

Consumo de alcohol y drogas en embarazadas internadas en un hospital de la ciudad de Buenos Aires, Argentina. Evaluación del impacto inicial en el recién nacido

Cambios en la religiosidad del paciente relacionados con la demencia

Hipertensión arterial, daño estructural del cerebro y test cognitivos

Manifestaciones emocionales y síntomas psicológicos en los trabajadores de la salud de un Hospital General de Agudos de la Ciudad de Buenos Aires pre y posvacunación contra el SARS- CoV-2

Actualización en el uso y el manejo del litio en neuropsiquiatría

Programas de atención a los profesionales de la salud con trastornos por uso de sustancias. Idiosincrasias de los usuarios, barreras de accesibilidad y desafíos

Impactos del exilio sobre la salud mental: Consideraciones con enfoque diferencial. Estado del arte 2000-2019

Encefalomielitis miálgica/síndrome de fatiga crónica como complicación del síndrome post-agudo de COVID-19 en adultos. Revisión bibliográfica



REDACCIÓN



Director Juan Carlos Stagnaro (Universidad de Buenos Aires).

Sub-directores Santiago Levín (Universidad de Buenos Aires).
Martín Nemirovsky (Proyecto Suma).
Daniel Matusevich (Hospital Italiano de Bs.As.).

Directores asociados **América Latina:** Cora Lugercho (Asociación de Psiquiatras Argentinos, Argentina).

Europa: Dominique Wintrebert (Asociación Mundial de Psicoanálisis, Francia), Martín Reca (Association Psychanalytique de France, Francia), Eduardo Mahieu (Cercle d'études psychiatriques Henri Ey, Francia), Federico Ossola (Hôpital Psychiatrique Paul Guiraud, Francia).

EE. UU. y Canadá: Daniel Vigo. (University of British Columbia, Canadá).

Comité científico **Argentina:** Lila Almirón (Universidad Nacional de Corrientes); Marcelo Cetkovich Bakmas (Universidad Favaloro); Jorge Nazar (Universidad Nacional de Cuyo); Jorge Pellegrini (Universidad de La Punta); Lía Ricón (Universidad de Buenos Aires); Sergio Rojtenberg (Instituto Universitario de Salud Mental); Analía Ravenna (Universidad Nacional de Rosario); Eduardo Rodríguez Echandía (Universidad Nacional de Cuyo); Alberto Sassatelli (Universidad Nacional de Córdoba); Carlos Solomonoff (Consultor independiente); Manuel Suárez Richards (Universidad Nacional de La Plata); Miguel Ángel Vera (Universidad Nacional del Comahue); Hugo Vezzetti (Universidad de Buenos Aires). **Bélgica:** Julien Mendlewicz (Universidad Libre de Bruselas). **Brasil:** Joao Mari (Consultor independiente); **Colombia:** Rodrigo Noel Córdoba (Universidad del Rosario). **Chile:** Andrés Heerlein (Universidad del Desarrollo); Fernando Lolas Stepke (Universidad de Chile). **España:** Rafael Huertas (Consejo Superior de Investigaciones Científicas); Valentín Baremblit (Centre d'atenció, docència i investigació en Salut Mental). **Francia:** Thierry Tremine (Consultor independiente); Bernard Odier (Fédération Française de Psychiatrie). **Italia:** Franco Rotelli (Centro de Estudios e Investigación sobre Salud Mental). **México:** Sergio Villaseñor Bayardo (Universidad de Guadalajara). **Perú:** Renato Alarcón (Universidad Cayetano Heredia). **Reino Unido:** Germán Berrios (Universidad de Cambridge). **Suecia:** Lenal Jacobsson (Umeå University). **Suiza:** Nelson Feldman (Hospital

Vertex Revista Argentina de Psiquiatría es una publicación de periodicidad trimestral (enero-marzo/abril-junio/julio-septiembre y octubre-diciembre). Reg. Nacional de la Propiedad Intelectual: Nro. 207187 - ISSN 2718-904X (versión en línea). Hecho el depósito que marca la ley.

Vertex Revista Argentina de Psiquiatría. (2023). 34(162): 7-123. Vertex Revista Argentina de Psiquiatría, es una publicación de Polemos SA. 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. Esta revista y sus artículos se publican bajo la licencia Creative Commons BY-NC-ND 4.0



Coordinación de edición Carolina Pangas - edicion@polemos.com.ar

Diseño y diagramación D.I. Pilar Diez - mdpdiez@gmail.com - www.mdpdiez.wixsite.com/pdestudio.com

Imágenes de tapa: Tornillos - Foto creada Racool studio - www.freepik.es

REDACCIÓN

Comité científico

Universitario de Ginebra). **Uruguay:** Humberto Casarotti (Universidad Católica); Álvaro Lista (MacGill University). **Venezuela:** Carlos Rojas Malpica (Universidad de Carabobo).

Consejo de redacción

Martín Agrest (Proyecto Suma), **Norberto Aldo Conti** (Hospital “José T. Borda”), **Juan Costa** (Hospital de Niños “R. Gutiérrez”), **Natalia Fuertes** (Hospital Italiano de Buenos Aires), **Gabriela S. Jufe** (Consultor independiente), **Eduardo Leiderman** (Universidad de Palermo), **Alexis Mussa** (Consultor independiente), **Esteban Toro Martínez** (Cuerpo Médico Forense de la Corte Suprema de Justicia de la Nación), **Fabián Triskier** (PAMI e INECO), **Ernesto Walhberg** (Consultor independiente), **Silvia Wikinski** (CONICET, Universidad de Buenos Aires).

Comité de redacción

Secretario: Martín Nemirovsky (Proyecto Suma, Buenos Aires, Argentina). Daniel Abadi (Proyecto Suma, Buenos Aires, Argentina); Adriana Bulacia (Universidad de Buenos Aires, Argentina); Julián Bustin (Universidad Favaloro, Argentina); José Capece (Consultor independiente, Argentina); Pablo Coronel (Cuerpo Médico Forense, Argentina); Sebastián Cukier (Consultor independiente, Argentina); Irene Elenitza (Consultora independiente, Argentina); Laura Fainstein (Hospital “C. G. Durand”, Argentina); Aníbal Goldchluk (Consultor independiente, Argentina); Sergio Halsband (Asociación de Psiquiatras Argentinos, Argentina); Luis Herbst (Consultor independiente, Argentina); Edith Labos (Universidad de Buenos Aires, Argentina); Elena Levy Yeyati (Asociación Mundial de Psicoanálisis, Francia); Silvina Mazaira (Hospital “T. de Alvear, Argentina); Mariana Moreno (Consultor independiente, Argentina); Mariano Motuca (Universidad Nacional de Cuyo, Argentina); Nicolás Oliva (Cuerpo Médico Forense, Argentina); Federico Pavlovsky (Dispositivo Pavlovsky, Argentina); Ramiro Pérez Martín (Fuero de Responsabilidad Penal Juvenil, Argentina); Eduardo Ruffa (Consultor independiente, Argentina); Diana Zalzman (Universidad de Buenos Aires, Argentina); Judith Szulik (Universidad de Tres de Febrero, Argentina); Juan Tenconi (Universidad de Buenos Aires, Argentina).

Corresponsales

México: María Dolores Ruelas Rangel (Grupo Latinoamericano de Estudios Transculturales). **Colombia:** Jairo González (School of Medicine and Health Sciences, Universidad del Rosario). **Venezuela:** Miguel Ángel De Lima Salas (Universidad Central de Venezuela). **Francia:** Eduardo Mahieu (Cercle Henri Ey). **Reino Unido:** Catalina Bronstein (British Psychoanalytic Association).



EDITORIAL

La carga de enfermedades mentales en el mundo está aumentando a un ritmo alarmante, especialmente a partir de la pandemia de COVID-19 con un aumento de la depresión, de los trastornos de ansiedad, del suicidio, y del consumo de sustancias. Esa demanda se combina con una oferta cada vez más reducida de los servicios de salud en función de las políticas sanitarias en boga que entienden, desde una óptica neoliberal, a la salud como un gasto y no como un derecho.

La utilización de la Inteligencia Artificial (IA) puede reemplazar muchas profesiones. En el marketing comercial puede aportar muchas “soluciones” para abaratar costos reduciendo personal, tales como la optimización del tiempo, la captura y almacenamiento de datos, los canales de atención al cliente para acciones de ventas con una disponibilidad 24/7, una automatización de procesos y un supuesto aumento en la calidad de los servicios; pero esas funciones utilizadas en las empresas no pueden extrapolarse lisa y llanamente al diagnóstico psiquiátrico o al trabajo psicoterapéutico.

Sin embargo, en la vertiginosa digitalización de la vida humana el uso de la IA se propone cada vez más para ser empleada en diversos campos de la salud mental, aunque, simultáneamente, se alzan voces que alertan sobre sus posibles desventajas.

En efecto, la IA puede presentarse como un posible recurso apto, por ejemplo, para optimizar el seguimiento de pacientes en tratamientos tradicionales, pero también como una posible “solución” espuria persiguiendo costos más bajos y un alcance más amplio a fin de intentar paliar las carencias que ocasiona el desfinanciamiento de la salud.

Este nuevo desarrollo técnico despierta una atención cada vez mayor para diseñar aplicaciones con fines terapéuticos en servicios de salud mental (solo en PUBMED se registran en los últimos cinco años más de 4500 artículos destinados al tema). Con innovaciones que van desde los “psicoterapeutas virtuales” hasta los robots sociales para el cuidado de la demencia y el autismo, los agentes virtuales y robóticos con IA están proponiendo cada vez más intervenciones de alta complejidad que hasta hace poco tiempo eran ofrecidos, exclusivamente, por profesionales de la salud altamente capacitados. El uso más preocupante de la IA es como sustituto de la psicoterapia.

Se han llevado a cabo investigaciones que postulan efectos positivos de este recurso como una herramienta solo complementaria de los tratamientos tradicionales, por ejemplo, el diario de actividades y síntomas que un paciente puede escribir en su propia historia clínica a través de su ordenador, una *tablet* o un *smartphone*, para la prevención de una recaída o una descompensación, evitando hospitalizaciones o pasajes al acto. Estas



EDITORIAL

informaciones se logran detectando las tendencias en el estado de ánimo a través de la coherencia en la escritura, la cadencia del habla y su variabilidad temporal o registrando señales de alarma temprana de consumo de alcohol y otras drogas en pacientes abstinentes en tratamiento; también se propone mejorar la adherencia a través de la monitorización del cumplimiento/incumplimiento farmacológico o controlar continuamente la actividad escrita del paciente durante un periodo de tiempo determinado para minimizar el avance de un deterioro cognitivo. Todo ello apuntaría a implicar al paciente en el tratamiento y buena evolución de su enfermedad, haciéndole corresponsable de la misma y convirtiéndolo en sujeto activo de los mismos.

Sin embargo, una implementación clínica responsable de la IA exige una cuidadosa evaluación de sus beneficios potenciales y un análisis de las implicancias éticas y sociales específicas de su aplicación en los abordajes psiquiátricos, psicológicos y psicoterapéuticos en salud mental.

Los desafíos específicos identificados y discutidos en la aplicación de la IA, además de la escasa formación de profesionales en su utilización y falta de marcos éticos y legales, incluyen el uso de tecnologías para reemplazar servicios presenciales, lo que arriesga incrementar las desigualdades existentes en el acceso a la salud, cuestiones de evaluación de riesgos, remisiones y supervisión; la necesidad de respetar y proteger la autonomía del paciente; la transparencia en el uso de algoritmos y las consecuencias específicas sobre los efectos a largo plazo de estas aplicaciones.

Por otro lado, la IA no sustituye al contacto humano porque, por ejemplo, no puede evaluar adecuadamente el nivel de tristeza en la vida cotidiana del usuario, no puede identificar las señales sociales y físicas ni los patrones de comportamiento que pueden mostrar las personas que padecen depresión y que muestran un aumento o una disminución de su capacidad para funcionar, no pueden apreciar el lenguaje corporal, el tono de voz o el llanto. En esencia, la IA no puede percibir los matices del proceso vincular que requiere una correcta evaluación terapéutica.

Incluso si la IA no lo pretendiera, la falta de empatía humana genuina puede provocar inadvertidamente que oriente mal a sus usuarios o que ofrezca indicaciones incorrectas, o consejos que, sin matices, pueden ser malinterpretados, porque aunque los *chatbots* puedan evacuar ciertas consultas rutinarias, carecen de la capacidad de comprender cuestiones complejas o emocionalmente delicadas.

Mieke De Ketelaere, una de las expertas en los aspectos éticos y legales de la IA, afirma que “Cuando las personas tienen la sensación de interactuar con una entidad subjetiva, crean un vínculo con este ‘interlocutor’ -incluso inconscientemente- que las expone a un riesgo y puede socavar





EDITORIAL

su autonomía”. Los pacientes que sufren depresión y ansiedad son especialmente vulnerables y susceptibles de ser manipulados por estas aplicaciones, sobre todo “... los que carecen de una red social sólida, o los que se sienten solos o deprimidos, precisamente la categoría que, según los creadores de los chatbots, más ‘utilidad’ puede sacar de estos sistemas”. Es decir que, “... si se está solo, necesitado de contacto, posiblemente deprimido y muy impresionable, la IA puede tener un gran poder sobre la toma de decisiones, el autocontrol y las emociones”.

En suma, el rol de los profesionales de la salud que trabajan con conceptos tan complejos como la enfermedad no puede ni debe ser sustituido por la IA, ya que la automatización puede tener graves ramificaciones éticas y de salud mental, por más perfeccionada que se anuncie esa herramienta.

Juan Carlos Stagnaro

ÍNDICE

3 Editorial

Artículos

- 7** Consumo de alcohol y drogas en embarazadas internadas en un hospital de la ciudad de Buenos Aires, Argentina. Evaluación del impacto inicial en el recién nacido. *Marina Riso, Gladys Saa, Mónica González Alcántara, Silvia Cortese, Octavio Bertola, Carolina Madera, Martín Cañete, Paola San Martín, Carlos Damín, Pascual Valdéz*
- 16** Cambios en la religiosidad del paciente relacionados con la demencia. *Pablo Richly, Candela Cuello, Mora Fernández Croce, Ignacio Flores, Guido Dorman, Santiago O'Neill*
- 20** Hipertensión arterial, daño estructural del cerebro y test cognitivos. *Augusto Vicario, Mariano López Suárez, Ruth Fernández, Julio Enders, Gustavo H. Cerezo*
- 30** Manifestaciones emocionales y síntomas psicológicos en los trabajadores de la salud de un Hospital General de Agudos de la Ciudad de Buenos Aires pre y posvacunación contra el SARS- CoV-2. *María Angiono, María Mesa y Morteo, María Oshiro, Mariela Philippin, Janisse Requena Olavarría, Verónica Sánchez, Daniel H. Pryluka*
- 38** Actualización en el uso y el manejo del litio en neuropsiquiatría. *Alejo Corrales, Marcelo Cetkovich-Bakmas, Andrea Abadi, Sebastián Camino, Gerardo García Bonetto, Andrea Márquez Lopez Mato, Eliana Marengo, Estela Abraham, Tomás Maresca, Pablo Bagnati, Carlos Morra, Ricardo Corral, Daniel Sotelo, Sergio Strejilevich, Julián Pessio, Juan José Vilapriño, Manuel Vilapriño, Federico Rebok, Gustavo Vázquez*
- 83** Programas de atención a los profesionales de la salud con trastornos por uso de sustancias. Idiosincrasias de los usuarios, barreras de accesibilidad y desafíos. *Berenice Rabade, Victoria Menéndez, Luciana García, Josefina Serritella, Federico Pavlovsky*
- 98** Impactos del exilio sobre la salud mental: Consideraciones con enfoque diferencial. Estado del arte 2000-2019. *Sandra Lorena Flórez Guzmán*
- 106** Encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica como complicación del síndrome post-agudo de COVID-19 en adultos. Revisión bibliográfica. *Miguel Esteban Carrillo Uguña, Paula Michelle Orellana Romero*
- 114** **El rescate y la memoria**
Alfred Freedman: El abordaje clínico en la psiquiatría norteamericana, 30 años después. *Norberto Aldo Conti*
- 121** **Carta de lectores**
La eficacia simbólica en la prescripción de psicofármacos. *Rosario Pérez-García, Manuela Pérez-García*
- 122** **Lecturas**
Vocabulario de psicopatología. José María Álvarez. *Juan Carlos Stagnaro*



Consumo de alcohol y drogas en embarazadas internadas en un hospital de la ciudad de Buenos Aires, Argentina. Evaluación del impacto inicial en el recién nacido

Alcohol and drug consumption in pregnant women admitted to a hospital in the city of Buenos Aires, Argentina. Initial Impact Assessment on the Newborn

Marina Risso¹, Gladys Saa², Mónica González Alcántara³, Silvia Cortese⁴, Octavio Bertola⁵, Carolina Madera⁶, Martín Cañete⁷, Paola San Martín⁸, Carlos Damín⁹, Pascual Valdéz¹⁰

<https://doi.org/10.53680/vertex.v34i162.500>

Resumen

Introducción: El objetivo de nuestro estudio fue estimar la prevalencia de exposición prenatal a drogas y el impacto neonatal. **Material y Métodos:** Estudio prospectivo, observacional, transversal y analítico de embarazadas y recién nacidos ingresados entre marzo y septiembre del 2021. Para estimar la prevalencia de consumo se utilizaron como métodos de detección la encuesta y la detección de drogas en orina materna. **Resultados:** El consumo de alcohol tuvo una prevalencia del 46.32%, seguido por el tabaco con el 12.12%, la marihuana con el 5.62% y la cocaína con el 4.76%. El peso de los neonatos con madres con orina positiva para alguna sustancia fue significativamente menor que el peso de los neonatos con madres con orina negativa (media \pm ES de 2800 ± 184 gr vs 3332 ± 41 gr y mediana \pm DAM de 2950 ± 380 gr vs 3385 ± 335 gr p 0.002). La edad gestacional también fue significativamente menor en neonatos con madres con orina positiva (38.00 vs 39.00 p 0.002). Si bien la prevalencia de retardo en el crecimiento intrauterino (RCIU), de malformaciones y de prematuridad fue superior en aquellos casos con orinas positivas, la diferencia no llegó a ser estadísticamente significativa. **Conclusiones:** La prevalencia de consumo de sustancias y alcohol durante el embarazo fue elevada con una repercusión estadísticamente significativa en los recién nacidos expuestos tanto para el peso como para la edad gestacional.

Palabras clave: Abuso de sustancias - Embarazo - Impacto neonatal - Peso al nacer - Edad gestacional.

Abstract

Introduction: The objective of our study was to estimate the prevalence of prenatal exposure to drugs and the neonatal impact. **Material and Methods:** Prospective, observational, cross-sectional and analytical study of pregnant women and newborns admitted between March and September 2021. To estimate the prevalence of consumption, the survey and detection of drugs in maternal urine were used as a detection method. **Results:** Alcohol consumption had a prevalence of 46.32%, followed by tobacco with 12.12%, marijuana with 5.62% and cocaine with 4.76%. The weight

RECIBIDO 2/3/2023 - ACEPTADO 23/5/2023

¹Médica especialista en Clínica Médica y Toxicología. Hospital "J.A. Fernández". Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

²Médica especialista en Neonatología. Jefa Unidad Neonatología. Hospital "J.A. Fernández". Ciudad de Buenos Aires.

³Médica especialista en Ginecología y Obstetricia. Jefa de Unidad de Internación de la División Obstetricia. Hospital "J.A. Fernández". Ciudad de Buenos Aires.

⁴Médico especialista en Toxicología. Jefa Unidad Toxicología Clínica, Hospital "J.A. Fernández". Ciudad de Buenos Aires.

⁵Médico especialista en Toxicología. Hospital "J.A. Fernández". Ciudad de Buenos Aires.

⁶Médica especialista en Neonatología. "J.A. Fernández". Ciudad de Buenos Aires.

⁷Bioquímico. División Laboratorio. "J.A. Fernández". Ciudad de Buenos Aires.

⁸Psicóloga. División Toxicología, "J.A. Fernández". Ciudad de Buenos Aires.

⁹Médico especialista en Toxicología. Jefe División Toxicología, "J.A. Fernández". Ciudad de Buenos Aires.

¹⁰Médico especialista en Clínica Médica, Terapia Intensiva, Emergentología. Hospital "Vélez Sarsfield". Ciudad de Buenos Aires.

Autora correspondiente:

Marina Risso

marinarisso@intramed.net



of newborns with mothers with urine positive for some substance was significantly lower than the weight of newborns with mothers with negative urine (mean \pm SE of 2800 ± 184 gr vs 3332 ± 41 gr and median \pm MAD of 2950 ± 380 gr vs 3385 ± 335 g p 0.002). Gestational age was also significantly lower in neonates with mothers with positive urine (38.00 vs 39.00 p 0.002). Although the prevalence of intrauterine growth retardation (IUGR), malformations, and prematurity was higher in those cases with positive urine, the difference did not become statistically significant. Conclusions: The prevalence of substance and alcohol use during pregnancy was high with a statistically significant impact on exposed newborns for both weight and gestational age.

Key Words: Substance abuse - Pregnancy - Neonatal impact - Birth weight - Gestational age.

Introducción

El consumo de sustancias se encuentra en permanente aumento y supone un problema de salud pública. Los estudios de prevalencia de consumo en nuestro país muestran un aumento especialmente entre los adolescentes y las mujeres lo cual trae aparejado un riesgo adicional por posibles efectos sobre la descendencia. Según el Sistema de Información Perinatal la tasa de embarazos no planificados es del 61,5% en el total del país y del 56% en CABA en el año 2021, esto aumenta el riesgo de exposición prenatal especialmente a alcohol (Ministerio de Salud CABA, 2021).

El consumo de sustancias entre la población femenina tiene algunas características distintivas como son: la mayor progresión en el consumo, el mayor riesgo de desarrollar una adicción, la menor demanda y acceso al tratamiento, la mayor estigmatización social, la asociación a historia de violencia de género y abuso sexual y la afectación de los hijos si tienen responsabilidades de cuidadora (Sánchez, 2014; Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas, 2019; Secretaría de Políticas Integrales sobre Drogas de la Nación Argentina, 2017; Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, 2022; Diez et al., 2020).

La exposición prenatal a sustancias puede producir diversas complicaciones desde aborto espontáneo, muerte fetal, malformaciones congénitas, bajo peso al nacer, parto prematuro, sufrimiento fetal, ruptura prematura de membranas, asfixia, accidente cerebrovascular y síndrome de muerte súbita del lactante (Behnke et al., 2013; Ross et al., 2015; Makarious et al., 2022). También se asocia con síndrome de abstinencia neonatal y trastornos neuropsiquiátricos en la primera infancia siendo el alcohol el principal responsable del retraso mental. El alcohol, es un potente teratógeno y neurotóxico, asociado a los Trastornos del Espectro Alcohólico Fetal y a un grave síndrome conocido como Síndrome Alcohólico Fetal. En las embarazadas no existe una cantidad de alcohol segura por debajo

de la cual no se desarrollen complicaciones fetales, y así cualquier nivel de consumo es considerado de riesgo (Hoyme et al., 2016; Cook et al., 2016).

Estimar la prevalencia de exposición prenatal a drogas de abuso es complejo, los datos obtenidos son heterogéneos y varían según la edad materna, la región y los métodos de medición utilizados (García et al., 2009).

Las muestras biológicas utilizadas para establecer la exposición prenatal a drogas son: orina, meconio y cabello. Las drogas presentes en la orina reflejan la exposición durante los cuatro días previos al parto, pudiendo extenderse a varios días especialmente en el caso de consumidoras fuertes de marihuana (Huestis, & Choo, 2002). El pelo fetal y el meconio son mejores opciones para valorar el consumo crónico de drogas durante el embarazo. Aunque el pelo fetal aparece alrededor de la semana 20 del embarazo, su análisis informa sólo el consumo durante el último trimestre, el meconio comienza a formarse entre las semanas 12 y 16 del embarazo y amplía la ventana de detección del consumo de drogas aproximadamente a los últimos dos trimestres del embarazo (Bar-Oz et al., 2003).

La determinación de metabolitos en meconio suele arrojar mayores niveles de exposición prenatal en comparación con las determinaciones en orina y las encuestas o los auto-reportes, pero el primero no es una técnica accesible en nuestro medio (García et al., 2009; Magri et al., 2007).

El objetivo de nuestro estudio es estimar la prevalencia de exposición prenatal a drogas y alcohol en las embarazadas ingresadas por parto o cesárea en el ámbito del Hospital General de Agudos J. A. Fernández y como objetivos secundarios evaluar el impacto inicial en esos recién nacidos y comparar la sensibilidad de la encuesta como instrumento de medición de exposición.

Material y métodos

Estudio prospectivo, observacional, transversal y analítico de embarazadas (binomio madre/recién nacido) realizado en el Hospital J. A. Fernández, uno de los

centros de derivación de embarazos de alto riesgo de la Ciudad de Buenos Aires. El trabajo se llevó a cabo entre marzo y septiembre de 2021.

La selección de casos fue secuencial, consecutiva de todas las embarazadas/puérperas internadas. Se incluyeron las pacientes a partir de los 16 años de edad y con un periodo de gestación igual o mayor a 26 semanas, se excluyeron las que hubieran estado internadas por más de 48 hs previas al parto o cesárea y se eliminaron del estudio las madres cuya muestra de orina no se recolectó (ver Figura 1).

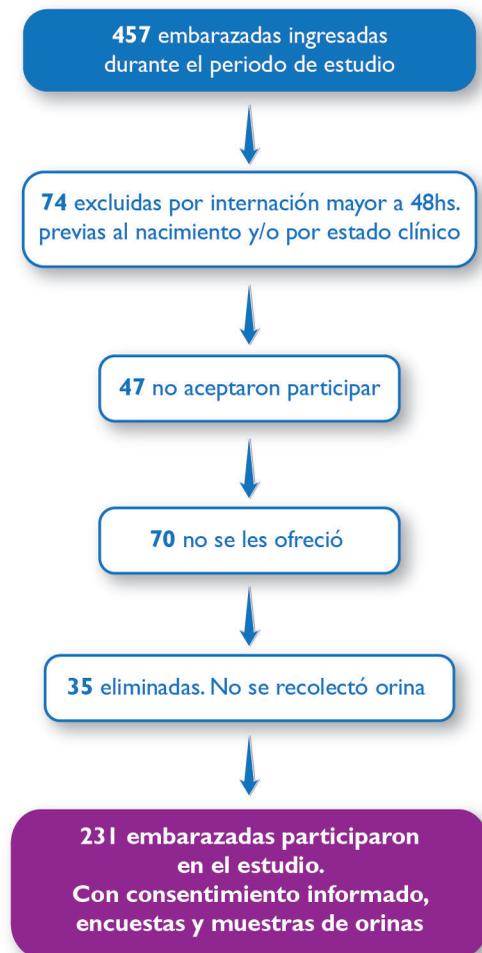
Se solicitó consentimiento informado con testigo por ser consideradas población vulnerable y en caso de tener entre 16 y 18 años se requirió además la firma de uno de los padres o tutor legal. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de nuestro hospital.

Las principales variables fueron la detección de consumo por orina o por encuesta, la edad materna, la edad gestacional, la somatometría del recién nacido, la presencia de malformaciones, las complicaciones maternas. Para la edad materna, edad gestacional y peso del recién nacido se aplicó la media, error standard (ES), mediana, desvío absoluto mediano (DAM). Para el análisis comparativo del peso del recién nacido, la edad gestacional, el retardo en el crecimiento intrauterino, las malformaciones congénitas y la prematuridad se utilizó el test de Mann-Whitney y test de Fisher. Se consideró p valor significativo a aquel menor a 0.05.

Instrumentos de medición de exposición a drogas

1. ASSIST por sus siglas en inglés (*The Alcohol, Smoking, and Substance Involvement Screening Test*) es una encuesta estructurada elaborada y avalada por la Organización Mundial de la Salud para la detección precoz de consumo de alcohol, tabaco y sustancias. El cuestionario interroga sobre el consumo de tabaco, alcohol, marihuana, cocaína, anfetaminas, alucinógenos, psicofármacos y opiáceos sin prescripción médica. Proporciona información sobre el consumo de cada una de las sustancias mencionadas a lo largo de la vida y en los últimos tres meses, así como el nivel de riesgo y los problemas derivados del consumo. En el caso particular de las mujeres embarazadas, así como en los adolescentes, cuando hay consumo, siempre se considera de riesgo (World Health Organization, 2010). Se realizó una capacitación en dos talleres de una hora cada uno a los médicos residentes de obstetricia y neonatología para la aplicación del cuestionario.

Figura 1. Flujo de pacientes ingresadas al estudio



2. Cuestionario para evaluar el consumo durante el embarazo actual: cuestionario semiestructurado, de menos de un minuto de duración, elaborado por equipo de investigadores, dado que el ASSIST no interroga específicamente consumo durante el embarazo (ver Figura 2).
3. a. Test de detección de metabolitos de drogas en orina en la madre: Se utilizó test multidroga en un sólo paso en panel. El método es un inmunoensayo cromatográfico rápido. Marca Montebio.
3. b. Test de detección de metabolitos de alcohol en orina en la madre: Test rápido, cualitativo para la detección de etilglucurónido en orina. Marca Montebio.

Resultados

En todo el año 2021 se asistieron en el hospital un total de 823 embarazadas/puérperas (5,7% del total de partos del subsector público), en el período de marzo a septiembre 457 de las cuales 231 (50,54%) participaron en el estudio (Ministerio de Salud CABA, 2021).

Figura 2. Cuestionario sobre consumo de sustancias y alcohol durante el embarazo en curso. (Cuestionario a completar por el entrevistador. Luego de realizar el ASSIST)

Numero identificación: _____

Fecha: _____

1. ¿Consumió durante ESTE embarazo, aunque sea una vez, y sin importar la cantidad, alguna de las sustancias, alcohol o tabaco que consumió en la vida?
(Si la respuesta fue SI, marque cuáles en el cuadro de abajo y pregunte de cada sustancia consumida durante ESTE embarazo la fecha del último consumo. Considere también la pregunta 2 del ASSIST, sobre consumo en los últimos 3 meses, para evaluar el consumo durante el embarazo.)

	NO	SI	Fecha de último consumo Fecha exacta o especificar en días, semanas o meses
ALCOHOL			
TABACO			
MARIHUANA			
COCAÍNA, PASTA BASE, PACO			
ANFETAMINAS			
DROGAS DE DISEÑO			
ALUCINÓGENOS			
OPIÁCEOS SIN PRESCRIPCIÓN			
PSICOFÁRMACOS SIN PRESCRIPCIÓN			
OTRAS SUSTANCIAS			

Durante el periodo asignado se incorporaron 231 personas gestantes y 236 recién nacidos (5 fueron embarazos gemelares). La *Tabla 1* muestra las características generales de la población materna y de neonatos.

Prevalencia de consumo de drogas y alcohol durante el embarazo por encuesta (Tabla 2)

La prevalencia de consumo en algún momento del embarazo por encuesta fue del 45,45% para el alcohol; 12,12% para el tabaco; 5,19% para la marihuana y 2,16% para la cocaína.

En el caso del alcohol, el último consumo fue referido en el 1er trimestre del embarazo en el 39% de los casos, en el 2do trimestre en el 14%, en el 3er trimestre en el 39% y no especificó cuando consumió el 8%. Ningún consumo de alcohol fue referido como de riesgo según el ASSIST.

Prevalencia de consumo de drogas y alcohol durante el embarazo por encuesta y/o detección en orina (Tabla 3)

Si se tiene en cuenta la presencia de orinas positivas además de las encuestas se obtiene una prevalencia de consumo para el alcohol del 46,52% (107 pacientes, de las cuales 2 presentaron determinación en orina positiva con encuesta negativa), para la marihuana del 5,62% (13 pacientes, de las cuales una presentó orina positiva con encuesta negativa), para la cocaína 4,76%

(11 pacientes, de las cuales 6 presentaron orina positiva con encuesta negativa).

Sensibilidad de la encuesta comparada con la detección de drogas en orina para detectar consumo al final del embarazo

La encuesta al final del embarazo tuvo una sensibilidad del 40% para detectar consumo de cocaína (solo 4 pacientes de las 10 con orina positiva habían referido consumo) y del 80% para la marihuana (4 pacientes de las 5 con orina positiva refirieron consumo) (ver *Tabla 4*).

Frecuencia de orinas positivas a alguna sustancia

El 6,49% de todas las orinas recolectadas fueron positivas a alguna droga o alcohol. En 10 gestantes se detectó cocaína, en 5 marihuana y en 2 alcohol. En una de las gestantes se detectaron tres sustancias, alcohol, cocaína y marihuana. Los metabolitos del tabaco no se detectan con los métodos utilizados. Ninguna de las madres con embarazos gemelares tuvo orina positiva.

Impacto en neonatos de madres con orina positiva

La presencia de orina positiva a alguna sustancia (n=15) se asoció significativamente a menor peso y menor edad gestacional. El peso en recién nacidos con orina positiva tuvo una media \pm ES 2800 \pm 184gr, con

Tabla I. Características generales de la población en estudio

Edad materna en años: media \pm error estándar (ES); Mediana \pm desvío absoluto mediano (DAM); (rango)	28.51 \pm 0.42; 28.00 \pm 5.00; (16 a 45)
Control gestacional; n (%)	
Con algún control o control adecuado	202 (87,44)
Sin control	22 (9,52)
Sin datos	7 (3,03)
Embarazos con complicaciones gestacionales y maternas; n (%)	53 (22,94)
Preeclampsia/eclampsia	6 (2,6)
Diabetes gestacional	20 (8,65)
Infección materna HIV +	5 (2,16)
Infección materna sífilis	2 (0,86)
Rotura prematura de membranas	4 (1,73)
Retardo crecimiento intrauterino	6 (2,60)
Líquido Amniótico meconial	3 (1,30)
Síndrome transfusor/transfundido	2 (0,86)
Rh sensibilizado	3 (1,30)
Oligohidramnios	2 (0,86)
Desprendimiento de placenta	3 (1,30)
Tipo de parto; n (%)	
Vaginal	123 (53,24)
Cesárea	108 (46,75)
Pretérmino (<37 sem) n (%)	25 (10,82)
Total de Neonatos; n 236 (%) (5 embarazos gemelares)	
Sexo masculino; n (%)	129 (54,66)
Nacido fallecido; n (%)	1 (0,42)
Apgar <7; n (%)	
Al minuto	12 (5,10)
A los 5 minutos	2 (0,85)
Necesidad de reanimación	3 (1,27)
Requirieron internación en sala neonatología, n (%)	30 (12,76)
Peso de nacimiento (g); media \pm ES; Mediana \pm DAM; (rango)	3297.6 \pm 41.66; 3350.0 \pm 320.0 (850 a 5000)
Edad gestacional en semanas: media \pm ES; Mediana \pm DAM; (rango)	39.61 \pm 0.14; 39.00 \pm 1.00 (26 a 42)
Bajo peso para la edad gestacional; n (%)	7 (2,96)
Malformaciones; n (%)	13 (5,5)
Dismorfias faciales	3
Cardiovasculares	5
Sistema nervioso central	1
Polimalformado	1
Otras	3
Síndrome de abstinencia neonatal	0

Tabla 2. Prevalencia de consumo de sustancias alguna vez en la vida y durante el embarazo por encuesta

	Prevalencia de consumo de sustancias alguna vez en la vida según encuesta ASSIST n (%)	Prevalencia de consumo de sustancias durante el embarazo n (%)
Tabaco	124 (53,68)	28 (12,12)
Alcohol	223 (96,53)	105 (45,45)
Marihuana	53 (22,94)	12 (5,19)
Cocaína	19 (8,22)	5 (2,16)
Psicofármacos	8 (3,46)	1 (0,43)
Anfetaminas y drogas de diseño	4 (1,73)	
Alucinógenos	9 (3,89)	
Opioides	2 (0,86)	

Tabla 3. Prevalencia de consumo por encuesta y/u orina positiva

Variable	N	%
Orinas positivas a alguna droga o alcohol	15	6.49
Orina positiva y/o encuesta positiva a alguna sustancia o alcohol	124	53.67
Encuesta positiva tabaco	28	12.12
Orina positiva y/o encuesta positiva a alcohol	107	46.52
Orina positiva y/o encuesta positiva a marihuana	13	5.62
Orina positiva y/o encuesta positiva a cocaína	11	4.76

Tabla 4. Rendimiento diagnóstico de la encuesta para detectar consumo al final del embarazo

	OH	THC	COC
Sensibilidad	0%	80%	40%
Especificidad	54%	96%	99%
VPP	0%	33%	80%
VPN	98%	99%	97%

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo

Tabla 5. Análisis comparativo del impacto en el recién nacido (RN) según la presencia o no de metabolitos en orina

	RN con orina negativa	RN con orina positiva	p
Peso del recién nacido*	3385.00 ± 335.00	2950.00 ± 380.00	0.002 (Mann-Whitney)
Edad gestacional*	39.00 ± 1.00	38.00 ± 1.00	0.002 (Mann-Whitney)
RCIU	5/216 (2.31%)	1/15 (6.66%)	0.33 (Fisher)
Malformaciones congénitas	12/216 (5.55%)	1/15 (6.66%)	0.59 (Fisher)
Prematurez	22/216 (10.18%)	3/15 (20.00%)	0.21 (Fisher)

*Para peso y edad gestacional se utilizó mediana y DAM.

una mediana ± DAM 2950±380gr y el peso de los recién nacidos con orina negativa tuvo una media ± ES 3332±41gr, con una mediana ± DAM 3385±335gr. Las curvas de peso de los recién nacidos son no gaussianas por lo cual se usó la mediana y test no paramétricos (Mann Whitney) (ver tabla 5).

Si bien la prevalencia de retardo en el crecimiento intrauterino (RCIU), de malformaciones y de prematurez fue superior en aquellos casos con orinas positivas, la diferencia no es estadísticamente significativa debido al pequeño tamaño de la muestra de orinas positivas (n=15), pero sí muestra una tendencia para prematurez (ver Tabla 5).

Discusión y conclusiones

Este estudio fue diseñado previo al inicio de la pandemia, pero se realizó durante el segundo año de la misma, cuando las medidas de aislamiento y distanciamiento social fueron más laxas. Si bien nuestro objetivo no fue evaluar el impacto de la pandemia en la población de mujeres embarazadas, posiblemente este evento extraordinario pudo haber afectado o modificado los patrones de consumo, pero no podemos valorar su magnitud (Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, 2022).

En la bibliografía se mencionan dos métodos básicos para estimar la exposición a drogas durante el embarazo: los métodos subjetivos (encuestas y autoinformes) y los objetivos (detección en muestras biológicas como meconio, pelo y orina). La encuesta es un método económico y práctico para identificar la exposición prenatal a drogas, pero desafortunadamente adolece de problemas como la veracidad de la información brindada, el operador que interviene y la precisión del recuerdo de la entrevistada (Manich et al., 2012; Behnke et al., 2013; García et al., 2009; Azurmendi et al., 2022).

Los métodos disponibles utilizados para estimar la prevalencia de consumo durante el embarazo fueron la encuesta sumada a la detección de drogas en orina.

Consideramos una prevalencia positiva ante la existencia de una orina o encuesta positiva. La mayor prevalencia fue para el alcohol con el 46,52%, seguido por el tabaco con el 12,12% (en el caso del tabaco se consideró solo la encuesta dado que los métodos utilizados no detectaban cotinina en orina), luego por la marihuana con el 5,62% y la cocaína con el 4,76%.

Estos resultados son elevados si los comparamos con los datos disponibles por reporte en el sistema de información perinatal (SIP) en la Ciudad de Buenos Aires durante 2018, que mostró una prevalencia de consumo durante el embarazo para el alcohol y alguna droga ilegal del 1,5% para cada uno de ellos, y para el tabaco del 5,7%. Asimismo, también son elevados en relación a los obtenidos en una encuesta realizada el mismo año en mujeres embarazadas que concurren a control en los centros de salud públicos de la ciudad de Buenos Aires donde el 35,40% manifestó haber consumido alcohol en algún momento del embarazo (Ministerio de Salud CABA, 2021; Risso & Cortese, 2017).

