Handen BL, Breaux AM, Janosky J, McAuliffe S, Feldman H, Gosling A. Effects and noneffects of methylphenidate in children with mental retardation and ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1992 May;31(3):455-61.
 167. Handen BL, Janosky J, McAuliffe S, Breaux AM, Feldman H. Prediction of response to methylphenidate among children with ADHD and mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1994 Oct;33(8):1185-93.
 168. Handen B, Feldman H, Lurier A, Murray P. Efficacy of methylphenidate among preschool children with developmental disabilities and ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38:805–812.
 169. Pearson DA, Santos CW, Roache JD, Casat CD, Loveland KA, Lachar D et al. Treatment effects of methylphenidate on behavioral adjustment in children with mental retardation and ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003 Feb;42(2):209-16.
 170. Aman M, Buican B, Arnold L. Methylphenidate treatment in children with borderline IQ and mental retardation: analysis of three aggregated studies. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003; 13:29–40.
 171. Green T, Weinberger R, Diamond A, Berant M, Hirschfeld L, Frisch A, Zarchi O, et al. The effect of methylphenidate on prefrontal cognitive functioning, inattention, and hyperactivity in velocardiofacial syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2011 Dec;21(6):589-95.
 172. Hagerman R, Murphy M, Wittenberger M. A controlled trial of stimulant medication in children with the fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 1988;30:377–392.
 173. Aman M, Kern R, McGhee D, Arnold L. Fenfluramine and methylphenidate in children with mental retardation and attention deficit hyperactivity disorder: laboratory effects. *J Autism Dev Disord* 1993; 23:491–506.
 174. Aman MG, Kern RA, Osborne P, Tumuluru R, Rojahn J, del Medico V. Fenfluramine and methylphenidate in children with mental retardation and borderline IQ: clinical effects. *Am J Ment Retard*. 1997 Mar;101(5):521-34.
 175. Aman MG, Marks RE, Turbott SH, Wilsher CP, Merry SN. Clinical effects of methylphenidate and thioridazine in intellectually subaverage children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1991 Mar;30(2):246-56.
 176. The MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. Multimodal Treatment Study of Children with ADHS. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:1073–1086.
 177. Greenhill LL, Swanson JM, Vitiello B, Davies M, Clevenger W, Wu M, et al. Impairment and deportment responses to different methylphenidate doses in children with ADHD: the MTA titration trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001 Feb;40(2):180-7.
 178. Fernández-Ja en A, Fernández-Mayoralas DM, Calleja Pérez B, Muñoz Jare no N, Campos Díaz Mdel R. Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder in mental retardation. *Pediatr Neurol*. 2010 Nov;43(5):341-7.
 179. Agarwal V, Sitholey P, Kumar S, Prasad M. Double-blind, placebo-controlled trial of clonidine in hyperactive children with mental retardation. *Ment Retard* 2001; 39:259–267.
 180. Handen B, Sahl R, Hardan A. Guanfacine in children with autism and/or intellectual disabilities. *J Dev Behav Pediatr* 2008; 29:303–308.
 181. Masi G, Marcheschi M, Pfanner P. Paroxetine in depressed adolescents with intellectual disability: an open label study. *J Intellect Disabil Res* 1997; 41:268–272.
 182. Verhoeven WM, Veendrik-Meekes MJ, Jacobs GA, van den Berg YW, Tuinier S. Citalopram in mentally retarded patients with depression: a long-term clinical investigation. *Eur Psychiatry*. 2001 Mar;16(2):104-8.
 183. Eaton L. European agency approves use of fluoxetine for children and teens. *BMJ* 2006; 332: 1407.

184. Doyle CA and Mc Dougle CJ. Pharmacologic treatments for the behavioral symptoms associated with autism spectrum disorders across the lifespan. *Dialogues Clin Neurosci* 2012; 14: 263–279.
185. Posey DJ, Guenin KD, Kohn AE, Swiezy NB, McDougle CJ. A naturalistic open-label study of mirtazapine in autistic and other pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2001 Fall;11(3):267-77.
186. Niederhofer H, Staffen W, Mair A, Pittschliel K. Brief report: melatonin facilitates sleep in individuals with mental retardation and insomnia. *J Autism Dev Disord* 2003; 33:469–472.
187. Wirojanan J, Jacquemont S, Diaz R, Bacalman S, Anders TF, Hagerman et al. The efficacy of melatonin for sleep problems in children with autism, fragile X syndrome, or autism and fragile X syndrome. *J Clin Sleep Med*. 2009 Apr 15;5(2):145-50.
188. Sturmey P. Treatment of psychopathology in people with Intellectual and other disabilities. *Can J Psychiatr* 2012; 57: 593–600.
189. Casner JA, Weinheimer B and Gualtieri CT. Naltrexone and self-injurious behavior: a retrospective population study. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16: 389–394
190. Clint Ross. Naltrexone use for self-injurious behavior in patients with developmental disabilities. *Ment Health Clin* 2012; 2: 60–61.
191. Ruedrich SL, Grush L and Wilson J. Beta adrenergic blocking medications for aggressive or self-injurious mentally retarded persons. *Am J Ment Retard* 1990; 95:110–119.
192. Berry-Kravis E, Krause SE, Block SS, Guter S, Wu J, Leur-gans S, et al. Effect of CX516, an AMPA-modulating compound, on cognition and behavior in fragile X syndrome: a controlled trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006 Oct;16(5):525-40.
193. Jacquemont S, Curie A, des Portes V, Torrioli MG, Berry-Kravis E, Hagerman RJ, et al. Epigenetic modification of the FMR1 gene in fragile X syndrome is associated with differential response to the mGluR5 antagonist AFQ056. *Sci Transl Med*. 2011 Jan 5;3(64):64ra1.
194. The United States National Institute of Health. [Internet, acceso el 15 de Octubre de 2015]. Disponible en: www.ClinicalTrials.gov.
195. Lobaugh NJ, Karaskov V, Rombough V, Rovet J, Bryson S, Greenbaum R, et al. Piracetam therapy does not enhance cognitive functioning in children with down syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001 Apr;155(4):442-8.
196. Hanney M, Prasher V, Williams N, Jones EL, Aarsland D, Corbett A, et al, MEADOWS trial researchers. Memantine for dementia in adults older than 40 years with Down's syndrome (MEADOWS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012 11;379(9815):528-36.
197. Boada R, Hutaff-Lee C, Schrader A, Weitzenkamp D, Benke TA, Goldson EJ, Costa AC. Antagonism of NMDA receptors as a potential treatment for Down syndrome: a pilot randomized controlled trial. *Transl Psychiatry*. 2012 Jul 17;2:e141.
198. Yang JC, Niu YQ, Simon C, Seritan AL, Chen L, Schneider A, et al. Memantine effects on verbal memory in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS): a double-blind brain potential study. *Neuropsychopharmacology*. 2014 Nov;39(12):2760-8.
199. Berry-Kravis E, Hagerman R, Visootsak J, Budimirovic D, Kaufmann WE, Cherubini M et al. Arbaclofen in fragile X syndrome: results of phase 3 trials. *J Neurodev Disord*. 2017;12;9:3.
200. Johnson N, Fahey C, Chicoine B, Chong G, Gitelman D. Effects of donepezil on cognitive functioning in Down syndrome. *Am J Ment Retard*. 2003 Nov;108(6):367-72.
201. Kishnani PS, Sommer BR, Handen BL, Seltzer B, Capone GT, Spiridigliozzi GA et al. The efficacy, safety, and tolerability of donepezil for the treatment of young adults with Down syndrome. *Am J Med Genet A*. 2009 Aug;149A(8):1641-54.
202. Kondoh T, Kanno A, Itoh H, Nakashima M, Honda R, Kojima M et al. Donepezil significantly improves abilities in daily lives of female Down syndrome patients with severe cognitive impairment: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Psychiatry Med*. 2011;41(1):71-89.
203. Prasher VP, Adams C, Holder R; Down Syndrome Research Group. Long term safety and efficacy of donepezil in the treatment of dementia in Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: open label study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003 Jun;18(6):549-51.
204. Torrioli MG, Vernacotola S, Mariotti P, Bianchi E, Calvani M, De Gaetano A et al. Double-blind, placebo-controlled study of L-acetylcarnitine for the treatment of hyperactive behavior in fragile X syndrome. *Am J Med Genet*. 1999 Dec 3;87(4):366-8.
205. Torrioli MG, Vernacotola S, Peruzzi L, Tabolacci E, Mila M, Militeri R et al. A double-blind, parallel, multicenter comparison of L-acetylcarnitine with placebo on the attention deficit hyperactivity disorder in fragile X syndrome boys. *Am J Med Genet A*. 2008 Apr 1;146A(7):803-12.
206. Ellaway C, Williams K, Leonard H, Higgins G, Wilcken B, Christodoulou J. Rett syndrome: randomized controlled trial of L-carnitine. *J Child Neurol*. 1999 Mar;14(3):162-7.
207. Puschel S. The effect of acetyl-L-carnitine administration on persons with Down syndrome. *Res Dev Disabil* 2006; 27:599–604.
208. Einfeld SL, Smith E, McGregor IS, Steinbeck K, Taffe J, Rice LJ et al. A double-blind randomized controlled trial of oxytocin nasal spray in Prader Willi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(9):2232-9.
209. Whitman B, Myers S, Carrel A, Allen D. The behavioral impact of growth hormone treatment for children and adolescents with Prader-Willi syndrome: a 2-year, controlled study. *Pediatrics* 2002; 109:e35.
210. Höybye C, Thorén M, Böhm B. Cognitive emotional, physical and social effects of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2005; 47:245–252.
211. Lo ST, Festen DA, Van Wijngaarden RF, Collin PJ, Hokken-Koelega AC. Beneficial Effects of Long-Term Growth Hormone Treatment on Adaptive Functioning in Infants With Prader-Willi Syndrome. *Am J Intellect Dev Disabil*. 2015 Jul;120(4):315-27.
212. Lo ST, Festen DA, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF, Collin PJ, Hokken-Koelega AC. Beneficial Effects of Long-Term Growth Hormone Treatment on Adaptive Functioning in Infants With Prader-Willi Syndrome. *Am J Intellect Dev Disabil*. 2015 Jul;120(4):315-27.
213. van Trotsenburg AS, Vulsmat T, van Rozenburg-Marres SL, van Baar AL, Ridder JC, Heymans HS, et al. The effect of thyroxine treatment started in the neonatal period on development and growth of two-year-old Down syndrome children: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jun;90(6):3304-11.
214. Marchal JP, Maurice-Stam H, Ikelaar NA, Klouwer FC, Verhorstert KW, Witteveen ME, et al. Effects of early thyroxine treatment on development and growth at age 10.7 years: follow-up of a randomized placebo-controlled trial in children with Down's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):E2722-9.
215. Balaj K, Nowinski L, Walsh B, Mullett J, Palumbo ML, Thibert RL et al. Buspirone for the treatment of anxiety-related symptoms in Angelman syndrome: a case series. *Psychiatr Genet*. 2019;29(2):51-56).
216. Peters SU, Bird LM, Kimonis V, Glaze DG, Shinawi LM, Bichell TJ et al. Double-blind therapeutic trial in Angelman syndrome using betaine and folic acid. *Am J Med Genet A*. 2010;152A(8):1994-2001.
217. Glaze DG, Percy AK, Motil KJ, Lane JB, Isaacs JS, Schultz RJ et al. A study of the treatment of Rett syndrome with folate and betaine. *J Child Neurol*. 2009 May;24(5):551-6.