Al adicionar la detección de orina a los resultados obtenidos por encuesta aumentó más del doble la prevalencia de consumo en el caso de la cocaína (2,16 % por encuesta vs 4,76% por encuesta más orina). La

sensibilidad de la encuesta para detección de consumo de cocaína fue solo del 40%. La baja sensibilidad de la encuesta para la detección de consumo durante el embarazo comparada con las determinaciones biológicas, ha sido mencionada en diversos estudios (García et al., 2009; Magri et al., 2007; Manich et al., 2012).

Posiblemente la información que aportan las gestantes con consumo se vea recortada por causas sociales, psicológicas y judiciales, como son el estigma social, el miedo a la condena del personal que la asiste y el temor a la pérdida de la custodia de sus hijos (Diez et al., 2020; Da Rosa et al., 2016).

Es de destacar que la cocaína fue la sustancia que más se detectó en la orina de las embarazadas (10 para cocaína, 5 para marihuana y 2 para alcohol) lo cual no se correlaciona con la persistencia en orina (Ellis et al., 1985; Ambre et al., 1984). Esto posiblemente se deba a la mayor frecuencia de desarrollo de adicción entre las personas consumidoras de cocaína. Los estudios epidemiológicos sobre consumo de sustancias muestran que la frecuencia de dependencia o adicción es mayor entre las consumidoras de cocaína que entre las consumidoras de marihuana o alcohol (Secretaría de Políticas Integrales sobre Drogas de la Nación Argentina, 2017).

La repercusión en la descendencia se reflejó en nuestro estudio en el menor peso al nacimiento y menor edad gestacional en los neonatos con madres con orina positiva y no en la historia de consumo por encuesta.

Si bien la encuesta no mostró una elevada sensibilidad para detectar el consumo, siendo especialmente baja para el consumo de cocaína, la Organización Mundial de la Salud recomienda interrogar a todas las embarazadas sobre el consumo de drogas y alcohol en todos los controles por ser una medida económica que permite detectar, intervenir y prevenir los efectos del consumo de sustancias durante el embarazo (World Health Organization, 2014).

La determinación de drogas en orina es un recurso que puede reservarse para ampliar los márgenes de detección en las embarazadas con riesgo de consumo de sustancias por los antecedentes psicosociales (pareja consumidora, historia de consumo, hijo previo con Síndrome Alcohólico Fetal), o por la presencia de alteraciones antropométricas o clínicas en el recién nacido (signos de abstinencia, bajo peso o retardo en el crecimiento intrauterino) (Da Rosa et al., 2016; Skagerström et al., 2011; Azurmendi et al., 2022; Roca et al., 2021).

Paralelamente a la implementación de estrategias

de prevención y detección de consumo durante el embarazo, se requieren dispositivos que ofrezcan alternativas para la inclusión de las mujeres madres y gestantes en programas de tratamientos con perfil de género, además de la formación del equipo sanitario para la atención de las mujeres consumidoras de drogas o alcohol.

Limitaciones del estudio

Por razones operativas se realizó la encuesta y test de drogas al final del embarazo y no al inicio o previo al mismo, lo que hubiera permitido aplicar intervenciones tempranas preventivas del daño fetal.

La realización de la detección de drogas en orina en vez de en meconio, limita la evaluación del rendimiento diagnóstico de la encuesta.

Fortalezas

Es un estudio realizado en nuestro país que recoge datos de prevalencia de consumo durante el embarazo y confirma la afectación del recién nacido por la exposición intrauterina a sustancias.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Agradecimientos: A todo el equipo de residentes de neonatología y obstetricia y los jefes de dichos servicios, ya que sin su apoyo y colaboración este trabajo no se hubiera podido realizar.

Referencias bibliográficas

Ambre, J., Fischman, M., & Ruo, T. (1984). Urinary excretion of ecgonine methyl ester, a major metabolite of cocaine in humans. *Journal of Analytical Toxicology*; (8), 23-25. <https://doi.org/10.1093/jat/8.1.23>

Azurmendi, M., Sánchez, M., Campillo, F., Aguilar, E., Díaz, F., Pascual, F., & Ortega, J. (2022). Revisión de los cuestionarios utilizados para la detección del consumo de alcohol durante el embarazo y la Hoja Verde. *Adicciones* Nº10; (xx) <https://doi.org/10.20882/adicciones.1701>

Bar-Oz, B., Klein, J., Karaskov, T., & Koren, G. (2003). Comparison of meconium and neonatal hair analysis for detection of gestational exposure to drugs of abuse. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*; (88),98-100. <https://doi.org/10.1136/fn.88.2.f98>

Behnke, M., Smith, V., Levy, S., Ammerman, S., Gonzalez, P., Ryan, S., Wunsch, M., Papile, L., Baley, J., Carlo, W., Cummings, J., Kumar, P., Polin, R., Tan, R., & Watterberg, K. (2013). Prenatal substance abuse: short- and long-term effects on the exposed fetus. *Pediatrics*; (131)1009-1024. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-3931>

Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas (CICAD). Organización de los Estados Americanos. Informe sobre el Consumo de Drogas en las Américas 2019. Disponible en: <http://www.cicad.oas.org/main/pubs/Informe%20sobre%20el%20consumo%20de%20drogas%20en%20las%20Am%C3%A9ricas%202019.pdf>. Ultimo acceso: 19 de mayo 2023

Cook, J., Green, C., Lilley, C., Anderson, S., Baldwin, M., Chudley, A., Conry, J., LeBlanc, N., Looock, C., Lutke, J., Mallon, B., McFarlane, A., Temple, V., & Rosales, T. (2016). Fetal alcohol spectrum disorder: a guideline for

diagnosis across the lifespan. *Canadian Medical Association Journal*; (188), 191-197. <https://doi.org/10.1503/cmaj.141593>

Da Rosa, M., Nobile, N., Ramos, C., Saralegui, E., Teixeira, F., & Moraes, M. (2016). Prevención del consumo de alcohol en el embarazo. *Anales De La Facultad De Medicina*, 3, 61-71. Disponible en: <https://revistas.udelar.edu.uy/OJS/index.php/anfamed/article/view/182>. Ultimo acceso: 19 de mayo 2023

Diez, M., Pawlowicz, M., Vissicchio, F., Amendolaro, R., Barla, J., Muñoz, A., & Arrúa, L. (2020). Entre la invisibilidad y el estigma: consumo de sustancias psicoactivas en mujeres embarazadas y puerperas de tres hospitales generales de Argentina. *Salud Colectiva* (16) on page e2509. <https://doi.org/10.18294/sc.2020.2509>

Ellis, G., Mann, M., Judson, B., Schramm, T., & Tashchian, A. (1985). Excretion patterns of cannabinoid metabolites after last use in a group of chronic users. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*; (38), 572-578. <https://doi.org/10.1038/clpt.1985.226>

García, O., Vall, O., Puig, C., Mur, A., Scaravelli, G., Pacifici, R., Monleón, T., & Pichini, S. (2009). Exposición prenatal a drogas de abuso a través del análisis de meconio en una población de bajo nivel socioeconómico en Barcelona. *Anales de Pediatría*; (70),151-158. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2008.08.008>

Hoyme, E., Kalberg, W., Elliott, A., Blankenship, J., Buckley, D., Marais, A., Manning, M., Robinson, L., Adam, M., Rahman, O., Jewett, T., Coles, C., Chambers, C., Jones, K., Adnams, C., Shah, P., Riley, E., Charness, M., Warren, K., & May, P. (2016). Updated clinical guidelines for diagnosing fetal alcohol spectrum disorders. *Pediatrics*; (138), 20154256. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-4256>

Huestis, M., & Choo, R. (2002). Drug abuse's smallest victims: in útero drug exposure. *Forensic Science International*; (128), 20-30. [https://doi.org/10.1016/s0379-0738\(02\)00160-3](https://doi.org/10.1016/s0379-0738(02)00160-3)

Magri, R., Hutson, J., Míguez, H., Suarez, H., Menendez, A., Parodi, V., Koren, G., & Bustos, R. (2007). Advances in the determination of alcohol and other drug consumption during pregnancy: a study of 900 births in Montevideo, Uruguay. *Contemporary Drug Problems*; (34),445-476. <https://doi.org/10.1177/009145090703400306>

Makarious, L., Teng, A., & Oei, J. (2022). SIDS is associated with prenatal drug use: a meta-analysis and systematic review of 4 238 685 infants. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*; (107), 617-623. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2021-323260>

Manich, A., Velasco, M., Joya, X., García, N., Pichini, S., Vall, O., & García, O. (2012). Validez del cuestionario de consumo materno de alcohol para detectar la exposición prenatal. *Anales de Pediatría*; (76),324-328. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2011.09.016>

Ministerio de Salud de la Ciudad de Buenos Aires. (2021). Área de Monitoreo. Departamento Materno Infantil.

Ministerio de Salud de la Ciudad de Buenos Aires. (2021). Salud sexual y reproductiva en la ciudad de Buenos Aires. <https://buenosaires.gob.ar/sites/default/files/2023-02/Salud%20Sexual%20y%20Reproductiva%20en%20la%20Ciudad%20de%20Buenos%20Aires%20Situaci%C3%B3n%20y%20respuesta%20de%20actualizaci%C3%B3n%202021%29.pdf>

Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito. (UNODC) Informe mundial sobre las drogas 2022. <https://www.unodc.org/ropan/es/el-informe-mundial-sobre-las-drogas-2022-destaca-las-tendencias-del-cannabis-posteriores-a-su-legalizacin--el-impacto-ambiental-de-las-drogas-licitas-y-el-consumo-de-drogas-entre-las-mujeres-y-las-personas-jvenes.html> Ultimo acceso: 19 de mayo 2023

Risso, M., & Cortese, S. (2017). Prevalencia de consumo de alcohol y percepción de riesgo en embarazadas de la ciudad de buenos aires. 2016. Boletín epidemiológico semanal. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. 2017 año II. (59), 15-21. <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/07/1103887/boletin-59.pdf>. Ultimo acceso: 19 de mayo 2023

Roca, A., Jarque, P., Gomila, I., Marchei, E., Tittarelli, R., Elorza, M., Sanchís, P., Barceló, B. (2021). Clinical features and risk factors associated with

- prenatal exposure to drugs of abuse. *Anales de Pediatría*; (95), 307-320. <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2020.08.013>
- Ross, E., Graham, D., Money, K., & Stanwood, G. (2015). Developmental consequences of fetal exposure to drugs: what we know and what we still must learn. *Neuropsychopharmacology*; (40), 61-87. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.147>
- Sánchez, L. (Ed) (2014). Prevención del consumo de drogas con perspectiva de género. Editorial de la Diputación de Alicante. Área de Igualdad y Juventud. https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/publicaciones/catalogo/bibliotecaDigital/publicaciones/pdf/2014_Guia_prevencion_genero_Diputacion_Alicante.pdf
- Secretaría de Políticas Integrales sobre Drogas de la Nación Argentina. (SEDONAR) Estudio nacional en población de 12 a 65 años, sobre consumo de sustancias psicoactivas. Argentina 2017. Informe de los principales resultados sobre la población femenina. https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2020/10/oad_2017_estudio_nacional_en_poblacion_sobre_consumo_de_sustancias psicoactivas resultados sobre la poblacion femenina.pdf. Último acceso: 19 de mayo 2023.
- Skagerström, J., Chang, G., & Nilsen, P. (2011). Predictors of drinking during pregnancy: a systematic review. *J Womens Health (Larchmt). Journal of Women's Health*; (20), 901-913. <https://doi.org/10.1089/jwh.2010.2216>
- World Health Organization. (2010). The Alcohol, Smoking and Substance Involvement screening Test (ASSIST): manual for use in primary care. World Health Organization, 2010. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44320/9789241599382_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- World Health Organization. (2014). Guidelines for the identification and management of substance use and substance use disorders in pregnancy. World Health Organization 2014 <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548731> Último acceso: 19 de mayo 2023

Cambios en la religiosidad del paciente relacionados con la demencia

Changes in patients' religiosity related to dementia

Pablo Richly¹, Candela Cuello², Mora Fernández Croce³, Ignacio Flores⁴, Guido Dorman⁵, Santiago O'Neill⁶

<https://doi.org/10.53680/vertex.v34i162.501>

Resumen

La demencia se caracteriza por un inicio gradual y un deterioro cognitivo y conductual progresivo, que provoca un significativo impacto en el funcionamiento normal del paciente. Con el objetivo de determinar si hay cambios en la religiosidad de los pacientes con demencia, desarrollamos un cuestionario con el propósito de evaluar cambios en aspectos relacionados con la religiosidad de los pacientes 10 años atrás y en la actualidad. Este formulario fue contestado por familiares y cuidadores. El estudio mostró que los pacientes con demencia podrían experimentar una reducción de la importancia dada a la religión y a sus prácticas asociadas durante el curso de la enfermedad. Sin embargo, la creencia en Dios no se vería modificada a pesar del diagnóstico. Por lo tanto, y dado que se ha visto que la religiosidad puede ayudar en pacientes con demencia, señalamos la relevancia de tener en cuenta dicha variable y de incorporar estrategias para los tratamientos de rehabilitación cognitiva y para la psicoeducación del entorno del paciente.

Palabras Claves: Demencia - Religiosidad - Espiritualidad.

Abstract

Dementia is characterized by the presence of progressive cognitive and behavioral symptoms which affect normal functioning. With the purpose of determining if there are any changes related to patients' religiosity due to dementia, we developed a questionnaire aiming to evaluate changes pre and post diagnostic. In effect, we observed that patients with dementia might experience a reduction of the importance given to religion and its associated practices with the disease progression. However, God's belief did not show any changes despite the diagnosis. Therefore, we point out the relevance of incorporating religiosity as another aspect to take into account in the cognitive rehabilitation treatments.

Keywords: Dementia - Religiosity - Spirituality.

RECIBIDO 1/2/2023 - ACEPTADO 25/3/2023

¹Centro de Salud Cerebral (CESAL), Quilmes, Argentina. ORCID: 0000-0002-9742-1498

²Estudiante avanzada de Psicología en la Universidad Favaloro, Buenos Aires, Argentina. ORCID: 0000-0002-7962-4830

³Estudiante avanzada de Psicología en la Universidad Favaloro, Buenos Aires, Argentina. ORCID: 0000-0001-5453-038X

⁴Instituto de Neurociencias del Hospital Universitario Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina. ORCID: 0000-0002-5539-7530

⁵Instituto de Neurociencias del Hospital Universitario Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina. ORCID: 0000-0003-0281-6153

⁶Instituto de Neurociencias del Hospital Universitario Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina. ORCID: 0000-0003-2341-708X

Autor correspondiente:

Pablo Richly

richlypablo@gmail.com

Lugar de realización del estudio: Centro de Salud Cerebral (CESAL), Quilmes, Argentina.



Introducción

Se estima que, a nivel mundial hay unas 50 millones de personas con demencia, registrándose cerca de 10 millones de casos nuevos al año (Organización Mundial de la Salud, 2020). El curso de esta enfermedad se caracteriza por un inicio gradual y un deterioro cognitivo progresivo, que impacta significativamente tanto en el desempeño en las tareas de la vida diaria, como en la actividad social y laboral, implicando una merma importante del nivel previo de funcionalidad de las personas que la sufren. Desde el punto de vista conductual, algunos pacientes presentan exacerbación de ciertas conductas, aunque otros evolucionan con apatía, disminuyendo o abandonando intereses que presentaban antes de la enfermedad (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales IV-TR, 2002). Se calcula que entre un 5% y un 8% de la población general de adultos mayores (60 años o más) sufre de alguna demencia en un determinado momento de la vida (OMS, 2020).

Conforme avanza la edad, los adultos mayores se enfrentan a estas o nuevas complicaciones médicas, escenario en el cual cobra importancia el ejercicio de la espiritualidad. La espiritualidad involucra la consciencia de un poder superior y una relación de armonía y tranquilidad; mientras que la religiosidad involucra la misma espiritualidad dentro del marco de un dogma determinado. Ambas pueden ser fuentes de bienestar, encontrarse a lo largo de la vida dando un sentido a lo que se vive (Guerrero-Castañeda et al., 2019), o impactando de forma positiva sobre la esperanza y la calidad de vida (Castañeda & Guerrero, 2019).

La religiosidad se define como el conjunto de creencias, prácticas y rituales que tienen que ver con lo "Trascendente" o lo "Divino", que abarca tanto ciertas actividades institucionales como las experiencias personales (Koenig et al. 2015). Diferentes estudios han evaluado la relación entre la religiosidad y las demencias, mostrando un posible efecto beneficioso de la religiosidad sobre la progresión de los síntomas y en la calidad de vida de los pacientes con demencia. En este sentido, el ejercicio religioso facilitaría ciertos procesos cognitivos como la memoria episódica, la concentración y la atención, fortaleciendo los circuitos frontales y, en consecuencia, ayudando a limitar la progresión de la enfermedad (McNamara, 2002). Asimismo, la espiritualidad permitiría tolerar mejor la incertidumbre propia de la enfermedad (Snyder, 2003), y generar un afrontamiento más exitoso frente al deterioro cognitivo (Hudson, 2003). Por otra parte,

el hecho de pertenecer a una comunidad religiosa e interactuar socialmente, conllevaría una disminución de los niveles de ansiedad, tristeza y depresión que presentan los pacientes (McNamara, 2002).

Sin embargo, hasta la actualidad no existen estudios o escalas que evalúen el impacto de las demencias sobre la religiosidad. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo es determinar cambios en diferentes aspectos de la religiosidad de los pacientes con demencia, evaluados según la mirada de sus familiares y cuidadores.

Método

Se trata de un estudio retrospectivo observacional donde se invitó a cuidadores y familiares de pacientes con demencia a completar un cuestionario de forma voluntaria. Para facilitar la accesibilidad al formulario, este fue entregado de manera presencial en papel o por correo electrónico, mediante un formato digital, según su preferencia. En ambos casos se mantuvo el anonimato tanto de las personas que completaron el mismo, como de los pacientes a los cuales se hacía referencia en sus respuestas. Se optó por elegir a cuidadores y familiares como participantes del estudio, ya que los pacientes no se encontraban en condiciones a causa de su deterioro cognitivo. Los pacientes se encontraban en seguimiento en el Servicio de Neurología Cognitiva del Instituto de Neurociencias de la Fundación Favaloro, en el Instituto de Neurología Cognitiva (INECO), y en el Centro de Salud Cerebral (CESAL). Para poder participar, los pacientes debían contar con los siguientes criterios de inclusión: 1) tener más de 50 años de edad al momento de la evaluación, 2) presentar síntomas de menos de 10 años de evolución y 3) tener diagnóstico de demencia de acuerdo a los criterios del *National Institute on Aging and Alzheimer's Association* del 2011. Finalmente, los cuidadores/familiares debían conocer al paciente desde hace por los menos diez años y contar con suficiente conocimiento del paciente para dar cuenta de su aspecto religioso.

Dada la falta de cuestionarios vinculados a la temática, se elaboró un cuestionario *ad hoc* en base a la bibliografía existente (Koenig et al., 2015) con el objetivo de determinar el cambio en aspectos relacionados con la religiosidad de los pacientes. Se formularon las mismas preguntas sobre religiosidad para conocer la situación del paciente 10 años atrás (cuando no presentaba demencia) y al momento actual. Se estimó un tiempo aproximado de 15 minutos para completarlo y contó con información sobre datos demográficos, tipo

de religión que profesa el paciente y diferentes preguntas sobre religiosidad. De esta forma se obtuvieron dos medidas pre y post de las siguientes variables:

1. creencia en Dios,
2. importancia de creer en Dios,
3. cantidad de tiempo de rezo,
4. importancia de rezar,
5. participación en ceremonias religiosas,
6. importancia de participación en ceremonias religiosas, e
7. importancia de la religión.

Cada uno de los ítems se puntuó con respuestas según la escala Likert, que debían elegirse según el grado de acuerdo y de frecuencia. Se asignó un puntaje numérico a cada una de las opciones de respuesta, siendo 3 para “muy importante” o “diariamente”; 2 para “sí”, “importante” o “seguido”; 1 para “duda de su existencia”, “poco importante” o “cada tanto”; y 0 para “no”, “nada importante” y “nunca”. Los datos fueron analizados estadísticamente por medio del software Jamovi (2021).

Para un análisis descriptivo se obtuvo la media, la mediana, la moda y desviación estándar del total de variables en sus dos medidas (hace 10 años y en la actualidad). Luego, se evaluaron los supuestos de normalidad y de homocedasticidad de la muestra mediante la prueba Shapiro-Wilk. Al comportarse como una distribución no normal se escogió un abordaje no paramétrico. Se utilizó la prueba Wilcoxon W para comparar las medidas pre y post de los sujetos en las diferentes variables. Sin embargo, para la variable “creencia en Dios” se aplicó la prueba de asociación de variables Chi Cuadrado por comportarse como dicotómica. Por último, se midió el tamaño del efecto de *Rank biserial correlation* para asegurar la significación estadística más allá del tamaño muestral.

Resultados

Se evaluaron formularios completados (16 en papel y 53 por correo electrónico) por familiares de 69 pacientes con demencia. De acuerdo con sus familiares, el 89,9% de los pacientes con demencia se identifica con una religión, mientras que el restante 10,1% no se identifica con ninguna, pero sostiene prácticas espirituales igual de relevantes para el estudio. El 82,6% es católico, el 5,8% es cristiano no católico, el 2,9% judío, y 8,7% restante se reconoce de otra religión o de ninguna de las mencionadas previamente. La media de edad de los pacientes es de 76 años.

Se encontraron cambios estadísticamente significativos para las variables “importancia de creer en Dios”, “cantidad de rezo”, “importancia de rezar”, “participación en ceremonias religiosas”, “importancia de la participación en ceremonias religiosas” e “importancia de la religión”. A su vez, se observó un tamaño del efecto alto para el total de las variables descritas, lo que sugiere una fuerte significación estadística, más allá del tamaño de la muestra. En todos estos casos, los cambios se relacionaron con una disminución de las creencias y acciones al momento actual, en comparación con lo marcado 10 años antes. Para la variable “creencia en Dios” no se observaron cambios significativos (ver Tabla 1).

Discusión

Existen estudios previos que muestran el efecto de la religiosidad en los pacientes con demencia, señalando que mejoraría o al menos estabilizaría las funciones cognitivas y favorecería un mejor afrontamiento de la enfermedad (Agli et al., 2014). No obstante, este es el primer estudio donde se evaluó como la demencia podría afectar las creencias y la religiosidad de los pacientes.

Tabla 1. Prueba Wilcoxon W, tamaño del efecto *Rank biserial correlation* y Chi Cuadrado

	P	Tamaño del efecto	Chi cuadrado
Creencia en Dios	-	-	0.149
Importancia de creer en Dios	0.036	0.562	
Cantidad de rezo	0.006	0.588	
Importancia de rezar	0.008	0.593	
Participación en ceremonias religiosas	<.001	0.955	
Importancia de participación en ceremonias religiosas	<.001	0.865	
Importancia de la religión	0.009	0.623	

Se encontró que con la aparición de los síntomas cognitivos y la progresión de los mismos, los pacientes con demencia experimentan cambios significativos en diversos aspectos de su religiosidad, como la importancia dada a la religión y a las prácticas asociadas a la misma, el rezo o la asistencia a actividades religiosas. Aunque no existen en la actualidad causas demostradas sobre este fenómeno, podría deberse al hecho de que los pacientes requieren mayor soporte y guías para asistir a lugares a los que antes concurrían independientemente. Además, podrían tener dificultades a la hora de expresar sus deseos, quedando supeditados al manejo de sus cuidadores/familiares.

Por otra parte, teniendo en cuenta que la apatía es un síntoma frecuente en este grupo de enfermedades, podrían estar involucradas la falta de motivación o de interés de los pacientes para realizar actividades cotidianas que previamente hacían sin inconvenientes. En consecuencia, los pacientes podrían volcarse a una espiritualidad más íntima y privada (Kaufman et al., 2007), lo que podría explicar por qué en los resultados obtenidos, la variable “creencia en Dios” no se vería modificada a pesar del diagnóstico.

Una de las limitaciones del trabajo es que la valoración sobre la religiosidad fue realizada por los familiares o cuidadores en base a sus percepciones y no por el propio paciente. Por el tamaño de la muestra tampoco fue posible analizar el impacto de las diferentes formas de recolección de la información (papel vs correo electrónico). Nuevos estudios serían importantes para confirmar o refutar los hallazgos observados en este primer trabajo.

Sin embargo, considerando que la religiosidad y la espiritualidad podrían ser beneficiosas en los pacientes con demencia, este estudio resulta importante para tener en cuenta al momento de desarrollar estrategias en los tratamientos de rehabilitación cognitiva y terapia ocupacional. También, es relevante considerarlo en el proceso de psicoeducación del entorno del pa-

ciente, a fin de estimular y mantener las actividades religiosas y la espiritualidad en función de la biografía de cada sujeto. Más allá de los beneficios terapéuticos que puedan surgir de estos resultados, resulta de vital importancia alcanzar una mejor noción de los valores e intereses de estos pacientes, para mejorar su cuidado y así respetar su dignidad e individualidad.

Conflicto de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias bibliográficas

- Agli, O., Bailly, N., and Ferrand, C. (2014). Espiritualidad y religiosidad en adultos mayores con demencia: una revisión sistemática. *Asociación Internacional de Psicogeriatría*. doi:10.1017/S1041610214001665
- Asociación Estadounidense de Psiquiatría. (2002). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales IV-TR*. Editorial médica Panamericana.
- Castañeda, T., Guerrero, R. (2019). Espiritualidad en adultos mayores hospitalizados, oportunidad de cuidado para enfermería: aproximación cuantitativa. *Revista Cuidarte*, 3(10) e724, 2019. <http://dx.doi.org/10.15649/cuidarte.v10i3.724>
- El proyecto jamovi (2021). jamovi (Versión 1.6) [Software informático]. Obtenido de <https://www.jamovi.org>
- Guerrero-Castañeda, R. F., Menezes, T. M. O, do Prado, M. L., y Galindo-Soto, J. A. (2019). Espiritualidad y religiosidad para la trascendencia del ser anciano. *Rev Bras Enferm*. 72(0):259-65. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0840>
- Hudson, R. (2003). *Enfermería de la demencia: una guía práctica*. Ausmed Publications Pty Limited.
- Koenig, H. G., Al Zaben, F., Khalifa, D. A. & Al Shohaib, S. (2015). Medidas de religiosidad en Gregory J. Boyle, Donald H. Saklofsky, Gerald Matthews (Ed.), *Medidas de personalidad y constructos de psicología social* (1st ed., Vol. 1, pp. 530-561). Elsevier Inc. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-386915-9.00019-X>
- Kaufman, Y., Anaki, D., Binns, M. and Freedman, M. (2007). Deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer: impacto de la espiritualidad, la religiosidad y calidad de vida. *Neurología*, 68, 1509-1514. doi:10.1212/01.wnl.0000260697.66617.59
- McNamara, P. (2002). Los orígenes motivacionales de las prácticas religiosas. *Zygon*, 37, 143-160. doi:10.1111/1467-9744.00418
- Organización Mundial de la Salud (2020). *Demencia*. <https://www.who.int/es/newsroom/fact-sheets/detail/dementia>
- Snyder, L. (2003). Satisfacciones y desafíos en la fe y la práctica espiritual para personas con demencia. *Dementia*, 2, 299-313. doi:10.1177/14713012030023002

Hipertensión arterial, daño estructural del cerebro y test cognitivos

Arterial Hypertension, Structural Damage of the Brain and Cognitive Test

Augusto Vicario¹, Mariano López Suárez², Ruth Fernández³, Julio Enders⁴, Gustavo H. Cerezo⁵

<https://doi.org/10.53680/vertex.v34i162.502>

Resumen

Introducción: La hipertensión arterial causa daño vascular cerebral (lesiones de sustancia blanca) y su carga y progresión determinan las consecuencias cognitivas. Así, la hipertensión es considerada el principal factor de riesgo vascular modificable para desarrollar deterioro cognitivo y demencia. Por lo tanto el objetivo de la presente investigación fue evaluar el resultado de los test cognitivos en una muestra de pacientes hipertensos y establecer las posibles asociaciones con las lesiones estructurales del cerebro (atrofia, lesiones de sustancia blanca) identificadas mediante resonancia magnética. **Métodos:** Se incluyeron 70 pacientes hipertensos pertenecientes al estudio Corazón-Cerebro en Argentina a los que se les realizó resonancia magnética y evaluación cognitiva. Se utilizaron las escalas de Fazekas y la Global Cortico Atrophy para evaluar las lesiones de sustancia blanca y la atrofia cerebral, respectivamente y el Mini-mental test, el test del reloj y el test de denominación Mini-Boston para conocer el estatus cognitivo. **Resultados:** Edad promedio 69.7 ± 10.6 años, 55.7% mujeres. Basados en el análisis de regresión lineal, la escala de Fazekas se asoció en forma inversa con los test cognitivos. Por cada punto de aumento en la escala de Fazekas el puntaje del test del reloj descendió -0.56 (IC 95% -1.01 -0.10 , $p=0.01$) y el Mini-mental test -0.7 (IC95% -1.27 -0.13 , $p=0.01$). La atrofia subcortical se asoció en forma inversa solo con el test del reloj (OR 3.29, IC 95% 1.25-8.63; $p=0.016$). **Conclusión:** Los test cognitivos, en especial el test del reloj, podrían ser utilizados, en la práctica clínica asistencial, como un subrogado del daño estructural del cerebro mediado por la hipertensión arterial.

Palabras clave: Hipertensión – Deterioro cognitivo – Test del reloj – Neuroimágenes cerebrales – Lesiones de sustancia blanca.

Abstract

Introduction: The arterial hypertension cause brain vascular damage (white matter lesion) and the burden and progression determine their cognitive consequences. Therefore, arterial hypertension is considered the main modifiable vascular risk factor for cognitive impairment and dementia. Therefore, the aim of the current study was to evaluate the results of cognitive tests in a sample of hypertensive patients and to establish possible associations with structural brain lesions (atrophy, white matter lesions) identified by magnetic resonance imaging. **Methods:** Were included 70 hypertensive patients from Heart-Brain study in Argentina with magnetic resonance imaging and cognitive test. Fazekas scale and the Global Cortical Atrophy were used to quantify the white matter lesions and the brain atrophy, respectively. The Mini-Mental Status Examination, Clock Drawing test and Mini-Boston Naming test were used to evaluate the cognitive status. **Results:** average age 69.7 ± 10.6 years, 55.7% female). Based on the linear regression analysis, Fazekas scale

RECIBIDO 17/1/2023 - ACEPTADO 7/3/2023

¹Unidad Corazón-Cerebro, Instituto Cardiovascular Buenos Aires (ICBA), Argentina.

²Sección Imágenes, Instituto Cardiovascular Buenos Aires (ICBA), Argentina.

³Escuela de Salud Pública, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. <https://orcid.org/0000-0002-3530-427X>

⁴Escuela de Salud Pública, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

⁵Sección Prevención Cardiovascular, Instituto Cardiovascular Buenos Aires (ICBA), Argentina. <https://orcid.org/0000-0003-3384-1191>

Autor correspondiente:

Augusto Vicario

augusto.vicario@gmail.com

Lugar de realización del estudio: Instituto Cardiovascular Buenos Aires (ICBA), Argentina.



and cognitive tests were inversely associated. For each grade of increase in Fazekas scale, the clock drawing test (Coef -0.56, CI 95% -1.01 -0.10, $p=0.01$) and the Mini-mental Status Examination (Coef -0.7, CI 95% -1.27 -0.13, $p=0.01$) scores decreased. The subcortical atrophy was significantly associated with the clock drawing test (OR 3.29, CI 95% 1.25-8.63; $p=0.016$). Conclusion: The cognitive tests, particularly the clock drawing test could be used (in the clinical routine practice) as “subrogate” of the brain structural hypertension-mediated damage.

Keywords: Hypertension – Cognitive Impairment – Clock Drawing Test – Brain Neuroimaging – White Matter Hyperintensities.

Introducción

La hipertensión arterial es considerada el principal factor de riesgo vascular modificable para desarrollar deterioro cognitivo y demencia (Gorelick et al., 2011; Iadecola et al., 2016; Livingston et al., 2020). La enfermedad de pequeños vasos (DeBette & Markus, 2010; Pantoni, 2010) es la causa más común de lesiones de sustancia blanca (LSB) y podría ser el vínculo entre la hipertensión arterial (factor de riesgo) y la disfunción cognitiva (expresión clínica). La presión arterial elevada en la edad media de la vida (entre 40 y 65 años) (Launer et al., 2000; McGrath et al., 2017) o aún en etapa más temprana (menores 40 años), ha sido asociada con una carga elevada de LSB y disminución del volumen cerebral global (atrofia) en la edad adulta de la vida (Lane et al., 2020; Mahinrad et al., 2020). La “carga” de LSB y su progresión dependerán, principalmente, de la condición del paciente hipertenso frente al tratamiento. La ausencia de tratamiento antihipertensivo o incluso la falta de control de la presión arterial a pesar del tratamiento antihipertensivo aumenta el riesgo del daño vascular del cerebro comparado con aquellos pacientes hipertensos con adecuado tratamiento y control de la presión arterial (Liao et al., 1996; Kjeldsen et al., 2018). Sin embargo, cuánto de este daño cerebral está asociado a la edad y cuánto es causado por la hipertensión arterial continúa siendo materia de debate. Las LSB (hipoperfusión e isquemia) resultan en desmielinización de las fibras de asociación y desconexión entre áreas corticales y subcorticales que afectan diferentes funciones cognitivas (en especial aquellas relacionadas con los dominios ejecutivos) y conllevan un elevado riesgo de conversión a demencia (Vicario & Cerezo, 2020; Oveisgharan & Hachinski, 2010). Investigaciones previas de nuestro grupo de trabajo demostraron que el compromiso de las funciones ejecutivas es más frecuente en pacientes hipertensos que en la población no hipertensa (Vicario et al. 2005; Vicario et al., 2018), que la disfunción ejecutiva progresa en forma más rápida comparada con otros dominios cognitivos (ej.: la memoria) (Vi-

cario et al., 2011) y, más aún, que la sola presencia de hipertensión arterial incrementa cinco veces la probabilidad de desarrollar compromiso de las funciones ejecutivas (Vicario et al., 2012). Las LSB pueden ser reconocidas como “hiperintensidades” en las imágenes obtenidas mediante resonancia magnética (RM); sin embargo, el uso rutinario de la RM para la detección temprana del daño cerebral como órgano blanco de la hipertensión arterial es una indicación poco realista para ser aplicada en la práctica clínica asistencial (Tzourio et al., 2014). Pero sí podría considerarse la disfunción cognitiva (expresión clínica) como un “subrogado” del daño estructural del cerebro mediado por la hipertensión. De esta forma, la evaluación del estatus cognitivo se convertiría en una herramienta útil no solo para detectar el compromiso cerebral en pacientes con hipertensión, sino también para monitorear su evolución. Es así que, con la intención de identificar una herramienta cognitiva de tamizado y seguimiento del daño cerebral mediado por la hipertensión, la presente investigación tuvo como objetivo evaluar el resultado de los test cognitivos (en especial el test del reloj) en una muestra de pacientes con hipertensión arterial y establecer las posibles asociaciones con las lesiones estructurales del cerebro (LSB, atrofia corti-subcortical) identificadas en la RM.

Métodos

Participantes

Se realizó un estudio transversal, analítico y retrospectivo. Una revisión de la base de datos del estudio Corazón-Cerebro realizado en Argentina (estudio multicéntrico y transversal que incluyó 1281 pacientes con hipertensión arterial, cuyas características fueron descriptas en forma previa) (Vicario et al., 2018), permitió seleccionar 82 participantes que tenían neuroimágenes cerebrales. Las neuroimágenes fueron obtenidas fuera del protocolo del estudio Corazón-Cerebro, pero realizadas en forma simultánea con la administración de los test cognitivos incluidos

en el protocolo. Doce pacientes fueron excluidos de la investigación: seis tenían historia previa de ataques vasculo-encefálicos isquémicos, uno presentaba antecedentes de hemorragia intracerebral debido a la ruptura de un aneurisma y cinco participantes solo tenían neuroimágenes cerebrales obtenidas mediante tomografía computada. Así, el grupo de estudio quedó conformado por setenta pacientes hipertensos con RM. Se registraron las características demográficas del grupo (edad, género, factores de riesgo vasculares, presión arterial y nivel de educación). La educación fue categorizada en 3 niveles para ajustar el resultado de los test cognitivos: Nivel 1 ≤ 7 años de educación, nivel 2 entre 8 a 12 años y nivel 3 >12 años de educación.

Test neuropsicológicos

Para conocer el estatus cognitivo, todos los pacientes completaron el Mínimo Examen Cognitivo descrito en publicaciones previas (Vicario et al., 2013) que incluye: 1) el Mini-Mental Test (MMSE por sus siglas en inglés) (Folstein et al., 1975) con una escala de 0 a 30 puntos y punto de corte de acuerdo a la edad y nivel de educación, 2) el test del reloj (TR) (Cerezo et al., 2021) con una escala de 0 a 7 puntos, otorgando 3 puntos al componente ejecutivo de la prueba (dibujo y ubicación de los números) y 4 puntos al componente semántico (dibujo de las agujas), con punto de corte en 5 puntos (el Apéndice 1 muestra el sistema de puntuación utilizado por nuestro grupo de trabajo), 3) el test de denominación mini-Boston abreviado (Serrano et al., 2001) con una escala de 0 a 12 puntos y punto de corte en 9 puntos y 4) la escala de Depresión y Ansiedad Hospitalaria (HAD por sus siglas en inglés) (Wilkinson & Barczak, 1988) con una puntuación de 0 a 21 puntos por cada una de las sub-escalas (ansiedad y/o depresión) y puntos de corte entre 0 a 7 puntos "normal", entre 8 a 10 puntos "caso probable" y ≥ 11 puntos "caso" de ansiedad y/o depresión. El conjunto de los test evaluó diferentes dominios cognitivos (orientación, atención, función ejecutiva, memoria, memoria de trabajo, función visuoespacial y lenguaje), además del estatus conductual.

Neuroimágenes cerebrales (Resonancia magnética)

Las neuroimágenes cerebrales fueron obtenidas en dos resonadores de 1.5-Tesla (Phillips Ingenia y Phillips Achieva XR). El protocolo de imágenes cerebrales incluyó las secuencias convencionales (DWI, FLAIR, T1, T2 y GRE). Las LSB (hiperintensidades) fueron evaluadas mediante dos escalas visuales, la escala de Fazekas (Fazekas et al., 1987) (hiperintensidades periventricu-

lares (PV) y SB profunda) y la escala Age-Related White Matter Changes Rating (ARWMC) (Wahlund et al., 2001) para evaluar las hiperintensidades en los ganglios de la base. La secuencia T2-weighted y FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*) fueron usadas en ambos casos. La escala de Fazekas otorga grados de severidad dependiendo del tamaño y confluencia de las lesiones. Las LSB periventriculares (LSB-PV) se clasifican en: grado 0 ausencia de lesiones; grado 1 "casquete o línea delgada"; grado 2 "halo" suave y grado 3 señal irregular que se extiende a la SB profunda. Las LSB profundas se clasifican en: grado 0: ausencia de lesiones o solo un foco puntuado; grado 1: presencia de lesiones puntuadas no confluentes; grado 2: presencia de lesiones inicialmente confluentes y grado 3: áreas confluentes difusas. El grado 0 es considerado siempre normal, el grado 1 normal en > 65 años, el grado 2 anormal en < 75 años y el grado 3 siempre anormal. La escala ARWMC clasifica las lesiones en los ganglios de la base en 4 grados (grado 0: ausencia de lesiones; grado 1: lesión focal ≥ 5 mm; grado 2: más de una lesión focal y grado 3: lesiones confluentes). Para evaluar la atrofia cortical global se utilizó la Global Cortical Atrophy (GCA) (Pasquier et al., 1996) en las secuencias T1 y FLAIR. Estima el ancho de los surcos otorgando el siguiente puntaje: 0 punto: ausencia de atrofia; 1 punto: atrofia leve (surcos abiertos); 2 puntos: atrofia moderada (pérdida de volumen y adelgazamiento) y 3 puntos: atrofia severa (atrofia en "hoja de cuchillo"). Para evaluar la atrofia subcortical se utilizó la misma escala (GCA) que estima la dilatación de los ventrículos laterales y 3er. ventrículo, otorgando el siguiente puntaje: 0 punto: sin dilatación; 1 punto: dilatación leve; 2 puntos: dilatación moderada y 3 puntos: dilatación severa. Para evaluar la atrofia del hipocampo, se utilizó la escala visual Medial Temporal Atrophy (MTA) (Scheltens et al., 1992) en la secuencia T1 (cortes coronales angulados al cuerpo del hipocampo y a nivel de la protuberancia anterior). La escala clasifica la atrofia del hipocampo en 4 grados (grado 0: no atrofia; grado 1: incremento de la cisura coroidal; grado 2: ensanchamiento del cuerno temporal; grado 3: pérdida del volumen del hipocampo; grado 4: pérdida severa del volumen del hipocampo).