Hiponatremia: vejez y antidepresivos

Hugo Pisa

*Médico especialista en Psiquiatría
Psiquiatra del Hogar LeDor VaDor
E-mail: hugo.pisa@gmail.com*

Eduardo del Cerro

*Médico especialista en Medicina Interna y Terapia Intensiva
Médico Consultor Honorario del Hospital Durand*

Resumen

Los antidepresivos son medicaciones que se utilizan con frecuencia en los adultos mayores. Entre los mismos se destacan por su perfil de seguridad, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. La hiponatremia es un efecto potencialmente grave vinculado al uso de los mismos así como de otros antidepresivos. Los adultos mayores constituyen una población susceptible de presentar hiponatremia secundaria al uso de estos psicofármacos. Su prevalencia es variable, de 0.5 a 32%. Como problema es relativizado o no tenido en cuenta. El objetivo del trabajo es ubicar la problemática de la hiponatremia con relación al uso de los antidepresivos en la población adulta mayor; así como desarrollar aspectos clínicos y psiquiátricos vinculados con la práctica.

Palabras claves: Hiponatremia - Antidepresivos - Adulto mayor - Vejez.

HYPONATREMIA: OLD AGE AND ANTIDEPRESSANTS

Abstract

Antidepressants are medications that are used frequently in older adults. Among them, the selective serotonin reuptake inhibitors stand out for their safety profile. Hyponatremia is a potentially serious effect linked to the use of these as well as other antidepressants. Older adults constitute a population susceptible to presenting hyponatremia secondary to the use of these psychotropic drugs. Its prevalence is variable, from 0.5 to 32%. As a problem it is relativized or not taken into account. The objective of the work is to locate the problem of hyponatremia in relation to the use of antidepressants in the elderly population; as well as developing clinical and psychiatric aspects linked to the practice.

Keywords: Hyponatremia - Antidepressants - Elderly - Old age.

Introducción

¿Qué sabemos? Que los antidepressivos, sobre todo, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son de uso frecuente y la primera opción en los adultos mayores deprimidos y/o ansiosos (1,2). ¿Por qué? Porque su perfil de seguridad y su baja incidencia de efectos adversos los ubicaron en ese lugar (3). Sin embargo, se han informado situaciones potencialmente graves, como la hiponatremia, después del uso de ISRS y otros antidepressivos (4,5). Si tenemos en cuenta que el envejecimiento de la población es una realidad; que los adultos mayores son susceptibles a desarrollar trastornos electrolíticos; y que una disminución de la concentración del sodio extracelular incrementa la morbilidad en esta población (6). el tema de la hiponatremia adquiere (o debería adquirir) una importancia creciente. Una importancia sobre la que es necesario contemplar en la práctica clínica y psiquiátrica con adultos mayores.

La hiponatremia, definida a partir de un sodio sérico inferior a 135 mM (aunque existen reportes que lo ubican en un valor igual o inferior a 130 mM), se produce en promedio en el 9.3% de los pacientes mayores de 60 años que toman antidepressivos (independiente de la duración y tipo de antidepressivo); asimismo, la prevalencia discriminada por tipo de antidepressivo es la siguiente: 10,2% con ISRS; 11,5% con tricíclicos; 8,6% con venlafaxina; 5,6% con mirtazapina (7). No obstante, la prevalencia es variable en los diferentes reportes: varía de acuerdo con el valor que se tome como referencia.

¿Se suelen considerar los riesgos potenciales de los trastornos hidroelectrolíticos en los pacientes bajo tratamiento psiquiátrico psicofarmacológico, sobre todo con antidepressivos?; dijimos: la hiponatremia es un problema potencialmente peligroso, ¿se piensa en ella? Si es así –lo cual implica la determinación de la natremia–, ¿es frecuente la suspensión de la medicación antidepressiva ante su presencia?; es posible pensar que estamos ante dos riesgos diferentes: uno, ignorar el problema, con lo cual el paciente queda sometido al riesgo consecuente; dos, actuar con excesivo celo, y proceder a suspender una medicación útil (o en potencia útil), ante el menor descenso de la natremia. En definitiva, ¿cuál es el “punto justo”?; ¿qué hacer frente a esta situación clínica? A partir de una revisión bibliográfica en tensión con la experiencia asistencial se desarrollarán los interrogantes propuestos desde una perspectiva clínica y clínica psiquiátrica focalizada en los adultos mayores.

El villano no es el sodio

La natremia es la **relación** entre los volúmenes de agua y de sodio. Nada nos dice sobre sus cantidades absolutas. Y lo más importante: si bien agua y sodio tienen estrechas relaciones en su fisiología, sus respectivos sensores y respuestas homeostáticas son diferentes. No completamente independientes una del otro, pero con autonomía en sus respectivas regulaciones (8). **Las alteraciones de la natremia indican un trastorno –o**

adaptación fisiopatológica– en el metabolismo del agua. Las alteraciones del sodio se valoran clínicamente.

A propósito, se expone una breve reseña de lo enunciado: La función principal del riñón es la preservación del líquido extracelular (LEC) –del cual el compartimiento intravascular es una parte–. Esta función es ejecutada por un fino mecanismo que regula la cantidad de sodio del organismo –que está ubicado principalmente en el compartimiento extracelular–. Cuando existe una situación en la que hay déficit de la volemia, el riñón tiende a preservar el sodio: lo recupera a partir del líquido filtrado por los glomérulos. En esos casos, se reabsorbe una cantidad de sodio mayor que la habitual, lo cual tiende a la normalización del LEC.

Existen tres mecanismos principales que “ordenan” al riñón a cumplir con esta función: el *sistema simpático*, el *sistema renina-angiotensina-aldosterona*, y la *hormona antidiurética* (HAD, o vasopresina). Los dos primeros aumentan la recuperación del sodio a partir del líquido tubular renal (lo que circula por el nefrón luego de haberse efectuado la filtración glomerular), y además activan la vasoconstricción de las arteriolas del organismo. O sea, actúan tanto sobre el contenido (el LEC) como sobre el continente (el lecho arteriolar). La HAD tiene acciones similares, pero lo que la caracteriza es que su acción principal es la reabsorción de agua, a partir del líquido que circula por los conductos colectores, esto es, el último sector del nefrón.

Es importante notar que el déficit del LEC interesa no tanto en su valor absoluto, sino en la proporción del mismo que efectivamente perfunde los órganos, esto es, **la volemia arterial efectiva (VAE)**. Los receptores de VAE “no saben”, por un lado, si lo que ocurre es que el organismo tuvo una disminución de la misma por pérdidas externas (por ejemplo, por pérdidas digestivas copiosas por vómitos o diarrea) o renales (por enfermedades del intersticio renal o déficit de hormonas –aldosterona–). O si, por otro lado, hay un déficit circulatorio por insuficiencia cardíaca, con pobre VAE, o una vasodilatación exagerada –como se observa en la cirrosis–, que también disminuye la VAE. En estos dos últimos ejemplos, frecuentes en la clínica, los sensores y el riñón –que ejecuta sus “órdenes”– tienden a producir una exagerada recuperación de líquido tubular, llevando a situaciones de edema (8).

Tanto las situaciones de disminución absoluta del LEC –por pérdidas extrarrenales o renales– como de disminución de la VAE, aún con aumento del LEC, suelen llevar a situaciones de hiponatremia. Existe un tercer tipo de esta última: la que coexiste con LEC normal, o casi normal. Se produce en dos situaciones en particular: la intoxicación acuosa aguda –más probable en posoperatorios– o en el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIHAD). La presunción de esta última obliga a descartar entidades orgánicas cerebrales (ACV, tumores, trauma, infecciones) y pulmonares (infecciones, cáncer).

Un concepto fundamental es el siguiente: el organismo privilegia el volumen (la VAE) por sobre la natriemia y el equilibrio ácido-base. El médico hará bien si “imita” a la naturaleza: lo primero será ajustar la VAE, y dejar como acciones secundarias la corrección –si cabe– de las otras variables señaladas.

La VAE se determina por la clínica: si el paciente tiene buena diuresis (mayor de 40 ml por hora), está lúcido, tiene la piel seca (no sudorosa), con buen relleno capilar, y –lo menos importante– la presión arterial no está baja, significa que la VAE es adecuada. Si no fuera el caso, la pregunta que sigue es si la volemia absoluta está baja – en ese caso habrá que determinar la causa: extrarrenal o renal, y tratarla– y **administrarle sodio**, o si la volemia absoluta está alta (por ej. en la insuficiencia cardíaca), en cuyo caso se deberá **restringir el sodio** (además de tratar la entidad subyacente).

Antidepresivos, Natremia y vejez

No es un problema nuevo. La relación entre antidepresivos y cambios en las concentraciones séricas de sodio se describió por primera vez en 1974 con Amitriptilina y recibió una mayor atención desde la década de 1990 con la llegada de los ISRS (9). El mecanismo por el cual los ISRS (y demás antidepresivos) causan hiponatremia no está del todo claro (15). La hipótesis es que la serotonina induce un aumento en la HAD mediado por los receptores de serotonina hipotalámicos y que cuanto mayor es la potencia del fármaco para inhibir la recaptación de serotonina, mayor es la probabilidad de hiponatremia (10). En general, la presencia de la misma –cuando se produce–, se observa dentro de las primeras semanas después del inicio de la medicación, pero también puede tardar meses en desarrollarse. Habitualmente, se resuelve dentro de las dos semanas posteriores a la suspensión del antidepresivo (11) (en caso de haber sido la causa).

¿Por qué se produce con mayor frecuencia en el adulto mayor? Porque la edad avanzada (en sí misma) es un factor de riesgo para desarrollar hiponatremia en general y para la inducida por antidepresivos, en particular (12). El proceso de envejecimiento se acompaña de una reducción progresiva de la función de varios sistemas de órganos, lo que conduce a cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos. Estos cambios impactan en el manejo de los psicofármacos y sobre la aparición de efectos adversos: implican diferencias en la absorción, distribución, metabolismo y excreción (18).

Desde un punto de vista clínico, su forma de manifestarse es variable. Ésta dependerá de la concentración sérica de sodio y de la velocidad del desarrollo de la hiponatremia. El riesgo mayor es en las dos semanas posteriores al inicio del antidepresivo (13). Sin embargo, en los adultos mayores podrían generarse en el transcurso de la primera (17). Entre los *síntomas generales*, que pueden ser mínimos e inespecíficos, se destacan: náuseas, fatiga, calambres, dolor de cabeza, hiporexia, malestar general. Asimismo, la hiponatremia asintomática suele ser autolimitada, pero la sintomática presenta una morbi-mortalidad importante. Por otro lado, de manera concomitante, se pueden presentar *síntomas neuropsiquiátricos* graves como confusión, inquietud, trastornos en la marcha, psicosis, letargo, convulsiones, coma (9).

Llegados a este punto cabe preguntarse si existe un paciente al que podríamos denominar “de riesgo” o pro-penso a desarrollar hiponatremia. Efectivamente, se describieron ciertas condiciones más allá de la “edad” que caracterizan a un paciente determinado y sobre las cuales tendríamos que prestar especial atención en las diferentes etapas del tratamiento y seguimiento, ya sea ante la aparición de los síntomas descritos o para tener en cuenta el pedido de controles de laboratorio oportunos.

El siguiente cuadro resume las características de los **pacientes con riesgo** de desarrollar hiponatremia:

Cuadro 1.

Paciente de riesgo		
Factores socio-demográficos	Uso de otras medicaciones (junto con el antidepresivo)	Comorbilidad
Edad avanzada. Sexo femenino. Institucionalización. Internación clínica (14).	Diuréticos tiazídicos. IECA. Laxantes. Antiepilépticos. Medicación para el cáncer.	Insuficiencia cardíaca. Insuficiencia renal. Neumonía reciente (15). Cirrosis. Bajo peso (< 60 Kg). Hipotiroidismo. Historia de hiponatremia. Psicosis (7). ¿Deterioro cognitivo? (16) Potomanía.

Modificado de De Picker L, et al, 2014.(9)

Otra pregunta habitual, si tenemos en cuenta lo que se describió es ¿existe un antidepresivo con un menor riesgo de producir hiponatremia? En este punto existen unas pocas revisiones (6,9,17,18,19) a partir de las cuales podríamos concluir desde un punto de vista clínico (a pesar de la variabilidad de los resultados) que entre los antidepresivos de **mayor riesgo** se encuentran los ISRS y la venlafaxina, ¿Desvenlafaxina? (20), ¿Duloxetina? (21), ¿Vortioxetina? (22); de **riesgo moderado**: mirtazapina (23) y tricíclicos; y por último, de **bajo riesgo**: bupropión (solo existen reportes de casos aislados de hiponatremia (24,25)) y mianserina (26).

¿Cuándo es importante la hiponatremia? (6)

Si bien la VAE (volemia arterial efectiva) es la variable fisiopatológica fundamental dentro de las que estamos considerando, la hiponatremia merece atención. Más allá del “formalismo” de la natremia normal (entre 135 y 145 mEq/l), interesa este concepto: la hiponatremia, por sí misma, produce hipotonía del LEC. Esto produce pasaje de agua desde el LEC al interior de las células del organismo. De ellas, nos **interesan las neuronas**. Estas tienden a aumentar su volumen cuando ingresa un exceso de agua, y ello provoca una disfunción celular. Para que haya efecto clínico de la hiponatremia, se deben dar dos condiciones: la natremia debe estar considerablemente disminuida (podemos considerar menos de 120 mEq/L), y además instalarse rápidamente (en menos de 48 hs). Si no se cumplen ambas condiciones, en general el organismo tiende a adaptarse a la nueva situación –por mecanismos que no serán descriptos aquí–, “evitando” la aparición de síntomas. Cuando el médico recibe el dato de la hiponatremia, suele alarmarse si las cifras son definitivamente bajas (por ej. menores de 120 mEq/l), y tiende a actuar corrigiendo rápidamente la cifra patológica. Lo que ocurre en la intimidad del encéfalo es que los sistemas homeostáticos que regulan el tamaño celular están actuando, y el tamaño de la neurona es normal, o casi normal. Pero el médico mira –sólo– el dato que le da el laboratorio, y como ocurre de manera frecuente no imagina lo que está sucediendo en el encéfalo. Al actuar con el objetivo de disminuir el tamaño –erróneamente valorado– de la neurona, tiende a provocar, con medidas farmacológicas como la administración de soluciones concentradas de sodio, una anomalía nueva: un aumento rápido de la tonicidad extracelular, lo que provoca la salida de agua de la neurona, y su consiguiente disfunción. En situaciones extremas, se puede llegar al grave cuadro conocido como “síndrome de desmielinización osmótica aguda”. Es probable que este cuadro permanezca subdiagnosticado, ya que los responsables de haberlo provocado probablemente tampoco tengan la perspicacia para su diagnóstico (8).

Conclusión: la hiponatremia no suele tener importancia por sí misma si está por encima de 120 mEq/l (desde luego que, como toda cifra, ésta es una referencia que debe considerarse en función de cada paciente particular), y si se instaló en más de 48 horas. Por ej.,

un paciente psiquiátrico al cual se le administró una droga entre cuyos efectos colaterales figura la hiponatremia, y se constata una natremia de 125 mEq/l, debe ser vigilado, pero es improbable que tenga síntomas vinculados a la natremia. Y si se presentara un paciente con natremia de 118 mEq/l, pero ya tenemos el dato de hiponatremias importantes desde varios días o semanas previos, también debemos pensar que es improbable que dicha natremia provoque síntomas.

¿Qué hacer en estos dos ejemplos? Buscar la causa de la hiponatremia, **considerando otras etiologías además de los psicofármacos**. Por ej., en los adultos mayores –y no sólo en ellos– es frecuente la administración de diuréticos tiazídicos, sobre todo como parte del tratamiento de la hipertensión arterial. Es frecuente que estas drogas provoquen un cierto grado de hiponatremia, lo cual sumado al efecto del antidepresivo, puede llevar a una hiponatremia significativa. Muchas otras drogas pueden bajar la natremia, por lo cual el psiquiatra que administre psicofármacos que conlleven este riesgo, hará bien en considerar **todas** las drogas que está recibiendo el paciente, buscando cuáles de ellas pueden contribuir a causar este problema.

Procediendo de esta manera, estamos imitando a la naturaleza: privilegamos el volumen extracelular, y, más finamente, la VAE. Desde luego, este enfoque requiere una aproximación al paciente que es más propia de la medicina interna que de la psiquiatría. Es un buen ejemplo de la necesidad –frecuente– de la colaboración de diferentes áreas del conocimiento médico en el diagnóstico y tratamiento de los problemas que plantean en este caso los pacientes adultos mayores.

¿Qué hacer? Alternativas y desafíos

Tanto la incidencia como la prevalencia de la hiponatremia que generan los antidepresivos en los adultos mayores es controvertida. Varía del 0.5 al 32% (15). Más allá del parámetro que se tome como referencia para definir la hiponatremia, 130 mEq/L o 135 mEq/L (en general se toma como valor este último), consideramos como punto de partida de este problema su ubicación en el espacio clínico de la práctica. Por un lado, puede ocurrir que no se tenga en cuenta el desarrollo de una hiponatremia como un efecto adverso potencial en los adultos mayores medicados con antidepresivos (sobre todo ISRS); por otro, contemplar como única solución suspender el antidepresivo sin analizar la situación con mayor profundidad.