Análisis estadístico

Las variables categóricas y sus frecuencias relativas fueron expresadas en porcentajes y las variables continuas con su media \pm desviación estándar (DE) o error estándar (SE), según correspondiera. Para las comparaciones se utilizó el análisis bivariado por datos categorizados (prueba de χ^2 ajustada) o Mann Whitney,

según la naturaleza de las variables involucradas. El análisis de regresión se realizó trabajando con un nivel de confianza del 95%. Se utilizó el software InfoStat® para el análisis estadístico.

Consideraciones éticas

El estudio "Corazón-Cerebro en Argentina" fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación en Alergia y Enfermedades Respiratorias (InAER). El análisis de los datos del estudio se llevó a cabo de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas, la normativa local y la Declaración de Helsinki y sus enmiendas. Todos los datos de los participantes fueron tratados de forma anónima y no es posible asociar los datos con las personas que los originaron, en cumplimiento de la ley nacional de protección de datos personales (Ley N° 25.326).

Resultados

Las características demográficas, clínicas y cognitivas de la muestra están detalladas en la *Tabla 1*. La muestra de participantes con RM (n=70) comparada con la muestra de participantes sin RM (n=1204), presentaron edad promedio mayor (69.4±10.6 años vs. 60.2±13.5 años, p<0.0001), menor porcentaje de mujeres (55.7% vs. 71%, p 0.007) y mayor nivel educativo (nivel 3, 62.8% vs. 24.6%, p<0.0001). Todos los pacientes de la muestra estaban medicados con drogas antihipertensivas y su presión arterial controlada (PAS 131 ± 13.1 mm Hg, PAD 77 ± 9.5 mm Hg and PP 47 ± 22 mm Hg). Sin embargo, considerando que el diseño del estudio es de corte transversal, esta variable no fue considerada en las asociaciones, dado que no conocemos la trayectoria de la hipertensión arterial ni la adherencia de los pacientes al tratamiento.

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y cognitivas de la muestra (n = 70)

	Total	Mujeres	Hombres	Valor p
N, muestra*	70	55.7 (39)	44.2 (31)	0.17
Edad (años)**	69.7±10.6	69.3±10	69.6±11.5	0.90
Nivel educación*				
Nivel 1 (≤7 años)	11.4 (8)	15.3 (6)	6.4 (2)	0.24
Nivel 2 (8-12 años)	25.7 (18)	23.0 (9)	29.0 (9)	0.57
Nivel 3 (>12 años)	62.8 (44)	58.9 (24)	64.5 (20)	0.63
Presión arterial (mm Hg)**				
PAS	131.0±13.1	133.4±14.2	127.6±11.2	0.06
PAD	77.0±9.5	77.3±10.0	76.0±8.7	0.56
PP	47±22	47±24	46±19	0.55
Factores de riesgo*				
Diabetes	20.0 (14)	17.9 (7)	22.5 (7)	0.63
Dislipemia	70.0 (49)	74.3 (29)	64.5 (20)	0.37
Tabaquismo	7.1 (5)	10.2 (4)	3.2 (1)	0.25
Test cognitivos				
MMSE	27.4±2.64	27.0±3.02	28.0±1.98	0.10
TR	5.03±2.08	4.97±1.96	5.09±2.25	0.81
Mini-Boston	10.6±1.81	10.18±1.97	11.06±1.48	0.03
HAD-A	6.8±4.1	7.6±4.2	5.8±4.0	0.07
HAD-D	6.2±4.6	6.0±4.6	6.5±4.3	0.64

PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; PP, presión de pulso; MMSE, Mini-Mental Statement Examination; TR, test del reloj; HAD-A, Hospital anxiety/depression-anxiety; HAD-D, Hospital anxiety/depression-depression.

El valor p corresponde a la diferencia de género (mujeres vs. hombres).

* Valores expresados en porcentajes y frecuencias absolutas entre paréntesis.

** Valores expresados como media ± Desvío estándar.

Los puntajes promedios obtenidos en la escala de ansiedad/depresión fueron normales (6.8 ± 4.1 y 6.2 ± 4.6 respectivamente), sin diferencias entre hombres y mujeres. Solo el 17% ($n=12$) presentó un puntaje compatible con “caso probable” de depresión. El 14.2% de la muestra presentó resultados anormales en el MMSE (cognición global) y el 45.7% en el TR (función ejecutiva + memoria semántica). Los errores cometidos en el componente ejecutivo del TR (planificación, dibujo y ubicación de los números) fueron más frecuentes que los observados en el componente semántico (dibujo de las agujas), aunque dicha diferencia no alcanzó significación estadística (58% vs. 48%, p ns). El resultado anormal del test de denominación mini-Boston fue significativamente más frecuente en mujeres que en hombres (10.18 ± 1.97 vs. 11.06 ± 1.48 ; $p = 0.03$).

La *Tabla 2* describe el daño estructural del cerebro y su localización de acuerdo con las regiones cerebrales y el género. La atrofia subcortical, salvo en la región parieto-occipital, fue más frecuente en hombres comparado con las mujeres. La misma diferencia se observó con la atrofia temporal medial (0.94 ± 0.94 vs. 1.32 ± 1.36 ; $p = 0.03$).

La *Tabla 3* muestra la asociación entre el resultado del TR (anormal/normal) y el daño estructural del cerebro. El TR anormal se asoció con la atrofia subcortical global (p 0.01) e hipocampal (p 0.05). La atrofia subcortical elevó 3 veces el riesgo de un resultado anormal en el TR (OR: 3.29, CI 95% 1.25-8.63; $p = 0.016$). Los pacientes con resultado anormal en el TR ($n=34$) presentaron un nivel educativo más bajo comparado con los pacientes con resultados normales en

el TR ($n=36$) (52.9% vs. 72.2%; p 0.09) sin alcanzar significación estadística. El test mini-Boston (memoria semántica) no se asoció con ninguno de los parámetros estudiados en la RM (escala ARWMC, Fazeckas, GCA o MTA).

El análisis de regresión lineal mostró que por cada grado de incremento en la escala de Fazeckas el puntaje del TR disminuía -0.56 puntos (Coeficiente: -0.56, CI95% -1.01 -0.10, $p = 0.01$) y el MMSE -0.7 puntos (Coeficiente: -0.7, CI95% -1.27 -0.13, $p = 0.01$) (*ver Figura 1*).

La *Figura 2* muestra la asociación entre la atrofia cortical y subcortical (en diferentes regiones cerebrales) con el resultado de los test cognitivos (TR y MMSE).

Se observó una asociación inversa entre el nivel de educación y la escala de Fazeckas (Nivel 1/Fazeckas 2.38 ± 0.7 puntos vs. Nivel 3/Fazeckas 1.41 ± 1.04 puntos; $p=0.01$).

Discusión

El hallazgo más significativo de nuestra investigación ha sido la asociación inversa entre el resultado de los test cognitivos (TR, MMSE) con la carga de LSB y la atrofia cortico-subcortical en un grupo de pacientes con hipertensión arterial. Por cada grado de incremento en la escala visual de Fazeckas, el TR (función ejecutiva+ memoria semántica) disminuyó -0.56 puntos y el MMSE (cognición global) -0.70 puntos. Así, el TR y el MMSE, pero no el test mini-Boston (memoria semántica), podrían predecir el daño estructural del

Tabla 2. Daño estructural cerebral de acuerdo a su distribución regional y género ($n=70$)

Escalas	Total (media \pm DE)	Mujeres	Hombres	Valor p
LSB (Fazeckas)	1.39 \pm 1.07	1.29 \pm 1.08	1.32 \pm 1.36	0.17
Atrofia cortical				
Frontal	1.17 \pm 1.19	1.16 \pm 1.16	1.19 \pm 1.23	0.72
Parieto-occipital	0.98 \pm 1.0	0.97 \pm 0.97	1.0 \pm 1.03	0.71
Temporal	1.13 \pm 1.14	1.08 \pm 1.08	1.19 \pm 1.23	0.44
Medial temporal	1.11 \pm 1.13	0.94 \pm 0.94	1.32 \pm 1.36	0.03
Atrofia subcortical				
Frontal	0.66 \pm 0.67	0.54 \pm 0.54	0.80 \pm 0.83	0.01
Parieto-occipital	0.72 \pm 0.73	0.62 \pm 0.62	0.83 \pm 0.86	0.09
Temporal	0.67 \pm 0.68	0.56 \pm 0.56	0.80 \pm 0.83	0.02
Dilatación 3er. ventrículo	0.70 \pm 0.71	0.59 \pm 0.59	0.83 \pm 0.86	0.02

LSB, lesión sustancia blanca.

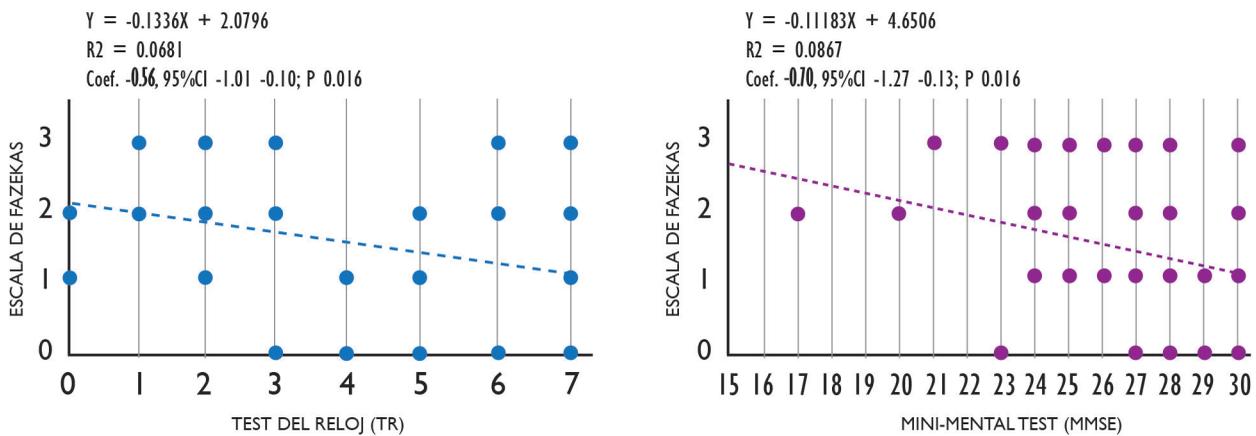
Valores expresados en media \pm DE.

Tabla 3. Asociaciones resultado del TR y lesiones estructurales cerebrales (n=70)

	TR anormal (%) (n= 34)	TR normal (%) (n = 36)	Valor p
Fazekas 0	15.0	32.4	ns
1	30.3	24.3	ns
2	36.3	18.9	ns
3	15.1	21.6	ns
Lesiones Sustancia Blanca (1)	34.3	52.7	ns
Atrofia subcortical(2)	68.7	38.8	0.01
Atrofia cortical(2)	87.5	69.4	ns
Atrofia Hipocampal	40.6	19.4	0.05

TR: test del Reloj.

Referencias: (1) Age-Related White Matter Changes Rating (ARWMC); (2) Global Cortical Atrophy (GCA).

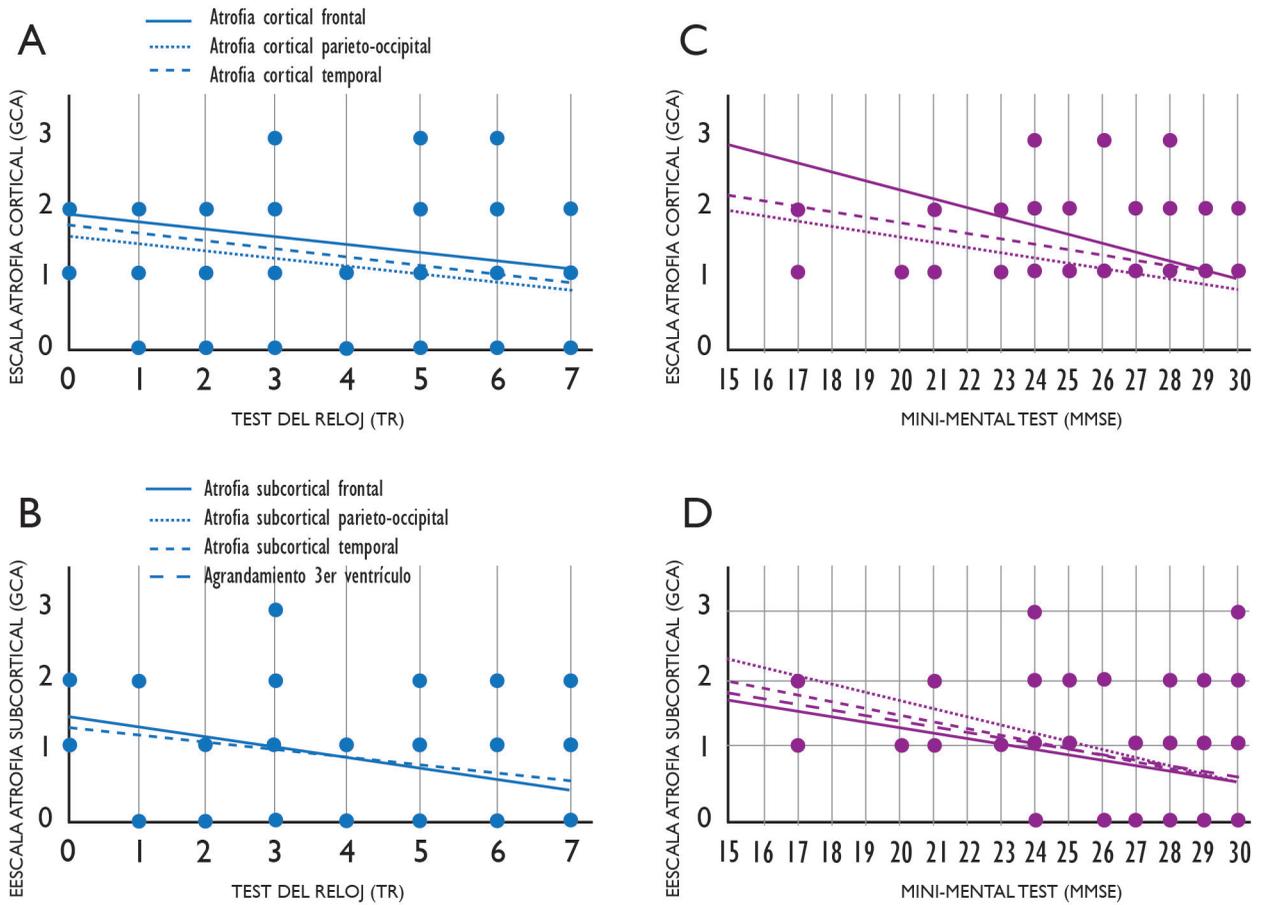
Figura 1. Modelo de análisis de regresión lineal entre LSB y test cognitivos (TR y MMSE)

cerebro (LSB y atrofia) en pacientes hipertensos. Sin embargo, debemos hacer una distinción entre el TR y el MMSE: mientras el TR fue anormal en el 45.7% de la muestra, solo el 14.2% de los hipertensos presentaron un MMSE anormal (<24 puntos). De manera que en el 85.8% restante de la muestra la asociación entre las LSB y el MMSE se observó en el rango de puntajes > 24 puntos (25 a 30 puntos), mostrando un descenso en la *performance* cognitiva pero con resultados normales. Estos resultados confirmarían la importancia de utilizar test que evalúen las funciones ejecutivas, ya que en pacientes con hipertensión arterial la "disfunción ejecutiva" podría preceder al deterioro en otros dominios cognitivos (Vicario et al. 2005; 2011; 2012; 2018) (Figura 3).

En tal sentido, en una publicación reciente, nuestro grupo de investigación ha utilizado, entre otros, el TR para identificar perfiles cognitivos en pacientes hipertensos (Labos et al., 2022). Concordante con nuestros hallazgos, otros autores han informado aso-

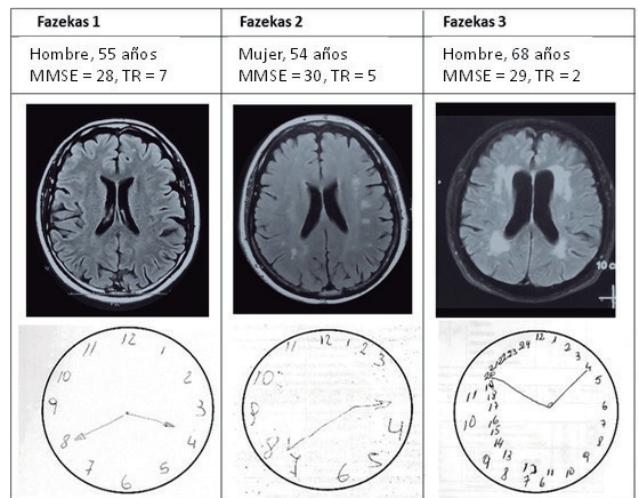
ciaciones entre el TR y la atrofia del núcleo caudado (como representativa de atrofia subcortical) en personas mayores de 70 años (Samton et al., 2005), entre TR y daños estructurales del cerebro en pacientes con demencia (Heinik et al., 2000) y entre el TR y la carga de LSB-PV (Kim et al., 2008). Las funciones ejecutivas dependen de la integridad del circuito fronto-subcortical que involucra diferentes estructuras cerebrales: la corteza prefrontal dorso-lateral, el núcleo caudado, el globo pálido y el tálamo. La hipoperfusión e isquemia cerebral causada por la EPV y mediada por la hipertensión arterial sobre la subcorteza cerebral es la causa por la cual las fibras de asociación se desmielinizan y desconectan tales circuitos. Las LSB han sido identificadas como un factor de riesgo para desarrollar deterioro cognitivo (disfunción ejecutiva) y conversión a demencia (Smith et al., 2008; Prins et al., 2005). Si bien es cierto que la edad incrementa la prevalencia de hiperintensidades observadas en la RM en la población general (11-21% en la edad media de la vida y

Figura 2. Modelo de regresión lineal entre la atrofia cortico-subcortical y los test cognitivos (TR y MMSE)



94% en la década de los 80 de la vida) (Debette & Markus, 2010), varias publicaciones han demostrado que la presión arterial elevada incrementa la carga y progresión de las LSB directamente relacionada con la falta de tratamiento y control de la hipertensión arterial. El Cardiovascular Health Study demostró, después de 11 años de seguimiento, que el incremento en la presión arterial se asociaba en forma lineal con la progresión de las LSB y *pari-passu* con el deterioro cognitivo (Longstreth et al., 2005). En una publicación más reciente, los investigadores del 3-City study, con 12 años de seguimiento, observaron que la progresión de las LSB (en especial LSB-PV) fueron asociadas con un incremento en el riesgo de demencia (OR: 1.41; p 0.009) (Kaffashian et al., 2016). Los resultados anormales del TR y el MMSE también se asociaron con la atrofia cortical y subcortical (Figura 2, tabla 3). Más aún, la presencia de atrofia subcortical incrementó más de 3 veces el riesgo de obtener un resultado anormal en el TR (OR: 3.29, p 0.016). Algunos estudios han demostrado que el incremento en la carga de LSB se asocia

Figura 3. Asociación entre la escala de Fazekas y el resultado de los test cognitivos (casos clínicos)



La “carga” de lesiones de sustancia blanca (escala de Fazekas) se asocia con el resultado anormal del TR y no con el resultado del MMSE. Abreviaturas: MMSE: Mini-Mental test; TR: test del reloj.

con la pérdida de volumen cerebral (atrofia) y el deterioro cognitivo (Godin et al., 2009). En el sub-estudio 3-City-Dijon-MRI, Godin O. y col., demostraron que las LSB (en particular las LSB-PV), fueron asociadas en forma significativa con la atrofia cerebral (volumen de sustancia gris e hipocampal) (Godin et al., 2009). Lambert y col., mostraron que la progresión de las LSB se asoció con la pérdida de la sustancia gris cerebral y la disminución anual del volumen cerebral (Lambert et al., 2016). Por último, Nitkunan y col. hallaron que la atrofia cerebral fue mayor en individuos en quienes las LSB progresaron en 2 años y esta progresión se asoció con disfunción ejecutiva (Nitkunan et al., 2011). Cuando agrupamos los pacientes de acuerdo con el resultado del TR (anormal/normal) observamos que los resultados anormales del TR se asociaron con la atrofia subcortical (68.7% vs 38.8%, $p < 0.01$) y la atrofia hipocampal (40.6% vs. 19.4%, $p < 0.05$). A pesar de estos hallazgos, no hemos podido observar que el componente semántico del TR se vea afectado en mayor grado. El desconocimiento del “umbral” por encima del cual la carga de LSB resulta en disfunción cognitiva, sumado a la falta de asociación entre la severidad de las LSB (escala de Fazekas) y la asociación observada entre el nivel de educación, TR y escala de Fazekas (altos niveles de educación presentaban un puntaje más alto en el TR y más bajo en la escala de Fazekas) podrían ser interpretados bajo el concepto de “reserva cognitiva”. Algunas publicaciones previas han sugerido que los resultados del TR deben ser interpretados con precaución en pacientes adultos mayores y en aquellos con bajo nivel de educación (<6 años) (Kim & Chey, 2010; von Gunten et al., 2008). Coincidente con estos autores, nosotros hemos observado (en publicaciones previas) una asociación inversa entre el TR anormal y el nivel de educación (Cerezo et al., 2021). Así, la reserva cognitiva podría explicar porqué algunos pacientes con carga elevada de LSB no presentan déficit funcional cognitivo. De manera que, entre el daño vascular del cerebro (LSB) y su expresión clínica (test del reloj anormal), la variable nivel educativo (reserva cognitiva) podría jugar un papel determinante. Estos resultados podrían soportar el uso del TR como potencial marcador del daño estructural del cerebro mediado por la hipertensión arterial, ajustando en forma debida su interpretación a los niveles de educación.

Nosotros entendemos que existen algunos potenciales problemas que podrían limitar los resultados de nuestra investigación. Primero, la falta de aleatoriedad, de grupo control y el uso de un diseño por conve-

nencia podrían ser una limitación relativa. Segundo, aunque la escala de Fazekas, usada en forma amplia en numerosas investigaciones, es una escala visual (dependiente del observador), no alcanza la precisión que podría obtenerse con métodos cuantitativos que miden tanto el volumen cerebral global como el volumen de las LSB. De manera que, futuras investigaciones podrían basar sus resultados con un diseño controlado y medidas cuantitativas obtenidas mediante RM. La utilización del MMSE como herramienta de tamizado en este grupo de pacientes (hipertensos) debería considerarse como una limitante, habida cuenta de la escasa sensibilidad para detectar deterioro cognitivo y más aún compromiso subcortical (funciones ejecutivas). Pero, la fortaleza más importante de nuestra investigación ha sido identificar una prueba cognitiva (TR), simple y fácil de administrar en la práctica asistencial, que permite detectar el compromiso cerebral en pacientes con hipertensión arterial. El cerebro del paciente hipertenso es un órgano en riesgo y como tal debería ser evaluado en forma sistemática. El TR, una prueba que explora múltiples dominios (función ejecutiva, planificación, visuoespacialidad, atención, memoria semántica, etc.), eficiente tanto para detectar compromisos vasculares como neurodegenerativos, podría convertirse en una herramienta de tamizado que identifica en forma temprana el compromiso cerebral mediado por la hipertensión arterial. Así como el daño estructural del cerebro (LSB y/o atrofia) detectado por la RM indica el compromiso preclínico del cerebro como órgano blanco de la hipertensión, el TR podría detectar el compromiso clínico (deterioro cognitivo) que muchas veces no estaría asociado al daño estructural del cerebro, en particular en pacientes con importante reserva cognitiva.

En conclusión, no podemos afirmar que el daño estructural del cerebro sea consecuencia exclusiva de la hipertensión arterial; sin embargo, su presencia y severidad más allá de lo esperado por la edad en pacientes hipertensos es altamente probable que esté relacionada con la hipertensión arterial. Por lo tanto, y a pesar de las limitaciones de nuestra investigación, la relevancia clínica que adquiere el estudio radica en la posibilidad de incluir al cerebro, a través de pruebas cognitivas y en particular del TR, en la evaluación y estratificación del riesgo cardio y cerebrovascular del paciente con hipertensión arterial. Aunque el TR no pretende sustituir la evaluación cognitiva exhaustiva obtenida por diferentes baterías de test, podría ser una herramienta de cribado rápida, eficiente, de bajo coste para detectar en forma precoz el daño estructural del cerebro en pacientes con hipertensión arterial.

Apéndice. Sistema de puntuación del test del reloj

Variable	Sumar 1 punto	Restar 1 punto
Número de números	Cuando hay 12 números (Se aceptan números romanos)	Cuando dibuja menos o más de 12 números o ausencia de números aislados o perseverancia en los números o remplazo de números por puntos o líneas.
Posición de los números	Cuando los números están en posición correcta. (Se aceptan los números fuera del círculo o sobre la línea pero en orden y posición correctas)	Cuando hay espacios exagerados entre los números o están agrupados en un lado o están alineados en forma vertical u horizontal o están emplazados en el cuadrante incorrecto o cuando los números están fuera del reloj.
Secuencia de los números	Cuando los números son correlativos (1 a 12)	Cuando la secuencia de números es incorrecta, distorsionada o en orden inverso.
Dos agujas	Cuando dibuja 2 agujas	Cuando dibuja solo una aguja o no dibuja ninguna.
Aguja en el 4	Cuando dibuja una aguja apuntando al 4 o ligeramente desplazada.	Cuando la aguja está señalando otro número o las 2 agujas están juntas o la aguja no se dibuja desde el centro del círculo o no está dibujada en forma clara o no dibujó una aguja.
Aguja en el 8	Cuando dibuja una aguja apuntando al 8 o ligeramente desplazada.	Los mismos criterios que para el número 4.
Longitud de las agujas	Cuando dibuja las 2 agujas de diferente longitud (el minuterero más largo).	Cuando las agujas tienen la misma longitud o cuando la longitud está invertida (la aguja que señala las 4 (hora) es más larga que la que señala los minutos).

Agradecimientos: los autores quieren agradecer la participación de la Dra. Paola Kushnir, coordinadora del Servicio de Tomografía Computada Multislice y Angiotomografía del ICBA-Instituto Cardiovascular por su contribución en la compilación de las imágenes de RM.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias bibliográficas

Cerezo, G. H., Conti, P., De Cechio, A. E., Del Sueldo, M. & Vicario, A.; Heart-Brain Federal Network. (2021). The clock drawing test as a cognitive screening tool for assessment of hypertension-mediated brain damage. *Hypertens Riesgo Vasc*, 38(1), 13-20. <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2020.08.002>

Debette, S., & Markus, H. S. (2010). The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 341, c3666. <https://doi.org/10.1136/bmj.c3666>

Fazekas, F., Chawluk, J. B., Alavi, A., Hurtig, H. I. & Zimmerman, R. A. (1987). MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*, 149(2), 351-6. <https://doi.org/10.2214/ajr.149.2.351>

Folstein, M. F., Folstein, S. E. & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12(3), 189-98. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)

Godin, O., Maillard, P., Crivello, F., Alperovitch, A., Mazoyer, B., Tzourio, C. & Dufouil, C. (2009). Association of white-matter lesions with brain atrophy markers: the three-city Dijon MRI study. *Cerebrovasc Dis*, 28(2), 177-84. <https://doi.org/10.1159/000226117>

Gorelick, P. B., Scuteri, A., Black, S. E., Decarli, C., Greenberg, S. M., Iadecola, C., Launer, L. J., Laurent, S., Lopez, O. L., Nyenhuis, D., Petersen, R. C., Schneider, J. A., Tzourio, C., Arnett, D. K., Bennett, D. A., Chui, H. C., Higashida, R. T., Lindquist, R., Nilsson, P. M.,... Seshadri, S. (2011). Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 42(9), 2672-2713. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182299496>

Heinik, J., Reider-Groswasser, I. I., Solomesh, I., Segev, Y. & Bleich, A. (2000). Clock drawing test: correlation with linear measurements of CT studies in demented patients. *Int J Geriatr Psychiatry*, 15(12), 1130-7. [https://doi.org/10.1002/1099-1166\(200012\)15:12<1130::aid-gps259>3.0.co;2-n](https://doi.org/10.1002/1099-1166(200012)15:12<1130::aid-gps259>3.0.co;2-n)

Iadecola, C., Yaffe, K., Biller, J., Bratzke, L. C., Faraci, F. M., Gorelick, P. B., Gulati, M., Kamel, H., Knopman, D. S., Launer, L. J., Saczynski, J. S., Seshadri, S., Zeki, A. I., Hazzouri, A. (2016). Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*, 68(6), e67-e94. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000053>

Kaffashian, S., Soumaré, A., Zhu, Y. C., Mazoyer, B., Debette, S. & Tzourio, C. (2016). Long-Term Clinical Impact of Vascular Brain Lesions on Magnetic Resonance Imaging in Older Adults in the Population. *Stroke*, 47(11), 2865-2869. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014695>

Kim, H. & Chey, J. (2010). Effects of education, literacy, and dementia on the Clock Drawing Test performance. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16(6), 1138-1146. <https://doi.org/10.1017/S1355617710000731>

Kim, Y. S., Lee, K. M., Choi, B. H., Sohn, E. H. & Lee, A. Y. (2008). Relation between the clock drawing test (CDT) and structural changes of brain in dementia. *Arch Gerontol Geriatr*, 48(2), 218-21. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2008.01.010>

Kjeldsen, S. E., Narkiewicz, K., Burnier, M., & Oparil, S. (2018). Intensive blood pressure lowering prevents mild cognitive impairment and possible dementia and slows development of white matter lesions in brain: the SPRINT Memory and Cognition IN Decreased Hypertension (SPRINT MIND) study. *Blood Press*, 27(5), 247-248. <https://doi.org/10.1080/08037051.2018.1507621>

- Labos, E., Vicario, A., Cerezo, G., Zabala, K. y Renato, A. (2022). Perfiles cognitivos en pacientes hipertensos. Utilidad del test del reloj [Cognitive profile in hypertensive patients. Usefulness of the Clock Drawing Test]. *Vertex*, 33(155), 5-12. <https://doi:10.53680/vertex.v33i155.131>
- Lambert, C., Benjamin, P., Zeestraten, E., Lawrence, A. J., Barrick, T. R. & Markus, H. S. (2016). Longitudinal patterns of leukoaraiosis and brain atrophy in symptomatic small vessel disease. *Brain*, 139(Pt 4), 1136-51. <https://doi:10.1093/brain/aww009>
- Lane, C. A., Barnes, J., Nicholas, J. M., Sudre, C. H., Cash, D. M., Malone, I. B., Parker, T. D., Keshavan, A., Buchanan, S. M., Keuss, E., James, S. N., Lu, K., Murray-Smith, H., Wong, A., Gordon, E., Coath, W., Modat, M., Thomas, D., Richards, M., Fox, N. C., & Schott, J. M. (2020). Associations Between Vascular Risk Across Adulthood and Brain Pathology in Late Life: Evidence From a British Birth Cohort. *JAMA Neurol*, 77(2), 175-183. <https://doi:10.1001/jamaneurol.2019.3774>
- Launer L. J., Ross, G. W., Petrovitch, H., Masaki, K., Foley, D., White, L. R., & Havlik, R. J. (2000). Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging*, 21(1), 49-55. [https://doi:10.1016/s0197-4580\(00\)00096-8](https://doi:10.1016/s0197-4580(00)00096-8)
- Liao, D., Cooper, L., Cai, J., Toole, J. F., Bryan, N. R., Hutchinson, R. G., & Tyroler, H. A. (1996). Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*, 27(12), 2262-70. <https://doi:10.1161/01.str.27.12.2262>
- Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Brayne, C., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Costafreda, S. G., Dias, A., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Kivimäki M., Larson, E. B., ... Mukadam, N. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*, 8;396(10248), 413-446. [https://doi:10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi:10.1016/S0140-6736(20)30367-6)
- Longstreth, W. T. Jr., Arnold, A. M., Beauchamp, N. J. Jr., Manolio, T. A., Lefkowitz, D., Jungreis, C., Hirsch, C. H., O'Leary, D. H. & Furberg, C. D. (2005). Incidence, manifestations, and predictors of worsening white matter on serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke*, 2005, 36(1), 56-61. <https://doi:10.1161/01.STR.0000149625.99732.69>
- Mahinrad, S., Kurian, S., Garner, C. R., Sedaghat, S., Nemeth, A. J., Moscufo, N., Higgins, J. P., Jacobs, D. R. Jr., Hausdorff, J. M., Lloyd-Jones, D. M., & Sorond, F. A. (2020). Cumulative Blood Pressure Exposure During Young Adulthood and Mobility and Cognitive Function in Midlife. *Circulation*, 141(9), 712-724. <https://doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042502>
- McGrath, E. R., Beiser, A. S., De Carli, C., Plourde, K. L., Vasan, R. S., Greenberg, S. M., & Seshadri, S. (2017). Blood pressure from mid- to late life and risk of incident dementia. *Neurology*, 89(24), 2447-2454. <https://doi:10.1212/WNL.0000000000004741>
- Nitkunan, A., Lanfranconi, S., Charlton, R. A., Barrick, T. R. & Markus, H. S. (2011). Brain atrophy and cerebral small vessel disease: a prospective follow-up study. *Stroke*, 42(1), 133-8. <https://doi:10.1161/STROKEAHA.110.594267>
- Oveisgharan, S. & Hachinski, V. (2010). Hypertension, executive dysfunction, and progression to dementia: the Canadian study of Health and Aging. *Arch Neurol*, 67(2), 187-92. <https://doi:10.1001/archneurol.2009.312>
- Pantoni, L. (2010). Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristic to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*, 9, 689-701. [https://doi:10.1016/S1474-4422\(10\)70104-66](https://doi:10.1016/S1474-4422(10)70104-66)
- Pasquier, F., Leys, D., Weerts, J. G., Mounier-Vehier, F., Barkhof, F. & Scheltens, P. (1996). Inter- and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on MRI scans with hemispheric infarcts. *Eur Neurol*, 36(5), 268-72. <https://doi:10.1159/000117270>
- Prins, N. D., van Dijk, E. J., den Heijer, T., Vermeer, S. E., Jolles, J., Koudstaal, P. J., Hofman, A. & Breteler, M. M. (2005). Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory. *Brain*, 128(Pt 9), 2034-41. <https://doi:10.1093/brain/awh5533>
- Samton, J. B., Ferrando, S. J., Sanelli, P., Karimi, S., Raiteri, V. & Barnhill, J. W. (2005). The clock drawing test: diagnostic, functional, and neuroimaging correlates in older medically ill adults. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 17(4), 533-40. <https://doi:10.1176/jnp.17.4.533>
- Scheltens, P., Leys, D., Barkhof, F., Huglo, D., Weinstein, H. C., Vermersch, P., Kuiper, M., Steinling, M., Wolters, E. C. & Valk, J. (1992). Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55(10), 967-72. <https://doi:10.1136/jnnp.55.10.967>
- Serrano, C., Allegri, R. F., Drake, M., Butman, J., Harris, P., Nagle, C. & Ranalli, C. (2001). Versión abreviada en español del test de denominación de Boston: su utilidad en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Alzheimer [A shortened form of the Spanish Boston naming test: a useful tool for the diagnosis of Alzheimer's disease]. *Rev Neurol*, 33(7), 624-7.
- Smith, E. E., Egorova, S., Blacker, D., Killiany, R. J., Muzikansky, A., Dickerson, B. C., Tanzi, R. E., Albert, M. S., Greenberg, S. M. & Guttmann, C. R. (2008). Magnetic resonance imaging white matter hyperintensities and brain volume in the prediction of mild cognitive impairment and dementia. *Arch Neurol*, 65(1), 94-100. <https://doi:10.1001/archneurol.2007.23>
- Tzourio, C., Laurent, S. & Debette, S. (2014). Is hypertension associated with an accelerated aging of the brain? *Hypertension*, 63(5), 894-903. <https://doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00147>
- Vicario, A. y Cerezo, G. H. (2020). El impacto cognitivo-conductual de la hipertensión [The cognitive-behavioural impact of hypertension]. *Hipertens Riesgo Vasc*, 37(3), 125-132. <https://doi:10.1016/j.hipert.2020.04.003>
- Vicario, A., Cerezo, G. H., Del Sueldo, M., Zilberman, J., Pawluk, S. M., Ló-dolo, N., De Cerchio, A. E., Ruffa, R. M., Plunkett, R., Giuliano, M. E., Forcada, P., Hauad, S., & Flores, R., Heart-Brain Research Group in Argentina with the support of the Argentine Federation of Cardiology (FAC). (2018). Neurocognitive disorder in hypertensive patients. Heart-Brain Study. *Hipertens Riesgo Vasc*, 35(4), 169-176. <https://doi:10.1016/j.hipert.2018.01.004>
- Vicario, A., Cerezo, G. H., Zilberman, J. & Taragano, F. E. (2013). Guía para la evaluación de trastornos cognitivos en pacientes con enfermedad vascular. *Rev Fed Arg Cardiol*, 42, publicación o-line. https://www.fac.org.ar/cientifica/guias/pdf/exclusivo_online.pdf
- Vicario, A., del Sueldo, M. A., Zilberman, J. M. & Cerezo, G. H. (2011). Cognitive evolution in hypertensive patients: a six-year follow-up. *Vasc Health Risk Manag*, 7, 281-5. <https://doi:10.2147/VHRM.S18777>
- Vicario, A., Del Sueldo, M., Fernandez, R.A., Enders, J., Zilberman, J. & Cerezo, G.H. (2012). Cognition and vascular risk factors: an epidemiological study. *Int J Hypertens*. Article 783696, <https://doi.org/10.1155/2012/783696>
- Vicario, A., Martinez, C. D., Baretto, D., Diaz Casale, A., & Nicolosi, L. (2005). Hypertension and cognitive decline: impact on executive function. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 7(10), 598-604. <https://doi:10.1111/j.1524-6175.2005.04498.x>
- Von Gunten, A., Ostos-Wiechetek, M., Brull, J., Vaudaux-Pisquem, I., Cattin, S. & Duc, R. (2008). Clock-drawing test performance in the normal elderly and its dependence on age and education. *European Neurology*, 60(2), 73-78. <https://doi.org/10.1159/000131895>
- Wahlund, L. O., Barkhof, F., Fazekas, F., Bronge, L., Augustin, M., Sjögren, M., Wallin, A., Ader, H., Leys, D., Pantoni, L., Pasquier, F., Erkinjuntti, T. & Scheltens, P., European Task Force on Age-Related White Matter Changes. (2001). A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke*, 32(6), 1318-22. <https://doi:10.1161/01.str.32.6.1318>
- Wilkinson, M. J. & Barczak, P. (1988). Psychiatric screening in general practice: comparison of the general health questionnaire and the hospital anxiety depression scale. *J R Coll Gen Pract*, 38(312), 311-3.