¿Qué sucede en general? La hiponatremia se observa dentro de las dos primeras semanas después del inicio del tratamiento antidepresivo; no obstante, en los adultos mayores, puede adelantarse o retrasarse su aparición. Cuando ocurre y el motivo es ese, lo habitual es que se suspenda el tratamiento y la hiponatremia se resuelva en las semanas posteriores a la interrupción del mismo. Ahora bien, si estamos frente a un paciente que se encontraba deprimido, suspender el tratamiento podría generar una recaída. ¿Qué hacer? Es la pregunta que surge en

la práctica clínica. En primer lugar, debemos preguntarnos si el paciente requiere continuar con su tratamiento. Si es así, el tratamiento de la hiponatremia dependerá de la osmolalidad sérica del paciente, del volumen del líquido y del diagnóstico, así como de la clasificación de la hiponatremia (15). De la misma manera, deberemos tener en cuenta el perfil de riesgo del paciente, atento a los que se expuso respecto de los factores socio-demográficos, uso de medicación concomitante y comorbilidades. En los casos leves de *hiponatremia hipotónica isovolémica*, puede ser posible continuar con el esquema antidepressivo si a partir de la restricción de líquidos y la diuresis leve con diuréticos de asa (furosemida por ejemplo) pueden controlar las concentraciones séricas de sodio. En otros casos, en pacientes con riesgo alto de hiponatremia inducida por antidepressivos se puede contemplar el uso de alternativas que reportaron un menor riesgo de hiponatremia, como bupropión (27) y posiblemente mirtazapina (2,17) mianserina (19,26) y trazodone (6). Si seguimos en la línea de los antidepressivos no-serotoninérgicos al momento de pensar una alternativa, se podría mencionar a la agomelatina como una opción, pero debido al riesgo de hepatotoxicidad que presenta, no se recomienda su uso en mayores de

75 años (28). Contemplar los diferentes factores que se desarrollaron es importante para el manejo de la depresión en el adulto mayor: permite optimizar la selección de un antidepressivo acorde al perfil del paciente. Esto disminuye el riesgo de interacciones y efectos adversos potenciales como el desarrollo de una hiponatremia (3).

Para terminar, el inicio de un esquema con un antidepressivo en un adulto mayor requiere un especial cuidado. En ese sentido, se deberá monitorear las concentraciones séricas de sodio antes de iniciar con el antidepressivo y dos semanas después del inicio para evaluar la seguridad del tratamiento. Incluso sería conveniente monitorear las concentraciones séricas de sodio luego de cuatro semanas de haber iniciado el esquema para detectar la mayoría de los casos de hiponatremia (13, 29). Asimismo, consideramos oportuno resaltar la importancia de no caer en una postura “parametrista”; con este neologismo nos referimos al profesional que sólo tiene en cuenta el rango de los “valores normales” del sodio y actúa en consecuencia: ante una disminución por debajo de los niveles séricos habituales –por ejemplo– lo ubica en el lugar de “villano” e interviene sin contemplar en su real magnitud el problema. ■

Referencias bibliográficas

- Pedros C, Cereza G, Garcia N. Hyponatremia and syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone induced by selective serotonin reuptake inhibitors: review of spontaneous reports. *Med Clin (Barc)* 2004;123(13):516–517.
- Gandhi S, Shariff SZ, Al-Jaishi A, Reiss JP, Mamdani MM, Hackam DG, Li L, McArthur E, Weir MA, Garg AX. Second-Generation Antidepressants and Hyponatremia Risk: A Population-Based Cohort Study of Older Adults. *Am J Kidney Dis.* 2017 Jan;69(1):87-96.
- Frank C. Pharmacologic treatment of depression in the elderly. *Can Fam Physician* 2014 Feb;60(2):121-6.
- Guay D. Hyponatremia associated with selective serotonin reuptake inhibitors: clinical review. *Consult Pharm* 2000;15:160–177.
- Schouten WE, Sepers JM. Hyponatraemia associated with the use of a selective serotonin-reuptake inhibitor in an older patient. *Age Ageing* 2001;30:94.
- Filippatos TD, Makri A, Elisaf MS, Liamis G. Hyponatremia in the elderly: challenges and solutions. *Clin Interv Aging.* 2017 Nov 14;12:1957-1965.
- Mannesse CK, Jansen PA, Van Marum RJ, Sival RC, Kok RM, Haffmans PM, Egberts TC. Characteristics, prevalence, risk factors, and underlying mechanism of hyponatremia in elderly patients treated with antidepressants: a cross-sectional study. *Maturitas.* 2013 Dec;76(4):357-63.
- Sterns RH. Disorders of plasma sodium--causes, consequences, and correction. *N Engl J Med* 2015 Jan 1;372(1):55-65.
- De Picker L, Van Den Eede F, Dumont G, Moorkens G, Sabbe BG. Antidepressants and the risk of hyponatremia: a class-by-class review of literature. *Psychosomatics* 2014;55(6):536-47.
- Degner D, Grohmann R, Kropp S, et al., “Severe adverse drug reactions of antidepressants: results of the German multicenter drug surveillance program AMSP,” *Pharmacopsychiatry* 2004 vol. 37, no. 1, pp. S39–S45.
- Varela Piñón M, Adán-Manes J. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor-Induced Hyponatremia: Clinical Implications and Therapeutic Alternatives. *Clin Neuropharmacol.* 2017 Jul/Aug;40(4):177-179.
- Filippatos TD, Makri A, Elisaf MS, Liamis G. Hyponatremia in the elderly: challenges and solutions. *Clin Interv Aging* 2017 Nov 14;12:1957-1965.
- Movig KL, Leufkens HG, Lenderink AW, Egberts AC. Serotonergic antidepressants associated with an increased risk for hyponatraemia in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol* 2002 May;58(2):143-8.
- Farmand S, Lindh JD, Calissendorff J, Skov J, Falhammar H, Nathanson D, Mannheimer B. Differences in Associations of Antidepressants and Hospitalization Due to Hyponatremia. *Am J Med* 2018 Jan;131(1):56-63.
- Jacob S, Spinler SA. Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults. *Ann Pharmacother* 2006 Sep;40(9):1618-22.
- Soysal P, Isik AT. Severe hyponatremia due to escitalopram treatment in an elderly adult with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2014 Dec;62(12):2462-3.
- Viramontes TS, Truong H, Linnebur SA. Antidepressant-Induced Hyponatremia in Older Adults. *Consult Pharm* 2016 Mar;31(3):139-50.
- Sultana J, Spina E, Trifirò G. Antidepressant use in the elderly: the role of pharmacodynamics and pharmacokinetics in drug safety. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015 Jun;11(6):883-92.

19. Lien YH. Antidepressants and Hyponatremia. *Am J Med* 2018 Jan;131(1):7-8.
20. Liew ED, Alderman CP. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with desvenlafaxine. *Int J Clin Pharm* 2014 Apr;36(2):253-5.
21. Mori M, Koide T, Imanishi Y, Matsui Y, Matsuda T. Duloxetine-induced hyponatremia in an elderly patient treated with thiazide diuretics. *Indian J Pharmacol* 2014 Nov-Dec;46(6):657-9.
22. Pelayo-Terán JM, Martínez-Pérez MM, Zapico-Merayo Y. Seguridad en el uso de antidepresivos: hiponatremia inducida con vortioxetina a propósito de un caso. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, Volume 10, Issue 4, October-December 2017, págs. 219-220.
23. Ghosh A, Hegde A, Grover S. Mirtazapine-associated hyponatremia presenting as delirium. *Indian J Pharmacol* 2014 Jul-Aug;46(4):448-9.
24. Kate N, Grover S, Kumar S, Modi M. Bupropion-induced hyponatremia. *Gen Hosp Psychiatry* 2013 Nov-Dec;35(6):681.
25. Munjal S, Smolin Y. Bupropion Induced Hyponatremia in an Elderly Patient: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Psychiatry* 2016;2016:5103471.
26. Leth-Møller KB, Hansen AH, Torstensson M, Andersen SE, Ødum L, Gislason G, Torp-Pedersen C, Holm EA. Antidepressants and the risk of hyponatremia: a Danish register-based population study. *BMJ Open* 2016 May 18;6(5):e011200.
27. Varela Piñón M, Adán-Manes J. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor-Induced Hyponatremia: Clinical Implications and Therapeutic Alternatives. *Clin Neuropharmacol* 2017 Jul/Aug;40(4):177-179.
28. Freiesleben SD, Furczyk K. A systematic review of agomelatine-induced liver injury. *J Mol Psychiatry* 2015 Apr 21;3(1):4.
29. Fabian TJ, Amico JA, Kroboth PD, et al. Paroxetine-induced hyponatremia in older adults: a 12-week prospective study. *Arch Intern Med* 2004 Feb 9;164(3):327-32.

Prescripción de psicofármacos a personas mayores en el Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados de Argentina (PAMI)

Julián Bustin

*Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados de Argentina (PAMI)
Instituto de Neurología Cognitiva (INECO)
Instituto de Neurociencia Cognitiva y Traslacional (INCyT)
E-mail: julianbustin@gmail.com*

Fabián Triskier

*Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados de Argentina (PAMI)
Instituto de Neurología Cognitiva (INECO)*

Javier Arakaki

Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados de Argentina (PAMI)

Jorge Pérez Blanco

Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados de Argentina (PAMI)

Martín Urtasun

*Área Farmacología Fundación FEMEBA
Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional Arturo Jauretche*

Martín Cañás

*Área Farmacología Fundación FEMEBA
Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional Arturo Jauretche
Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata*

Eduardo Gaido

Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados de Argentina (PAMI)

Natalia Estigarribia

Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados de Argentina (PAMI)

Alejandro Regueiro

Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados de Argentina (PAMI)

Rafael Zamora

Hospital Alemán

Ricardo Mastai

Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados de Argentina (PAMI)

Resumen

Objetivo: Analizar el patrón de prescripción de psicofármacos a los afiliados mayores de 60 años del Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados de Argentina (PAMI). **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo de la base de datos del Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados de Argentina (PAMI) sobre la población de 60 años y más a los que se les prescribió al menos un psicofármaco durante el año 2016. **Resultados:** Durante el año 2016, un 30% de la población mayor de 60 años recibió la indicación de al menos un psicofármaco. Hubo una mayor prescripción de psicofármacos a las mujeres que a los hombres (75,3% vs. 24,7%). De los fármacos prescritos, el 67% fueron benzodiazepinas, el 20% fueron antidepresivos, el 9% antipsicóticos y el 4% hipnóticos no benzodiazepínicos. El 54% de los psicofármacos prescritos fueron clonazepam y alprazolam. Un 21% de la población recibió tres o más indicaciones durante el período estudiado. Hubo una prescripción relativamente mayor de psicofármacos en la población de 75 años o más. **Conclusiones:** Teniendo en cuenta los riesgos de efectos adversos, las interacciones y la inclusión de algunos de estos fármacos entre aquellos que no deben ser prescritos entre los adultos mayores, resulta alarmante la alta tasa de prescripción de algunos de estos medicamentos. Se hace necesario desarrollar estrategias entre los médicos de cabecera, especialistas y también entre la población general para lograr reducir la prescripción de este grupo de fármacos.

Palabras clave: Personas mayores - Prescripción - Psicofármacos - PAMI - Benzodiazepinas.

PSYCHOTROPIC DRUGS PRESCRIPTION TO ELDERLY PEOPLE IN THE NATIONAL INSTITUTE OF SOCIAL SERVICES FOR RETIREES AND PENSIONERS OF ARGENTINA (PAMI)

Abstract

Objective: To analyze the prescribing pattern of psychotropic drugs to affiliates over 60 years of age at the National Institute of Social Services for Retirees and Pensioners of Argentina (PAMI). **Materials and Methods:** We conducted a retrospective study of the at the National Institute of Social Services for Retirees and Pensioners of Argentina (PAMI) database on the population over 60 years of age who received at least one psychotropic drug during 2016. **Results:** During the year 2016, 30% of the population over 60 years of age received the prescription of at least one psychotropic drug. There was a greater prescription of psychotropic drugs to women than to men (75.3% vs. 24.7%). Of the drugs prescribed, 67% were benzodiazepines, 20% were antidepressants, 9% were antipsychotics and 4% were non-benzodiazepine hypnotics. 54% of the drugs prescribed were clonazepam and alprazolam. 21% of the population received three or more prescriptions during the period studied. There was a relatively greater prescription of psychotropic drugs in the population of 75 years old or older. **Conclusions:** Taking into account the risks of adverse effects, interactions and the inclusion of some of these drugs among those that should not be prescribed among older adults, the high prescription rate of some of these drugs is alarming. It is necessary to develop strategies among general practitioners, specialists and also among the general population in order to reduce the prescription of psychotropic drugs.

Keywords: Elderly people - Prescription of psychotropic drugs - PAMI - Benzodiazepines.

Introducción

Las personas mayores se encuentran medicadas muy frecuentemente con algún psicofármaco. Estudios observacionales realizados en diferentes países han evidenciado que el uso de psicofármacos en personas mayores de 65 años varía entre un 10% y un 40% (1). La prescripción inadecuada más importante es la prescripción a largo plazo de benzodiazepinas, a pesar de que organizaciones tales como la Sociedad Geriátrica Americana las ha incluido en la lista de medicamentos que deberían ser evitados en pacientes mayores de 65 años (2). La utilización de benzodiazepinas por más de 30 días ha sido desaconsejada y es considerada una medicación inapropiada para personas mayores de acuerdo a criterios estandarizados tales como los criterios de Beers y los criterios STOPP/START (2, 3). La utilización de benzodiazepinas a largo plazo ha sido asociada a sedación prolongada, confusión mental, retardo psicomotor, caídas, fracturas y pérdida de la independencia (4, 5, 6, 7). Por ejemplo, se ha estimado un aumento del 50% en el riesgo de caídas y fracturas entre los pacientes con utilización crónica de benzodiazepinas (8). La utilización prolongada de benzodiazepinas también ha sido asociada a déficits en la memoria, el aprendizaje, la atención, las habilidades visoespaciales y también a deterioro cognitivo, demencia y aumento de la mortalidad (9, 10).

Los antipsicóticos también deberían ser administrados con prudencia entre los adultos mayores. La utilización de estos fármacos aumenta la probabilidad de producir accidentes cerebrovasculares en los adultos mayores con demencia (11). Se ha demostrado la asociación del uso de antipsicóticos con el aumento de la mortalidad en un factor de aproximadamente 1,5-1,7; especialmente durante las primeras semanas de tratamiento y con dosis altas (12). Sin embargo, su uso entre las personas mayores continúa siendo frecuente. Se ha demostrado que un 30% de los residentes en residencias geriátricas de larga estadía recibieron al menos un antipsicótico aunque en más del 30% de los casos no había justificación para esta indicación (13).

La polifarmacia, que con mucha frecuencia incluye a los psicofármacos, es una práctica médica habitual entre los adultos mayores. Aun cuando ha sido demostrada la asociación entre polifarmacia y una variedad de consecuencias clínicas negativas para la salud, aproximadamente un 50% de los adultos mayores reciben uno o más medicamentos de los necesarios (14). La alta prevalencia de indicaciones inapropiadas ha sido asociada al incremento de la morbilidad, la mortalidad y la reducción de la calidad de vida de los adultos mayores (15). Se estima que el 30% de las admisiones hospitalarias de personas mayores son debidas a problemas ocasionados por fármacos o a sus efectos adversos (4). Además, es de

destacar que las mujeres se encuentran más expuestas a prescripciones inadecuadas que los hombres (16, 17). Los estudios comparativos acerca de la prescripción de psicofármacos a personas mayores son escasos en América Latina y tiene como obstáculo principal la carencia de datos oficiales provenientes de los sistemas públicos de salud (18). El Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados (PAMI), fue creado en el año 1971 con el objetivo de brindar una cobertura universal a las necesidades específicas de los adultos mayores de la Argentina a través de la prestación de asistencia médica, servicios sociales y asistenciales. Dado su tamaño y el alcance de la cobertura, se convirtió en la principal obra social de América Latina. La población de adultos mayores afiliados al Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados de Argentina (PAMI) en Argentina alcanzaba a 4.292.398 personas al momento de relevarse los datos que se analizan en este estudio. Relevar las prescripciones de psicofármacos en el Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados de Argentina (PAMI) permite contar con información fiable para la toma de decisiones tendientes a mejorar la atención de sus afiliados, pero además, puede considerarse como un indicador importante y representativo de las prácticas prescriptivas para la población de adultos mayores en la República Argentina.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de la base de datos del Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados de Argentina (PAMI) sobre la población de personas de 60 años y más del instituto que recibieron al menos un psicofármaco prescripto por receta electrónica en consultas de tipo ambulatorio durante el año

2016. Las frecuencias asociadas a los volúmenes absolutos de prescripciones fueron tomadas directamente de la base de datos, sin ponderación alguna. Para calcular las proporciones de afiliados potencialmente alcanzados en total, se utilizó como ponderador la proporción de Recetas Electrónicas emitidas en relación al volumen total de recetas emitidas en el mismo periodo. Para el análisis estadístico se utilizaron los programas Excel, Access y SPSS.

Resultados

El 30% de los afiliados del Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados de Argentina (PAMI) de 60 años o más (1.298.425 personas) recibieron al menos una indicación de psicofármacos a través de receta electrónica (RE) durante el año 2016 y el 21% de los afiliados de 60 años o más (908.227 personas) recibió tres o más indicaciones durante el mismo año. Existe una mayor prescripción relativa de psicofármacos entre los afiliados mayores de 75 años comparados con los menores de esa edad (Ver Gráfico 1).

La prescripción de psicofármacos es superior en las mujeres (75,3%) que en los hombres (24,7%). Independientemente del predominio femenino en el padrón de afiliados del PAMI, esperable en esta población etaria, la prescripción de psicofármacos tiene una diferencia mayor a los 10 puntos porcentuales con respecto a la distribución del padrón (Ver gráfico 2).

De los medicamentos prescriptos, el 67% fueron benzodiazepinas (8.723.680 envases), el 20% fueron antidepresivos (2.740.680 envases), el 8% antipsicóticos atípicos (1.252.755 envases), el 4% hipnóticos no benzodiazepínicos (524.643 envases) y el 1% antipsicóticos típicos (133.083 envases) (Ver gráficos 3 y 4).

Gráfico 1. Prescripción relativa por grupos quinquenales de edad.