Manifestaciones emocionales y síntomas psicológicos en los trabajadores de la salud de un Hospital General de Agudos de la Ciudad de Buenos Aires pre y posvacunación contra el SARS-CoV-2

Emotional manifestations and psychological symptoms in healthcare workers of a general hospital of Buenos Aires city before and after vaccination against SARS-Cov-2

María Angiono¹, María Mesa y Morteo², María Oshiro³, Mariela Philippin⁴, Janisse Requena Olavarría⁵, Verónica Sánchez⁶, Daniel H. Pryluka⁷

<https://doi.org/10.53680/vertex.v34i162.503>

Resumen

Objetivo: La pandemia por COVID-19 dejó a los trabajadores de salud agotados física y mentalmente. Estudios demostraron el incremento de patologías psicológicas y psiquiátricas con la pandemia. En este trabajo se midió el impacto de la vacunación contra COVID-19 en las manifestaciones emocionales y síntomas psicológicos de los trabajadores de un hospital general de agudos de la Ciudad de Buenos Aires, Argentina. **Método:** Se desarrolló este estudio descriptivo, observacional, transversal y analítico. Se difundió una encuesta al personal que había recibido al menos una dosis de vacuna contra COVID-19 sobre los síntomas psicológicos y emociones auto percibidos y sobre la seguridad para realizar labores, antes y después de la vacunación. **Resultados:** Se obtuvieron 302 respuestas; 214 (70%) de los encuestados presentó algún síntoma psicológico, principalmente, ansiedad (153-50,6%), angustia (14-46,7%) y alteraciones del sueño (132-43,7%). La incidencia de los mismos disminuyó luego de la vacunación y el 22,1% (67) manifestó desaparición de alguno luego de la misma. Los sentimientos de tranquilidad y seguridad se incrementaron en un 8 % y 2,6% respectivamente. En el 75% (229) la vacunación aumentó la sensación de seguridad en el trabajo. **Conclusión:** En nuestro estudio se evidencia cómo la vacunación contra SARS-CoV-2 redujo los síntomas psicológicos presentados a raíz de la pandemia y aumentó la sensación de seguridad laboral.

Palabras clave: Síntomas psicológicos - Vacunas COVID-19 - Personal de salud.

Abstract

Objective: The COVID-19 pandemic left healthcare workers physically and mentally exhausted. Studies demonstrated the increase in psychological and psychiatric pathologies with the pandemic. In this work, the impact of vaccination against COVID-19 on the emotional manifestations and psychological symptoms of workers at a general acute care hospital in the City of Buenos Aires, Argentina was measured. **Methods:** A descriptive, observational, transversal study and analytical survey was developed in order to assess the impact of vaccination against COVID-19 on hospital workers' emotional demonstrations and psychological symptoms. An inquiry to the hospital personnel, who had received at

RECIBIDO 10/1/2023 - ACEPTADO 23/3/2023

¹Médica Infectóloga, Servicio de Infectología, HIGA "Dalmacio Vélez Sarsfield", ORCID 0000-0002-7665-0021

²Lic. en Psicología, Servicio de Salud Mental HIGA "Dalmacio Vélez Sarsfield", ORCID 0000-0002-7971-3585

³Lic. en Psicología, Servicio de Salud Mental, HIGA "Dalmacio Vélez Sarsfield", <https://orcid.org/0000-0002-9340-5992>

⁴Médica Cirujana, HIGA "Dalmacio Vélez Sarsfield", ORCID 0000-0003-1355-1269

⁵Médica Pediatra, Jefa de División Programas y Centros de Salud del Área Programática, HIGA "Dalmacio Vélez Sarsfield", ORCID 0000-0003-3271-465X

⁶Lic. en Psicología, Jefa de Sección de Salud Mental, HIGA "Dalmacio Vélez Sarsfield", ORCID 0000-0002-5655-2213

⁷Médico Infectólogo, Jefe de División Medicina Interna, HIGA "Dalmacio Vélez Sarsfield", ORCID 0000-0002-8445-2893

Autora correspondiente:

María Angiono

antoangiono@gmail.com

Lugar dónde se desarrolló el estudio: Hospital General de Agudos D.Vélez Sarsfield, Ciudad de Buenos Aires, Argentina



least one dose of vaccine against COVID-19, was disseminated to know more details about self-perceived psychological symptoms and emotions, and safety to carry their work out, before and after vaccination. Results: 302 responses were obtained; 214 (70%) of those surveyed presented some psychological symptom, mainly anxiety (153-50,6%), anguish (141-46,7%) and sleep disturbances (132-43,7%). The incidence of all decreased after vaccination and 22,1% (67) reported disappearance of some of those symptoms after it. The feelings of calm and security increased by 8% and 2,6% respectively. In 75% (229) vaccination increased the feeling of security at work. Conclusions: Our study shows how vaccination against SARS-CoV-2 reduced the psychological symptoms presented as a result of the pandemic and increased the feeling of job security.

Keywords: Psychological Symptoms - COVID-19 Vaccines - Healthcare Workers.

Introducción

El 31 de diciembre de 2019 la OMS informó sobre la existencia de casos de neumonía de etiología desconocida en Wuhan, China. En enero de 2020 se asocian los mismos con la presencia de un nuevo coronavirus denominado SARS CoV-2, cuya enfermedad es conocida como COVID-19. A partir de ese momento, la aparición de casos y brotes se informaron en otros países por lo que la OMS declaró la emergencia sanitaria. Posteriormente, la diseminación en al menos cinco regiones sanitarias condujo a que se declarara a este virus como pandémico el 11 de marzo de 2020 (Wuhan Municipal Health Commission, 2019; World Health Organization, 2021).

En Argentina, a partir del día 20 de marzo de 2020, entró en vigencia el “Aislamiento, social, preventivo y obligatorio (ASPO)” con el fin de proteger la salud pública. A través de un Decreto Nacional se determinó la cuarentena obligatoria de toda la población, con excepción de los trabajadores de las actividades consideradas esenciales, especialmente el personal de salud. El resto de la población estaba autorizada solamente a salir de sus hogares para obtener alimentos, medicamentos o pasear a sus mascotas (Boletín Oficial de la República Argentina, 19 de marzo de 2020).

A raíz de la situación epidemiológica y la emergencia sanitaria, el Ministerio de Salud de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires implementó, como una estrategia para evitar la aglomeración en la guardia y la propagación del virus, las Unidades Febriles de Urgencia (UFU) que constituían módulos anexados a los hospitales para la atención de pacientes que presentaban síntomas compatibles con la infección con el COVID-19.

Sumado a ello, se realizó una reestructuración de las áreas y una redistribución de las funciones del personal de cada hospital público de la ciudad.

El Hospital General de Agudos del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires donde se realizó el estudio, es un hospital público de mediana complejidad que res-

ponde al segundo nivel de atención y que fue incluido dentro de los hospitales que contaron con una UFU.

El recurso humano del hospital está conformado por 1228 trabajadores (1152 personal de planta permanente, 50 de mantenimiento, 13 seguridad y 13 de alimentación). Dentro del personal permanente se incluye a los profesionales en formación: Residentes de diferentes áreas de la Salud.

Al inicio de la pandemia, 141 trabajadores (11,48%) presentaban algún factor de riesgo para enfermedad grave por COVID-19 por lo que fueron exceptuados de concurrir al hospital y realizaban tareas en forma remota.

Los trabajadores de la salud, al tener que lidiar cotidianamente con la enfermedad, se vieron expuestos potencialmente a desarrollar problemas de salud, física y mental. Las Unidades de Cuidados Intensivos sufrieron un desborde por la epidemia del COVID-19. El aumento de la demanda laboral dejó un saldo importante de profesionales sanitarios contagiados y agotados física y mentalmente (Hidalgo Azofeifa et al., 2021; Melendi, 2021; Mascayano et al., 2022; Abeldaño Zuñiga et al., 2021; Eidman et al. 2020). En el Servicio de Salud Mental, se observó un incremento de consultas del personal sanitario. Diversos estudios han demostrado la aparición de respuestas emocionales negativas y un incremento de patologías psicológicas y psiquiátricas consecuentemente con la pandemia: estrés, ansiedad, depresión, alteraciones en el sueño, miedo e ira (Hossain et al., 2020; García-Iglesias et al., 2020; Jungmann & Witthöft, 2020; Dutta et al., 2021; Dosil Santamaría et al., 2021; Chew et al., 2020; Alomo et al., 2020; Lucuix et al., 2021).

Con el objetivo de disminuir la morbimortalidad y el impacto socioeconómico ocasionados por COVID-19, en diciembre de 2020 se inició la campaña nacional de vacunación contra la enfermedad en forma escalonada, priorizando grupos de riesgo, entre ellos el personal de salud (DiCEI, 2020).

El 87,05% (1069) de los trabajadores del hospital recibieron el esquema inicial de vacunación con dos dosis de vacunas contra el COVID-19.

A raíz de este contexto nos propusimos como objetivo principal de este trabajo el identificar el impacto de la vacunación contra SARS-CoV-2 en los síntomas psicológicos que presentaron los trabajadores en nuestro hospital general de agudos.

Como objetivo secundario se propuso: a) evaluar las manifestaciones emocionales percibidas por los trabajadores de salud antes y después de la vacunación durante la pandemia; b) comparar las emociones, sentimientos y reacciones autopercebidas, según datos demográficos, factores de riesgo y personal exceptuado de asistir y la confianza en la vacunación y c) determinar el impacto de la vacunación en la sensación de seguridad laboral.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal y analítico.

Se diseñó una encuesta autoadministrada online y voluntaria confeccionada a través de Google Answer y difundida a todo el personal del Hospital General de Agudos "Dalmacio Vélez Sarsfield", de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, durante el mes de octubre de 2021 a través de una aplicación de mensajería instantánea "Whatsapp". Dicha encuesta estaba conformada por los siguientes puntos: edad, sexo, nivel de educación, grupo conviviente, factores de riesgo de la persona encuestada, función y área laboral de desempeño, si estuvo/estaba exceptuado de asistir en forma presencial al trabajo, y los síntomas psicológicos (ansiedad, angustia, irritabilidad, depresión, alteraciones en el sueño) y emociones (miedo, solidaridad, inquietud, desconfianza, tranquilidad, esperanza, indiferencia, seguridad) autopercebidos previamente y posteriormente a la vacunación, como también la sensación de seguridad para realizar las labores luego de la misma. Estas categorías de síntomas fueron elegidas como relevantes según trabajos publicados anteriormente (Alomo et al., 2020; Lucuix et al., 2021).

Se determinó como criterio de inclusión a todo el personal de salud del hospital que hubiera recibido al menos una dosis de alguna vacuna contra el SARS-CoV-2. El criterio de exclusión abarcó al personal de salud no vacunado.

Para el análisis de datos se utilizaron frecuencias y porcentajes en la descripción de variables nominales y ordinales. Para resumir las variables escalares se

utilizaron medidas de tendencia central y dispersión básicas (media, desvío estándar). Para la comparación de variables escalares se utilizó U de Mann Whitney o H de Kruskal Wallis según la cantidad de grupos a comparar, asumiendo una distribución diferente a la normal. Para el contraste de variables nominales se utilizó el Chi Cuadrado comparándose la distribución de frecuencias entre los grupos. En todos los casos, se consideró significativos p_valores <0,05. Para evaluar si la cantidad de síntomas es estadísticamente diferente antes y después de la vacunación, se realizó la prueba no paramétrica para 2 muestras relacionadas de comparación de rangos de Wilcoxon.

Resultados

La muestra obtenida contaba con 304 casos (28,4% del personal vacunado) y sus respuestas a 20 variables. Para la revisión de resultados, se eliminaron 2 casos por no cumplir con el criterio de inclusión (personal no vacunado), quedando una base final con 302 casos. El total de los casos había recibido dos dosis de alguna vacuna contra el COVID-19.

Las características poblacionales se describen en la *Tabla 1*.

En cuanto a los síntomas psicológicos autopercebidos desde el comienzo de la pandemia, del total de la muestra, 214 (70%) encuestados presentó alguno. En la *Tabla 2* se describen los síntomas comunicados y su frecuencia.

Aquellos que refirieron alteraciones, señalaron entre 1 y 5 síntomas, con una media de 2,52 y un desvío típico de 1,3, siendo los síntomas más frecuentes ansiedad (n: 153 – 50,6%), angustia (n: 141 – 46,7%) y alteraciones del sueño (n: 132 – 43,7%).

Se compararon los síntomas psicológicos percibidos según datos demográficos, factores de riesgo y personal exceptuado de asistir, áreas de trabajo, y confianza en la vacuna.

Según el sexo, se hallaron diferencias en la distribución de frecuencias en las categorías de angustia (p_valor 0,000) y alteraciones del sueño (p_valor 0,004) con mayor proporción de respuestas en el sexo femenino que en el masculino.

En cuanto a la edad, no se hallaron diferencias significativas según las franjas etarias.

Con respecto a los factores de riesgo, quienes adolecían de una enfermedad crónica respiratoria (p_valor 0,012) refirieron más ansiedad que aquellos sin dicha patología. Los grupos con inmunodeficiencias (p_valor 0,008) y obesidad (p_valor 0,022) mostraron una mayor referencia a síntomas de depresión.

Tabla 1. Características de la población (N=302)

Edad	
Mediana (IQR)-años	47,5 (24-71)
Distribución- número total (%)	
Hasta 30 años	15 (5)
31-40 años	39 (12,9)
41-50 años	158 (52,3)
51-60 años	60 (19,9)
61 años o más	30 (9,9)
Sexo-número total (%)	
Femenino	232 (76,8)
Masculino	70 (23,2)
Nivel de Educación-número total (%)	
Universitario	228 (75,5)
Terciario	39 (12,8)
Secundario completo	28 (9,3)
Secundario incompleto	5 (1,7)
Primario incompleto	2 (0,7)
Exceptuados de concurrir de forma presencial al trabajo en algún momento de la pandemia-número total (%)	
	30 (9,9)
Función dentro del hospital-número total (%)	
Médico/a	120 (39,5)
Bioquímico/a	13 (4,3)
Enfermero/a	35 (11,5)
Farmacéutico/a	5 (1,6)
Otros profesionales	56 (18,4)
Técnico/a	23 (7,6)
Tareas administrativas y de gestión	43 (14,1)
Tareas de mantenimiento	1 (0,3)
Tareas de limpieza	6 (2,0)
Otros	2 (0,7)
Presenta FR para enfermedad grave por SARS-COV2-número total (%)	
	102 (38,3)
Trabajó en la atención directa de pacientes con sospecha o diagnóstico de Covid-19-número total (%)	
	180 (59,6)

FR= Factores de riesgo

Tabla 2. Distribución de frecuencias de síntomas presentados desde el comienzo de la pandemia (N: 302)

Síntoma	Frecuencia	Porcentaje
Ansiedad	153	50,7
Angustia	141	46,7
Irritabilidad	71	23,5
Depresión	42	13,9
Alteraciones del sueño	132	43,7

Las categorías no son excluyentes entre sí.

Al analizar el subgrupo de sujetos que fueron exceptuados de trabajar en forma presencial se observó una mayor proporción de depresión en este grupo con respecto al resto (p_ 0,015).

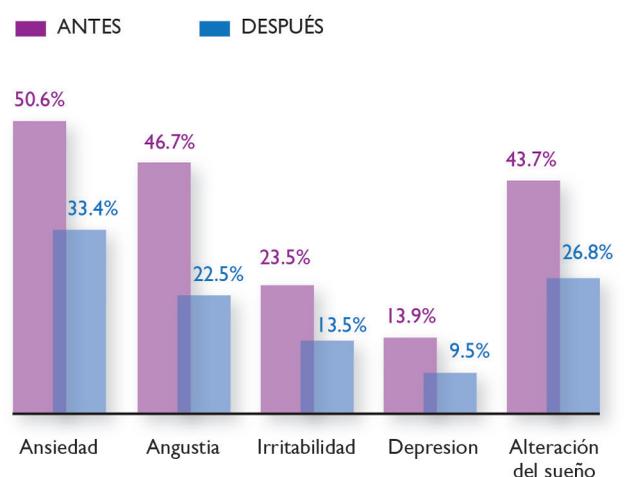
Según las áreas de trabajo, se hallaron diferencias significativas en la categoría ansiedad (p_valor 0,008) y depresión (p_valor 0,033) entre quienes trabajan en UFU y quienes no lo hacían, siendo ambos síntomas más frecuentes en el primer grupo. El 76% del personal de la UFU señaló presencia de ansiedad.

Con respecto a la confianza ante la noticia de la vacunación, la mayoría se sentía confiado en darse la vacuna 57% (n: 172) y el 30,8%, si bien tenía dudas, igualmente decidió vacunarse en cuanto se la ofrecieron. El resto difirió la vacunación al inicio.

De los 214 encuestados que señalaron síntomas, 146, que representan el 68,6% de ese grupo y un 48,3% del total, indicaron que algunos síntomas persistieron luego de recibir la vacuna. Este grupo señaló entre 1 y 5 indicadores, con un promedio de 2,18 y un desvío estándar de 1,2, siendo más frecuente la persistencia de ansiedad (n: 101 – 33,4%), alteraciones de sueño (n: 81 – 26,8%) y angustia (n: 68 – 22,5%). Luego de la vacunación la incidencia de los mismos disminuyó un 40,6% (p= 0,00), siendo mayor en la angustia y menor en la depresión. En el *Gráfico 1* se muestra la distribución de frecuencia de síntomas presentados desde el comienzo de la pandemia antes y después de la vacunación contra COVID-19.

Según la confianza percibida al momento de recibir la vacuna, las diferencias halladas indicaron que

Gráfico 1. Distribución de frecuencias de síntomas psicológicos desde el comienzo de la pandemia (antes y después de la vacunación contra Covid-19) (N: 302)



refieren menos persistencia de ansiedad (p_valor 0,028), angustia (p_valor 0,037) e irritabilidad (p_valor 0,002) quienes estaban confiados al momento de recibir la vacuna.

Frente a la consulta sobre las emociones, sentimientos y reacciones que despertaron la noticia de ser convocado a la vacunación, los encuestados señalaron entre 1 y 5 de los 9 sentimientos enunciados, con un promedio de 1,71 y un desvío típico de 0,9. En la *Tabla 3* se detalla la distribución de frecuencias de sentimientos asociados a la vacunación.

De acuerdo al género el personal femenino refirió en mayor proporción la presencia de miedo (p_valor 0,010).

En cuanto a la edad, las personas más jóvenes presentaron con mayor frecuencia el sentimiento de desconfianza (p_valor 0,011).

Tabla 3. Distribución de frecuencias de sentimientos asociados a vacunación (N: 302)

Sentimientos o emociones ante la noticia de que iba a ser vacunado	Frecuencia	Porcentaje
Miedo	28	9,3
Solidaridad	41	13,6
Ansiedad/Inquietud	42	13,9
Desconfianza	42	13,9
Tranquilidad	118	39,1
Esperanza	154	51,0
Indiferencia	13	4,3
Seguridad	71	23,5
Otros	8	2,6

Las categorías no son excluyentes entre sí.

Tabla 4. Distribución frecuencias de sentimientos que persistieron luego de la vacunación (N: 302)

Reacciones que persistieron luego de la vacunación	Frecuencia	Porcentaje
Miedo	21	6,9
Solidaridad	33	10,9
Ansiedad/Inquietud	36	11,9
Desconfianza	19	6,3
Tranquilidad	142	47
Esperanza	80	26,5
Indiferencia	6	1,9
Seguridad	79	26,1
Otros	5	1,6

Las categorías no son excluyentes entre sí.

En relación al nivel de escolaridad, el personal con nivel secundario presentó una incidencia mayor de sentimiento de miedo frente a personal con nivel universitario/terciario (p_valor 0,004) e inquietud/ansiedad (p_valor 0,048).

Las personas sin presencia de factores de riesgo refirieron mayor indiferencia (p_valor 0,040).

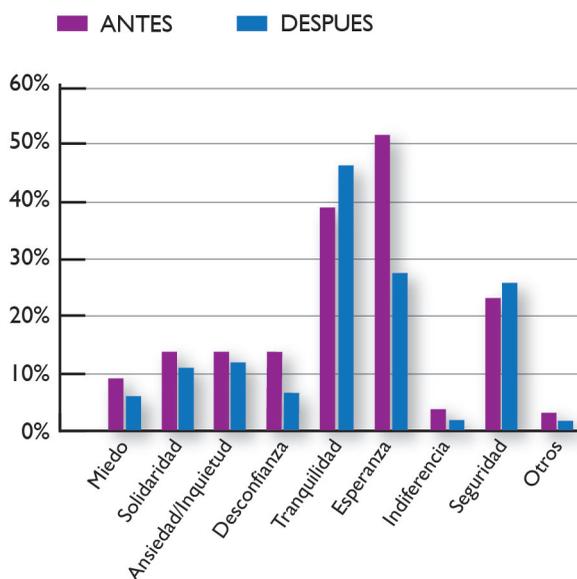
Del total de la muestra, 235 sujetos señalaron la persistencia de sentimientos, representando el 77,8%. La distribución de frecuencias de los sentimientos que persistieron luego de la vacunación se muestra en la *Tabla 4*.

El 22,1% (n: 67) de los encuestados que marcaron alguna reacción previa a la vacunación manifestó ausencia de la misma luego de haberse vacunado. El resto de los sujetos indicaron entre 1 y 6 reacciones persistentes luego de la vacunación, con un promedio de 1,77 y un desvío de 0,9. La distribución de frecuencia de sentimientos presentados desde el comienzo de la pandemia, antes y después de la vacunación contra COVID-19, se presentan en el *Gráfico 2*.

Los sentimientos de tranquilidad y seguridad se incrementaron luego de la vacunación en un 8% y 2,6% respectivamente. Se observó un 18,6% de cambio entre las apreciaciones de sentimientos antes y después de la vacunación. La mayor diferencia se encontró en la reducción de la desconfianza (54,8%) y el menor cambio en el incremento de la seguridad (11%).

Quienes estaban confiados en recibir la vacunación, presentaron menor persistencia de miedo

Gráfico 2. Distribución de frecuencias de sentimientos presentados desde el comienzo de la pandemia (antes y después de la vacunación contra COVID-19) (N: 302)



(p_valor 0,000) y mayor persistencia de tranquilidad (p_valor 0, 00), esperanza (p_valor 0,000) y seguridad (p_valor 0,047).

Las personas con estudios secundarios (completo e incompleto) tendieron a señalar la persistencia de miedo más que el resto de los grupos (p_valor 0,028).

Con respecto a la edad y al género, no se hallaron diferencias en cuanto a la persistencia de síntomas.

Comparando al grupo de sujetos que presentaban algún factor de riesgo con respecto al que no, se observó mayor persistencia de desconfianza (p_valor 0,011) en los primeros.

Por último, se indagó si la vacuna incidió en la autopercepción de la seguridad durante el desempeño de las tareas laborales; el 75% del personal encuestado (n: 229) respondió que se sintió más seguro para realizar sus labores luego de vacunarse. La proporción de sujetos que afirmaron sentirse seguros fue mucho mayor en quienes confiaban en darse la vacuna (p_valor 0,000).

Discusión

Ante la falta de un tratamiento antiviral efectivo para la infección por SARS-CoV-2, las medidas de prevención de la infección y de sus formas graves se convirtieron en estrategias fundamentales para afrontar esta pandemia.

Las vacunas fueron las herramientas más importantes a nivel global con impacto en la disminución de las formas severas de la enfermedad, la hospitalización y muerte (Marino et al., 2022; Center for Disease Control and Prevention, 2021).

Frente a la incertidumbre por lo desconocido y el aumento de la demanda laboral a raíz de la pandemia por COVID-19, el personal de salud fue uno de los sectores más afectados en este período generando un aumento de síntomas psicológicos (Giardino et al., 2020; Rosales Vaca et al., 2022).

A nivel mundial se observó tanto un aumento de los síntomas psicológicos en el personal de salud asociados a la pandemia y también una aceptación a recibir la vacuna contra COVID-19 por los mismos (Hidalgo Azofeifa et al., 2021; Melendi, 2021; Mascayano et al., 2022; Abeldaño Zuñiga et al., 2021; Eidman et al., 2020).

En nuestra casuística, el 70% del personal autopercebió algún síntoma psicológico desde el inicio de la pandemia; siendo los más frecuentes ansiedad, angustia y alteraciones del sueño.

Uno de los datos a destacar de este estudio es que el personal exceptuado de asistir en forma presencial a su puesto de trabajo tuvo un índice mayor de de-

presión que el resto. El ASPO y la imposibilidad de realizar sus tareas cotidianas y habituales influyeron de forma negativa en este grupo.

Las personas que se desempeñaron en las UFU, con una gran carga de exposición laboral e incertidumbre presentaron mayor ansiedad que aquellas que lo hicieron en otras áreas.

Las vacunas fueron una fuente de esperanza, pero también de desconfianza; por primera vez la situación epidemiológica abrumadora llevó a que la necesidad de desarrollo de las mismas en tiempo récord generando diferentes manifestaciones emocionales con respecto a la inmunización.

En nuestro hospital, la adherencia a la vacunación fue muy significativa ya que el 87.05% de los trabajadores recibió esquema completo de vacunación.

Si bien la encuesta fue realizada exclusivamente al grupo que se vacunó y no a los trabajadores del hospital en su conjunto y, además, fue posterior a la vacunación, los resultados son similares a otros estudios publicados (Chaudhuri & Howley, 2022; Chen et al., 2022). Igualmente, no se encontraron publicaciones similares en personal de salud en nuestro país.

Como limitaciones del estudio podemos citar que la encuesta se realizó posvacunación, por lo que es probable que los pacientes no reporten la misma frecuencia de síntomas previos a la misma, de haberse hecho la encuesta en una etapa previa.

Al no utilizar un grupo de control en dicho estudio, se limitan las conclusiones ya que no se incluye el personal no vacunado.

No todo el personal vacunado del hospital participó de la encuesta pudiendo representar un sesgo en los resultados.

Otra limitación es que no se utilizaron técnicas estandarizadas para medir síntomas, sino que se eligieron las variables más relevantes para los investigadores a partir de estudios publicados previamente (Alomo et al., 2020; Lucuix et al., 2021) y que, al tratarse de una encuesta de autopercepción, la información brindada es subjetiva.

Los resultados se limitan a nuestra población hospitalaria y es posible hallar diferencias en otras instituciones o centros de salud, aún en la misma ciudad con otras características (tamaño, rol durante la pandemia, mono o polivalente, etc.).

A pesar de ello, el impacto de la vacunación contra SARS-CoV-2 en los trabajadores de salud de nuestro medio incidió de forma positiva en los síntomas psicológicos y en la seguridad laboral.

Conclusión

Los factores psicológicos son importantes por muchas razones, desempeñan un papel en el incumplimiento de los programas de vacunación e higiene y juegan un papel importante en la forma en que las personas enfrentan la amenaza de infección y las pérdidas asociadas.

Los que se sentían confiados en la vacuna eran aquellos que presentaban menos sentimientos negativos (miedo, inquietud y desconfianza) y que señalaron más sentimientos positivos, como tranquilidad, esperanza y seguridad.

De la misma manera, aquellos que mayor confianza sentían en la vacuna, más seguridad presentaban luego de vacunarse en sus labores habituales.

La vacunación contra SARS-CoV-2, a pesar de las dudas que generó al inicio, fue ampliamente aceptada por el personal del hospital donde se realizó el estudio.

La noticia de la llegada de la vacunación produjo expectativas favorables con reducción de la desconfianza y los síntomas psicológicos asociados a la pandemia generando una mayor seguridad laboral.

Se observó que la vacunación incidió en forma positiva al aumentar los sentimientos de tranquilidad y seguridad en el personal de salud encuestado. Luego de la vacunación se observó una tasa de reducción de ansiedad, angustia y alteraciones del sueño.

Es posible, que estos sentimientos cambien a lo largo del tiempo según la emergencia de nuevas variantes, nuevos tratamientos o comportamiento epidemiológico y poblacional.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Referencias bibliográficas

Abeldañó Zuñiga, R. A., Juanillo-Maluenda, H., Sánchez-Bandala, M. A., Burgos, G. V., Müller, S. A., & Rodríguez López, J. R. (2021). Mental Health Burden of the COVID-19 Pandemic in Healthcare Workers in Four Latin American Countries. *Inquiry: a journal of medical care organization, provision and financing*, 58, 469580211061059. <https://doi.org/10.1177/00469580211061059>

Alomo, M., Gagliardi, G., Pelocche, S., Somers, E., Alzina, P., Prokopez, C. R. (2020). Efectos psicológicos de la pandemia COVID-19 en la población general de Argentina. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba* [Internet]. 25 de agosto de 2020 [citado 23 de febrero de 2023]; 77(3):176-81. Disponible en: <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/med/article/view/28561>

Center for Disease Control and Prevention. (2021). Vaccine Effectiveness & Breakthrough Surveillance.

Chaudhuri, K., Howley, P. (2022). The impact of COVID-19 vaccination for mental well-being. *Eur Econ Rev* ; 150: 104293, 2022 Nov. <https://doi.org/10.1016/j.euroecorev.2022.104293>

Chen, S., Aruldass, A. R., & Cardinal, R. N. (2022). Mental health outcomes after SARS-CoV-2 vaccination in the United States: A national cross-sectional study. *Journal of affective disorders*, 298(Pt A), 396–399. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.10.134>

Chew, N. W. S., Lee, G. K. H., Tan, B. Y. Q., Jing, M., Goh, Y., Ngiam, N. J. H., Yeo, L. L. L., Ahmad, A., Ahmed Khan, F., Napoleon Shanmugam, G., Sharma, A. K., Komalkumar, R. N., Meenakshi, P. V., Shah, K., Patel, B., Chan, B. P. L., Sunny, S., Chandra, B., Ong, J. J. Y., Paliwal, P. R., ... Sharma, V. K. (2020). A multinational, multicentre study on the psychological outcomes and associated physical symptoms amongst healthcare workers during COVID-19 outbreak. *Brain, behavior, and immunity*, 88, 559–565. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.049>

Decreto 297/2020. Aislamiento social preventivo y obligatorio. Boletín Oficial de la República Argentina. Ciudad de Buenos Aires, 19 de marzo de 2020. Disponible en

<https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/227042/20200320>

DiCEI. Ministerio de Salud. Argentina. (2020). Banco de Recursos de Comunicación del Ministerio de Salud de la Nación | Lineamientos técnicos para la Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19 en Argentina. Disponible en <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/lineamientos-tecnicos-para-la-campana-nacional-de-vacunacion-contra-la-covid-19-en>

Dosil Santamaría, M., Ozamiz-Etxebarria, N., Redondo Rodríguez, I., et al. (2021). Psychological impact of COVID-19 on a sample of Spanish health professionals. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental (English Edition)*, 14(2), 106–112. <https://doi.org/10.1016/j.rpsmen.2020.05.002>

Dutta, A., Sharma, A., Torres-Castro, R., Pachori, H., & Mishra, S. (2021). Mental health outcomes among health-care workers dealing with COVID-19/severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Indian journal of psychiatry*, 63(4), 335–347. https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry.1029_20

Eidman, L., Arbízú, J., Lamboglia, A. T. y Del Valle Correa, L. (2020). Salud Mental y síntomas psicológicos en adultos argentinos de población general en contexto de pandemia por COVID-19. *Subjetividad y procesos cognitivos*, 24(2), 1-17.

García-Iglesias, J. J., Gómez-Salgado, J., Martín-Pereira, J., et al. (2020). Impacto del SARS-CoV-2 (Covid-19) en la salud mental de los profesionales sanitarios: una revisión sistemática. *Rev Esp Salud Publica*; 94:e202007088.

Giardino, D. L., Huck-Iriart, C., Riddick, M., & Garay, A. (2020). The endless quarantine: the impact of the COVID-19 outbreak on healthcare workers after three months of mandatory social isolation in Argentina. *Sleep medicine*, 76, 16–25. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.09.022>

Hidalgo Azofeifa, S., Vargas Mena, R., Carvajal Carpio, L. (2021). El efecto psicológico de la COVID-19 en el personal de salud. *Rev. méd. sinerg.* [Internet]. 1 de agosto de 2021 [citado 23 de febrero de 2023];6(8):e706. Disponible en:

<https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/706>

Hossain, M. M., Tasnim, S., Sultana, A., Faizah, F., Mazumder, H., Zou, L., McKyer, E. L. J., Ahmed, H. U., & Ma, P. (2020). Epidemiology of mental health problems in COVID-19: a review. *F1000Research*, 9, 636. <https://doi.org/10.12688/f1000research.24457.1>

Jungmann, S. M., & Withthöft, M. (2020). Health anxiety, cyberchondria, and coping in the current COVID-19 pandemic: Which factors are related to coronavirus anxiety? *Journal of anxiety disorders*, 73, 102239. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2020.102239>

Lucuix, M. B., Gómez-Salgado, J., Barone, M. E., Domínguez-Salas, S., Luque, L. E., Rodríguez-Domínguez, C., & Ruiz-Frutos, C. (2021). Psychological distress during the COVID-19 pandemic in the population of Argentina. *Medicine*, 100(51), e28333. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028333>

Marino, C., Hafner, M., Baldini, M., et al. (2022). Pandemia por COVID-19: evolución de la enfermedad y mortalidad de pacientes internados en relación a la vacunación. *Medicina (Buenos Aires)*; 82(6): 822-829.

Mascayano, F., van der Ven, E., Moro, M. F., Schilling, S., Alarcón, S., Al Barathie, J., Alnasser, L., Asaoka, H., Ayinde, O., Balalian, A. A., Basagiotia, A., Brittain, K., Dohrenwend, B., Durand-Arias, S., Eskin, M., Fernández-Jiménez, E., Freytes Frey, M. I., Giménez, L., Gisle, L., Hoek, H. W., ... HEROES group (2022). The impact of the COVID-19 pandemic on the mental health of healthcare workers: study protocol for the COVID-19 HEalth caRe wOrkErS (HEROES) study. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 57(3), 633–645.

<https://doi.org/10.1007/s00127-021-02211-9>

Melendi, J. (2021). Esbozos sobre los trastornos mentales relacionados con el estrés del personal de salud durante la pandemia COVID-19 en Argentina. *Revista MERCOSUR de políticas sociales*, 5(1), 74-103.

Rosales Vaca, K. M., Cruz Barrientos, O. I., Girón López, S., Noriega, S., More Árias, A., Guariente, S. M. M., & Zazula, R. (2022). Mental health of healthcare workers of Latin American countries: a review of studies published during the first year of COVID-19 pandemic. *Psychiatry research*, 311, 114501. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114501>

World Health Organization. (2021). COVID-19 weekly epidemiological update, edition 45, 22 June 2021. World Health Organization. Disponible en <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342009>

Wuhan Municipal Health Commission. (2019). Report of clustering pneumonia of unknown etiology in Wuhan City. [2019-12-31]. Disponible en <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989>

Actualización en el uso y el manejo del litio en neuropsiquiatría

Update on the use and management of lithium in neuropsychiatry

Alejo Corrales¹, Marcelo Cetkovich-Bakmas², Andrea Abadi³, Sebastián Camino⁴, Gerardo García Bonetto⁵, Andrea Márquez Lopez Mato⁶, Eliana Marengo⁷, Estela Abraham⁸, Tomás Maresca⁹, Pablo Bagnati¹⁰, Amalia Dallamea¹¹, Diego Canseco¹², Carlos Morra¹³, Ricardo Corral¹⁴, Daniel Sotelo¹⁵, Sergio Strejilevich¹⁶, Julián Pessio¹⁷, Juan José Vilapriño¹⁸, Manuel Vilapriño¹⁹, Federico Rebok²⁰, Gustavo Vázquez²¹

<https://doi.org/10.53680/vertex.v34i162.504>

Resumen

El litio es un metal alcalino, usado hace más de 60 años en psiquiatría, y actualmente es considerado el estándar de oro en el tratamiento del trastorno bipolar (TB). De acuerdo con la evidencia reciente, este principio activo es útil para el tratamiento de un amplio espectro de variedades clínicas de los trastornos afectivos. Además, se estima que desde hace tiempo el litio reduce el riesgo de suicidio y de comportamiento suicida en personas con trastornos del estado de ánimo. Por otro lado, algunos estudios novedosos han demostrado que el catión posee una potencial eficacia para el tratamiento de otros procesos neuropsiquiátricos, tales como la probabilidad de disminuir el riesgo de demencia y la de ralentizar el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas. A pesar de la enorme evidencia a favor de la utilización del litio, se sabe que, en la Argentina, las especialidades medicinales que lo contienen se prescriben menos de lo esperado. En virtud de todo lo men-

RECIBIDO 12/06/2023 - ACEPTADO 15/8/2023

¹ Magíster en Biología Molecular e Ingeniería Genética, Universidad Favaloro. Docente de la Universidad Nacional de Tucumán (UNT). Presidente del Capítulo de Psiquiatría genética (AAP), Buenos Aires, Argentina.

² Investigador del Instituto de Neurociencias Cognitivas y Traslacionales (INCYT), CONICET, Fundación INECO, Universidad Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

³ Directora del Departamento de Psiquiatría infantojuvenil de INECO. Docente de la Universidad Favaloro, Buenos Aires, Argentina.

⁴ Área Asistencia e Investigación en Trastornos del Ánimo. Hospital "Braulio A. Moyano", Buenos Aires, Argentina.

⁵ Director GCPA. Investigaciones Clínicas, Instituto Médico DAMIC, Hospital Neuropsiquiátrico Provincial, Córdoba, Argentina.

⁶ Instituto de Psiquiatría Biológica Integral IPBI.

⁷ Área Asistencia e Investigación en Trastornos del Ánimo. Directora de área PRYMA.

⁸ Médico psiquiatra. Catedra de Salud Mental II y III, Facultad de Medicina, Universidad FASTA, Mar del Plata.

⁹ Presidente de la Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (AAPB).

¹⁰ Profesor de la Cátedra de Salud Mental II y III, Facultad de Medicina, Universidad FASTA, Mar del Plata. FLENI.

¹¹ Directora y profesora de los cursos de Redacción de Materiales Científicos y de Divulgación Científica, de la Secretaría de Posgrado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires (UBA). Posgraduada en el Programa de Divulgación Científica (CONICET-UBA). Magíster en Educación Social y Animación sociocultural (Universidad de Sevilla).

¹² Farmacéutico, especialista en Biotecnología Bioquímico-Farmacéutica y Divulgador Científico por la Facultad de Farmacia y Bioquímica (FFyB) de la Universidad de Buenos Aires (UBA).

¹³ Director del Posgrado de Psiquiatría de la Universidad Nacional de Córdoba (UNC). Córdoba, Argentina.

¹⁴ Director de la Fundación para el Estudio y Tratamiento de las Enfermedades Mentales (FETEM). Jefe de Docencia e Investigación del Hospital de Salud Mental "J.T. Borda". Profesor de Psiquiatría, Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (UBA). Presidente de la Asociación Argentina de Psiquiatras (AAP). Buenos Aires, Argentina.

¹⁵ Magíster en Psiconeurofarmacología. Área de Neurociencias, Centro Médico Luquez. Córdoba, Argentina.

¹⁶ Área Asistencia e Investigación en Trastornos del Ánimo. Presidente del Capítulo Argentino de ISBD.

¹⁷ Departamento de Psiquiatría de Instituto de Neurología INECO Cognitiva. Profesor de la Universidad Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

¹⁸ Profesor adjunto de Psiquiatría, Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Cuyo (UNCUYO), Director médico de la Clínica Del Prado. Mendoza, Argentina.

¹⁹ Presidente de la Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA).

²⁰ Jefe del Departamento de Emergencia del Hospital Braulio Moyano.

²¹ Department of Psychiatry, School of Medicine, Queen's University. Kingston, Ontario, Canadá.

Autor correspondiente:

Alejo Corrales

alejocorrales@hotmail.com

Lugar de realización del estudio: Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (AAPB).



cionado, la Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (AAPB) convocó a un grupo de expertos para revisar la literatura científica disponible y elaborar un documento actualizado sobre el manejo y el uso del litio en neuropsiquiatría. Además de la utilización del ion en la práctica clínica diaria, el alcance de esta revisión incluye otros contenidos que se han considerado de interés para el médico psiquiatra, tales como ciertos aspectos farmacológicos y farmacogenéticos, posibles predictores clínicos de la respuesta al tratamiento con litio, el manejo del ion durante el período perinatal, el manejo de litio en la población infantojuvenil, el manejo de los efectos adversos vinculados con el catión y las interacciones con medicamentos y otras sustancias.

Palabras clave: Litio - Trastorno bipolar - Suicidio - Conducta suicida - Estabilizadores del ánimo - Efectos adversos.

Abstract

Lithium is an alkaline metal, used for more than 60 years in psychiatry, and currently considered the gold standard in the treatment of bipolar disorder (BD). According to recent evidence, this active ingredient is useful for the treatment of a wide spectrum of clinical varieties of affective disorders. In addition, it is estimated that lithium reduces the risk of suicide and suicidal behavior in people with mood disorders. On the other hand, some novel studies have shown that the cation has a potential efficacy for the treatment of other neuropsychiatric processes, such as the likelihood of reducing the risk of dementia and slowing down the development of neurodegenerative diseases. Despite the enormous evidence in favor of the use of lithium, it is known that, in Argentina, medications containing it are prescribed less than expected. In view of all this, the Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (Argentine Association of Biological Psychiatry) (AAPB or AABP) convened a group of experts to review the available scientific literature and prepare an updated document on the management and use of lithium in neuropsychiatry. In addition to the use of the ion in daily clinical practice, the scope of this review includes other contents that have been considered of interest for the psychiatrist, such as certain pharmacological and pharmacogenetic aspects, possible clinical predictors of response to treatment with lithium, management of ion during perinatal period, management of lithium in child and adolescent population, management of adverse effects linked to cation and interactions with drugs and other substances.

Key words: Lithium - Bipolar Disorder - Suicide - Suicidal Behavior - Mood Stabilizers - Adverse Effects.

1. Introducción

El litio constituye el principio activo de los medicamentos utilizados en los tratamientos eficaces para: a) el trastorno bipolar (TB); b) la reducción del riesgo de suicidio en personas con TB; y c) el trastorno depresivo mayor (Pacchiarotti et al., 2013; Undurraga et al., 2019).

Existe cierta evidencia de que el tratamiento con litio ejercería efectos protectores sobre el tejido cerebral y podría reducir el riesgo de demencia (Undurraga et al., 2019; Ishii et al., 2021).

Además, este principio activo tiene evidencia de beneficio como tratamiento *add-on* (es decir, como tratamiento suplementario o coadyuvante) en pacientes resistentes al tratamiento en depresión mayor (Pacchiarotti et al., 2013; Undurraga et al., 2019).

Aunque las especialidades medicinales que contienen litio son de uso común y se emplean hace más de 70 años, sus mecanismos precisos de acción son parcialmente conocidos. En efecto, sigue siendo el *gold*

standard con el que se comparan los nuevos fármacos estabilizadores del estado de ánimo –también llamados timolépticos– a pesar de su estrecha ventana terapéutica y la falta de claridad sobre su mecanismo de acción.

2. Aspectos históricos

El litio –cuyo símbolo químico es Li y tiene un número atómico de 3 en la tabla periódica de los elementos– fue descubierto en 1817 por Arfwedson (Arfwedson, 1818) y Berzelius (Berzelius, 1817) al analizar el mineral petalita (es decir, aluminosilicato de litio o $\text{LiAlSi}_4\text{O}_{10}$). De hecho, su nombre proviene del término griego *lithos* que significa piedra. Sin embargo, el elemento fue aislado por primera vez mediante electrólisis por Brande y Davy en 1821 (Brande, 1821). Se trata de un metal de color blanco plateado, blando y muy ubicuo, ya que se encuentra presente en muchos minerales, aguas de diferentes fuentes y numerosos tejidos de origen vegetal y animal. Además, el litio es el metal alcalino más ligero de todos los existentes en la naturaleza.

Respecto de su uso terapéutico, los médicos utilizaron el litio por primera vez en la segunda mitad del siglo XIX para el tratamiento de la gota. Más en detalle, esto fue consecuencia de una serie de experimentos realizados *in vitro* que demostraron que las sales del catión disolvían tanto los cálculos renales como los depósitos de los cartílagos.

Esta tendencia se mantuvo durante algunos años hasta que se comprobó que, para conseguir efectos terapéuticos en humanos, se necesitaban concentraciones séricas muy cercanas a las tóxicas (Mármol, 1989).

En la década de 1940 ya existían evidencias de que los enfermos cardiopatas mejoraban al incorporar dietas libres de cloruro de sodio, e inmediatamente se pensó en el cloruro de litio (LiCl) como sustituto ya que su sabor era similar, se trataba de una sustancia barata y fácil de usar. No obstante, en 1949 se conocieron varios estudios que describían graves envenenamientos e incluso tres muertes producidas por este ion (Corcoran y Taylor, 1949), y todos los productos que lo contenían fueron retirados del mercado. En los Estados Unidos, por ejemplo, la *Food and Drug Administration* (FDA) prohibió su uso terapéutico hasta 1970, a pesar de que ya en 1954 el danés Mogens Schou había advertido a qué se debía la intoxicación con el catión y cómo evitarla (Geddes et al., 2004; Ishii et al., 2021).

La primera evidencia del uso del litio como herramienta farmacoterapéutica en psiquiatría se remonta al siglo XIX, en donde Carl Lange (1834-1900), médico danés, administró carbonato de litio (LiCO₃) a pacientes con depresión y para prevenir la depresión recurrente, y describió resultados positivos. Sin embargo, luego de varias décadas, a mediados del siglo XX, fue el psiquiatra australiano John F. Cade (1912- 1980) quien llevó a cabo el primer estudio aleatorizado y doble ciego que establecía los beneficios terapéuticos del litio como estabilizador del estado de ánimo. En 1949, estos resultados fueron publicados en el artículo *Lithium salts in the treatment of psychiatric excitement* (Undurraga et al., 2019; Ishii et al., 2021) en el *Medical Australian Journal*.

Desde entonces, el litio se utiliza como medicamento de primera línea en el tratamiento de los TB y en otras indicaciones terapéuticas (Geddes et al., 2004; Goodwin et al., 2003).

Dos aspectos han sido históricamente de relevancia respecto de las características farmacoterapéuticas del litio. Por un lado, los diversos eventos adversos vinculados con la utilización de este principio activo –tales como los posibles efectos secundarios renales, a veces irreversibles a largo plazo, y el riesgo de generar toxi-

cidad en el sistema nervioso central o SNC– pueden ser los que más preocupan al médico prescriptor, condicionando su utilización. Es necesario destacar que el efecto adverso renal es moderado, y en gran medida se superpone con la declinación de la función renal asociada con la edad; además, la toxicidad en sistema relacionada con los niveles de litemia son controlados con los dosajes adecuados de catión en sangre. Por otro lado, desde la perspectiva del paciente, además de los efectos adversos mencionados anteriormente, el riesgo de aumento de peso y el de ocurrencia de efectos secundarios psíquicos (tales como el deterioro cognitivo y/o la reducción de la intensidad de las percepciones y las emociones) pueden ser cruciales para que acepten y no discontinúen el tratamiento con litio (Undurraga et al., 2019; Geddes et al., 2004).

En 1994, Bowden y colaboradores proporcionaron la prueba definitiva de que el litio es un fármaco anti-maniaco. En su estudio –que fue el primero diseñado con grupos paralelos controlados con placebo sobre el litio en la manía– se encontraron tasas de respuesta del 49 %, 48 % y 25 % para el litio, el valproato y el placebo, respectivamente, durante un período de tres semanas. Para el litio, el número de casos necesario para tratar (NNT) fue igual a 5 (IC 95 % = 3–22) (Bowden et al., 1994).

A pesar de la información publicada, ha existido una disminución del interés y la indicación del litio durante los últimos años. En efecto, un informe reciente del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (Bowden et al., 1994) del Reino Unido señaló que, al menos en Inglaterra, la tasa de prescripción se mantuvo bastante estable entre 2000 y 2009. Sin embargo, dado una mayor identificación y tratamiento del TB durante el mismo período de tiempo, el uso aparentemente estable del litio en términos absolutos podría indicar una mayor utilización de agentes estabilizadores del estado de ánimo. Por otro lado, dada la promoción masiva de otros fármacos por parte de la industria farmacéutica durante el período mencionado, las cifras también pueden dar lugar a la interpretación de que el litio sigue siendo un fármaco elegido por los psiquiatras, pese a la falta de desarrollos por parte de las empresas farmacéuticas (Bowden et al., 1994; Licht, 2012).

En los últimos años, la base de la evidencia sobre el litio para el tratamiento del TB ha aumentado sustancialmente debido a los resultados de una serie de ensayos clínicos aleatorizados, impulsados tanto por parte de investigadores en centros académicos independientes como ensayos patrocinados por la indus-

tria con fines regulatorios, ya que estos últimos a menudo incluyen al litio como estándar interno (Bowden et al., 1994; Licht, 2012).

3. Farmacodinamia y farmacocinética del litio

3.1. Farmacodinamia

En la literatura científica es posible observar que la cantidad de publicaciones vinculadas con el estudio de la farmacodinamia del litio ha aumentado significativamente en las últimas décadas. Sin embargo, a pesar de los años transcurridos desde su descubrimiento y la iniciación de su uso, al presente no se conocen exactamente cuáles son los mecanismos de acción a través de los que este principio activo logra su efecto terapéutico.

A la luz del conocimiento actual y con el fin de mejorar la comprensión de los mecanismos propuestos, se detallan a continuación tres niveles: a) el macroscópico, que involucra la estructura cerebral; b) el de la neurotransmisión; y c) el de los cambios microscópicos basados en acciones intracelulares y moleculares, fundamentalmente en la alteración de los segundos mensajeros.

3.1.1. Estructura cerebral

El TB se asocia a cambios estructurales (corticales y subcorticales) y de distintos neurocircuitos cerebrales. Entre ellos, se pueden destacar anomalías en las zonas frontolímbicas con consecuentes alteraciones volumétricas en los hipocampos, la amígdala y el núcleo estriado. También se ha observado una disminución volumétrica en la corteza cingulada anterior, en la subgenual, en la prefrontal dorsomedial, en la ventral y en la paralímbica. Estos cambios parecen ser prevenidos e incluso mejorados por el litio (Moore et al., 2009).

Por otro lado, es posible que estos efectos sean neuroprotectores e inclusive neuroproliferativos; sin embargo, el alcance de estos hallazgos aún no es concluyente (Malhi et al., 2013).

3.1.2. Neurotransmisión

Es conocida la modulación del litio sobre la neurotransmisión, tanto en el contexto de la presinapsis como en el de la postsinapsis. Así, actúa principalmente sobre la dopamina, el glutamato y el GABA, aunque también se describen acciones sobre la acetilcolina y la glicina (van Enkhuizen et al., 2015). En líneas generales, se puede aseverar que el litio inhibe la liberación y/o acción de la dopamina, el glutamato, la acetilcolina y la glicina, mientras que estimula la del GABA. A continuación se describen brevemente algunos de ellos.

3.1.2.1. Dopamina

Teniendo en cuenta la teoría del aumento de la dopamina como una de las causas de los síntomas maníacos, el litio controla y disminuye su liberación presináptica. Al mismo tiempo, provoca una inactivación de las proteínas G postsinápticas asociadas al receptor dopaminérgico D2, las cuales inhiben a la enzima glucógeno sintetasa kinasa 3β (GSK3β) a través de la arrestina β2 (ARRβ2).

3.1.2.2. Glutamato

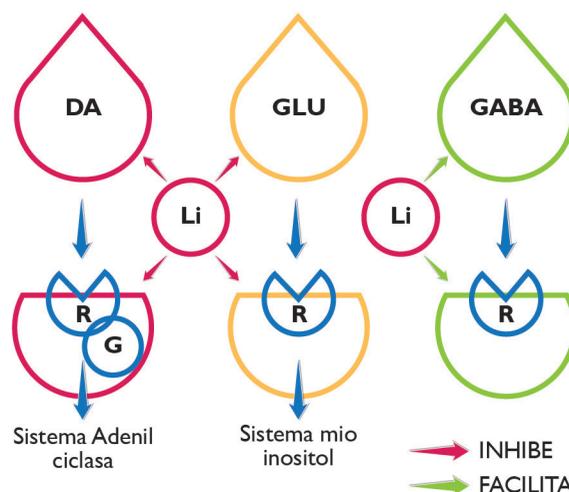
Es uno de los neurotransmisores que se elevan durante la manía. En forma aguda, el litio desplaza al magnesio del receptor y, al igual que el glutamato y la glicina, es capaz de activarlo; no obstante, con la utilización crónica del litio, el receptor NMDA es regulado hacia abajo (*down regulation*). Además, el litio inhibe el sistema mioinositol, responsable de la activación del ciclo del fosfoinositol, el cual, a su vez, activa segundos mensajeros tales como el diacilglicerol (DAG) y el inositol-3-fosfato (IP3). Estos últimos modulan la neurotransmisión y regulan la transcripción génica.

3.1.2.3. GABA

Es un neurotransmisor inhibitorio que modula a la dopamina y el glutamato, por lo cual se cree que su actividad es necesaria para la estabilidad del ánimo. Los pacientes con TB presentan función gabaérgica disminuida (Bambrilla et al., 2003). De este modo, el litio aumenta la liberación presináptica de GABA y regula hacia arriba (*up regulation*) los receptores GABA-B postsinápticos.

Sin embargo, se ha propuesto que el papel del GABA para el control de la neurotransmisión es de menor relevancia que el de los dos mecanismos explicados previamente para la neurotransmisión excitatoria (Wakita et al., 2015).

Figura 1. Acción del litio sobre la neurotransmisión



3.1.3. Mecanismos celulares e intracelulares

3.1.3.1. Sistema de segundos mensajeros

3.1.3.1.1. Sistema de la adenilciclase (AC) y el adenosín monofosfato cíclico (AMPC)

La AC y el AMPC se activan con la neurotransmisión excitatoria; sin embargo, en el TB, la sensibilidad del sistema se encuentra reducida. De modo que, en una primera instancia, se propone que el litio aumenta los niveles de AC y AMPC y, de esta forma, evita sus fluctuaciones y lo estabiliza. En una etapa posterior, y a través de la inhibición de la enzima AC y una consecuente disminución de la producción del AMPC, este ion estimula la expresión del factor de transcripción CREB (del inglés *cAMP response element-binding*), el cual facilita la producción de sustancias neuroprotectoras tales como el factor neurotrófico derivado del cerebro (en inglés, *brain-derived neurotrophic factor* o simplemente BDNF) y otras neurotrofinas (Mahli y Outhred, 2016).

3.1.3.1.2. Ciclo de fosfoinosítidos

Este complejo ciclo ostenta una actividad aumentada en el TB ya que es estimulado por la presencia de neurotransmisores en el contexto de receptores de membrana.

La fosfolipasa C (PLC) se encarga de hidrolizar el fosfoinositol trifosfato (PIP₃) y genera los segundos mensajeros DAG e IP₃, los cuales alteran la función mitocondrial y producen tanto la salida de calcio como la promoción de la apoptosis celular. El litio: a) por un lado, inhibe este ciclo, con la consecuente disminución de los segundos mensajeros; y b) por el otro, inhibe al cotransportador sodio/mioinositol (CTSMI), el cual normalmente permite la entrada del inositol desde el medio extracelular (Deranieh y Greenberg, 2009; Willmroth et al., 2007).

3.1.3.1.3. Sistema de la proteína kinasa C (PKC) y el sustrato de la proteína kinasa C rico en alanina miristoilada (en inglés, *myristoylated alanine-rich C-kinase substrate* o simplemente MARCKS)

La PKC es estimulada por neurotransmisores a través del ciclo de fosfoinosítidos. Una vez activada, fosforila al MARCKS, el cual normalmente produce excitabilidad neuronal y cambios en la expresión génica y en la plasticidad neuronal, situaciones comunes durante la manía. Así, el litio tiene la propiedad de inhibir a la PKC, de modo que disminuyen los niveles del sustrato fosforilado. De aquí se deduce el efecto antimaniaco del ion (Malhi et al., 2013).

3.1.3.1.4. Calcio intracelular

La desregulación del calcio intracelular está largamente documentada en el TB. En este contexto, el litio disminuye y modula el calcio intracelular, evitando así procesos exitotóxicos y fenómenos apoptóticos calcio dependientes (Mahli y Outhred, 2016).

3.1.3.2. Vías neuroprotectoras

3.1.3.2.1. BDNF

Como se mencionó anteriormente, el litio aumenta los niveles del BDNF y otras neurotrofinas en pacientes con TB.

3.1.3.2.2. GSK3 β

Esta enzima, no solo responsable de modular la síntesis de glucógeno sino también de participar en la transcripción de varios genes, presenta una actividad aumentada en situaciones de estrés y ante la estimulación de neurotransmisores –tales como la dopamina–, generando estados de hiperactividad documentados en ratones. El litio la inhibe directamente, de modo que se “enciende” la vía de la proteína kinasa B (también conocida como Akt), lo que resulta en el aumento de la expresión de varios factores neuroprotectores (Snitow et al., 2021).

3.1.3.2.3. Metabolismo oxidativo

Los efectos exitotóxicos posiblemente son consecuencia del exceso de la neurotransmisión y el metabolismo dopaminérgicos, a los cuales se le atribuye la producción de especies reactivas del oxígeno (en inglés, *reactive oxygen species* o simplemente ROS). En este sentido, el litio revierte el estrés oxidativo ya que incrementa los niveles del agente antioxidante glutatión tanto en el cuerpo estriado como en la corteza prefrontal (Macedo et al., 2013).

3.1.3.2.4. Apoptosis y autofagia

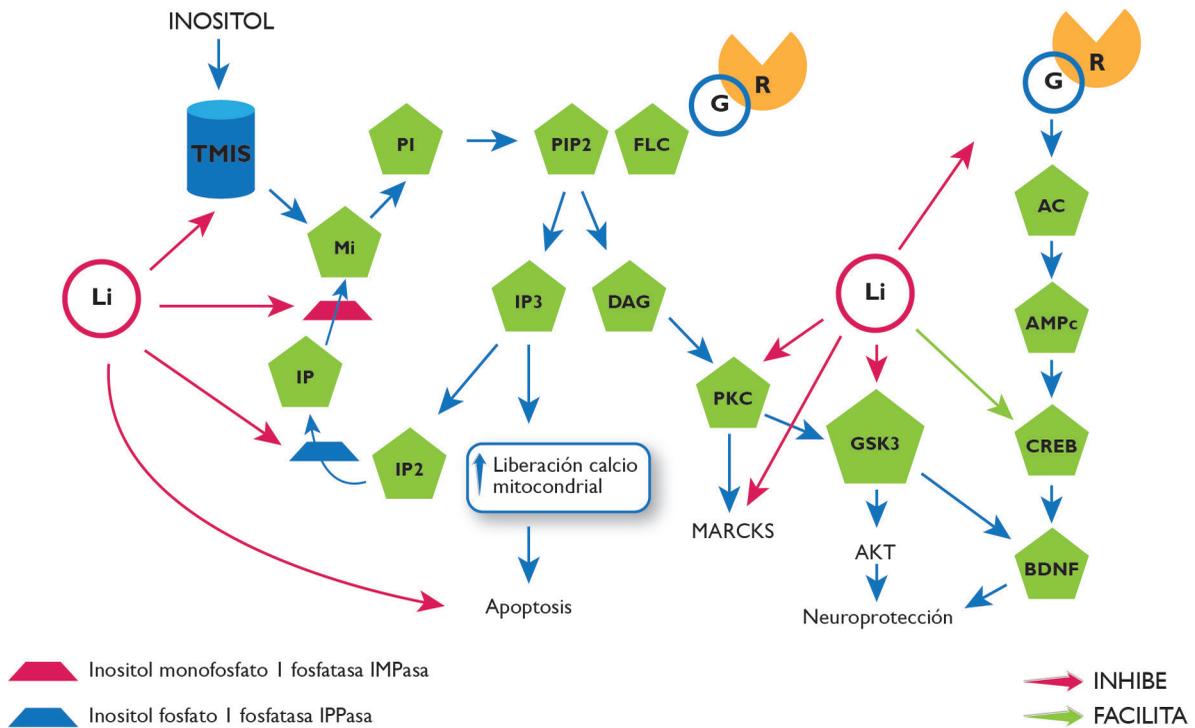
A través de la modulación de la enzima GSK3 β y del estrés oxidativo, el litio previene la apoptosis neuronal tanto en el hipocampo a través de vías neuroprotectoras y antiinflamatorias. Lo hace modulando la y el estrés oxidativo (Liechti et al., 2014).

Sin embargo, es necesario destacar también que la depleción del IP₃ estimula la apoptosis a partir de la inhibición de la enzima inositol monofosfatasa (o IM-Pasa) (ver Figura 2). De esta forma, el litio generaría tanto la inhibición como la estimulación de la apoptosis, sin comprenderse exactamente cuál es el significado funcional de este fenómeno (Sarkar et al., 2005).

3.2. Farmacocinética

A pesar de presentar una farmacocinética lineal, es importante remarcar que los estudios del litio a lo largo de la historia han mostrado repetidamente la existencia de

Figura 2. Sitios de acción celular del litio



AC: adenilciclase; Akt: vía de la proteína quinasa B; AMPc: adenosina monofosfato cíclico; BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro; CREB: cAMP response element binding; DAG: diacilglicerol; FLC fosfolipasa C; G: proteína G; GSK3: glucógeno quinasa sintetasa 3; IP: inositol fosfato; IP2: inositol bifosfato; IP3: inositol trifosfato; MARCKS: sustrato de la proteína quinasa C rico en alanina miristoilada; Mi: mioinositol; PI: fosfoinositol; PIP2: fosfoinositol bifosfato; PKC: fosfokinasa C; R: receptor; CTSMI: cotransportador sodio/mioinositol.

una gran variabilidad interindividual, sobre todo en los niveles plasmáticos de este ion (Stahl, 2020).

La única vía de administración es la oral. Si bien existen varias sales, la más utilizada es el carbonato de litio. En nuestro país solo existen dos tipos de comprimidos: los de 300 mg y los de 450 mg de liberación controlada (en inglés, *extended release* o simplemente XR). Estos últimos permiten una menor fluctuación de las concentraciones plasmáticas y logran una absorción más lenta, con lo que se evitan (o disminuyen) algunos efectos adversos, sobre todo los gastrointestinales.

Su absorción es relativamente rápida y ocurre aproximadamente entre 3 y 6 horas después de la administración. Asimismo, su biodisponibilidad es alta (95-100 %). Si bien el efecto antimaniaco comienza entre 5-7 días después de la primera administración, el efecto máximo se da entre los días 10-21 de iniciado el tratamiento.

El litio se distribuye uniformemente en el agua corporal y su volumen de distribución es 0.8 l/kg. No se une a proteínas plasmáticas, atraviesa la barrera placentaria y se puede encontrar hasta un 50 % de las concentraciones séricas en la leche materna.

El litio no se metaboliza y se elimina prácticamente en su totalidad por vía renal sin cambios; no obstante,

es posible que un 5 % se elimine en las heces y en la sudoración. Es filtrado por el glomérulo y cerca de un 80 % es reabsorbido en el túbulo proximal. Es importante mencionar que este catión disminuye la reabsorción renal de sodio, motivo por el que puede causar hiponatremia. Además, su excreción es directamente proporcional a su concentración plasmática y su vida media en adultos oscila entre 12 y 24 horas.

Finalmente, diversos factores como la edad, la gestación, el ejercicio, la insuficiencia renal o las interacciones con otros fármacos pueden afectar la farmacocinética del litio.

4. Genética de la respuesta al litio

La respuesta clínica a los estabilizadores de ánimo durante el tratamiento de los TB es un fenotipo complejo y multifactorial. Más en detalle, se conoce desde hace mucho tiempo que los factores genéticos juegan particularmente un papel importante en la determinación de la respuesta al litio (Papiol, 2018). De este modo, diversos estudios se enfocaron en identificar biomarcadores para la respuesta al ion con el objetivo de estratificar los casos de TB en subgrupos que fueran relevantes para predecir el tratamiento (Scott, 2019). En

efecto, considerando que la respuesta al litio –como la de otros estabilizadores del ánimo– presenta diferencias interindividuales, la identificación previa de quienes responderán o no responderán al tratamiento representaría una mayor reducción de la enfermedad no tratada entre los pacientes con TB (Papiol, 2022).

La predicción basada solamente en datos clínicos no fue, hasta el momento, capaz de generar un modelo predictivo clínicamente útil. Sin embargo, los modelos de aprendizaje automatizado (conocidos en inglés como *machine learning*) podrían hacerlo en un futuro no muy lejano (Stone, 2021).

El *clustering* del TB y la respuesta al litio en familias sugiere la importancia de la genética tanto en la enfermedad como en la respuesta farmacoterapéutica (Groff et al., 2002). Por un lado, la enfermedad parece ser una de las más heredables entre los trastornos psiquiátricos; por el otro, la respuesta al litio parece ser un subtipo relativamente homogéneo dentro de los pacientes diagnosticados con esta enfermedad (Alda et al., 2006). En efecto, los datos que provienen de la genética epidemiológica a través de los estudios de familias de pacientes bipolares han reportado que la respuesta al litio tiene una importante base genética (Groff, 2002; Alda, 2005; Duffy, 2007). Del mismo modo, los estudios de gemelos monozigotos y dizigotos reportaron que, en pacientes bipolares, los pares de gemelos dizigotos tienen respuesta similar al tratamiento con litio (Mendlewicz et al., 1979).

Los estudios de ligamiento y de segregación han sido extremadamente exitosos para la identificación de genes relacionados con enfermedades mono y oligogénicas. En este marco, muchos loci con un LOD score — es decir, *logarithm of the odds score*, que hace referencia al logaritmo de las probabilidades de que dos genes o loci se encuentren ligados— mayor de 3 para respuesta al litio han sido reconocidos. Entre ellos se encuentran Cr.20p11, Cr.2q11.2, Cr.15q14, y Cr.14q11.2 (Radhakrishna et al., 2001; Lopez Lara et al., 2010). Umehara y colaboradores llevaron a cabo un estudio de ligamiento del genoma completo en una familia japonesa con respuesta al tratamiento con litio y encontraron que, probablemente, la región ligada al TB sea una sección de aproximadamente 30 megabases (que abarca dos polimorfismos, rs10503492 y rs10504053) en el cromosoma 8p23.1–8p11.1, con el valor de *LOD score* más alto de 2.3 en el polimorfismo rs10503492, en el cromosoma 8p22. De aquí se desprende que el gen DOCK5 podría tener un papel importante en la fisiopatología del TB y respuesta al litio (Umehara et al., 2020).

El litio actúa sobre múltiples vías de señalización, aunque no es claro en cuál de ellas se asienta su efectividad clínica. En efecto, se ha sugerido que este ion incrementa la transmisión serotoninérgica, regula los niveles de calcio intracelular, interfiere en la producción de múltiples segundos mensajeros y media corriente abajo la transcripción génica de algunos elementos involucrados en la neuroprogresión, la plasticidad sináptica y/o la regulación de ritmos circadianos (Pisanu et al., 2022).

Mientras sus mecanismos de acción aún son parcialmente conocidos, es evidente que la genética juega un papel importante en la modulación de la respuesta al tratamiento a través de algunas de las vías mencionadas. Es así que muchos estudios de asociación han investigado la relación entre la respuesta al litio y los genes vinculados con el mecanismo de acción del litio. A diferencia de los estudios de ligamiento, los de asociación tienen mayor poder para identificar genes candidatos para un fenotipo determinado. Como cabría esperar, en psiquiatría, la mayoría de los estudios de asociación se enfocaron en genes relacionados con el mecanismo de acción de fármacos destinados a tratar patologías psiquiátricas. En este sentido, en pacientes bipolares, los genes candidatos relacionados con la respuesta al litio fueron: a) el de la GSK3 β ; b) los del metabolismo del inositol polifosfato 1-fosfatasa (INPP1); c) el del BDNF; d) el del transportador de serotonina SLC6A4; e) los relacionados con los ritmos circadianos (por ejemplo, el del receptor nuclear subfamilia 1 grupo D o NR1D1, que codifica para una enzima vinculada con el ritmo circadiano en la microglia; y f) los relacionados con la neuroinflamación, tales como el HLA DRB1 y el HLA DQB1. No obstante, estos resultados necesitan ser replicados (Le Clerc et al., 2021).

En los estudios de asociación del genoma completo (en inglés, *genome-wide association* o simplemente GWA) se investigan cientos de polimorfismos de nucleótido único (en inglés, *single-nucleotide polymorphisms* o simplemente SNP), pero sin tener en cuenta hipótesis fisiopatológicas. Si bien algunos estudios GWAs llevados a cabo en pacientes con respuesta al litio bien documentada, reportaron que una variante en un intrón del gen GADL1 está relacionada con la respuesta al litio en pacientes bipolares (Cheng et al., 2022). Desafortunadamente, estos resultados no pudieron ser replicados debido a dos factores: en primer lugar, el tamaño de la muestra era moderado; en segundo lugar, no existía una evaluación estandarizada de la respuesta al ion (Papiol, 2022).

Con el objetivo de superar las limitaciones del tamaño de la muestra y la definición de respuesta farmacológica al litio, en 2008 se fundó el Consorcio de Genética del Litio (CoLiGen por sus siglas en inglés) (Schulze, 2010). Este consorcio reunió a más de 2.500 pacientes con TB de 22 centros de investigación de distintos países del mundo, usando la escala de Alda como evaluación de respuesta al litio, formalmente llamada Criterios de Investigación de Respuesta al Tratamiento a Largo Plazo en paciente bipolares (ver sección correspondiente). Los datos mostraron que dos largos ARN no codificantes (AL157359.4 y AL157359.3) en el cromosoma 21 presentan asociación significativa con una definición continua de respuesta al litio.

Además de la identificación de variantes genéticas que influenciarían la respuesta al litio, los resultados de los estudios GWA también permiten analizar la proporción de la varianza en la respuesta al litio explicada por variantes comunes, también llamada SNP-heredabilidad o SNP-h2. La respuesta al litio observada como autorreporte de respuesta tiene un SNP-h2 es del 29 % y por respuesta clínicamente documentada es del 25 % (Song et al., 2017).

5. Formas de indicación del tratamiento con litio: monitoreo analítico previo y a largo plazo

Al momento de iniciar tratamiento con litio, se recomienda la administración de dos comprimidos de 300 mg o uno y medio de 450 mg de liberación prolongada por la noche. La forma farmacéutica oral de liberación prolongada permite su administración en una única toma nocturna, favoreciendo no solo la adherencia terapéutica (Girardi et al., 2016) sino también reduciendo el riesgo de nefrotoxicidad (Singh et al., 2011). La recomendación de la administración distribuida en varias tomas de la dosis diaria solo se aplicaría a aquellos pacientes añosos o que tengan indicación de más de 1.200 mg/día (Mahli et al., 2017). Antes de administrar este fármaco, se recomienda la realización de los controles generales previo al inicio de cualquier psicofármaco y los propios del tratamiento con litio (ver Tabla 1) (Ng et al., 2009).

A lo largo del tratamiento con litio deben realizarse controles periódicos (ver Tabla 2). En relación al riesgo de nefrotoxicidad por litio el Consenso Argentino de Trastornos Bipolares estableció que la función renal de pacientes medicados con litio debe ser monitoreada al inicio del tratamiento y cada 6 meses con dosajes de urea y creatinina plasmática (Cetkovich,

Tabla 1. Controles y determinaciones de laboratorio antes de iniciar cualquier tratamiento con estabilizadores del ánimo

Índice de masa corporal (IMC) y presión arterial ^a
Hemograma completo, uremia, creatininemia, ionograma, glucemia, perfil lipídico ^a y tasa de filtrado glomerular (TFG) ^b
Electrocardiograma (ECG) en pacientes mayores de 50 años ^a
Niveles de hormona estimulante de la glándula tiroides (TSH) y calcemia ^b
TFG estimada = $186 \times \text{Creatinina plasmática} - 1.154 \times \text{Edad} - 0.203 \times 1.21$ si es afroamericano $\times 0.742$ si es mujer Estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)

^aControles comunes previos al inicio de cualquier tratamiento con estabilizadores del ánimo; ^bControles previos al inicio del tratamiento con litio.

Tabla 2. Controles y determinaciones de laboratorio durante el tratamiento con litio

Los primeros 3-6 meses	Ionograma, uremia, creatininemia y litemia
Al mes 6 y luego anualmente	Peso, calcemia, niveles de TSH, litemia y TFG

2023). No obstante, dado que estos indicadores demuestran en reflejar alteraciones en el funcionamiento renal, se recomienda la estimación de la tasa de filtrado glomerular cada 6 meses -TFG- (ver Tabla 1). El monitoreo plasmático de litio –es decir, la litemia– debe hacerse tras 12 horas de la última administración, luego de 5-7 días de tratamiento. Su dosaje en sangre resulta crucial, puesto que su acción terapéutica se encuentra correlacionada con este valor (Mahli et al., 2016). Adicionalmente, las concentraciones plasmáticas de litio y la dosis oral suelen ser proporcionales: así, por ejemplo, cuando un paciente que se encuentra tomando 900 mg/día del ion exhibe una litemia de 0.9 mmol/l, mientras que la reducción de la dosis oral a 600 mg/día podría disminuir el nivel en sangre del fármaco a 0.6 mmol/l (Mahli et al., 2016). Las determinaciones de litio en sangre deberán repetirse cada tres meses durante el primer semestre del tratamiento, y luego cada seis. No obstante, corresponderá realizar nuevos análisis de laboratorio en aquellos casos que se sospeche intoxicación por el fármaco, cuando se produzca una recurrencia clínica o bien ante la aparición de efectos adversos atribuibles al tratamiento (Ott et al., 2015). Por último, es importante resaltar la importancia de recordar que el fármaco deberá administrarse de forma regular y no es necesaria la duplicación de la dosis para compensar dosis no administradas (Tondo et al., 2019).

6. Criterios de investigación de la respuesta al litio en paciente bipolares tratados a largo plazo: la escala de Alda

El uso de escalas en psiquiatría es de gran utilidad para cotejar síntomas o grupos sintomáticos durante la enfermedad activa y, de esta manera, colaborar no solo en la evaluación clínica sino también en la evolución de los pacientes durante el tratamiento. Si bien se pueden utilizar muchas escalas para comparar síntomas en los trastornos afectivos, solo existe una –diseñada por el prestigioso doctor Martin Alda, catedrático de psiquiatría, experto en trastornos del estado de ánimo y en genética psiquiátrica– para evaluar la respuesta al litio en el curso de la enfermedad bipolar.

La escala de Alda evalúa la mejoría clínica en los pacientes tratados con litio en un escenario clínico, sin la necesidad de apelar a protocolos estrictos de investigación clínica farmacológica. En efecto, es considerada una herramienta sumamente valiosa y es el único instrumento que permite la evaluación de la mejora clínica de un modo retrospectivo y estandarizado en pacientes en tratamiento con litio (Nunes et al., 2020; Lee, 2020).

La escala de Alda se compone de dos subescalas o criterios, denominados A y B, respectivamente (Scott, 2020). Por un lado, la subescala A mide el grado de mejoría en el curso del tratamiento con litio, a través de una calificación continua que va desde el 0 al 10. Por el otro, la subescala B describe cinco posibles factores de confusión de la respuesta al litio, a través de una puntuación que va desde el 0 al 2, en donde valores más altos indican niveles más bajos de confianza (de Almeida Lima e Silva et al., 2016), y que incluyen: a) el número de episodios antes de empezar el tratamiento (criterio B1); b) la frecuencia de episodios antes de empezar el tratamiento (criterio B2); c) la duración del tratamiento (criterio B3); d) la adherencia al tratamiento (criterio B4); y e) el uso de medicamentos adicionales, tales como antipsicóticos y/o antidepresivos (criterio B5).

La puntuación total (en inglés, *total score* o ST) de la escala de Alda se obtiene sencillamente restando el valor del puntaje obtenido en la subescala B al valor obtenido en la subescala A. De este modo, se obtiene una aproximación categorial (es decir, un puntaje arriba o abajo de un valor de corte o *cut-off*) o una aproximación dimensional en la evaluación del tratamiento con litio. Por convención, si el puntaje total obtenido es negativo (es decir, que la subescala B es mayor a la A), el resultado total es igual a 0. Por otro lado, el puntaje total está destinado a clasificar la respuesta en fenotipos

categoriales: un punto de corte igual o mayor a 7 identifica a los pacientes con buena respuesta, mientras que uno menor a 7 hace referencia a pacientes con respuesta parcial o no respondedores (de Almeida Lima e Silva et al., 2016).

7. Uso del litio en el tratamiento longitudinal de los TB

7.1. El litio y el concepto clínicoterapéutico de los TB

Todo psiquiatra medianamente formado ha escuchado o leído que el litio es el patrón de oro (*gold standard* en inglés) en el tratamiento de los TB. Más aún, es posible comprobar que esta afirmación constituye una sólida recomendación en el marco de las más prestigiosas guías de tratamiento en todo el mundo. Dicho de otro modo, es tal la seguridad que se tiene sobre este concepto clínico que se justifican aseveraciones más taxativas, como las de Frederick Goodwin, quien esgrime que aquel colega que no sepa cómo utilizar y manejar el tratamiento con este principio activo debería abstenerse de tratar a pacientes con TB.

El hecho de que el litio sea considerado como estándar de oro puede demostrarse simplemente analizando tres variables: la cantidad, la amplitud y la calidad de la evidencia científica y clínica en relación a su uso terapéutico. Sin embargo, a la luz de este razonamiento, el litio se sigue prescribiendo en menor cantidad respecto de lo esperado. Paradójicamente, una de las posibles causas de este fenómeno es que, en conjunto, sus mismas fortalezas sean apreciadas como debilidades: la cantidad, la amplitud y la calidad de la evidencia científica y clínica del litio complejizan no solo el entendimiento de sus costos y beneficios sino también los factores relacionados con las comparaciones con otros tratamientos (Baldessarini et al., 2002; Strejilevich et al., 2011; Gomes et al., 2022).

El litio ha demostrado ser un tratamiento de primera línea en todas las fases evolutivas de los TB. Como fármaco antimaniaco, su eficacia es equivalente a la del haloperidol, la risperidona, el valproato, la olanzapina o la quetiapina, aun cuando la manía presente síntomas psicóticos. Como tratamiento de la depresión bipolar –y a pesar de la escasez de datos “duros”–, la evidencia de estudios naturalísticos y la experiencia clínica es tan favorable que los principales consensos de expertos colocan a este principio activo al mismo nivel de aquellos que han logrado “aprobación administrativa”, como la lurasidona, la cariprazina o la quetiapina.

En efecto, la cantidad –pero fundamentalmente la calidad– de la evidencia hacen que actualmente el litio ocupe un lugar de preeminencia que no se puede igualar con ninguna otra opción terapéutica. No obstante, para comprender esto en su verdadera magnitud, es necesario tener presente algunos conceptos clínicos y terapéuticos respecto del tratamiento longitudinal de los TB. En la mayoría de los textos y guías clínicas, este apartado es denominado “tratamiento de mantenimiento” y suele indexarse luego de las recomendaciones para el tratamiento de los episodios maníacos y depresivos. Esto es consecuente a la lógica de entender que, una vez superados los episodios agudos, el siguiente objetivo del tratamiento es mantener al paciente libre de ellos. Sin embargo, aunque práctico y conocido, este criterio no es el más adecuado para el manejo terapéutico de los TB ya que la mayor carga mórbida no está dada por los episodios en sí sino por la frecuencia con que ocurren y los fenómenos clínicos que suceden entre los episodios. Además, se debe recordar que el objetivo final del tratamiento de los TB es la recuperación funcional de los pacientes.

Una persona afectada por TB pasa tres veces más tiempo sufriendo síntomas anímicos subsindrómicos interepisódicos (especialmente depresivos) que experimentando episodios agudos (Judd et al., 2003). Sumado a esto, el tiempo que una persona sufre síntomas depresivos subsindrómicos se correlaciona estrechamente con la capacidad de que vuelva a tener una vida plena y funcional (Keck et al., 1998; Burdick et al., 2022), mientras que la intensidad de los episodios no (Strejilevich et al., 2013). Aun luego de controlados los episodios, las personas afectadas por TB continúan experimentando fluctuaciones anímicas subsindrómicas (Bonsall et al., 2012), las que se correlacionan estrechamente con el nivel de recuperación funcional (Strejilevich et al., 2013; Szmulewicz et al., 2019). Además, más del 40 % de las personas afectadas por TB presentan disfunciones cognitivas que persisten aún luego de controlados los episodios y los síntomas subsindrómicos de la enfermedad (Ehrlich et al., 2022). Estas disfunciones también presentan una intensa vinculación con el nivel de recuperación funcional (Martino et al., 2009).