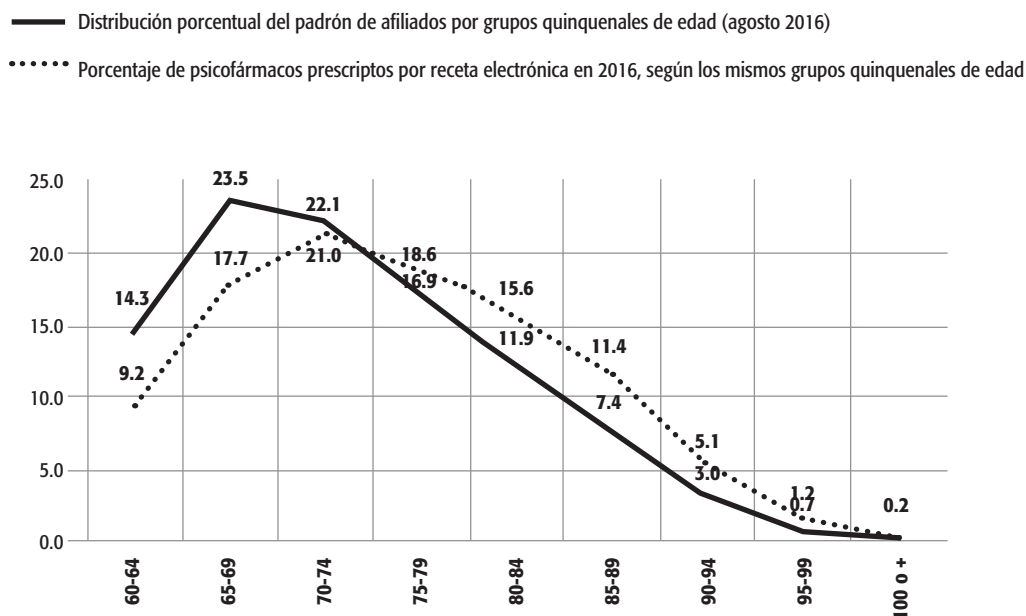


Gráfico 2. Prescripción relativa de psicofármacos por sexo.

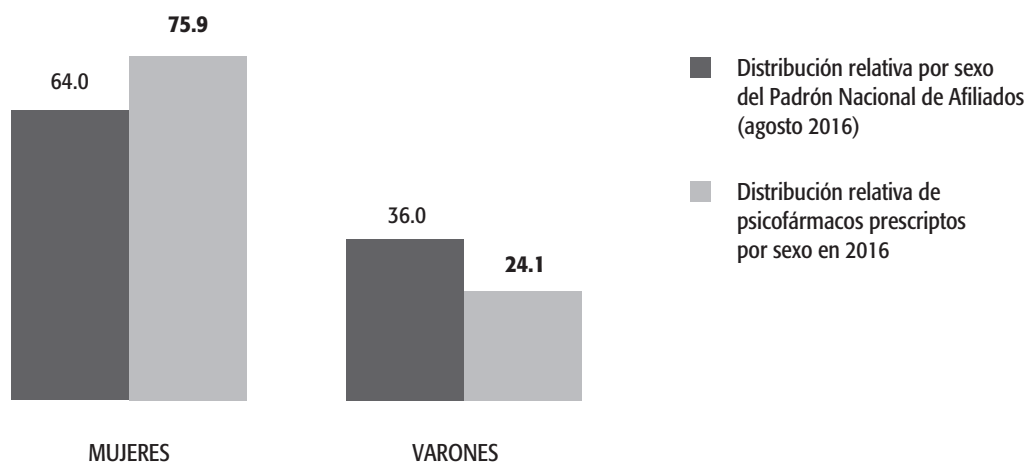


Gráfico 3. Distribución de las prescripciones según grupo farmacológico durante el año 2016.

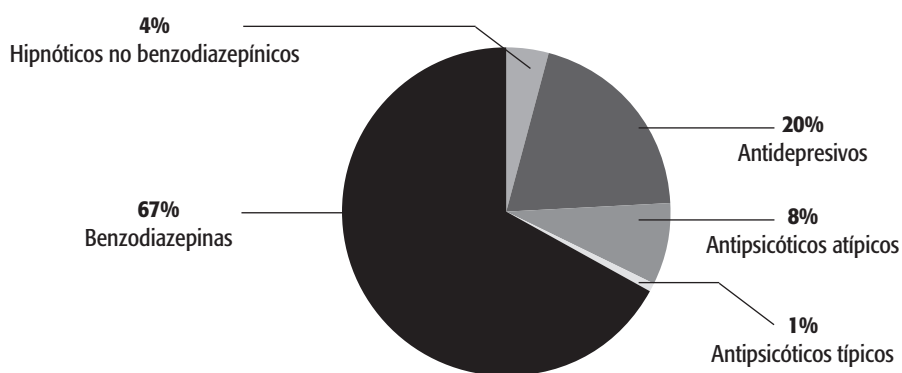
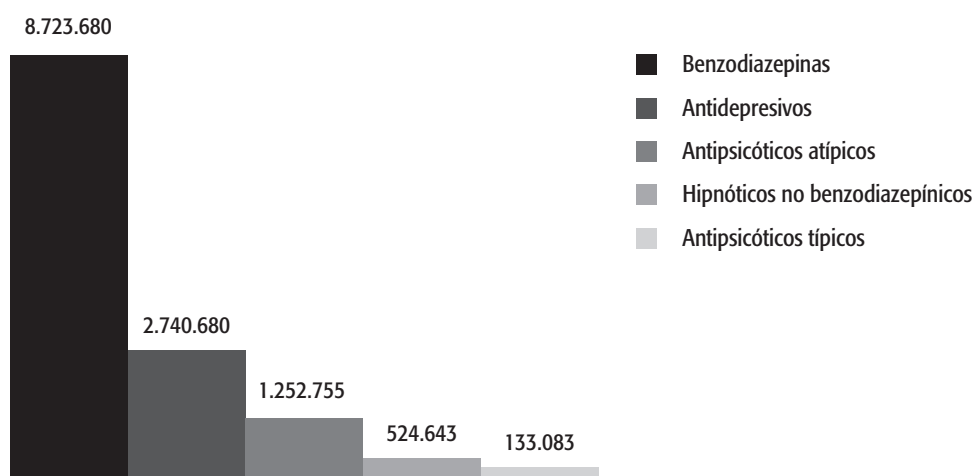


Gráfico 4. Cantidad de envases recetados de cada grupo farmacológico durante el año 2016.



Del total de los medicamentos prescritos, el 54% fueron las benzodiazepinas clonazepam y alprazolam. La sertralina y el escitalopram fueron los antidepresivos más prescritos (9%). Respecto a los antipsicóticos, la quetiapina fue el que mostró mayor prescripción (4,4%), seguido por la risperidona (2,9%) (Ver tablas 1 a 4).

Del total de los afiliados del Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados de Argentina (PAMI) de 60 años o más, un 26,29% recibieron al menos una prescripción de benzodiazepinas y un 18,76% recibieron tres o más prescripciones durante el año 2016.

Tabla 1. Fármacos prescritos: número total y porcentaje de envases.

Psicofármaco	Envases	% Envases
Alprazolam	3677120	27,49%
Clonazepam	3511524	26,25%
Lorazepam	835803	6,25%
Quetiapina	712813	5,33%
Sertralina	656382	4,91%
Escitalopram	547336	4,09%
Paroxetina	472372	3,53%
Bromazepam	471048	3,52%
Zolpidem	463512	3,47%
Risperidona	402454	3,01%
Fluoxetina	319219	2,39%
Citalopram	284878	2,13%
Diazepam	228185	1,71%
Venlafaxina	190857	1,43%
Olanzapina	104318	0,78%
Desvenlafaxina	79090	0,59%
Mirtazapina	74590	0,56%
Duloxetina	60626	0,45%
Haloperidol	55331	0,41%
Prometazina	42887	0,32%
Eszopiclona	38002	0,28%
Aripiprazol	28687	0,21%
Zopiclona	23129	0,17%
Tioridazina	21586	0,16%
Trazodone	19861	0,15%
Bupropión	16626	0,12%
Agomelatina	14353	0,11%
Clorpromazina	9822	0,07%
Clozapina	4483	0,03%
Trifluoperazina	3457	0,03%
Vortioxetina	2471	0,02%
Fluvoxamina	2019	0,02%
Total	13374841	

Tabla 2. Benzodiazepinas e hipnóticos no benzodiazepínicos prescritos: número total y porcentaje de envases.

BENZODIAZEPINAS E HIPNÓTICOS		
Psicofármaco	Envases	% Envases
Alprazolam	3677120	39,76%
Clonazepam	3511524	37,97%
Lorazepam	835803	9,04%
Bromazepam	471048	5,09%
Zolpidem	463512	5,01%
Diazepam	228185	2,47%
Eszopiclona	38002	0,41%
Zopiclona	23129	0,25%
Totales	9248323	

Tabla 3. Antidepresivos prescritos: número total y porcentaje de envases.

ANTIDEPRESIVOS		
Psicofármaco	Envases	% Envases
Sertralina	656382	23,95%
Escitalopram	547336	19,97%
Paroxetina	472372	17,24%
Fluoxetina	319219	11,65%
Citalopram	284878	10,39%
Venlafaxina	190857	6,96%
Desvenlafaxina	79090	2,89%
Mirtazapina	74590	2,72%
Duloxetina	60626	2,21%
Trazodone	19861	0,72%
Bupropión	16626	0,61%
Agomelatina	14353	0,52%
Vortioxetina	2471	0,09%
Fluvoxamina	2019	0,07%
Totales	2740680	

Tabla 4. Antipsicóticos prescritos: número total y porcentaje de envases.