Si bien puede resultar sencillo de entender un concepto de tratamiento de mantenimiento de los TB centrado en evitar nuevos episodios anímicos o disminuir su intensidad, deja de lado los elementos clínicos que están íntimamente vinculados con el nivel de recuperación funcional alcanzado. Por otra parte,

en el largo plazo, controlar los episodios a expensas de producir detrimento cognitivo o mayor inestabilidad anímica tampoco resultaría en una estrategia adecuada si el objetivo es lograr una recuperación funcional.

Por estas razones, en el último Consenso argentino sobre el tratamiento de los TB (Cetkovich-Bakmas et al., 2023) se decidió adoptar el siguiente concepto clínicoterapéutico para el tratamiento farmacológico longitudinal de los TB:

- El objetivo final del tratamiento longitudinal de los TB es lograr la recuperación funcional del paciente.
- Los objetivos del tratamiento longitudinal a nivel clínico se fundamentan en modificar el curso de la enfermedad, con el fin de controlar los episodios en un marco de: i) eutimia (control de los síntomas subsindrómicos); ii) estabilidad (control de las fluctuaciones anímicas interepisódicas); y iii) preservación cognitiva.
- El tratamiento longitudinal debe considerarse como “el tratamiento de los TB” y, por ende, iniciarse desde el mismo momento en el que se arriba al diagnóstico.
- El tratamiento de los episodios agudos debe subordinarse, en su estrategia, al tratamiento longitudinal. En consecuencia, se debe privilegiar en la selección de la terapéutica aquellas estrategias que sean eficaces para el tratamiento del episodio y que, además, presenten evidencia adecuada para el tratamiento longitudinal de los TB. Y es bajo un concepto clínicoterapéutico como este que el litio aventaja a las demás opciones terapéuticas actualmente disponibles. En la práctica cotidiana, generalmente son pocos los motivos –vinculados, en la mayoría de los casos, con aspectos puntuales o individuales– que determinan que el tratamiento longitudinal de una persona con TB no se inicie con litio en monoterapia.

7.2. Cantidad y calidad de la evidencia sobre la eficacia y la efectividad del litio en el tratamiento longitudinal de los TB

En la actualidad, una gran cantidad de estudios de diversa metodología dan cuenta de la notable eficacia del litio en el tratamiento longitudinal de los TB (Baastrup y Schou, 1967; Prien et al., 1973; Kane et al., 1982; Tondo et al., 1998; Miura et al., 2014; Kessing et al., 2018; Kishi et al., 2021). Sin embargo, este principio activo no solo cuenta con una superioridad en la cantidad de datos que respaldan su eficacia sino, sobre todo, en la calidad de su evidencia.

La particular capacidad del litio de modificar positivamente el curso evolutivo de los TB fue reportada por primera vez en 1967, en un artículo que aún hoy forma parte fundamental de la base conceptual de la psiquiatría. En este documento, Schou y Baastrup realizaron un estudio con diseño “en espejo”, en donde se siguieron aproximadamente por seis años, y utilizando una técnica de gráfica del humor (en inglés *mood charts*), a 88 mujeres afectadas por TB antes y después de recibir litio. El resultado principal del estudio fue que, mientras que antes del tratamiento con litio estas personas sufrían un episodio cada 8 meses y pasaban en promedio 13 semanas al año internadas, luego y durante el tratamiento con el ion, esto se reducía a 1 episodio cada 65-85 meses y solo 2 semanas al año internadas.

Por su metodología, este trabajo evidenció que el litio, además de reducir drásticamente el número de nuevos episodios, modificaba positivamente el curso de la enfermedad de una manera compleja. En efecto, mostró influir no solo en el número de episodios sino también en su duración, frecuencia e intensidad. Baastrup y Schou hipotetizaron que el litio podría interferir el curso de la psicosis maníacodepresiva de cuatro modos diferentes: a) a través de un cambio en la frecuencia con la que los episodios ocurren, sin interferir en su duración; b) a través de la modificación de la duración de los episodios, sin interferencia en la frecuencia de recaídas; c) a través de la alteración de la intensidad de los síntomas; y d) a través de una combinación de los puntos anteriores. Y fue con evidencia de este tipo que el principio activo logró la aprobación por parte de la FDA y otras agencias en 1970.

Sorprendentemente, en la actualidad, los requerimientos para aprobar el uso de un nuevo fármaco para el tratamiento longitudinal de los TB son mucho menos ambiciosos que los llevados a cabo inicialmente sobre el litio. Al presente, las agencias reguladoras solicitan estudios controlados y aleatorizados en donde el fármaco en cuestión demuestre ser superior al placebo en el objetivo de retrasar la aparición de un nuevo episodio, utilizando una metodología llamada “curva de sobrevida” y con tiempos de seguimiento habitualmente menores a dos años. Si bien esta técnica es adecuada para evaluar el objetivo, impide ver con claridad el impacto –tanto positivo como negativo– que pueda generar el nuevo medicamento en la frecuencia, la intensidad o la duración de los episodios y, menos aún, observar el efecto en la sintomatología subsindrómica y en la inestabilidad anímica. Por esta razón, el litio es el único principio activo que

tiene datos respecto de poder modificar positivamente tanto la frecuencia como la intensidad y la duración de los episodios a lo largo del curso de los TB en períodos mayores a dos años de seguimiento, lo que de por sí constituye una determinante ventaja en relación a otras opciones terapéuticas.

Bajo la luz de este tipo de estudios, el litio ha demostrado tener una eficacia similar a la del valproato, la lamotrigina, la olanzapina y la quetiapina (Vázquez et al., 2015; Nestsiarovich et al., 2022). Por ejemplo, una mirada “descarnada” del NNT para la prevención de episodios coloca al litio en un nivel de efecto clínico muy similar al de varios antipsicóticos.

Sin embargo, esta aparente equidad entre el litio y otras opciones terapéuticas está construida usando datos que tienen un serio problema de origen. Los estudios que probaron la eficacia del valproato, la lamotrigina, la olanzapina, la quetiapina y otros fármacos en el tratamiento longitudinal de los TB han sido realizados con “muestras enriquecidas”. Esta metodología tiene el simple objetivo de amplificar los efectos de uno de los fármacos ensayados por sobre el otro. Un buen ejemplo es el estudio que determinó la aprobación de la quetiapina para el tratamiento de mantenimiento de los TB (Weisler et al., 2011), en donde ingresaron a la fase doble ciego –en la que se comparó a la quetiapina con el litio– solamente aquellos pacientes que habían respondido previamente al tratamiento de su último episodio agudo con la quetiapina en monoterapia. El inconveniente con esta configuración metodológica es que el 50 % de los pacientes que ingresaron a esa fase no toleraron o no respondieron al tratamiento con la quetiapina y, por tal motivo, fueron excluidos del estudio. La mitad de las pacientes que sí respondió favorablemente al tratamiento con la quetiapina, a las pocas semanas de estabilizarse, fue sorteada para seguir con el tratamiento que recientemente le había hecho bien o a ser cambiada abruptamente a un tratamiento en monoterapia con el ion. Pese a esto, el litio resultó equipotente a la quetiapina a lo largo del estudio. Todos los estudios (desde el ensayo del valproato en el año 2000) a la actualidad han usado algún tipo de muestra enriquecida y, por lo tanto, han descartado, en promedio, más del 50 % de los pacientes antes de aleatorizarlos. Posteriormente, estos son los datos que son metaanalizados. Por esta razón –y a pesar de la aparente equivalencia del litio respecto de los antipsicóticos en su potencia clínica–, las guías continúan colocando al primero por encima de los segundos en sus recomendaciones.

El impacto del enriquecimiento de las muestras puede verse en un estudio reciente, en donde los pa-

cientos sin enriquecimiento fueron asignados aleatoriamente a continuar con litio o quetiapina luego de un primer episodio maníaco. Al año de seguimiento, el litio resultó claramente más eficaz que la quetiapina en el control de síntomas maníacos y depresivos. Adicionalmente, el nivel de recuperación funcional alcanzado fue significativamente mayor entre los pacientes que fueron tratados con litio respecto de aquellos tratados con quetiapina (Berk et al., 2017). Por otra parte, recientemente se llevó a cabo un reanálisis de los estudios longitudinales que compararon la eficacia longitudinal del litio, la olanzapina y la lamotrigina con una técnica destinada a evaluar la eficacia de estos tratamientos en los síntomas interepisódicos: mientras que el ion mostró disminuir la carga de síntomas depresivos interepisódicos, la lamotrigina y la olanzapina no lo lograron (Tohen et al., 2018).

Otra ventaja fundamental del litio es que cuenta con más de 50 años de experiencia en el campo del tratamiento de los TB. Esto permite contar actualmente con datos naturalísticos que registran seguimientos de decenas de años en monoterapia, una fuente de datos no existente para otras opciones terapéuticas. Recientemente, una revisión de estos estudios encontró que, en ocho de los nueve seguimientos identificados que incluyen más de 14.000 pacientes, el tratamiento longitudinal con litio en monoterapia estuvo asociado con mejores resultados que el valproato, la lamotrigina, la olanzapina, la quetiapina, la carbamazepina y varios antipsicóticos típicos y atípicos (Kessing et al., 2018).

Finalmente, la evidencia consistente muestra que el tratamiento longitudinal con el litio está asociado a un menor riesgo de muerte por suicidio (Smith y Cipriani, 2017). Este efecto sería independiente del efecto sobre las fluctuaciones anímicas e incluso extendido a trastornos anímicos no bipolares (Tondo et al., 2020). De la misma manera, una serie de datos coincidentes señalan que la exposición al litio, tanto como tratamiento o ingerido pasivamente en el agua o alimentos, estaría asociado a un menor riesgo de padecer demencias tipo Alzheimer (Velosa et al., 2020).

7.3. Costo, eficacia y seguridad del litio en el tratamiento longitudinal de los TB

Como se mencionó previamente, uno de los inconvenientes que surgen a la hora de entender la preeminencia del tratamiento longitudinal con el litio en los TB es poder comprender, en toda su complejidad, la importancia de la evidencia clínica. El otro problema es poder sopesar adecuadamente los riesgos que su uso implica.

En general, los psiquiatras parecen conocer los riesgos clínicos y la necesidad de llevar a cabo monitoreos cuando se utiliza el litio, e incluso pueden sobreestimar o exagerar la magnitud de su impacto. Al mismo tiempo, tienden a desconocer o subestimar los de otras opciones terapéuticas. A este respecto, una encuesta realizada en 2011 entre psiquiatras argentinos fue uno de los primeros trabajos en mostrar este escenario (Strejilevich et al., 2011).

Como todo tratamiento farmacoterapéutico, el litio presenta riesgos y efectos adversos en el largo plazo, especialmente el elevado riesgo de producir y/o desencadenar hipotiroidismo y el de producir disminución del filtrado glomerular en un número clínicamente significativo de pacientes (McKnight et al., 2012; Tondo et al., 2017). Esto determina que su administración requiera una serie de monitoreos adecuados para que el tratamiento sea seguro. Sin embargo, los riesgos no solo deben ser sopesados en el contexto de los beneficios que otorga el tratamiento con el litio sino también con los riesgos vinculados con el tratamiento con otras opciones terapéuticas. Por ejemplo, si bien el riesgo de ocasionar hipotiroidismo y/o de disminución del filtrado glomerular es clínicamente significativo y por esto debe ser monitoreado, su impacto en términos de expectativa y calidad de vida, es considerablemente menor al que implica el riesgo de síndrome metabólico o insulinoresistencia secundario al uso de antipsicóticos y al del valproato (Gomes da Costa et al., 2022). Por otro lado, la necesidad de llevar a cabo controles clínicos y de laboratorio que implica un tratamiento seguro con litio son equivalentes (o incluso menores) a los necesarios para un tratamiento con antipsicóticos o anticonvulsivantes (Ng et al., 2009).

Si se recuerda que el objetivo final del tratamiento de los TB es obtener una recuperación funcional del paciente –y, en consecuencia, una mejor calidad de vida–, es necesario analizar cuatro factores críticos que son habitualmente subestimados: a) el impacto cognitivo del tratamiento; b) los efectos adversos conductuales y la respuesta subjetiva al tratamiento; c) la seguridad reproductiva; y d) el costo económico.

7.3.1. El impacto cognitivo del tratamiento

El litio presenta una notable seguridad respecto de los efectos adversos cognitivos. Una serie de estudios de muy buena factura y recientemente metaanalizados muestran que el tratamiento adecuado no agrega problemas cognitivos a las personas en tratamiento con este fármaco (Burdick et al., 2020). Esto lo diferencia de otras opciones terapéuticas, como los antipsicóticos o el

valproato, en las cuales los efectos adversos cognitivos son habituales y significativos (Xu et al., 2020). Este es un dato crítico si se tiene en cuenta que la indemnidad cognitiva es uno de los mayores determinantes de la recuperación funcional (Burdick et al., 2022).

7.3.2. Los efectos adversos conductuales y la respuesta subjetiva al tratamiento

En comparación con otras opciones terapéuticas, el litio presenta un mejor perfil respecto de los efectos adversos conductuales y emocionales. En general, es subjetivamente bien percibido, no produce aplanamiento afectivo en niveles adecuados y se suele decir que respeta el temperamento y la creatividad de las personas en tratamiento. Por el contrario, otros tratamientos muestran efectos adversos conductuales y emocionales clínicamente significativos (para una revisión ver Szmulewicz et al., 2016). Más específicamente, el tratamiento con antipsicóticos ha sido frecuentemente asociado a aplanamiento emocional y/o malestar subjetivo, factores que, al igual que en otras patologías, comprometen el cumplimiento terapéutico y la calidad de vida del paciente durante el tratamiento (Strejilevich et al., 2019).

7.3.3. La seguridad reproductiva

El litio y la lamotrigina representan las opciones más seguras de tratamiento a largo plazo para mujeres en edad reproductiva (es decir, para más de la mitad de las personas que inician un tratamiento por esta causa).

7.3.4. El costo económico

A la mayor eficacia y seguridad del litio respecto de otras opciones terapéuticas, se suma su menor costo. Al momento de la preparación de este documento, un tratamiento con litio de 900 mg/día presenta un costo 30 % menor al de un tratamiento con 200 mg/día de lamotrigina y 50 % menor al de un tratamiento con 300 mg/día de quetiapina.

8. Uso del litio en el tratamiento de la manía aguda

En primer lugar, es necesario destacar que las guías británicas NICE no incluyen al litio como primera elección en el tratamiento de la manía o hipomanía agudas; más específicamente, el haloperidol, la olanzapina, la quetiapina y la risperidona sí forman parte de los principios activos que constituyen la primera opción. Si esta aproximación llegara a fracasar, se recomienda cambiar el antipsicótico y el litio aparece solamente en la tercera instancia (National Collaborating Centre for Mental Health (Great Britain), 2014). En forma análoga, en aquellos pacientes que no están recibiendo un estabili-

zante del ánimo, las recomendaciones de la Asociación Británica de Psicofarmacología proponen iniciar el tratamiento con antagonistas dopaminérgicos (Goodwin et al., 2016). Nuevamente, el litio aparece en una tercera línea, luego de las benzodiazepinas. Si bien no está expresada en forma directa, se infiere que estas recomendaciones están fundamentadas en los estándares de cuidado que plantean, entre otras cosas, la dificultad de iniciar un tratamiento que deberá ser sostenido en el tiempo en una persona que no está en condiciones de comprender los alcances y dar un consentimiento adecuado. Ambas guías británicas destacan por su abordaje médico humanístico y recomiendan una psiquiatría centrada en la persona. Para el caso en que se trate de pacientes que están recibiendo al litio como estabilizante y sufren una recaída, debe descartarse un inadecuado cumplimiento del programa terapéutico. Datos recientes indican que, en la manía, las litemias son cercanas a 1 mmol/l (Malhi et al., 2016) (es decir, bastante menores que los niveles propuestos en tiempos pasados, en los que el límite solía ser 1.2 mmol/l).

No obstante lo señalado, los datos son concluyentes en cuanto a la eficacia del litio en la manía aguda. El estudio de Cochrane de 2019 (McKnight et al., 2019) revisa 36 trabajos que cumplieron los criterios de inclusión y que comparan el uso del ion en personas con manía aguda en el contexto del TB con uno de doce fármacos diferentes y terapia electroconvulsiva (TEC) contra placebo. Se observó entonces que varios estudios mostraban un riesgo de sesgo relevante, y los autores concluyeron que: a) el litio era más eficaz que el placebo para producir una respuesta significativa, con una mayor tendencia a provocar temblor; b) las comparaciones con otros fármacos mostraron una evidencia de baja certeza en cuanto a la eficacia del litio para producir respuesta cuando se lo comparó con el haloperidol, la quetiapina y la carbamazepina; c) la probabilidad de respuesta era más baja cuando la comparación se realizaba con la olanzapina y la risperidona; y d) el litio fue menos efectivo que el ácido valproico, pero moderadamente más eficiente que el topiramato.

La minuciosa revisión y metaanálisis llevados a cabo por Fountoulakis y colaboradores (Fountoulakis et al., 2022) muestran datos que avalan una mayor eficacia del litio en la manía aguda que la habitualmente aceptada. En efecto, cinco estudios en monoterapia indican tasas de eficacia contra placebo que oscilan entre el 40 y 49 %: desde el inicio y comparados contra placebo, las modificaciones en el nivel de la severidad de la manía fueron siempre superiores. El análisis de estos estudios arroja un NNT entre 5 y 6, con inicio de la respuesta en el día 7. Un dato destacable es que,

en cuadros maníacos con síntomas psicóticos, el litio mostró una eficacia similar a la de la quetiapina; sin embargo, en los casos de síntomas depresivos concomitantes –que equivaldrían a manías con síntomas mixtos actuales– esto último no se evidenció. En suma, los datos avalan la utilización del litio en la manía aguda, incluso con síntomas psicóticos. Dado que el ion era el comparador activo en la mayoría de los casos y no el objeto primario del estudio, faltan algunos datos relevantes (por ejemplo, el valor de las litemias en los pacientes respondedores). Por otro lado, 16 estudios compararon al litio con otros agentes, el cual tendría una eficacia comparable a la del ácido valproico o la de la carbamazepina en la manía. Si bien el haloperidol y la clorpromazina tendrían una ventaja sobre el litio, su efecto pareciera ser inespecífico ya que el ion resulta más eficaz en los síntomas nucleares de la manía. Además, la olanzapina tendría una eficacia superior y el aripiprazol inferior al litio. Los estudios comparativos indican una eficacia del ion en la manía aguda comparable, pero con una mayor latencia en el efecto. Este detalle puede resultar determinante a la hora de tomar decisiones en cuadros maníacos graves y con agitación severa.

El estudio de Fountoulakis también reseña las combinaciones –con la asenapina, la olanzapina, la risperidona, la quetiapina, la carbamazepina, el tamoxifeno, el lorazepam y el allopurinol–, y concluye que solo algunas de ellas parecen ser específicamente más efectivas que la monoterapia. En cuanto a la frecuente combinación con el haloperidol, la eficacia depende de las dosis de este último. Asimismo, en cuadros refractarios al litio, las estrategias de potenciación mostraron que la adición de la carbamazepina, la oxcarbazepina, la olanzapina, la quetiapina, el aripiprazol, la asenapina y el donepezilo mejoraron la evolución.

Con el objeto de brindar datos comparativos más precisos, un estudio colaborativo internacional (Hsu et al., 2022) evalúa, en una revisión sistemática y metaanálisis, el coeficiente de variabilidad en la respuestas (CVR) como forma de subsanar el error que implica que, en los sistemas biológicos, el aumento del valor de la media aritmética siempre es acompañado por un aumento de la varianza, lo que complica las comparaciones. Mientras que una variabilidad menor a 1 indica menos variabilidad comparada con placebo, una variabilidad mayor a 1 indica la probabilidad de la existencia de heterogeneidad en la respuesta, con la posibilidad de identificar subgrupos. Los resultados revelan, nuevamente, que el litio se agrupa entre varios antipsicóticos respecto de su eficacia antimaniaca

aguda. El orden decreciente de respuesta es el siguiente: risperidona, haloperidol, olanzapina, ziprasidona, litio, quetiapina, aripiprazol y cariprazina.

Por su parte, las guías CANMAT de 2018 (Yatham et al., 2018) aportan una aproximación clínica y el litio figura como recomendación de primer nivel para el tratamiento de la manía aguda junto a la quetiapina, el divalproato, la risperidona y la cariprazina. En un segundo nivel, surgen las combinaciones del litio con la quetiapina, el aripiprazol, la risperidona y la asenapina.

Ante una manía aguda, la toma de decisiones sobre la conducta terapéutica farmacológica se basa en las características del cuadro. En este sentido, el litio ha demostrado ser más eficaz en los cuadros de manía eufórica clásica, en pacientes con menor cantidad de episodios previos y en aquellos que muestran el patrón de curso manía-depresión-eutimia, así como en aquellos que tienen mayor historial familiar de TB y de respuesta al ion. La combinación con un antipsicótico atípico debe ser siempre considerada cuando se necesita una respuesta rápida, en pacientes en riesgo o con historia de respuestas parciales a la monoterapia y en aquellos cuadros maníacos más severos. Por último, una vez que se ha logrado la remisión del cuadro maníaco, la transición del tratamiento agudo hacia el de mantenimiento implica una progresiva simplificación terapéutica. En un primer episodio, se recomienda siempre evaluar la posibilidad de un tratamiento en monoterapia con litio; si este se produjo como recidiva durante un tratamiento previo, se deberá evaluar la potenciación con otro estabilizante (Malhi, 2016).

9. Uso del litio en el tratamiento de la depresión bipolar

El tratamiento de la depresión bipolar posiblemente sea el más difícil de todas las formas de este trastorno del ánimo. Sin embargo, es la fase más importante de la enfermedad ya que es la responsable de la mayor carga de discapacidad y mayor riesgo de suicidio de todas las enfermedades mentales (Baldessarini et al., 2020). Los medicamentos más estudiados para el tratamiento de la depresión bipolar pertenecen a dos grandes grupos farmacológicos: los llamados estabilizantes de ánimo y los antipsicóticos atípicos o de segunda generación. Cada uno de estos dos grupos contiene, a su vez, varios agentes con eficacia comprobada como: a) el litio, la lamotrigina y el divalproato de sodio (en ese orden de recomendación) entre los primeros; y b) la quetiapina, la lurasidona, la cariprazina y la lumateperona (también en ese orden) entre los segundos (Malhi et al., 2017; Bahji et al., 2021; Fountoulakis et al., 2022).

No obstante, es necesario destacar que todas estas son opciones terapéuticas en monoterapia y que la preferencia debería estar dada siempre hacia los medicamentos que tienen, además, propiedades estabilizantes del ánimo en mantenimiento –como por ejemplo el litio–, a menos que presenten efectos adversos severos en el largo plazo (como los efectos metabólicos de algunos agentes antipsicóticos atípicos) (Nestiarovich et al., 2022; Yatham et al., 2018).

En la actualidad, el tratamiento con litio sigue siendo considerado como el *gold standard* para prevenir las recurrencias del TB tipo 1 (TB I) y del tipo 2 (TB II). Efectivamente, una reciente revisión sistemática ha investigado la eficacia de este ion para el manejo de diferentes formas dentro del espectro bipolar (Fountoulakis et al., 2022), manteniendo su posición como agente de primera línea en todas las guías de tratamiento y consensos de expertos internacionales que centran sus criterios metodológicos en la medicina basada en la evidencia (Goodwin et al., 2016; Yatham et al., 2018; Malhi et al., 2020). Por otro lado, su efectividad para prevenir las conductas suicidas en pacientes con TB y con trastorno depresivo mayor ha sido demostrada en múltiples estudios clínicos, revisiones bibliográficas y metaanálisis (Smith and Cipriani, 2017; Baldessarini et al., 2019a; Del Matto et al., 2020).

Para el tratamiento de la depresión bipolar, los estudios del litio en monoterapia son relativamente antiguos y su metodología muchas veces no sigue los estándares modernos de investigación. En efecto, algunos resultados pueden ser difíciles de interpretar (Baldessarini et al., 2019b). De todas maneras, existen once estudios clínicos publicados que avalan la eficacia del litio en monoterapia para el tratamiento de la fase depresiva de la enfermedad bipolar (Selle et al., 2014). En el único estudio moderno doble ciego, de gran tamaño y realizado hasta el presente, el litio no fue más efectivo que el placebo para la terapia de la depresión bipolar aguda (Young et al., 2010). Sin embargo, en este estudio, los niveles promedio de litio en el suero fueron solo de 0.61 mmol/l. Esto puede ser responsable de la falta de eficacia demostrada por un estudio anterior con el ion en monoterapia, donde este fue tan efectivo como la combinación con la paroxetina en aquellos pacientes con niveles séricos iguales o mayores a 0.8 mmol/l (Yatham et al., 2018).

Debido a que el litio también posee una clara eficacia para prevenir los episodios anímicos y tratar la manía aguda, se justifica el uso de este principio activo como un medicamento de primera línea realmen-

te importante para la depresión bipolar. Con base en la evaluación general de los estudios disponibles, se ha sugerido alcanzar una litemia mínima de 0.8-1.2 mmol/l para obtener clínicamente una respuesta significativa (Mahli et al., 2017; Tondo et al., 2019).

Por otro lado, los estudios de los agentes farmacológicos en combinación con litio para pacientes diagnosticados con TB en fase depresiva demuestran que sería apropiado adicionar la lamotrigina (van der Loos et al., 2011) o, en menor medida, al pramipexol, a la coenzima Q10 o a la ketamina administrada en forma intravenosa (Bahji et al., 2020; Bahji et al., 2021b). Los datos de los estudios del litio en combinación con medicamentos antidepresivos –como la paroxetina, el bupropion o la amitriptilina– son ambiguos (Sachs et al., 2007; Pacchiarotti et al., 2013; van der Loos et al., 2011; Vázquez et al., 2014). Se ha demostrado que, para mejorar la respuesta clínica farmacológica antidepresiva, los pacientes con depresión bipolar en tratamiento con litio podrían beneficiarse de la adición de la lurasidona y la lumateperona (Fountoulakis et al., 2022).

Finalmente, los resultados obtenidos por diversos estudios de revisión y metaanálisis sobre la eficacia del litio en el tratamiento de la depresión bipolar aguda distan de ser concluyentes (Cruz et al., 2010; Tamayo et al., 2010; Bahji et al., 2020; Bahji et al., 2021; Rakofsky et al., 2022). De todas formas, un metaanálisis focalizado sobre personas con depresión bipolar de tipo 2 ha reportado la eficacia de litio en este subgrupo particular de pacientes (Swartz y Thase, 2011), mientras que un metaanálisis algo más reciente ha refrendado igual eficacia entre el litio y la lamotrigina, resultando ambos fármacos superiores a su vez comparados contra placebo para el tratamiento de la depresión bipolar aguda (Solmi et al., 2016).

10. Uso del litio en el tratamiento del TB con características mixtas

Se designa como “características mixtas” a un especificador dentro de los trastornos del humor. En tal sentido, los TB con rasgos mixtos se identifican por la existencia simultánea de síntomas del rango maníaco y del rango depresivo.

Históricamente, Kraepelin reconoció y describió estas formas clínicas desde el inicio de la conceptualización del trastorno (Kraepelin, 1921) y, en la actualidad, la noción de “especificador con características mixtas” se basa en los criterios del *Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales Edición 5* (en inglés, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition* o simplemente DSM 5) (Ame-

rican Psychiatric Association, 2014; American Psychiatric Association, 2022).

En este texto, se reemplaza la definición anterior de "episodio mixto" del DSM IV y se establece que la presencia de síntomas de características opuestas a la naturaleza del episodio forma parte de un "especificador". Más en detalle, se enumeran tres síntomas de polaridad opuesta como el umbral necesario para este especificador y, de esta manera, se posibilita al acceso de cuadros clínicos que anteriormente no hubieran sido incluidos en el diagnóstico. En efecto, existe consenso entre los profesionales de la salud de que esta disminución del umbral diagnóstico se correlaciona mejor con la condición de numerosos pacientes que sufren trastornos del estado del ánimo.

Así, el episodio maniaco con características mixtas requiere, al menos, tres síntomas de depresión mayor que ocurren con manía, mientras que el episodio depresivo con características mixtas requiere, al menos, tres síntomas de manía o hipomanía que ocurren con depresión.

Finalmente, en la actualización del DSM 5 (es decir, en el DSM 5 TR) se ratifica la definición de especificador y no se observan modificaciones respecto del texto anterior (American Psychiatric Association, 2022).

Dos estudios reportan que entre un 33 y un 40 % de los pacientes con TB pueden experimentar episodios mixtos (Fagiolini et al., 2015; Vázquez et al., 2018).

Además, existe evidencia y consenso en que los individuos que padecen cuadros clínicos con características mixtas son de peor pronóstico y tienen mayores probabilidades de fracaso en monoterapia que los pacientes que no las poseen (Yatham et al., 2018): en general, los primeros pueden tener mayor comorbilidad y un mayor riesgo de suicidio que los pacientes sin características mixtas (Swann et al., 2013; Grande et al., 2016; Smith & Cipriani, 2017; Pallaskorpi et al., 2017; Yatham et al., 2018; Tondo et al., 2021; Dargél, 2022; Bartoli, 2022).

En un metaanálisis publicado en 2017 sobre estudios observacionales, los autores estimaron que, teniendo presente los criterios del DSM 5, las personas con características mixtas –y, en particular, aquellas que padecen un episodio maniaco/hipomaniaco– eran más propensas a tener como antecedente el intento de suicidio. Los datos longitudinales han demostrado que durante estados mixtos la incidencia de estos intentos podría ser de aproximadamente 120 veces mayor que en eutimia (Smith & Cipriani, 2017).

El litio parece ofrecer una protección específica para

este tipo de cuadros clínicos. La evidencia a favor de las propiedades antisuicidas del ion es verdaderamente profusa y su eficacia en tal sentido parece estar bastante establecida (Toffol et al., 2015; Song et al., 2017).

Además, hay numerosos trabajos que respaldan las propiedades neuroprotectoras del litio, a la vez que se progresa en la dilucidación de su complejo mecanismo de acción (Rowe & Chuang, 2004; Won & Kim, 2017; Rybakowski, 2020; Puglisi-Allegra et al., 2021).

10.1. Lugar del litio en el tratamiento farmacológico de los estados mixtos

La mayor parte de la evidencia de la eficacia del tratamiento para estados mixtos proviene de estudios *post hoc* de ensayos para manía o depresión bipolar y, en general, estos estudios incluyeron a pacientes maniacos y maniacos mixtos. El instrumento utilizado como medida de eficacia primaria ha sido, habitualmente, la escala para manía de Young (en inglés, *Young Mania Rating Scale* o simplemente YMRS), por lo que la mejoría es medida solamente sobre los síntomas maniacos. No obstante, en muy pocos estudios hay un registro de la evolución de los síntomas depresivos (Price & Marzani-Nissen, 2012; Mohammad & Osser, 2014; Verdolini et al., 2018; Yatham et al., 2018).

Algunos datos publicados durante la década de 1990 sugerían que los pacientes con características mixtas tenían peor respuesta al litio y respondían mejor al ácido valproico, pero estos hallazgos no han sido confirmados por estudios aleatorizados prospectivos (Prien et al., 1988; Swann et al., 1997).

En las recomendaciones para episodios mixtos de la CANMAT (del inglés *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*) y de la ISBD (del inglés *International Society for Bipolar Disorders*) no se pudo hacer ninguna sugerencia para el uso clínico del litio en el manejo de la manía y la depresión con características mixtas (Yatham et al., 2021).

Numerosos autores (Bartoli et al., 2020; Bartoli, 2022) señalan que, a pesar de que el litio sigue siendo el tratamiento estándar para el mantenimiento del TB –tanto en manía cuanto en depresión– y aunque la evidencia disponible no apoye el uso de este principio activo en episodios mixtos, es sensato considerar racional su indicación. A este respecto, el trabajo de Pompili et al., (2020) sintetiza y fundamenta claramente este razonamiento.

Así, y a pesar de que la realización de más estudios en esta indicación son necesarios, se consideran racionales las siguientes conclusiones:

- Los episodios con especificador mixto tienen mayor posibilidad de fracaso en monoterapia.

- La indicación de la administración racional de más de un principio activo sería más recomendable.
- Estos episodios tienen un riesgo 120 veces mayor de intento de suicidio que la eutimia (Swann et al., 1997; Smith & Cipriani, 2017).
- El litio tiene probada eficacia en la prevención del suicidio.
- El litio tiene evidencia de neuroprotección.

En resumen, se recomienda la utilización del litio en este tipo de episodios, probablemente asociado a otro medicamento con mayor evidencia como, por ejemplo, los antipsicóticos atípicos.

11. Uso del litio en el TB II, en los cicladores rápidos y en el temperamento afectivo

El TB se comporta como una enfermedad psiquiátrica severa que impacta negativa y profundamente en la calidad de vida de las personas que lo padecen, empeorando no solo su funcionamiento global sino también aumentando el riesgo de suicidio y el estigma que generan (Sköld et al., 2021). Al mismo tiempo, el objetivo principal de su tratamiento es lograr la estabilización anímica y disminuir la posibilidad de recaídas. Con este fin, se indica la prescripción de antirrecurrenciales o estabilizadores del estado del ánimo y, entre ellos, el litio tiene un papel preponderante ya que la mayoría de las guías clínicas lo recomiendan como fármaco de primera línea en el tratamiento de mantenimiento en pacientes bipolares adultos (Geddes y Miklowitz 2013; Goodwin et al., 2016; Fountoulakis et al., 2016; Grunze et al., 2013; Yatham et al., 2018). No obstante, teniendo en cuenta los resultados logrados (Barroilhet y Ghaemi, 2020) y de las indicaciones aprobadas y vigentes, su uso es menos frecuente del esperado o deseable, lo cual podría responder básicamente a dos causas diferentes: a) la falta o poca experiencia de muchos clínicos en la utilización de este principio activo, de modo que evitan indicarlo (Rybakowsky, 2020); y b) la influencia de la industria farmacéutica respecto del patentamiento de nuevos fármacos (Shorter, 2009; Tondo et al., 2019). En sintonía con lo expuesto, resulta importante profundizar sobre la evidencia existente en cuanto a la efectividad del tratamiento con litio en trastornos y condiciones donde, históricamente, no se ha considerado como recomendación de primer nivel.

11.1. Uso del litio en el TB II

Dunner, Gershon y Goodwin fueron quienes describieron por primera vez al TB II (Yatham y Kesavan, 2017). Siguiendo los criterios del DSM V, un paciente

es diagnosticado con TB II cuando experimenta, por lo menos, un episodio depresivo mayor y uno o más episodios hipomaniacos, en ausencia de episodios hipomaniacos a lo largo de toda su vida (American Psychiatric Association, 2013). Cabe recordar que los síntomas hipomaniacos son esencialmente los mismos que los síntomas maniacos pero de menor severidad y sin características de corte psicótico. Además, los pacientes hipomaniacos generalmente no requieren ser internados y un mínimo de duración de cuatro días ya es suficiente para el diagnóstico. Respecto de su prevalencia, esta varía entre el 0.5 y el 6.4 % (Merikangas et al., 2007).

Al diseño del abordaje farmacoterapéutico del TB II deberán incluirse aproximaciones psicoterapéuticas, psicoeducativas y rehabilitativas. En este marco, resulta de vital importancia incorporar a la familia del paciente en el plan de tratamiento que se elabora.

Respecto de la indicación del litio en el TB II, la evidencia de la eficacia de este principio activo resulta aún insuficiente (Yatham et al., 2018). En efecto, no se recomienda extrapolar la efectividad del litio en el abordaje de este trastorno (Öhlund et al., 2019) ya que, si bien numerosos estudios mostraron la superioridad del catión en el TB en general, la mayoría de ellos no distinguen entre el TB I y el TB II (Hayes et al., 2016; Joas et al., 2017; Kessing et al., 2011; Kessing et al., 2012).

En cuanto al abordaje farmacológico de los síntomas hipomaniacos del TB II, y teniendo en cuenta la predominancia de las manifestaciones depresivas en el curso del trastorno, los tratamientos para la hipomanía no poseen evidencia contundente al momento actual y, en general, su farmacoterapia sigue los criterios que se realizan en torno a los episodios maniacos. En el caso del litio específicamente, la hipomanía no resulta una indicación de primera línea; sin embargo, en los pacientes con síntomas hipomaniacos persistentes y/o perjudiciales, los médicos podrían proceder acorde a su criterio clínico, utilizando litio u otros fármacos (como el divalproato o los antipsicóticos atípicos), al mismo tiempo que se discontinúan fármacos que potencialmente contribuyan a la descompensación (como, por ejemplo, los antidepresivos) (Yatham et al., 2017).

El tratamiento agudo de la depresión del TB II continúa siendo un desafío y una fuente de controversias entre los especialistas. De tal dificultad no está exento el litio ya que las investigaciones al respecto –al igual que ocurre con otros fármacos– son escasas. El estudio EMBOLDEN I comparó al litio (en una dosis de 600-1.800 mg/día) con la quetiapina (en una dosis de 300-600 mg/día) en pacientes con episodio depresivo agudo

en el contexto del TB II (Yatham et al., 2017; Young et al., 2010). Ninguno de los principios activos fueron superiores al placebo en esta investigación; no obstante, en el caso del litio, puede resultar un atenuante el hecho que los niveles medios de su concentración en sangre fueron inferiores a 0.8 mmol/l, ya que algunos estudios indican que la litemia debe ser mayor para lograr un efecto antidepresivo (Yatham et al., 2017).

En el tratamiento de mantenimiento del TB II, la evidencia respecto a la eficacia del litio no es contundente. Esto se debe, en parte, a que la mayoría de las investigaciones no discriminan entre el TB I y el TB II. Por un lado, existe alguna evidencia (Garnham et al., 2007) de mayor respuesta al litio en el TB II que en el TB I; por el otro, ciertas investigaciones denotan que la respuesta al ion fue similar en ambos cuadros psicopatológicos (Simhandl et al., 2014). En la misma sintonía, se expresa la evidencia que refleja una menor duración de las descompensaciones durante el tratamiento con litio en el TB II que en el TB I (Tondo et al., 2001). Por último, la concentración de litio en sangre que pueda brindar una mayor efectividad en el TB II no está del todo establecida: algunos especialistas postulan la necesidad de flexibilizar las dosis del ion y, en consecuencia, permitir concentraciones en sangre más bajas que lo habitual (es decir, un rango que puede oscilar entre 0.4 a 0.8 mmol/l) (Barroilhet y Ghaemi, 2016; Nolen et al., 2019; Baldessarini et al., 2019; Malhi et al., 2017).

11.2. Uso del litio en los cicladores rápidos

El DSM V otorga el especificador de ciclado rápido a pacientes con TB que sufren, al menos, cuatro episodios afectivos en doce meses (American Psychiatric Association, 2013). Este tipo de presentación clínica implica un escenario de mayor complejidad, cuya prevalencia puede alcanzar a más del 40 % de las personas con TB a lo largo de la vida (Tondo et al., 2003) y en el cual el pronóstico sería peor (esto es, con un inicio más temprano de la enfermedad, con mayor comorbilidad con el trastorno por consumo de sustancias, con comportamientos suicidas más frecuentes y con un mayor grado de discapacidad) (Fountoulakis et al., 2013).

Son pocas las investigaciones que se focalizaron en el tratamiento de los episodios agudos de ciclado rápido con el litio; sin embargo, en ellas se evidencia una respuesta favorable al tratamiento con el ion, sin diferencias significativas en relación a la de la lamotrigina (Konstantinos et al., 2017).

En cuanto a la prevención de recaídas en pacientes con ciclado rápido, históricamente se ha considerado que la respuesta al tratamiento con el litio es pobre

(Tondo et al., 2003) comparativamente a la observada con la utilización de anticonvulsivantes, lo cual no coincide con lo que muestra la evidencia más significativa (Tondo et al., 2003; Amare et al., 2018; Tolliver et al., 2015). Así y todo, la combinación del litio con la carbamazepina predijo una respuesta superior a la de cualquiera de los fármacos en monoterapia (Konstantinos et al., 2018).