ANTIPSIKÓTICOS		
Psicofármaco	Envases	% Envases
Quetiapina	712813	51,44%
Risperidona	402454	29,04%
Olanzapina	104318	7,53%
Haloperidol	55331	3,99%
Prometazina	42887	3,09%
Aripiprazol	28687	2,07%
Tioridazina	21586	1,56%
Clorpromazina	9822	0,71%
Clozapina	4483	0,32%
Trifluoperazina	3457	0,25%
Totales	1385838	

Discusión

La cantidad de prescripciones de psicofármacos en tratamientos ambulatorios muestra valores sorprendentemente elevados entre los afiliados del Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados de Argentina (PAMI) de 60 años o más, si se comparan con los registrados en otros países. Como ha sido consignado anteriormente, un 30% de afiliados de 60 años o más recibieron al menos una indicación de psicofármacos a través de la receta electrónica durante el año 2016 y el 21% recibió tres o más indicaciones durante el mismo año. Es de destacar que en este estudio solo se han considerado las prescripciones a pacientes ambulatorios efectuadas a través de receta electrónica. Durante el año 2016, las recetas electrónicas comprendían alrededor del 72% de la totalidad de las recetas a afiliados del Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados de Argentina (PAMI) en prestaciones médicas ambulatorias. De proyectarse al total de las prescripciones, la prescripción de psicofármacos al menos una vez al año alcanzaría al 40% de la población de 60 años o más. Estos valores son superiores a los hallados en la población de personas mayores de Europa (20, 5% a 29,8%) que, a su vez, se han mostrado superiores a los de Estados Unidos (14,9% a 19%) (19, 20, 21, 22, 23). Respecto a América de Sur, estudios realizados en Brasil mostraron una prevalencia de prescripción de psicofármacos entre un 12% y un 13,4% de la población de personas mayores (24, 25). La mayor prescripción a mujeres hallada en el presente estudio es similar a la hallada en otros trabajos que muestran un incremento de la polifarmacia y de prescripción de psicofármacos en la población femenina (26).

Resulta sorprendente la alta tasa de prescripción de benzodiazepinas, ya que un 26,29% recibieron al menos una prescripción y un 18,76% de los afiliados de 60 o más años del Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados de Argentina (PAMI) recibieron tres o más prescripciones durante el año 2016, a pesar de las distintas recomendaciones en su contra (2, 3). La prescripción de benzodiazepinas a adultos registró un aumento en los Estados Unidos del 67% entre 1996 y 2013 (27). La prevalencia del consumo de benzodiazepinas en personas mayores ha sido particularmente alta en Francia (27% en personas de entre 65 y 79 años y 34,7% en mayores de 80) y en Corea (35,1%) (28, 29). En los Estados Unidos, un 6,1% de los hombres y un 10,8% de las mujeres de entre 65 y 80 años consumen benzodiazepinas, ubicándose los valores más altos entre las mujeres mayores de 80 años (11,9%) (30). Existen numerosas razones por las cuales los médicos no cambian sus patrones de prescripción de benzodiazepinas. Algunas de ellas son intrínsecas a los profesionales: no reconocer adecuadamente los efectos adversos de estos fármacos, la convicción de que la ecuación riesgo/beneficio favorece a éste último, no estar capacitados para responder adecuadamente a los problemas que ocurren durante el proceso de discontinuación, considerar que es un tema que les ocupará mucho tiempo en las consultas, temor a dañar la relación médico-paciente o a que el paciente decida seguir siendo atendido por otro profesional, no desear cuestionar la indicación realizada y sostenida por otros colegas o considerar que la discontinuación será un evento estresante que no está justificado en una persona mayor. Otras razones son externas al médico, tales como la resistencia al cambio por parte del paciente, los sistemas de contratación médica que no compensan el tiempo que

el médico dedicará a este tema o la falta de accesibilidad a información médica adecuada (31). El alto consumo de benzodiazepinas existente en nuestra población muestra la necesidad de investigar cuales son las razones de esta práctica entre los profesionales del Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados de Argentina (PAMI) y desarrollar acciones a fin de revertir este hábito, tal cual se ha hecho en otros países (32, 33).

Resulta importante describir algunas de las limitaciones del presente estudio. En primer lugar, la imposibilidad de establecer las dosis indicadas y los diagnósticos que justificaron la indicación farmacológica ya que en

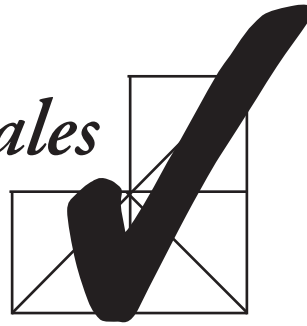
los registros consultados no se cuenta con dicha información. Tampoco es posible discriminar de manera fiable entre el tipo de prescriptor, si son médicos de cabecera o especialistas. Sin embargo, creemos que la información existente debe generar una señal de alerta respecto a la alta tasa de prescripción de psicofármacos hallada. Por otra parte, deberían efectuarse estrategias periódicas de comunicación entre los profesionales, afiliados y sus familiares, a fin de informar acerca de los riesgos del consumo prolongado de psicofármacos en esta población, fundamentalmente de las benzodiazepinas y los antipsicóticos. ■

Referencias bibliográficas

- Téllez-Lapeira J, Lopez-Torres Hidalgo J, Garcia-Agua Soles N, Escobar-Rabadán F, García- Ruiz A, Prevalence of psychotropic medication use and associated factors in the elderly. *Eur J Psychiat*. 2016 30(3):183-194.
- American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015; 63(11):2227-22246.
- Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (screening tool of older Person's prescriptions) and START (screening tool to alert doctors to right treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008;46(2):72-83.
- Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med*. 2003; 163(22):2716-24
- Hill KD, Wee R. Psychotropic drug-induced falls in older people: a review of interventions aimed at reducing the problem. *Drugs Aging*. 2012; 29(1): 15-30.
- Bakken MS, Engeland A, Engesaeter LB, Ranhoff AH, Hunskaar S, Ruths S. Risk of hip fracture among older people using anxiolytic and hypnotic drugs: a nationwide prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014; 70(7):873-880.
- Moore N, Pariente A, Bégaud B. Why are benzodiazepines not yet controlled substances. *JAMA Psychiatry*. 2015; 72(2):110-111.
- Markota M, Rummans TA, Bostwick JM, Lapid MI. Benzodiazepine use in older adults. Dangers, management, and alternative therapies. *Mayo Clin Proc*. 2016;91 (11):1632-1639.
- Zhong G, Wang Y, Zhang Y, Zhao Y, Association between benzodiazepine use and dementia. A meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127836.
- Palmaro A, Dupouy J, Lapeye- MestreM. Benzodiazepines and risk of death: results from two large cohort studies in France and UK. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015; 25(10):1566-1577.
- Sachetti E, Turrina C, Valsecchi P: Cerebrovascular accidents in elderly people treated with antipsychotic drugs: a systematic review. *Drug Saf* 2010; 33:273-288.
- Arnold I, Straube K, Himmel W, Heinemann S, Weiss V, Heyden L, Hummers-Pradier E, Nau R. High prevalence of prescription of psychotropic drugs for older patients in a general hospital. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2017 Dec 4; 18(1):76.
- Chen Y, Briesacher BA, Fields TS, Tija J, Lau DT, Gurwitz JH Unexplained variation across US nursing homes in antipsychotic prescribing rates. *Arc Intern Med* 2010, 170:89-95.
- Mahler RL, Hnlon J, Hajjar Er. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13:57-65.
- Fulone I, Lopes LC, Potentially inappropriate prescriptions for elderly people taking antidepressant: comparative tools. *BMC Geriatrics* 2017; 17:278.
- Carey IM, De Wilde S, Harris, T, Victor C, Richards N, Hilton S, Cook DG, What factors predict potentially inappropriate primary care prescribing in older people? Analysis for UK primary care patient record database. *Drugs Aging* 2008; 25(8): 693-706.
- Galvin R, Moriarty F, Cousins G, Cahir C, Motterlini N, Bradley M, Hughes CM, Bennett K, Smith SM, Fahey T, et al. Prevalence of potentially inappropriate prescribing and prescribing omissions in older Irish adults: findings from the Irish Longitudinal study of ageing study (TILDA). *Eur J Clin Pharmacol*. 2014; 70(5):509-606.
- Duran CE, Christiaens T, Acosta A, Vander Stichele R. Systematic review of cross-national drugs utilization studies in Latin America: methods and comparability. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016; 25(1):16-25.
- Carrasco-Garrido P, Jimenez-García R, Astasio-Arbiza P, Ortega-Molina P, de Miguel G. Psychotropic use in the Spanish elderly: predictors and evolution between years 1993 and 2003. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16(4):449-57.
- Linden M, Bar T, Helmchen H. Prevalence and appropriateness of psychotropic drugs use in old age. Results from Berlin Aging Study (BASE). *Int Psychogeriatr* 2004; 16(4):461-80.
- Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T, Koponen H, Kivela SL, Isoharo R. Psychotropic among the home-dwelling elderly-increasing trends. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17(9):874-83.
- Paulose-Ram R, Safran MA, Jonas BS, Gu Q, Orwig D. Trends in psychotropic medication use among U.S. adults. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16(5); 560-70.