11.3. Uso del litio en el temperamento afectivo

El postulado psicopatológico de los temperamentos afectivos y su relación con el TB trajo aparejada la necesidad de comprobar la efectividad de la utilización del litio en tales condiciones a partir de distintas líneas de investigación. Estas se focalizan no solo en el tratamiento específico de la hipertimia y ciclotimia sino también en las modificaciones del temperamento vinculadas con la ingesta diaria de litio –a través de, por ejemplo, el agua– y con las condiciones climáticas.

No existe evidencia clara en cuanto a la eficacia en la respuesta al litio en la hipertimia y en la ciclotimia, pues estas condiciones son estudiadas de manera infrecuente (Barroilhet y Ghaemi, 2016). De este modo, la efectividad del litio principalmente se fundamenta, al momento actual, en la experiencia clínica (Perugi et al., 2017). Barroilhet y Ghaemi (2016) postulan que la mitad de la dosis (es decir, entre 300 a 600 mg/día) y de niveles de litio en sangre que oscilan entre 0.4-0.6 mmol/l pueden brindar una respuesta terapéutica favorable en tales condiciones.

12. Uso del litio en el abordaje y el tratamiento de la suicidabilidad

El suicidio es un grave problema clínico y de salud pública, y tiene una fuerte asociación con los trastornos psiquiátricos (particularmente, los principales trastornos del ánimo, el TB y el trastorno depresivo mayor) (Bertolote y Fleischmann, 2002; Tondo y Baldessarini, 2018). El tratamiento de pacientes con comportamiento suicida es una de las tareas más desafiantes para los profesionales de la salud y, a pesar de los múltiples esfuerzos en investigación, se cuenta con muy pocas estrategias para tratarla o prevenirla. Existen datos de que la ketamina administrada en forma intravenosa podría reducir la ideación suicida, al menos en forma transitoria (Siegel et al., 2021) y de que la TEC es una intervención de gran utilidad en el corto plazo en depresión severa con comportamiento suicida (Fink et al., 2014). Por otro lado, la clozapina tiene aprobación de la FDA para prevenir el suicidio en la esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo (Melt-

zer et al., 2003; Food and Drug Administration, 2002) y la esketamina administrada intranasalmente está aprobada para el tratamiento del trastorno depresivo mayor con ideación o comportamiento suicida. Y aunque estén surgiendo hallazgos alentadores con otros tratamientos, la evidencia a favor del litio en la prevención del suicidio es mayor que para cualquier otra aproximación farmacoterapéutica (Tondo et al., 2021).

Podría resultar difícil comprender que, después de 50 años desde las primeras menciones sobre la capacidad del litio para prevenir el suicidio (Barraclough, 1972), no exista un consenso universal sobre el rol de este fármaco en la profilaxis del suicidio (y menos aún sobre las conductas suicidas, las dosis y los tiempos de tratamiento necesarios). Esta situación podría ser explicada fundamentalmente por la dificultad metodológica de los estudios. El suicidio consumado y los intentos de suicidio son eventos poco frecuentes, por lo que se necesitaría un gran número de pacientes y largos períodos de seguimiento para darles significación estadística, lo que inevitablemente resultaría en estudios muy costosos. Para exaltar las variables estadísticas –y, así, utilizar muestras de menor tamaño–, casi todas las investigaciones utilizan resultados compuestos de diversas conductas e ideas suicidas (intentos de suicidio con intención mortal, intentos de suicidio sin intención mortal, intentos de suicidio con métodos potencialmente mortales, intentos de suicidio sin métodos potencialmente mortales, autolesiones parasuicidas, aumento de la ideación suicida, nueva ideación suicida, etc.) junto al suicidio consumado. Sin embargo, los resultados son “ruidosos”, en ocasiones confusos, y tienden a ir en direcciones opuestas, lo que provoca estadísticamente una media sin cambios (Ghaemi, 2021). Por otro lado, existen dificultades éticas (como la imposibilidad de realizar estudios aleatorizados en monoterapia contra placebo en individuos con alto riesgo de suicidio), por lo que estos pacientes son excluidos de casi en la totalidad de los casos o se hacen estudios con litio o placebo agregado al “tratamiento habitual”, lo que genera en la aparición de variables confundidoras (Lewitzka et al., 2015).

La mayor parte de las revisiones sistemáticas y metaanálisis que incluyen estudios aleatorizados y/o estudios observacionales (prospectivos y retrospectivos) evidencian que el litio previene el suicidio consumado en personas con TB y depresión mayor (Baldessarini et al., 2006; Cipriani et al., 2005; Cipriani et al., 2013; del Matto et al., 2020; Smith y Cipriani, 2017; Tondo et al., 2001). A este respecto, existe evidencia de que este principio activo lo hace mejor que otros fármacos utilizados en trastornos del ánimo (Baldessarini

y Tondo, 2009; Cipriani et al., 2005; Song et al., 2017), aunque también pueden hallarse resultados negativos (Oquendo et al., 2011). Como se mencionó previamente, el análisis de conductas o pensamientos suicidas es más difícil, aunque algunos estudios también detectan disminución significativa de autolesiones (Baldessarini et al., 2006; Cipriani et al., 2005; Hayes et al., 2016).

Por otro lado, los estudios prospectivos sobre la duración del tratamiento resaltan la eficacia del litio cuando es utilizado por períodos prolongados en comparación con tratamientos breves (del Matto et al., 2020), aunque se desconoce el tiempo de uso necesario para la profilaxis.

Otro enfoque para determinar los efectos protectores antisuicidas del litio es investigar la asociación entre el suicidio y la concentración del ion en el agua potable: la mayoría de los estudios ecológicos encuentran una relación inversa y dosisdependiente entre las tasas de suicidio de la población general y la concentración de litio en el agua potable (Barjasteh-Askari et al., 2020; del Matto et al., 2020; Vita et al., 2015), especialmente en hombres y en municipios con altas tasas de trastornos del ánimo (Liaugaudaite et al., 2022). Si bien existen varias hipótesis, aún se está lejos de comprender esta asociación (Kawada, 2022).

El mecanismo del efecto antisuicida del litio aún es desconocido. Se estima que es específico (es decir, que no está mediado solamente por una mayor estabilidad anímica, ya que parece que otros fármacos no tienen una eficacia antisuicida similar y que, además, en algunos estudios, su eficacia antisuicida es independiente del ánimo) (Manchia et al., 2013; Müller-Oerlinghausen et al., 1992). El principal mecanismo propuesto es la disminución de la agresión y posiblemente de la impulsividad asociadas con la depresión o estados mixtos de agitación disfórica que se relacionan particularmente con actos suicidas (Müller-Oerlinghausen y Lewitzka, 2010; Tondo y Baldessarini, 2016). Adicionalmente, la administración del litio tiende a aumentar el acceso a la atención clínica y así detectar tempranamente signos de alerta, como la disforia, la agitación y la ideación suicida (Smith y Cipriani, 2017).

El uso clínico del litio con la esperanza de reducir el riesgo de suicidio puede parecer paradójico, ya que este principio activo tiene un índice terapéutico estrecho o margen de seguridad muy limitado. En este sentido, parece que los pacientes rara vez lo usan como un medio para completar el suicidio (Smith y Cipriani, 2017; Yatham et al., 2018) y que el riesgo de muerte en caso de sobredosis es similar –e incluso menor– al asociado con otros psicofármacos, posiblemente debido a la protección de los efectos letales del vómito, así

como al tratamiento oportuno mediante hemodiálisis (Tondo y Baldessarini, 2014).

En el manejo farmacológico de personas con alto riesgo de suicidio, es importante señalar que existe un aumento en el riesgo de suicidio de hasta 20 veces cuando se interrumpe el tratamiento prolongado con litio, particularmente si esta discontinuación es abrupta (es decir, si ocurre en menos de 14 días), demorando meses en alcanzar las tasas encontradas antes del uso de litio (Baldessarini et al., 1999). Por este motivo, el retiro del litio se debe efectuar en forma gradual.

Finalmente, es necesario mencionar dos publicaciones recientes que pusieron en duda el efecto antisuicida del litio. Por un lado, una de ellas es un riguroso estudio en veteranos de guerra que terminó anticipadamente pues no se encontró evidencia en el efecto antisuicida del litio al agregarlo a regímenes de tratamiento complejos (Katz et al., 2022). Si el estudio hubiera tenido resultados positivos, habría sido sorprendente pero definitivo ya que incluía pacientes con múltiples comorbilidades (incluyendo abuso de sustancias y estrés postraumático). Sin embargo, el tiempo de tratamiento con el litio fue relativamente breve, los valores de litemias eran bajos y la adherencia fue pobre (Baldessarini y Tondo, 2022; Ghaemi, 2021). Por otro lado, La segunda publicación es un metaanálisis de Nabi y colaboradores (Nabi et al., 2022) en la que el litio no se diferencia del placebo en la prevención del suicidio ni de conductas suicidas. En efecto, recibió fuertes críticas por utilizar estudios cortos, sin comparadores activos y exclusivamente del nuevo milenio (Bschor et al., 2022; Ghaemi, 2022).

Para resumir, es válido afirmar que la mayor parte de la evidencia revelaría que el litio previene el suicidio cuando se indica en forma prolongada, y que su uso debería considerarse en personas con trastornos del ánimo y alto riesgo de suicidio, aun cuando no hayan logrado estabilidad anímica con la utilización del principio activo.

13. Uso del litio en el tratamiento del trastorno depresivo mayor (depresión unipolar)

La utilización del litio como agente terapéutico para el trastorno depresivo mayor (TDM) se remonta a los últimos años de la década de 1980, cuando empezó a publicarse los primeros contenidos en esta materia (Katona, 1988; Kim et al., 1990; Souza y Goodwin, 1991). En efecto, estas revisiones se centraban en el papel del ion en la profilaxis o en las depresiones refractarias (es decir, como estrategia potenciadora), que ha sido el 80 % de la trayectoria del litio como op-

ción terapéutica en el TDM. De hecho, la mayor parte de estos trabajos se realizaron en pacientes con depresión recurrente donde la depresión unipolar (DU) y la bipolar (DB) no estaban claramente diferenciadas (Undurraga et al., 2019). Al presente, este problema para el diagnóstico diferencial continúa siendo, por mucho, la mayor dificultad metodológica para validar la eficacia del litio en la DU.

En cambio, su papel como agente terapéutico en monoterapia es más reciente (Undurraga et al., 2019). En la actualidad, se plantea la posibilidad de utilizarlo como otros agentes (por ejemplo, la ketamina o esketamina) en las distintas expresiones psicopatológicas de la depresión que, según algunos autores, podrían responder a los mismos tipos de tratamiento ya que tendrían una base neurobiológica común (Ghaemi, 2008; Pacchiarotti et al., 2013). De todas formas, este planteo debe ser confirmado ya que tanto para la investigación como para la clínica su presentación, los aspectos epidemiológicos, el curso y la respuesta terapéutica suelen ser disímiles (Baldessarini et al., 2017).

Desde un punto de vista pedagógico y solo a los fines de poder organizar la información, se podría dividir el papel del litio en el campo de los TDM de la siguiente manera: a) su uso en monoterapia en la fase aguda; b) su uso en el tratamiento profiláctico de los TDM a largo plazo; y c) su uso como potenciador en la depresión resistente al tratamiento (DRT).

13.1. Acción antidepresiva aguda del litio en monoterapia

Es escasa la evidencia sobre la acción aguda del litio en monoterapia en el TDM (Valerio y Martino, 2018; Undurraga et al., 2019), más allá de que viene testeándose su eficacia desde hace varias décadas (Souza y Goodwin, 1991; Cipriani et al., 2006; Bschor 2014). En el 2019, Undurraga y colaboradores realizaron el metaanálisis más completo hasta el momento en relación al uso de litio en depresión, ya que lograron disminuir de una manera significativa los sesgos. En relación al tratamiento agudo (es decir, en un período de tiempo que oscila entre 2 y 6 semanas) incluyeron seis trabajos (218 pacientes) en donde se comparó la acción del litio con placebo, antidepresivos tricíclicos (ADC) e inhibidores de la recaptación de serotonina, no encontrándose diferencia significativa de eficacia a favor del litio en ninguno de los casos, por lo que no podría considerarse la monoterapia en la fase aguda como una opción terapéutica recomendable (Bschor, 2014; Valerio y Martino, 2018; Undurraga et al., 2019). Podría, en cambio, ser posible su uso como agente único en el caso de pacientes que presenten una conducta suicida franca (Ghaemi, 2008; Cipriani et al., 2013).

Sin embargo, sí habría evidencia de su eficacia en el episodio agudo en combinación con antidepresivos (Undurraga et al., 2019).

13.2. Acción profiláctica del litio a largo plazo

Como ya se mencionó, se realizan de manera persistente esfuerzos por diferenciar la depresión unipolar de episodios únicos de la recurrente, y esta última de la depresión bipolar. Diversos autores señalan las dificultades metodológicas que existen para distinguirlas y cómo esto podría generar confusión a la hora de valorar la eficacia del litio en la profilaxis del TDM, teniendo especialmente en cuenta la robusta evidencia de la acción de este principio activo en el TB (Bschor, 2014; Hincapie y Daniels, 2017).

Revisiones y metaanálisis recientes y de larga data (Kim et al., 1990; Souza y Goodwin, 1991; Cipriani et al., 2006; Bschor, 2014; Undurraga et al., 2019) señalan la eficacia del litio tanto en monoterapia como en combinación con antidepresivos para la profilaxis de episodios depresivos a largo plazo; de hecho, el ya mencionado de Undurraga y colaboradores muestra que, de 21 estudios controlados de 22 semanas de promedio de duración, en todos se observó la eficacia del litio a largo plazo ya sea comparado con placebo, con antidepresivos o con una combinación de ambos (Undurraga et al., 2019).

Con el objetivo de determinar si el litio en combinación con los ATD era efectivo en la depresión melancólica (en comparación con la no melancólica) Valerio y Martino (Valerio y Martino, 2018) llevaron a cabo un metaanálisis. Este tipo de depresión –que sería equivalente a lo que se conoce como endógena o vital– se caracteriza por presentar síntomas tales como retardo psicomotor, anhedonia persistente y severa, empeoramiento diurno, excesiva culpa, pérdida de reactividad emocional y despertar precoz (Parker, 2011; Valerio et al., 2018; Valerio y Martino, 2018) y respondería al litio de manera significativa en comparación a la no melancólica, aunque los autores advierten que se debería ser cauteloso debido a la escasez de estudios y las dificultades taxonómicas en relación a este tipo de depresión (Valerio y Martino, 2018).

Por último, Tiihonen y colaboradores (Tiihonen et al., 2017) plantean que, en pacientes con TDM, la utilización del litio a largo plazo reduciría los tiempos de hospitalización.

13.3. Acción potenciadora del litio en la DRT

En 2006 –y gracias al apoyo financiero del Instituto de Salud Mental de los Estados Unidos– Rush y colaboradores realizaron el estudio STARD (del inglés *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*) (Rush

et al., 2006). En este influyente trabajo encontraron que en pacientes con DRT (es decir, depresión que no responde a dos esquemas de tratamiento diferentes por un tiempo suficiente) se beneficiaban con el agregado de litio. Más allá de las conclusiones, existe fuerte evidencia de la eficacia del litio en combinación para mejorar los síntomas en pacientes con DRT (Corrales et al., 2020), además del efecto antisuicida que tendría el ion (Cipriani et al., 2013; Bauer et al., 2014; Nelson et al., 2014). De hecho, numerosos autores han colocado al litio como un principio activo óptimo para ser utilizado en la primera línea de tratamiento en estos pacientes (Bauer et al., 2013; Bschor et al., 2014; Kennedy et al., 2016; Strawbridge et al., 2019).

En el ya mencionado metaanálisis de Undurraga y colaboradores, se analizaron nueve estudios controlados en los que se comparó la potenciación del litio sumado a un antidepresivo contra placebo en la DRT, observándose una significativa superioridad a favor del litio (tasa de respuesta de 41.2 % versus 14.4 %), con un NNT de moderada valencia (Undurraga et al., 2019). Otro punto de interés es que los pacientes tratados con litio en niveles terapéuticos adecuados permanecerían sin recaídas a largo plazo (Bschor, 2014). Todo lo señalado, además de lo aportado por diversas guías de tratamiento (Kennedy et al., 2016; Corrales et al., 2020) mostraría la eficacia de la potenciación con litio a tal punto que se lo ubica como una de las primeras indicaciones en la DRT (Corrales et al., 2020).

Para finalizar, y en relación a la utilización del litio en la DU, se realizan las siguientes recomendaciones:

- Formalizar un cuidadoso y exhaustivo proceso diagnóstico, con el objeto de diferenciar la DU de la DB.
- La evidencia muestra que la adición de litio a un esquema con antidepresivos sería eficaz y claramente recomendable en el TDM, tanto en la fase aguda como en la profilaxis de futuras recurrencias.
- En la DRT, se sugiere su uso como estrategia potenciadora de primera línea.
- En cambio, la evidencia es escasa y no concluyente como monoterapia, por lo que no sería recomendable su utilización como agente único en la fase aguda del TDM.
- Una indicación adicional sería en aquellos pacientes con TDM e ideación suicida persistente.

14. El papel del litio en la neuroprogresión

La neurodegeneración es un proceso patológico caracterizado por el deterioro, la disfunción y la pérdida

neuronal progresiva debido a la alteración mitocondrial, el estrés oxidativo, la inflamación y la apoptosis. A este respecto, existe un efecto degenerativo acumulativo en la corteza de pacientes con TB en comparación con individuos no afectados, lo que refuerza la idea de que la neuroprogresión es operativa en el curso natural de esta patología. Actualmente, existe fuerte evidencia de los procesos neuropatológicos progresivos en el TB. En efecto, la neuroprotección que mitiga el cambio de volumen en regiones del cerebro, las vías que promueven el crecimiento neuronal, la proliferación y la protección contra las injurias neuronales o gliales constituyen un supuesto andamiaje teórico biológico para el tratamiento del estadio temprano, mejorando el pronóstico de esta enfermedad.

Numerosos estudios han mostrado anomalías morfológicas en los cerebros de pacientes bipolares, lo que sugiere que este trastorno –altamente hereditario– puede presentar cambios progresivos y perjudiciales en la estructura cerebral.

En un modelo más completo, capaz de explicar algunas de las características clínicas del TB, la comprensión actual de su neurobiología ha cambiado desde un enfoque inicial en las monoaminas, incluyendo posteriormente evidencia de modificaciones en los sistemas de segundos mensajeros intracelulares y, más recientemente, incorporando cambios en las citoquinas proinflamatorias (tales como la TNF α o la IL10), los corticosteroides, las neurotrofinas (tales como el BDNF), la generación de energía mitocondrial, el estrés oxidativo y la neurogénesis. Estas características incluyen el acortamiento progresivo del intervalo entre episodios con cada recurrencia, que ocurre junto con una probabilidad reducida de respuesta al tratamiento a medida que avanza la enfermedad.

La carga alostática ocasionada por el estrés, la comorbilidad y otros factores de riesgo puede llevar a los cambios progresivos mencionados previamente en el TB. Además, el deterioro cognitivo y funcional, la refractariedad al tratamiento, las hospitalizaciones y los intentos de suicidio son los principales resultados clínicos relacionados con la neuroprogresión en el TB.

A lo largo de los años –especialmente en los casos de falta de adherencia al tratamiento– se produce un empeoramiento de la capacidad cognitiva, refractariedad a la farmacoterapia y menores intervalos entre episodios.

La neuroprogresión en el cerebro de los pacientes con TB se puede estadificar. Estas etapas generalmente se conocen como: a) prodrómicas; b) tempranas; c) intermedias; y d) tardías. Los factores genéticos, los

antecedentes familiares de TB y el estado de ánimo por debajo del umbral son característicos de la fase prodrómica.

14.1. Evidencia de cambios neuroanatómicos en cerebros de pacientes con TB

Diversas regiones del cerebro están implicadas e incluyen la corteza cingulada anterior, la amígdala, el hipocampo, los ganglios basales y la corteza prefrontal dorsolateral y la corteza orbitofrontal. Los estudios de imágenes de resonancia magnética (IRM) y el examen neuropatológico de cerebros de pacientes con TB muestran volúmenes reducidos en el hipocampo, la amígdala, el tálamo y una reducción del grosor cortical y una disminución del grosor en la corteza prefrontal dorsolateral.

Las modificaciones estructurales en la amígdala pueden estar vinculadas a la progresión del TB. Además, hay cambios en los tractos de materia blanca que conectan la corteza cingulada anterior con la amígdala y el hipocampo, y el lóbulo frontal con la amígdala, el hipocampo, el tálamo y la circunvolución cingulada. Esto sugiere que los pacientes con TB tienen conexiones comprometidas entre las regiones cerebrales frontal-subcortical y lóbulo-límbico prefrontal. Una revisión sistemática publicada recientemente confirmó que las anomalías de la sustancia blanca observadas en pacientes con TB podrían prevenirse mediante el tratamiento con litio.

Si bien se observa una hipertrofia en algunas regiones del cerebro –relacionadas, por ejemplo, a una elevada respuesta al estrés– al comienzo de la enfermedad, en estadios tardíos ocurren pérdidas volumétricas.

La intervención temprana puede ser beneficiosa para inhibir los cambios deletéreos de la cascada bioquímica asociada con el TB (especialmente el estrés oxidativo e inflamación), al tiempo que se ejercen efectos neuroprotectores.

14.2. Efecto neuroprotector del litio

Además de sus propiedades estabilizadoras del estado de ánimo, el litio ejerce una acción antisuicida, inmunomoduladora y neuroprotectora. Así, el fármaco puede proteger contra la demencia y se han observado algunos efectos verdaderamente prometedores en los trastornos neurodegenerativos.

El potencial efecto neuroprotector del litio contra la degeneración de las células neurales está mediado por la inducción de factores antiinflamatorios, enzimas antioxidantes y captadores de radicales libres para prevenir la disfunción mitocondrial. Así, el ion actúa como un agente neuroprotector contra la neu-

rodegeneración al prevenir la inflamación, el estrés oxidativo, la apoptosis y la disfunción mitocondrial mediante las vías de señalización PI3-Akt-GSK3 β y PI3-Akt-CREB-BDNF. Asimismo, algunos estudios sugieren que el sistema purinérgico podría estar involucrado en la acción neuroprotectora del litio.

En un experimento se pudo comprobar la acción neuroprotectora del litio en linajes celulares neuronales y microgliales contra el efecto inducido por el ATP. Los resultados indicaron que si bien el ion es capaz de prevenir la muerte en las células de origen neuronal, no pudo hacerlo en las de origen microglial. Dicho de otro modo, es más probable que la acción protectora del litio contra los efectos del ATP ocurra específicamente en las neuronas y no en la microglia.

En un futuro cercano, se espera que los enfoques de la medicina de precisión mejoren el diagnóstico y amplíen las opciones de tratamiento. En este sentido, el equilibrio entre la neuroprogresión y la neuroprotección es un factor clave en el campo de la psiquiatría.

15. Uso del litio en demencias y otros trastornos neurocognitivos / neuropsiquiátricos

Existe un consenso creciente en la literatura de que el litio puede proporcionar neuroprotección al actuar sobre múltiples procesos en los trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la lesión cerebral traumática y el accidente cerebrovascular (Aziz et al., 2020).

En efecto, el progreso de la evidencia indica la eficacia del litio en neuropsiquiatría, lo que apunta a mecanismos superpuestos que ocurren dentro de distintas poblaciones neuronales. De hecho, la misma vía –dependiendo de qué circuito opere– puede caer en los dominios psiquiátrico y/o neurológico. En este sentido, el litio restaura tanto la neurotransmisión como la estructura cerebral, revelando que los trastornos psiquiátricos y neurológicos comparten mecanismos morfológicos y moleculares disfuncionales comunes que pueden involucrar distintos circuitos cerebrales (Puglisi-Allegra et al., 2021).

Por un lado, Forlenza y colaboradores (Forlenza et al., 2016) encontraron efectos neuroprotectores del litio en modelos preclínicos de neurodegeneración; por el otro, también describieron sus beneficios terapéuticos en la función cognitiva y biomarcadores reducidos en ensayos clínicos de pacientes amnésicos y con en-

fermedad de Alzheimer con deterioro cognitivo leve, en dosis del ion más bajas que las que normalmente se utilizan para lograr la eutimia.

Además, Wilson y colaboradores (Wilson et al., 2020) informaron que una nueva formulación de litio en microdosis (denominada NP03) tiene efectos modificadores en un modelo de rata transgénica de amiloidosis que imita a la enfermedad de Alzheimer en etapas previas a la placa, antes de la amiloidosis franca. También hallaron que reduce la pérdida de botones colinérgicos en el hipocampo, los niveles de amiloide- β 42 cortical soluble e insoluble y el número de placas de amiloide- β en el hipocampo. Estos resultados indican que la microdosis de litio NP03 es eficaz en etapas posteriores de la patología amiloide, después de la aparición de placas de amiloide- β .

Como lo demuestran los estudios traslacionales y clínicos recientes, es verdaderamente un paso significativo que el litio se considere como un posible fármaco neuroprotector en la ELA. Asimismo, es notable que los efectos modificadores del litio en la enfermedad ocurren en una subpoblación específica de pacientes con ELA, que expresan diferentes variantes de la proteína UNC13, que a su vez están vinculadas al TB y al espectro de ELA/demencia frontotemporal (DFT).

Los trastornos psiquiátricos sensibles al litio (como el TB, la depresión y la ansiedad), a menudo pueden preceder a la ELA/DFT, y la profilaxis con el ion en los trastornos del estado de ánimo se asocia con una prevalencia reducida de estas patologías. El litio puede actuar sobre los cambios relacionados con la proteína UNC13 de la actividad sináptica, que producen síntomas neurológicos y psiquiátricos concomitantes. Los posibles efectos neuroprotectores del litio se basan en el hecho de que modula varias vías intracelulares vinculadas con el estrés del retículo endoplasmático, la respuesta a proteínas desplegadas (en inglés, *unfolded protein response* o simplemente UPR) y la autofagia. Futuras investigaciones pueden revelar posibles mecanismos neurobiológicos que operan temprano en la ELA/DFT. Así, se podrá contar con agentes que intervengan en la prevención o en la terapéutica (Limanaqi et al., 2019).

La lesión cerebral traumática es un factor de riesgo para un grupo de enfermedades neurodegenerativas denominadas tauopatías, que incluyen a la enfermedad de Alzheimer y a la encefalopatía traumática crónica. Las tauopatías están relacionadas patológicamente con la acumulación de la proteína tau hiperfosforilada (P-tau) y aumento de la proteína tau Total (T-tau). Rubinstein y colaboradores (2019) observaron una reversión del comportamiento anormal

y los déficits cognitivos en ratones rmCHI tratados con cloruro de litio, en comparación con los ratones rmCHI no tratados, a lo largo del tiempo. Asimismo, los niveles de T-tau, pero más predominantemente de P-tau, se redujeron de modo significativo en la corteza y el plasma de los tratados con cloruro de litio, acercándose a los niveles de biomarcadores en ratones simulados y tratados con fármacos durante el período de estudio (Rubenstein et al., 2019).

Por más de 50 años, se ha utilizado al litio en desórdenes bipolares y otras indicaciones, demostrando ser un agente eficaz y bien tolerado en dosis adecuadas. Ahora, un nuevo cuerpo de evidencias está mostrando efectos neuroprotectores que pueden expresarse en diferentes patologías neuropsiquiátricas, más allá del espectro bipolar. En un futuro no muy lejano serán imprescindibles algunos estudios para esclarecer el papel de este fármaco en cada una de ellas.

16. Uso del litio en la población infantojuvenil

A pesar de que durante décadas generó considerable resistencia en los especialistas de la salud dedicados al tratamiento de patologías en pacientes infantojuveniles, el litio constituye un principio activo sumamente efectivo y seguro en niños y adolescentes con dificultades del humor (Youngerman & Canino, 1978).

En este sentido, es importante destacar que, en esta población especial, la enfermedad bipolar tiene una prevalencia semejante a la de los adultos y el litio integra uno de los fármacos de primera elección como estabilizador del humor. Además, si bien se usa *off label* en tres indicaciones en pacientes menores de 12 años (esto es, en la manía aguda infantojuvenil, en la manía mixta infantojuvenil y en el tratamiento de mantenimiento del TB I), actualmente la FDA ha aprobado su utilización en niños mayores a esta edad.

16.1. Evidencia de efectividad

Una revisión sistemática analizó más de 30 estudios, dentro de los cuales 12 (aleatorizados y controlados) demostraron eficacia para la manía aguda en hasta el 50 % de los pacientes y de la eficacia en la etapa de mantenimiento a largo plazo.

Teniendo en cuenta los diferentes grupos de pacientes bipolares, la eficacia del litio para los síntomas maníacos fue mayor en los pacientes con inicio en la adolescencia en comparación con los pacientes con inicio prepuberal. Los adolescentes maníacos con trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) comórbido mostraron una mejoría menos robusta y más lenta con litio en comparación con los

pacientes sin esta patología comórbida. En individuos con abuso de sustancias y TB, el litio fue efectivo para ambas condiciones (Amerio et al., 2018).

Ann Duffy y colaboradores realizaron una revisión que incluía ensayos clínicos con litio en la población infantojuvenil –con diagnóstico de TB y que habían presentado un episodio maníaco o mixto– de hasta 18 años. Un grupo de 176 pacientes fueron tratados con litio como monoterapia o en forma conjunta con risperidona. Los resultados de eficacia sugirieron que el ion es superior al placebo, pero significativamente menos eficaz que la risperidona para el tratamiento de los episodios maníacos/mixtos prolongados y el TDAH comórbido en niños prepuberales (Duffy et al., 2018)

16.2. Manejo del litio en la población infantojuvenil

16.2.1. Evaluación previa

- Hemograma y hepatograma completos.
- Ionograma.
- Perfil tiroideo.
- Función renal.
- Electroencefalograma (EEG).
- Electrocardiograma (ECG).

16.2.2. Cómo y cuándo pedir la determinación de la concentración sérica de litio

- La extracción de sangre siempre debe realizarse 12 horas después de la última toma.
- Cada vez que se lleva a cabo un incremento de dosis, la determinación debe hacerse a los 10 días.
- Durante los primeros seis meses de tratamiento, deberán pedirse litemias cada dos meses.
- Ante episodios de gastroenterocolitis, fiebres altas o infecciones, es posible que los niños presenten diarreas o vómitos, de manera que la concentración del litio en sangre puede modificarse por deshidratación. En estos casos, es crucial educar a la familia en la necesidad de hidratar de manera urgente al niño, y si fuera necesario, controlar la litemia en el ámbito hospitalario.
- Al hacer deportes, los niños y adolescentes también pueden perder líquido por transpiración, por lo que las actividades físicas –sobre todo en verano– deben acompañarse de hidratación oral constante.

16.2.3. Efectos adversos en niños y adolescentes

- Se deben considerar los mismos efectos adversos que en la población adulta.
- Debido al efecto del ion sobre la diuresis, es posible que algunos niños experimenten episodios de enu-

resis. En consecuencia, deberán evaluarse no solo la función renal sino también la concentración y el volumen urinario diario.

- En la consulta familiar, es necesario mencionar el posible aumento de peso del paciente durante el tratamiento con litio y subrayar la necesidad de incluir actividad física desde el inicio del tratamiento.

16.2.4. Dosificación

- Comenzar con una dosis de 150 mg de litio por la noche e incrementar semanalmente 150 a 300 mg. Estos incrementos deberán ser precedidos de determinaciones de la concentración sérica del ion.
- Es recomendable dividir la dosis total en dos o tres tomas al día. La dosis objetivo recomendada de litio en niños y adolescentes es de 30 mg/kg/día, con niveles séricos de 0.6 a 1.2 mmol/l, aunque otros autores sugieren una dosificación más agresiva en pacientes maníacos agudos o con episodios mixtos. Por ejemplo, la FDA recomienda una dosificación hasta lograr una respuesta terapéutica, o un nivel sanguíneo máximo de 1.4 mmol/l, o bien hasta que se presente un efecto secundario limitante de la dosis. Como consecuencia, esta revisión se alinea en todo con las pautas mencionadas (es decir, con un rango de dosis que oscila entre 10-30 mg/kg/día y niveles séricos del ion de 0.6 a 1.5 mmol/l).

Finalmente, es necesario mencionar que en la actualidad algunos médicos todavía muestran cierta resistencia a prescribir litio en la población infantojuvenil. Además, cuando se evalúan los esquemas farmacológicos complejos que reciben niños y adolescentes con TB, a menudo se deben utilizar más de un fármaco psicotrópico. En este contexto, solo el 2 % recibe litio en monoterapia (Duffy et al., 2018).

17. Uso del litio durante el período perinatal

El litio tiene un papel fundamental en el tratamiento de los TB. Sin embargo, durante décadas, su uso en el período perinatal ha estado limitado debido a la información desprendida de los primeros reportes que notificaban un aumento de hasta 400 veces el riesgo de ocurrencia de malformaciones cardíacas (Schou et al., 1973; Weinstein y Goldfield, 1975). El reanálisis de esos datos iniciales sobre litio que sobreestimaban el riesgo de malformaciones cardíacas (Cohen et al., 1994), las nuevas investigaciones sobre su eficacia y seguridad (Fornaro et al., 2020) y el reconocimiento de los riesgos de recaída para la salud maternofetal

de la enfermedad bipolar (Rusner et al., 2016) llevaron a que numerosos expertos en salud mental perinatal ubiquen al litio como una opción viable para el manejo de los TB durante el embarazo y el posparto (Cohen, 2007; Osborne, 2018; Yonkers et al., 2004). En este apartado se resumen los principales hallazgos de los últimos veinte años respecto de este principio activo durante el período perinatal.

17.1. Eficacia del litio durante el período perinatal

El litio es efectivo para tratar los TB durante el período perinatal (Janiri et al., 2023). En efecto, es el fármaco con más evidencia en la prevención de recurrencias posparto (Fornaro et al., 2020; Uguz, 2020; Wesseloo et al., 2016). Asimismo, las mujeres con TB en tratamiento con el ion tienen menos riesgo de recaída durante el embarazo que aquellas que lo discontinúan (Stevens et al., 2019; Uguz, 2020).

El litio tiene eficacia para el tratamiento agudo de la psicosis puerperal (Bergink et al., 2011) y está indicado inmediatamente después del nacimiento para prevenir los episodios en mujeres con antecedentes de esta patología (Bergink et al., 2012; Osborne, 2018).

17.2. Seguridad del litio durante el período perinatal

17.2.1. Período preconcepcional

No existen estudios sobre la influencia del tratamiento del litio sobre la fertilidad humana. No obstante, algunas investigaciones recientes en animales no encontraron que, en dosis terapéuticas, el catión altere la fertilidad (van Deun et al., 2021). La planificación y la optimización del esquema de tratamiento, la indicación de ácido fólico en los meses previos a la concepción y la revisión del eje tiroideo son primordiales durante este período.

17.2.2. Aborto y malformaciones mayores

Dos investigaciones han concluido que los abortos espontáneos son más frecuentes en mujeres en tratamiento con litio (Diav-Citrin et al., 2014; Poels et al., 2020). Sin embargo, estos estudios no permitieron identificar en qué medida este hallazgo se relaciona en forma directa al ion o a otras variables clínicas no consideradas (Fornaro et al., 2020).

El uso del litio en el primer trimestre de embarazo se ha asociado con un leve aumento de malformaciones mayores y de malformaciones cardíacas (Fornaro et al., 2020). No obstante, en la actualidad, el riesgo de malformaciones cardíacas es significativamente

menor que el informado en los primeros hallazgos: su frecuencia en valores absolutos es baja (1.2 %) y tiende a atenuarse si el grupo de comparación son mujeres con trastornos de ánimo (y no la población general) (Janiri et al., 2023). Además, el litio ha mostrado un efecto dosis-dependiente en relación a la ocurrencia de malformaciones cardíacas, y la prescripción de más de 900 mg/día se ha asociado a un aumento significativo en la aparición de anomalías congénitas cardíacas (Patorno et al., 2017).

El suplemento con ácido fólico, la revisión del eje tiroideo y la prevención de la deshidratación en casos de hiperémesis son importantes en este período. La disminución de la dosis o el retiro de un tratamiento con litio durante el primer trimestre deben ser ponderados siempre junto con el riesgo de recaída del TB. La suspensión rápida del ion se asocia con recurrencias tempranas de la enfermedad (Viguera et al., 2000).

17.2.3. Complicaciones obstétricas y neonatales

No se ha observado que las complicaciones obstétricas sean más frecuentes en mujeres tratadas con litio cuando el grupo de comparación son mujeres con TB (Munk-Olsen et al., 2018). La comparación de la evolución neonatal en embarazos expuestos al catión versus los no expuestos no encontró asociación con el riesgo de prematuridad ni el de bajo peso al nacer (Fornaro et al., 2020). Distintos estudios han mostrado que las litemias mayores a 0.64 mmol/l se vinculan con menores puntajes en la escala de Apgar, mayor riesgo de ingreso y estadías más largas en UCI neonatales (Munk-Olsen et al., 2018; Newport et al., 2005; Torfs et al., 2022). Existen reportes de casos aislados sobre neonatos que presentaron toxicidad por litio, alteraciones renales, distrés respiratorio e hipotiroidismo, entre otros (Hermann et al., 2019). Dado que también se han identificado complicaciones en mujeres con TB sin tratamiento, los estudios actuales no permiten identificar cuál es el papel del litio y cuál es el impacto de la enfermedad –o de otras variables clínicas– asociadas a los TB en esos hallazgos.

En los últimos años se ha empezado a conocer mejor la farmacocinética del litio. Los valores plasmáticos pueden variar a lo largo del embarazo, por lo que los investigadores han recomendado la revisión de litemias: a) con frecuencia mensual hasta la semana 33 de gestación; y b) con frecuencia semanal a partir de la semana 34 (Wesseloo et al., 2017). Luego del nacimiento, está indicado regresar a las dosis pregestacionales de litio y realizar litemias con frecuencia bisemanal durante las primeras dos semanas posparto o ante la aparición

de efectos adversos (Clark et al., 2022; Molenaar et al., 2021). Asimismo, y con el fin de disminuir la ocurrencia de complicaciones neonatales, la suspensión del litio previo al parto debe ser ponderado junto al alto riesgo de recaída puerperal de los TB.

17.2.4. Teratogenia neuroconductual

Hasta la fecha, no hay estudios que hayan encontrado que la exposición al litio *in utero* se asocie con alteraciones en el desarrollo neurocognitivo de niños y adolescentes (Schou, 1976; Poels et al., 2018).

17.2.5. Lactancia

Las revisiones sistemáticas (que reunieron reportes y series de casos) y un estudio prospectivo sugieren que, durante la lactancia materna, el litio puede ser seguro (Heinonen et al., 2022; Imaz et al., 2019, 2021). Pero en este escenario de evidencia limitada, algunos expertos la desaconsejan (Galbally et al., 2018; Hermann et al., 2019), mientras que otros la consideran una práctica segura en monoterapia en la medida que se realicen controles clínicos y de laboratorios periódicos tanto a la madre como al lactante (Imaz et al., 2021; Pacchiarotti et al., 2016).

Para concluir, dados los avances actuales del conocimiento del litio en el período perinatal, es posible suponer que los próximos años traerán más evidencia sobre el tema. Mientras tanto, el trabajo multidisciplinario de profesionales de salud (es decir, expertos en psiquiatría perinatal, médicos tocoginecólogos y médicos pediatras), la planificación del tratamiento basado en la evidencia y el proceso de decisión informada son fundamentales para el manejo del TB durante el período perinatal.