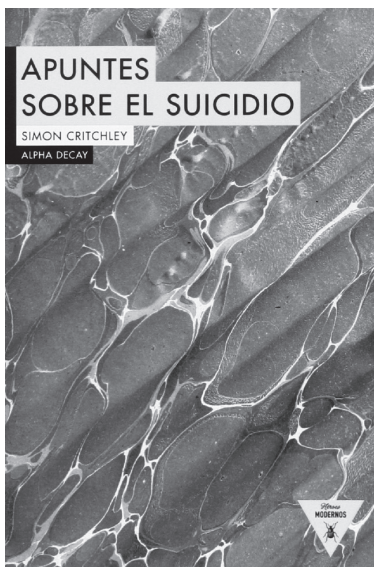
23. Aparasu RR, Mort JR, Brandt H. Psychotropic Prescription Use by Community Dwelling Elderly in the United States. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51(5):671-7.
24. Noia AS, Secoli SR, Duarte YA, Lebrao ML, Lieber NS. Fatores associados ao uso de psicotrópicos por idosos residentes no Município de Sao Paulo. *Rev Esvc Enferm USP* 2012;46(Esp):38-43.
25. Abi-Ackel MM, Lima-Costa MF, Castro-Costa E, de Loyola Filho AI. Psychotropic drug use among older adults: prevalence and associated factors. *Rev Bras Epidemiol* 2017; 20(1):57-69.
26. Suzuki, Yusuke, Sakakibara, Mikio, Shiraishi, Nariaki, Hirose, Takahisa, Akishita, Masahiro, Kuzuya, Masafumi, Prescription of potentially inappropriate medications to older adults. A nationwide survey at dispensing pharmacies in Japan. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2018;77:8-12.
27. Lembke A, Papac J, Humpreys K, Our Other Prescription Drug Problem. *N Engl J Med* 2018; 378:693-695.
28. Bénard-Larivière A, Noize P, Pambrun E, Bazin F, Verdoux H, Tournier M, Bégaud B, Pariente A. Comorbidities and concurrent medications increasing the risk of adverse drug reactions: prevalence in French benzodiazepine users. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016 Jul; 72(7):869-76.
29. Hwang SH, Han S, Choi H, Park C, Kim SM, Kim TH. Trends in the prescription of benzodiazepines for the elderly in Korea. *BMC Psychiatry.* 2017 Aug 22; 17(1):303.
30. Olsson M, King M, Schoenbaum M Benzodiazepine use in the United States. *JAMA Psychiatry.* 2015; 72 (2):136-4.
31. Anderson K, Stowasser D, Freeman C, Scott I. Prescriber barriers and enablers to minimizing potentially inappropriate medication in adults: a systematic review and thematic synthesis. *BMJ Open.* 2014; 4(12) e006544
32. Azparren Andía A, García Romero I. Estrategias para la deprescripción de benzodiazepinas. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra.* 2014; Vol. 22, Nº2.
33. Dominguez V, Collares M, Ormaechea G, Tamosiunas G. Uso racional de psicofármacos: hacia una mejor prescripción. *Revista Uruguaya de Medicina interna.* 2016; 3: 14-24.

Lecturas y señales



Apuntes sobre el suicidio

Daniel Matusevich



Autor: Simon Critchley
Alpha Decay, 2015

Los apuntes sobre suicidio que comentamos hoy califican entre los mejores libros escritos sobre el tema, incluyendo al Mito de Sísifo (Camus), al Suicidio (Durkheim), a Sobre el Suicidio (Hume), a Murakami, Leve y otros. Esta afirmación se sostiene en varios de los elementos que caracterizan la obra, sobre todo su implacable lógica interna y el intercambio permanente con los clásicos del tema; su autor es Simon Critchley, filósofo que dirige una cátedra en la *New School of Social Research*.

En la página 19 realiza una confesión/comentario que nos obliga a leer y a considerar el texto bajo otra luz: “...para mí la cuestión del suicidio no es ni por asomo un tema para especialistas universitarios. Por razones en las que será mejor no entrar, mi vida se ha disuelto durante este último año como un azucarillo en una taza de té caliente. Por primera vez en mi vida, me he visto de verdad luchando contra pensamientos suicidas, ‘ideaciones suicidas’, que es el nombre que se le suele dar sin que parezca de mucha ayuda”.

Repasando estas líneas y las que siguen conjeturamos la hipótesis que *Apuntes sobre el suicidio* sea no solamente un ejercicio teórico sobre la muerte autoinfligida sino también un ejercicio terapéutico que muy posiblemente haya salvado a Critchley de suicidarse (al menos hasta ahora): “...escribir es ausentarse de la vida, un abandono provisional del mundo y de nuestras nimias tribulaciones para intentar ver las cosas con mayor claridad. Escribiendo, uno da un paso atrás y al lado respecto de la vida para verla con mayor desapego, tanto de manera más distante como más próxima. Con una mirada más firme. Escribir te permite dar las cosas por zanjadas: los fantasmas, las obsesiones, los remordimientos y los recuerdos que nos despellejan vivos”.

Está dividido en dos partes, el ensayo propiamente dicho y Sobre el suicidio (otro ensayo) de David Hume como epílogo; esta decisión editorial es muy adecuada ya que permite que ambos textos discutan y puedan ser comparados por el lector interesado. La vigencia de la obra del filósofo inglés es sorprendente teniendo en

cuenta que fue escrito en el año 1777: sus observaciones, los temas escogidos y la fina ironía de su prosa siguen siendo un deleite (“Pero la vida humana no reviste mayor importancia para el universo que la de una ostra”).

Creemos que la obra de Critchley puede ser leída como una continuación (un título incluye al otro) del texto de Hume debido a que varios de sus temas son retomados y amplificados; en las dos es central la oposición dialéctica que se establece entre libertad y religión, de hecho, uno de los objetivos explícitos de Hume es “devolver a los hombres su libertad innata, examinando a tal efecto todos los argumentos habituales contra el suicidio y mostrando que dicho acto puede quedar exento de toda imputación de culpa o reproche según los pareceres de todos los filósofos antiguos”.

Por otro lado, comparten el método de análisis, la reflexión filosófica como clave para desentrañar al que quizás sea el fenómeno más misterioso de la existencia humana: “Una notable ventaja que debemos a la filosofía consiste en el soberano antídoto que nos ofrece contra las supersticiones y la falsa religión”. En este tema (como en tantos otros), lo primero es la filosofía y luego, sí, la sensibilidad de cada lector determinará el camino a seguir: los senderos antropológicos, la avenida de la biología, la ruta narrativa o la vía del psicoanálisis son todas cartografías validas a la hora del análisis de un fenómeno multisignificado.

Siguiendo la estela de Hume, al comienzo de su libro, Critchley desarticula todas las lecturas y falacias religiosas en referencia al suicidio: “...un autentico cristiano ha de luchar contra el dolor y seguir combatiendo como un soldado”, “...la legitimidad del recurso al suicidio, a saber, el conocimiento previo de que no existe reproche legal o deshonra moral que me obligue a sufrir un dolor interminable, es la clave de cualquier oportunidad de felicidad”, “Queda claro que la prohibición cristiana del suicidio sigue dando forma a nuestro pensamiento moral, a menudo sutilmente, sin que nos percatemos de ello. Si el suicidio es un acto libre, realizado por alguien ‘en su sano juicio’, entonces constituye un delito contra Dios, el soberano y el país; si se decreta que el suicidio se ha producido con las facultades mentales mermadas o algún trastorno mental como la depresión grave, entonces la idea de libertad desaparece de escena”.

Es quizás este ultimo párrafo el de mayor relevancia para el clínico o la clínica, debido a que en el momento de las decisiones siempre es adecuado tener lo más claro posible el trasfondo sociocultural de las mismas, debido a que es imposible abstraerse del clima de época en el que nos relacionamos con las personas que nos consultan, mas allá de que algunas teorías psicoterapéuticas omnipotentes hagan alarde de encuentros sin memoria y sin

deseo entre el que sufre y aquel responsable de ayudarlo.

Las partes dedicadas a la racionalidad de la decisión suicida y a las notas son detalladas y muy bien documentadas, con ecos de Shneidmann y de Etkind, que son quienes más se ocuparon del tema en los clásicos *The suicide mind* y *Or no to be: a collection of suicide notes*; las páginas dedicadas a la cuestión son muchas para un ensayo de apenas 89 páginas, lo que nos da una pauta del interés del autor por un tema apasionante, al punto de que en el año 2013 organizó un taller de escritura creativa dedicado a las notas de suicidio.

Las referencias a escritores suicidados son múltiples, por una cuestión de gustos personales nos quedamos con las citas al autor de *La broma infinita* y del mejor ensayo sobre Roger Federer que se haya escrito (y que quizás se vaya a escribir): “...es esta idea del suicidio como homicidio la que David Foster Wallace describe con gran precisión y sentimiento en *Esto es agua*, el extraordinario discurso de graduación que pronunció en el Kenyon College en 2005. Foster Wallace admite que es una perogrullada afirmar que la mente es un magnífico sirviente pero un amo terrible. Pero aun así es verdad. Y esa es la razón, añade, de que la gente que se suicida con armas de fuego lo haga de un tiro en la cabeza en vez de en el corazón”. A pesar de estas líneas nuestro autor se suicidó ahorcándose en el patio de su casa de California, víctima de una depresión y de mucho más que una depresión al punto de que quien fue su mejor amigo, Jonathan Franzen, lo describió como “prisionero en la isla de sí mismo”.

Para terminar, una breve referencia a otra cita de Critchley, el libro *Suicidio* de Edouard Leve, rescatado entre nosotros apenas el año pasado por Eterna Cadencia. Si bien el libro es del año 2008, rápidamente alcanzó el estatus de “clásico”; Graciela Speranza lo resume de manera efectiva y magistral: “Un amigo de juventud sale de su casa con su mujer para ir a jugar al tenis, pretexto haberse olvidado la raqueta, vuelve a la casa, baja al sótano y con un fusil cuidadosamente preparado se pega un tiro en la cabeza”; Leve entrega a su editor un retrato de 93 páginas de un joven suicida pocos días antes de ahorcarse a los 42 años. Critchley lo analiza siguiendo la línea de aquellos que eligen la vía del suicidio porque sí, simplemente porque desean morir, según el “la cuestión más aterradora de todas... Se trata de un asunto más inquietante porque implica que alguien como nosotros, alguien que, digamos, es un neurótico vulgar y corriente, peor que no sufre ninguna enfermedad terminal o depresión clínica, pudiera también quitarse la vida, aquí y ahora”.

Terminamos este comentario como Leve termina su libro: “La felicidad me precede/La tristeza me sigue/La muerte me espera”. ■