18. Principales interacciones farmacológicas y alimentarias con el litio

El tratamiento con el litio suele ser muy efectivo y relativamente seguro cuando es utilizado en monoterapia (Gabriel et al., 2023). Sin embargo, su utilización asociada con otros fármacos es muy frecuente en las personas que son tratadas, por ejemplo, por depresiones resistentes al tratamiento o con diagnóstico de TB. Del mismo modo, se pueden utilizar, por distintos motivos, otros tipos de medicamentos no psiquiátricos para tratar, de manera esporádica o crónica, cuadros intercurrentes (Dorée et al., 2007; Gabriel et al., 2023). Por lo tanto, es un riesgo frecuente que existan interacciones farmacológicas de diversos tipos, como es el caso de las interacciones farmacocinéticas ya que son las más frecuentemente reportadas (Malhi et al.,

2020). Por lo tanto, es de vital importancia anticipar las posibles situaciones que puedan modificar la respuesta al tratamiento y/o poner en riesgo la integridad física o la vida de los pacientes. A continuación se mencionan, en referencia a su impacto clínico y riesgo para el paciente, algunas de las interacciones más relevantes que se han descrito en la literatura científica.

18.1. Psicofármacos

18.1.1. Litio y estabilizadores del ánimo

La combinación de los estabilizadores del ánimo con el litio es utilizada por muchos especialistas debido al potencial efecto sinérgico que ha sido reportado con frecuencia en estudios clínicos (Schatzberg y Nemeroff, 2006). Sin embargo, los informes de aumento de efectos adversos asociados a las interacciones con otros estabilizadores en general no pueden atribuirse a factores farmacocinéticos, sino a la sumatoria de efectos adversos propios de cada medicamento (por ejemplo, sedación, aumento de peso, etc.) (Schatzberg y Nemeroff, 2006). Por otra parte, los reportes iniciales de un posible incremento de neurotoxicidad en la combinación del litio con la carbamazepina no ha podido demostrarse fehacientemente en estudios controlados (Chaudhry y Waters, 1983; Dunner, 2003).

Finalmente, existe evidencia de interacciones entre el litio y el topiramato, que en algunos casos provoca neurotoxicidad, y que pueden asociarse tanto al efecto inhibidor del topiramato sobre la anhidrasa carbónica (que puede incrementar transitoriamente el *clearance* renal de cationes, como el del litio y disminuir su concentración plasmática) como a la disminución del *clearance* de topiramato (que puede producir un incremento de su concentración plasmática) (Bialer et al., 2006; Khan y Shah, 2017).

18.1.2. Antipsicóticos

El tratamiento con el litio se ha visto asociado con un incremento de algunos efectos adversos motores de los antipsicóticos, como es el caso de las disquinesias (Dunner, 2003). Además, los neurolépticos –como la risperidona, la clozapina, las fenotiazinas y, en particular, el haloperidol–, en ocasiones se han asociado con neurotoxicidad que se puede manifestar clínicamente con confusión, desorientación, letargo y temblor (Boora et al., 2008; Finley, 2016; Hsu et al., 2016). Así también, existen reportes de nefrotoxicidad y neurotoxicidad asociados a la combinación del litio con la risperidona, tanto en sus formas farmacéuticas orales como en las inyectables (Hsu et al., 2016).

Sin embargo, la interacción que hasta ahora más ha llamado la atención es con el haloperidol, ya que un

número significativo de pacientes que participaron en un estudio publicado por Cohen y Cohen desarrollaron síntomas neuromusculares severos, hipertermia y fluctuaciones del nivel de conciencia (Cohen y Cohen, 1974; Boora et al., 2008). Este síndrome, denominado encefalopatía litio-neuroléptico, sigue siendo una preocupación que reaparece periódicamente en la literatura científica y cuya validez es cuestionada por muchos autores, sin llegar a ser aceptada o rechazada universalmente de manera definitiva (Lambrea et al., 2005).

18.1.3. Antidepresivos

La estrategia de aumentación con el litio para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento (DRT), así como el uso de antidepresivos y del litio para el tratamiento del TB plantea una preocupación acerca de la posible interacción farmacológica; sin embargo, su incidencia es muy poco frecuente (Finley, 2016).

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o duales y los antidepresivos tricíclicos (ADT) se han reportado asociándose con neurotoxicidad y con inducción de síndrome serotoninérgico (Öhman, 1993; Troy et al., 1996; Januel et al., 2002; Adan-Manes et al., 2006). No obstante, los estudios controlados con placebo no lograron confirmar estos reportes, por lo que se sugiere actuar con cautela al indicar las asociaciones para detectar precozmente los signos y síntomas del síndrome serotoninérgico y poder actuar tempranamente para corregir la situación (Gruwez et al., 2007).

18.2. Otros medicamentos

18.2.1. Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Los antiinflamatorios, incluyendo al ibuprofeno y los inhibidores de la COX-2, pueden aumentar los niveles de litio debido a que la mayoría de ellos modifican la eliminación renal del ion, lo que conduce a un incremento de los efectos secundarios o provocar neurotoxicidad (Dunner, 2003). Se debe tener en cuenta que la utilización de antiinflamatorios sin prescripción médica es muy frecuente. Por lo tanto, es importante advertir acerca de esta posible interacción a los pacientes que están en tratamiento con el litio. Además, si está indicada la utilización de algún AINE, deben realizarse controles más estrictos de las concentraciones plasmáticas del ion. Incluso es posible que se requieran dosificaciones más bajas del litio (Finley, 2016; Mahli et al., 2020).

18.2.2. Diuréticos

El litio es ampliamente absorbido en el tubo digestivo y suele distribuirse en el organismo de manera similar

al cloruro de sodio; sin embargo, la principal determinante de la concentración de este ion es la excreción renal (Mahli et al., 2020). Por lo tanto, todos aquellos fármacos –como los diuréticos– que modifiquen sustancialmente el filtrado renal, provocarán variaciones de la concentración plasmática del litio (Mahli et al., 2020). Sin embargo, el mecanismo de acción de cada grupo de diuréticos les confiere efectos diferentes sobre la farmacocinética del ion (Crabtree et al., 1991). Característicamente, los diuréticos tiazídicos, que aumentan la reabsorción de cloruro de sodio, disminuyen la eliminación de litio, provocando eventualmente un peligroso aumento de su concentración plasmática (Eyer et al., 2006; Mahli et al., 2020). Por ejemplo, la hidroclorotiazida provoca un incremento de la eliminación de sodio en el túbulo contorneado distal, por lo que el riñón intenta compensar este efecto reteniendo sodio en otras partes del glomérulo; al ser el litio un catión monovalente, es “confundido” como cloruro de sodio y su *clearance* disminuye. Esta disminución puede originar litemias elevadas en algunos pacientes (por ejemplo, de 0.9 mmol/l) y fácilmente inducir niveles plasmáticos tóxicos (Sandson, 2003).

Por otra parte, algunos diuréticos –como la acetolamida y el manitol– se han asociado con una disminución de los niveles plasmáticos del ion, que en ocasiones puede conducir eventualmente a la pérdida de la eficacia del litio (Dunner, 2003).

18.2.3. Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA)

Pueden aumentar los niveles plasmáticos de litio, lo que exagera los efectos secundarios o eventualmente provoca neurotoxicidad (Stahl, 2017).

Se sugieren controles más estrictos de las concentraciones de litio cuando se prescriben estos medicamentos y probablemente sea necesario reducir la dosis del litio hasta que se logre una concentración terapéutica estable. Del mismo modo, se requiere una vigilancia más estrecha cuando se suspenden estos medicamentos por posibles eventos relacionados a la pérdida de la eficacia (Mahli et al., 2020).

18.2.4. Antiasmáticos

Algunas xantinas –como la teofilina y la aminofilina– que son utilizadas para el tratamiento del asma bronquial se han asociado al aumento del *clearance* renal del litio, provocando una disminución de sus niveles plasmáticos y ocasionales pérdidas de la eficacia terapéutica (Dunner, 2003).

18.2.5. Metronidazol

Puede aumentar los niveles de litio e incrementar el índice de efectos secundarios o provocar neurotoxicidad (Teicher et al., 1987; Stahl, 2017).

18.3. Factores fisiológicos y dietarios vinculados con el litio

Existen reportes de modificaciones de la farmacocinética y de la farmacodinamia del litio asociadas con modificaciones fisiológicas propias de la edad, como por ejemplo los cambios del medio interno y de la hidratación (Dunner, 2003). Es decir, los cambios del medio interno, propios del envejecimiento, incrementan los niveles de litio y aumentan la frecuencia de sus efectos adversos y tóxicos (Dunner, 2003).

Asimismo, en personas jóvenes, el impacto que puede provocar la deshidratación fisiológica o secundaria a otras patologías que modifican la estabilidad del medio interno tienden a incrementar los efectos tóxicos y las interacciones farmacológicas (Dunner, 2003). Conviene destacar que el abuso de alcohol –que se caracteriza por su impacto sobre el medio interno y el potencial aumento de la concentración plasmática del litio– puede incluirse entre las interacciones farmacológicas en el campo de la salud mental (Anton et al., 1985). Contrariamente, el consumo de cafeína se ha asociado con la disminución de la concentración plasmática y una eventual disminución de la eficacia del litio (Bikin et al., 1982).

Por último, existen algunas variaciones dietéticas que pueden alterar los niveles plasmáticos del litio: mientras que las dietas bajas en sodio aumentan los niveles plasmáticos del ion, las altas en sodio los disminuyen (Dunner, 2003). Sin embargo, es importante destacar que los individuos cuyas dietas alternan entre períodos de alto contenido de sodio (por ejemplo, alimentos en salmuera o embutidos) y de bajo contenido, incrementan la variabilidad de las concentraciones terapéuticas del litio, oscilando entre períodos de menor efecto terapéutico con períodos de alto riesgo de toxicidad y efectos adversos (Dunner, 2003).

19. Evaluación, manejo de los efectos adversos y contraindicaciones del litio

Existen numerosos efectos adversos que pueden presentarse cuando se utiliza el litio en terapias tanto en el corto como en el largo plazo. A continuación se analizarán los más frecuentes y, además, se incluirán pautas para su adecuado manejo.

Tabla 3. Efectos farmacológicos y dietéticos sobre la concentración plasmática

Grupo farmacológico, tipo de alimento o situación fisiológica	Efecto sobre la litemia	Acción sugerida
Estabilizadores del ánimo	Sin cambios	N/A
Topiramato	Disminuye	Monitorear
Antipsicóticos	No cambia (neurotoxicidad)	N/A (monitorear)
Antidepresivos	No cambia (síndrome serotoninérgico)	N/A (monitorear)
AINE	Aumenta	Monitorear
Diuréticos tiazídicos	Aumenta	Modificar dosis
Diuréticos del aza	Aumenta	Monitorear
Diuréticos ahorradores de potasio	No la modifica	N/A
Diuréticos osmóticos	Disminuye	Monitorear
Inhibidores de la ECA	Aumenta	Modificar dosis
Metilxantinas	Disminuye	Monitorear
Deshidratación	Aumenta	Monitorear
Consumo de alcohol	Aumenta	Monitorear
Dieta rica en sodio	Disminuye	Monitorear

N/A: no hay evidencia suficiente para concluir que las interacciones puedan tener consecuencias clínicamente significativas y se puede continuar con los monitoreos habituales propios del tratamiento con litio; Monitorear: la evidencia sugiere interacciones significativas y se propone aplicar un plan de monitoreo intensivo para evitar posibles consecuencias y modificar las dosificaciones si fuere necesario; Modificar dosis: la evidencia sugiere interacciones significativas o peligrosas y se propone realizar modificaciones de dosis para evitar posibles consecuencias peligrosas o considerar tratamientos alternativos. (Schatzberg y Nemeroff, 2006, 2016; Bialer et al., 2006; Hsu et al., 2016; Januel et al., 2002; Stahl, 2017; Bikin et al., 1982; Dunner, 2003; Anton et al., 1985.)

19.1. Efectos adversos gastrointestinales

Las náuseas son un efecto adverso habitual, que tiende a desaparecer conforme pasa el tiempo desde la primera toma. En este contexto, se recomienda: a) administrar el medicamento junto con las comidas; b) prescribir comprimidos XR; o c) dividir la dosis aconsejada en varias tomas a lo largo del día (Rao et al., 1983). Por otro lado, la aparición de vómitos se asocia a la posibilidad de intoxicación con litio. Finalmente, en un 10 % de los pacientes, se observa la aparición de diarrea: las mayores tasas de este síntoma suceden en pacientes con litemias superiores a 0.8 mmol/l (Vestergaard et al., 1988).

19.2. Temblor

Los estudios muestran un amplio rango de incidencia de temblor, entre el 4 % y el 65 % de los pacientes, debido a diferencias en el reporte de efectos adversos (Gelenberg y Jefferson, 1995). Clínicamente indistinguible del temblor esencial, se torna más evidente cuando el paciente debe realizar una actividad, como sostener una taza o escribir (Baek et al., 2013). El temblor producido por el litio puede potenciarse por la ansiedad, el consumo de café, la abstinencia alcohólica y la administración concomitante de otros medicamentos (como los antidepresivos o el ácido valproico)

(Vestergaard et al., 1988). Una vez descartada la toxicidad mediante la determinación de la concentración plasmática del ion, la conducta terapéutica más habitual consiste en la adición de β -bloqueantes, sobre todo en aquellas ocasiones donde el temblor es severo, moderado o bien genera incomodidad en el paciente (Gitlin, 2016). En efecto, el β -bloqueante más habitualmente prescrito es propranolol, en una dosis que oscila entre 40 y 120 mg/día (Baek et al., 2013). Finalmente, es importante mencionar que la utilización de este último principio activo está contraindicado en pacientes con asma bronquial, bloqueo de primer grado, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) e insuficiencia cardíaca.

19.3. Efectos adversos renales

La diabetes insípida nefrogénica (DIN) se caracteriza por una menor capacidad del riñón para concentrar la orina debido a una insensibilidad del túbulo distal de la nefrona a la hormona antidiurética (HAD), lo que provoca polidipsia, orina diluida (con una osmolaridad menor a 300 mOsm/kg) y poliuria (con un volumen urinario mayor a 3 l/día). La utilización de litio constituye una de las principales causas de DIN (Stone, 1999).

La incidencia de la DIN en los pacientes en tratamiento con litio varía ampliamente entre los dife-

rentes estudios, con una prevalencia que oscila entre 20-87 % (Azab et al., 2015). Las alteraciones en la capacidad de concentración de la orina tienden a aparecer luego de 2-4 meses de iniciado del tratamiento con el ion (Boton et al., 1987), aunque pueden hacerse más evidentes con el uso crónico del fármaco (Bendz et al., 2001). En caso de detectar DIN por la administración del litio se recomienda el tratamiento con la amilorida, en una dosis de 5-10 mg/día (Bedford et al., 2008).

Por otro lado, el efecto adverso más temido previo a la administración del litio en pacientes con TB probablemente sea el daño renal crónico, lo que en parte justifica el hecho de que solo el 20 % de los psiquiatras argentinos que participaron en una encuesta en el año 2011 hayan ubicado al catión como la primera opción terapéutica en el manejo de los TB (Strejilevich et al., 2011). En efecto, estos resultados son contrarios a los niveles de recomendación del litio en las principales guías de tratamiento (Cetkovich-Bakmas et al., 2022; Yatham et al., 2018).

El litio exhibe una potencial acción citotóxica en el conducto colector mediado por: a) el canal epitelial de sodio (ENaC, por sus siglas en inglés); b) la inhibición de la enzima GSK3 β ; y c) el incremento de las especies reactivas del oxígeno (Grünfeld y Rossier, 2009). En el análisis histopatológico de pacientes en tratamiento crónico con litio se ha documentado atrofia tubular y fibrosis intersticial, quistes (dilataciones tubulares), sectores de glomeruloesclerosis global y glomeruloesclerosis segmentaria y focal (Oliveira et al., 1992).

Al momento de considerar las variables que pueden influir en la incidencia de este efecto adverso, se debe tener en cuenta la asociación entre la aparición de la enfermedad renal crónica (ERC) con: a) la dosis diaria de litio (a mayores dosis, el riesgo es mayor); b) la edad (a mayor edad, el riesgo es mayor); c) la tasa de filtrado glomerular o TFG previo al inicio del tratamiento (a menor TFG, el riesgo es mayor); d) la duración del tratamiento con el ion (el riesgo es mayor luego de 20 años de exposición al litio); e) comorbilidades que puedan incrementar el riesgo de ERC (como la hipertensión arterial y la diabetes mellitus); f) el sexo femenino; g) intoxicaciones previas con litio; h) la DIN; e i) la administración concomitante de fármacos nefrotóxicos (tales como los antiinflamatorios no esteroideos o AINE, aminoglucósidos, etc.) (Davis et al., 2018).

Considerando que las principales guías de monitoreo de efectos adversos renales causados por el litio sugieren el control semestral de urea y creatinina en el plasma, pero que el incremento plasmático de estas

variables se da de forma tardía, generalmente luego de una caída de más del 50 % de la TFG (Severus y Bauer, 2013), existe una creciente recomendación del monitoreo periódico de la TFG (Jefferson, 2010). Este parámetro puede estimarse fácilmente a partir del nivel de creatinina plasmática, la edad, la raza y el género del paciente a través de ecuaciones como la desarrollada en el estudio MDRD (del inglés *Modification of Diet in Renal Disease*):

En la fórmula anterior, se debe multiplicar por 1.21 si el paciente es afroamericano y por 0.742 si la paciente es mujer.

El monitoreo exhaustivo habilita la intervención precoz, sugiriéndose la derivación al médico nefrólogo en aquellos casos que se detecte: a) una TFG menor a 60 ml/min/1.73m²; b) un progresivo deterioro de la TFG, particularmente si se detecta un descenso mayor a 5 ml/min/1.73m² en un año o a 10 ml/min/1.73m² en diez años; c) elementos sugestivos de proceso nefrotóxico (por ejemplo, proteinuria o hematuria); y d) complicaciones de la ERC, tales como la anemia (Davis et al., 2018). Así, un adecuado monitoreo y control de la función renal ha reducido la incidencia de ERC estadio 4 a 0.0004/paciente/año (Van Alphen et al., 2022).

19.4. Efectos adversos endocrinológicos

Las alteraciones en el funcionamiento de la glándula tiroidea son frecuentemente reportadas en pacientes en tratamiento con litio, siendo más prevalentes en mujeres y en aquellos individuos con: a) niveles elevados de anticuerpos antitiroideos previos a la exposición del fármaco; y b) historia familiar de hipotiroidismo (Boccheta et al., 2001; Johnston y Eagles, 1999; Kibirige et al., 2013). El monitoreo periódico de la hormona tirotrófina (TSH) resulta crucial con la finalidad de evitar la aparición de complicaciones asociadas al hipotiroidismo, entre las cuales se destacan la constipación, las quejas cognitivas, el aumento de peso y la inestabilidad del ánimo (Bauer et al., 1990; Paterson y Parker, 2017). Se recomienda interconsulta con endocrinología para suplementar con levotiroxina cuando los niveles de la TSH sean superiores a 10 mU/l (o bien cuando sean superiores a 4 mU/l en casos que la depresión sea refractaria al tratamiento, como así también cuando el paciente exhiba lasitud y fatiga) (Gitlin, 2016).

Por otro lado, el litio no solo incrementa la reabsorción renal de calcio –y, en consecuencia, la calcemia– sino que estimula la liberación de la parathormona (PTH) (Shapiro y Davis, 2015). Un metaanálisis ha documentado un aumento del calcio plasmático y de la PTH en el 10 % de los pacientes tratados con

litio (McKnight et al., 2012). De hecho, lo novedoso del reporte de este efecto adverso explicaría, en parte, la razón por la que su monitoreo no es tan frecuente. Entonces, de pesquisar, un aumento leve de la calcemia requiere monitoreos no tan estrictos, mientras que los incrementos más marcados son indicativos de un cambio en el estabilizador de ánimo, o bien la inclusión de terapias con medicamentos calcimiméticos (como el cinacalcet) bajo la supervisión de especialistas en endocrinología (Gregor y de Jong, 2007).

19.5. Efectos adversos dermatológicos

La aparición de acné y psoriasis constituyen los efectos adversos cutáneos más frecuentemente reportados en pacientes en tratamiento crónico con litio, siendo más habituales en varones que en mujeres (Chan et al., 2000). El manejo de estos efectos adversos puede consistir en bajar la dosis de litio o bien proceder a su suspensión en aquellas situaciones donde la reacción adversa revista gravedad (Gitlin, 2016). En este sentido, el tratamiento del acné producido por la administración del litio puede incluir el uso de antibióticos sistémicos o bien retinoides tópicos, mientras que en caso de psoriasis se puede proceder a su abordaje habitual con corticoides tópicos y calcipotriol (Yeung y Chan, 2004). Por último, la psoriasis moderada/severa podría ser considerada como una contraindicación para el inicio de la terapia con el litio (Grandjean y Aubry, 2009).

19.6. Aumento de peso

El aumento de peso es una de las causas más frecuentemente reportadas en el abandono del tratamiento cuando se prescribe litio (Gitlin et al., 1989), y constituye uno de los efectos adversos que más molestan a los pacientes (Gitlin, 2016). Sin embargo, un reciente metaanálisis –que incluyó nueve estudios comparativos del impacto del tratamiento con litio en el peso corporal– advierte que las diferencias no resultan significativas respecto del placebo (Gomes da Costa et al., 2022). Más en detalle, considerando las consecuencias metabólicas de otras alternativas terapéuticas (tales como el valproato de sodio y los antipsicóticos de segunda generación) (Chang et al., 2010; Vancampfort et al., 2013), el perfil de efectos adversos vinculados con el litio favorece su recomendación.

19.7. Efectos cognitivos

Mientras que los reportes por parte de los pacientes señalan a los efectos adversos cognitivos como una causa habitual de discontinuación del tratamiento con litio (Johnson et al., 2007), diversas publicaciones dan cuenta de un potencial efecto procognitivo del fármaco

(Burdick et al., 2020; Wingo et al., 2009). Más allá de la posibilidad de incluir fármacos que puedan mejorar los síntomas cognitivos de pacientes con TB (por ejemplo, el modafinilo) (Goldberg y Chengappa, 2009), ante la pesquisa de este problema se recomienda evaluar los niveles plasmáticos de la TSH, considerándose al hipotiroidismo secundario a la administración del litio como una variable potencialmente reversible a la hora de manejar este déficit (Tremont y Stern, 2000).

19.8. Intoxicación por el uso del litio: características y pautas generales para su manejo

Lo que se detalló anteriormente corresponde a los efectos adversos relacionados con el uso del litio dentro de un rango terapéutico. Sin embargo, es posible que niveles plasmáticos mayores del ion provoquen situaciones de toxicidad. En este escenario, la intoxicación es la complicación más temida de la exposición al litio ya que, aunque infrecuente, es potencialmente mortal (Ott et al., 2016; Burguera Vion et al., 2017; Verdoux et al., 2021; Vodovar y Megarbane, 2021).

La elevación de la litemia por encima de los valores de referencia confirma el diagnóstico de intoxicación; no obstante, un valor normal no lo descarta ya que el litio sérico puede no correlacionarse con las concentraciones tisulares del ion (Vodovar y Megarbane, 2021).

En virtud de los niveles séricos, la intoxicación con litio se puede clasificar como: a) leve (1.50-2.49 mmol/l); b) moderada (2.50- 3.49 mmol/l); o c) grave (a partir de 3.50 mmol/l) (Burguera Vion et al., 2017). En relación con esto, las intoxicaciones leves constituyen los casos más frecuentes.

En general, los niveles séricos de litio menores a 2.5 mmol/l no se asocian a la aparición de síntomas (o, si suceden, son leves o moderados) (Domínguez Ortega et al., 2006; McKnight, 2012). Mientras que los valores que oscilan entre 2.5-3.5 mmol/l se vinculan a efectos graves, los superiores a 3.5 mmol/l son potencialmente mortales (Okusa et al., 1994).

Además de la propia administración, el riesgo de intoxicación se vincula, en gran medida, con otras circunstancias: la depleción de sodio (Okusa et al., 1994; McKnight et al., 2012), las interurrencias clínicas (como la diarrea, los vómitos y la insuficiencia cardíaca) o las interacciones farmacológicas (con AINE, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos tiazídicos o diuréticos ahorradores de potasio) son factores predisponentes (Domínguez Ortega et al., 2006; McKnight et al., 2012).

19.8.1. Tipos de intoxicación

Existen tres perfiles de intoxicación: la aguda, la aguda sobre crónica y la crónica (Balkhi et al., 2009; Baird-Gunning et al., 2016). Debido a las características farmacocinéticas del ion, el riesgo de consecuencias negativas –sobre todo neurotóxicas– asciende desde la forma aguda hasta la intoxicación crónica (Kaplan y Birbeck 2006; Balkhi et al., 2009; Baird-Gunning et al., 2016). Dicho de otro modo, su velocidad de distribución entre los espacios intra y extracelular es más lenta que la de eliminación, lo que determina que se requiera más tiempo para la acumulación crónica pero también que su evacuación de los tejidos –particularmente del SNC– se lleve a cabo con mayor lentitud una vez que se interrumpe la administración (Baird-Gunning et al., 2016).

La intoxicación aguda sucede cuando una persona, sin experiencia en la administración y el régimen terapéutico del litio, ingiere una sobredosis. En estos casos suele haber poca expresión sintomática, incluso con valores elevados de litemia (Balkhi et al., 2009), ya que la concentración intracelular del catión no excede a la plasmática (Baird Gunning et al., 2016).

Por otro lado, cuando un paciente que recibe litio desde hace tiempo es expuesto a una sobredosis aguda, ocurre la intoxicación aguda sobre crónica. Aquí, el riesgo de neurotoxicidad depende más de la acumulación intracelular previa del catión –propia del tratamiento crónico– que de la sobredosis aguda y de la tasa de eliminación. En este contexto, se requiere menor cantidad de litio para generar toxicidad (Baird Gunning et al., 2016).

Por último, la intoxicación crónica se produce cuando la administración de litio excede la eliminación de forma crónica (por lo general semanas) (Baird Gunning et al., 2016). El mayor tiempo de incorporación de litio genera mayor acumulación intracelular y por lo tanto, configura el caso de mayor riesgo neurotóxico (Hillert et al., 2012; Hanak et al., 2015).

Respecto del riesgo de toxicidad, el curso temporal de la intoxicación puede ser una variable más importante que la propia cantidad de litio administrada. Por eso, las sobredosis agudas generalmente tienen mejor pronóstico ya que el tiempo de incorporación del ion es breve y no originan acumulación (principalmente en el SNC) (Baird Gunning et al., 2016). Por ende, las formas más complicadas suelen ser las dos que implican acumulación crónica de litio en el cerebro (Kaplan y Birbeck 2006). Además, en pacientes con tratamientos de larga data, es posible que la toxicidad se produzca incluso con dosis bajas (Nagappan et al., 2002; Domínguez Ortega et al., 2006).

19.8.2. Presentación clínica

La severidad puede ser proporcional al grado de elevación de los niveles séricos (Schou et al., 1968; Okusa et al., 1994) pero también es posible que, principalmente en la intoxicación aguda, los niveles de litio informados no se correlacionen directamente con sus concentraciones tisulares. (Domínguez Ortega et al., 2006). Por lo tanto, no es posible trazar una relación directa entre los valores de las litemias y las manifestaciones clínicas, y pueden verificarse síntomas de intoxicación con litemias normales y viceversa (esto es, valores de litio en sangre por arriba de los niveles terapéuticos sin expresión clínica).

También es preciso mencionar que, habiendo una gran variedad de manifestaciones clínicas posibles, predominan las neuropsiquiátricas (Okusa, 1994; Domínguez Ortega et al., 2006; Marty et al., 2021). No obstante, puede ocurrir, del mismo modo, sintomatología gastrointestinal, renal, cardíaca o endócrina (Marty et al., 2021).

Las manifestaciones en el SNC se caracterizan principalmente por alteraciones de la conciencia, desde un estado confusional hasta el coma. Los síntomas cerebelosos como ataxia, nistagmo y trastornos en la coordinación suelen ser prominentes. Es posible que se expresen síntomas parkinsonianos, tales como temblores o movimientos coreicos (Okusa et al., 1994). También se pueden observar apatía, lentitud, debilidad muscular, excitabilidad neuromuscular, fasciculaciones, mioclonías, hiperreflexia osteotendinosa y convulsiones (Okusa et al., 1994; Marty et al., 2021). Además, la presencia de ideas delirantes también está descrita (Marty et al., 2021).

La aparición de los síntomas suele presentarse entre las dos y las cuatro horas posteriores a la administración. En las primeras horas es posible que las litemias no reflejen la severidad del cuadro (Domínguez Ortega et al., 2006), de modo que es necesario extremar los cuidados, vigilar la clínica del paciente y programar controles sucesivos.

Además del SNC, otros sistemas pueden verse comprometidos. En efecto, es posible que sucedan alteraciones cardiológicas y del ECG (como depresión transitoria del segmento ST y/u ondas T invertidas) y una disfunción del nódulo sinusal que conduce a bradicardia o síncope e hipotensión (Okusa et al., 1994; Alexander et al., 2008).

Es factible que haya síntomas gastrointestinales (como irritación gástrica, hinchazón epigástrica, dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea), pero no son manifestaciones de gravedad (Okusa et al., 1994; Alexander et al., 2008).

Desde el punto de vista renal, los pacientes pueden experimentar poliuria y polidipsia. Este dato es relevante pues puede complicar el cuadro por la incidencia sobre la disminución del volumen y de la tasa de excreción del litio (Alexander et al., 2008). Los episodios de intoxicación pueden relacionarse con una disminución de la TFG y cambios en la función renal a largo plazo (Johnson, 1998).

Otras manifestaciones menos frecuentes de la intoxicación por litio son la hipertermia, la hipotermia, neuropatía, miopatía y leucopenia severa (Okusa et al., 1994).

19.8.3. Principios generales del manejo de la intoxicación con litio

La eventualidad de una intoxicación requiere un abordaje integral y multidisciplinar (Burguera Vion et al., 2017), y es necesario diferenciar el tipo de intoxicación debido a que la expresión clínica y el manejo terapéutico pueden variar según el caso, principalmente cuando el paciente es tratado con litio desde hace tiempo (Domínguez Ortega et al., 2006).

Cuando ocurre una sobreadministración aguda, con o sin historia de tratamiento prolongado –y aunque la evolución puede ser asintomática–, el paciente debe ser monitoreado cuidadosamente ya que, en una etapa posterior, puede instalarse el cuadro clínico.

Para intoxicaciones agudas, la descontaminación digestiva mediante lavado gástrico está indicada solo dentro de las primeras dos horas posteriores a la ingestión (Mégarbane et al., 2020). Cuando se presentan signos neurológicos y/o metabólicos, las intervenciones deben hacerse en un entorno de cuidados críticos (Vodovar y Megarbane, 2021). En la intoxicación crónica –es decir, el caso que entraña mayor riesgo–, frente a sintomatología sugerente, debe realizarse una internación clínica con evaluación nefrológica para valorar la eventualidad de diálisis, independientemente de los valores de las litemias (Sadosty et al., 1999; Domínguez y Ortega et al., 2006; Eyer et al., 2006).

El SNC es el blanco principal de la toxicidad, pero también puede haber afectación cardíaca y renal, por lo que estos sistemas deben ser debidamente supervisados.

El objetivo principal del tratamiento es la remoción del litio del organismo y el soporte vital (a través del mantenimiento de la permeabilidad de la vía aérea), el funcionamiento cardiovascular (a través de la perfusión de líquidos por vía endovenosa) y, principalmente, la realización de diálisis (Domínguez Ortega et al., 2006; Baird Gunning et al., 2016).

19.8.4. Consecuencias crónicas de la intoxicación

De forma excepcional, la intoxicación producida por el litio puede verse complicada con el desarrollo de secuelas neurológicas irreversibles, definida esta como la persistencia de consecuencias neurológicas más allá de dos meses después de la interrupción del tratamiento (Schou, 1984). Actualmente, esta forma rara de toxicidad se conoce como SILENT (del inglés *Syndrome of Irreversible Lithium-Effectuated Neurotoxicity*) (Adityanjee, 1987). En efecto, en este síndrome predominan complicaciones cerebelosas (Verdoux et al., 2021) tales como ataxia y disartria (Verdoux y Bourgeois, 1991; Adityanjee et al., 2005), pero puede haber también síntomas extrapiramidales persistentes y demencia (Domínguez Ortega et al., 2006). Aunque es un cuadro propio de la intoxicación, es posible observarlo en cualquiera de las etapas del tratamiento, incluso dentro del rango terapéutico (Verdoux y Bourgeois, 1991; Adityanjee et al., 2005; Verdoux et al., 2021), por lo que los niveles de litemia no son suficientes para descartarlo. La presencia de fiebre e infección parecen elevar el riesgo de padecerlo, del mismo modo que la administración concomitante de otros medicamentos, particularmente el haloperidol (Cohen y Cohen 1974; Verdoux et al., 2021). En estos casos, puede ser necesario un monitoreo más cercano o un ajuste en la dosificación. Tampoco se descarta una eventual suspensión del esquema farmacoterapéutico (Vodovar, 2017; Verdoux et al., 2021).

Teniendo en cuenta que, en estos casos, los recursos terapéuticos son limitados, el conocimiento de esta complicación es fundamental y la mejor herramienta sigue siendo la prevención (Schou, 1984; Verdoux, 1991; Adityanjee, 2005; Verdoux, 2021). En ese sentido, la psicoeducación sobre las condiciones que pueden predisponer a este síndrome –principalmente fiebre– son de mucha utilidad, del mismo modo que los síntomas de neurotoxicidad o situaciones que modifiquen las concentraciones séricas del litio (por ejemplo, la deshidratación o la administración de AINE) (Verdoux, 2021).

19.9. Contraindicaciones

El litio debe ser evitado en pacientes con falla renal aguda, infarto agudo de miocardio, algunos trastornos raros del ritmo cardíaco (particularmente el síndrome de Brugada). El litio puede ser usado con cautela y bajo estricto monitoreo médico en presencia de arritmias cardíacas, disminución de la función renal, psoriasis, leucemia mieloide, enfermedad de Addison, hipoti-

roidismo, ciertas enfermedades neurológicas como trastornos del movimiento y de la postura, miastenia gravis y epilepsia. Un raro pero probable síndrome denominado *síndrome neurotóxico irreversible secundario a litio*, SILENT (por sus siglas en inglés "syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity"), caracterizado por disfunción cerebral persistente con ataxia o marcha inestable fueron reportados en pocos casos (Tondo et al., 2019).

20. Conclusiones

Sin lugar a dudas, el uso del litio como tratamiento farmacoterapéutico en psiquiatría fue uno de los grandes hitos en el campo de la neuropsicofarmacología. En efecto, una sólida evidencia a su favor sostiene que se trata de un principio activo de primera línea en el tratamiento del TB en un amplio espectro de sus fases clínicas (es decir, el tratamiento longitudinal, el tratamiento de la manía aguda y el de la depresión bipolar). Además de su utilidad para otros trastornos del estado del ánimo, existe un amplio conjunto de investigaciones científicas que vinculan al litio con una disminución de la suicidabilidad. A pesar del conocimiento parcial respecto de su farmacodinamia, es notorio que los mecanismos celulares y los sistemas biológicos modulados por el litio estén profundamente interrelacionados con las alteraciones biológicas implicadas en el TB. En consecuencia, es imperioso e impostergable identificar tanto predictores clínicos y biológicos de la respuesta al litio en el TB, con el objetivo de llegar a tratamientos más precisos y en el menor tiempo posible.

Dado que todas las guías —entre ellas, el Tercer Consenso Argentino sobre el manejo de los Trastornos Bipolares, publicado en 2023— recomiendan el uso del litio en el TB, la AAPB tuvo como principales objetivos: a) recabar y analizar toda la evidencia disponible sobre el uso del litio no solo en esta patología, sino también en otros trastornos afectivos, en la suicidabilidad y en otras enfermedades neuropsiquiátricas; y b) examinar y discutir acerca de su probable papel neuroprotectivo. Además, el lector podrá tener acceso a una visión integral de la forma de uso del ion, así como también de sus efectos adversos y de cómo manejarlos. De este modo, aspiramos a que este documento se convierta en un instrumento de gran utilidad en la práctica clínica diaria del médico psiquiatra.

Finalmente, esta revisión sobre el estado del arte del litio en neuropsiquiatría intenta hacer un llamado de atención sobre la subprescripción del ion y apunta

a convertirse en un documento educacional para todos los miembros del equipo de salud relacionados con el abordaje de pacientes con patologías neuropsiquiátricas.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

- Adan-Manes, J., Novalbos, J., López-Rodríguez, R., Ayuso-Mateos, J. L., & Abad-Santos, F. (2006). Lithium and venlafaxine interaction: a case of serotonin syndrome. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 31(4), 397–400. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2006.00745.x>
- Adityanjee (1987). The syndrome of irreversible lithium effectuated neurotoxicity. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 50(9), 1246–1247. <https://doi.org/10.1136/jnnp.50.9.1246>
- Adityanjee, Munshi, K. R., & Thampy, A. (2005). The syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity. *Clinical neuropharmacology*, 28(1), 38–49. <https://doi.org/10.1097/01.wnf.0000150871.52253.b7>
- Alda, M. (2015). Lithium in the treatment of bipolar disorder: pharmacology and pharmacogenetics. *Molecular psychiatry*, 20(6), 661–670. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.4>
- Alda, M., Grof, P., Rouleau, G. A., Turecki, G., & Young, L. T. (2005). Investigating responders to lithium prophylaxis as a strategy for mapping susceptibility genes for bipolar disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 29(6), 1038–1045. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.03.021>
- Alexander, M. P., Farag, Y. M., Mittal, B. V., Rennke, H. G., & Singh, A. K. (2008). Lithium toxicity: a double-edged sword. *Kidney international*, 73(2), 233–237. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002578>
- American Psychiatric Association - APA. (2014). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5* (5a. ed.). Editorial Médica Panamericana.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* 5th ed. APA.9. American Psychiatric Association (2022). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fifth Edition, Text Revision. American Psychiatric Association.
- Amerio, A., Ossola, P., Scagnelli, F., Odone, A., Allinovi, M., Cavalli, A., Iacopelli, J., Tonna, M., Marchesi, C., & Ghaemi, S. N. (2018). Safety and efficacy of lithium in children and adolescents: A systematic review in bipolar illness. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, 54, 85–97. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.07.012>
- Anton, R. F., Paladino, J. A., Morton, A., & Thomas, R. W. (1985). Effect of acute alcohol consumption on lithium kinetics. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 38(1), 52–55. <https://doi.org/10.1038/clpt.1985.133>
- Azab, A. N., Shnaider, A., Osher, Y., Wang, D., Bersudsky, Y., & Belmaker, R. H. (2015). Lithium nephrotoxicity. *International journal of bipolar disorders*, 3(1), 28. <https://doi.org/10.1186/s40345-015-0028-y>
- Aziz, V. M., Roufael, R., Aziz, F. (2020). Lithium and Its Impact on Cognition. *SFJ Neurol Disord Rehabil.*, 1(1): 1005.
- Baastrop, P. C., & Schou, M. (1967). Lithium as a prophylactic agents. Its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis. *Archives of general psychiatry*, 16(2), 162–172. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1967.01730200030005>
- Baek, J. H., Kinrys, G., & Nierenberg, A. A. (2014). Lithium tremor revisited: pathophysiology and treatment. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 129(1), 17–23. <https://doi.org/10.1111/acps.12171>
- Bahji, A., Ermacora, D., Stephenson, C., Hawken, E. R., & Vazquez, G. (2021). Comparative Efficacy and Tolerability of Adjunctive Pharmacotherapies for Acute Bipolar Depression: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 66(3), 274–288. <https://doi.org/10.1177/0706743720970857>
- Bahji, A., Zarate, C. A., & Vazquez, G. H. (2021). Ketamine for Bipolar Depression: A Systematic Review. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 24(7), 535–541. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyab023>

- Baird-Gunning, J., Lea-Henry, T., Hoegberg, L. C. G., Gosselin, S., & Roberts, D. M. (2017). Lithium Poisoning. *Journal of intensive care medicine*, 32(4), 249–263. <https://doi.org/10.1177/0885066616651582>
- Baldessarini, R. J., & Tondo, L. (2009). Suicidal risks during treatment of bipolar disorder patients with lithium versus anticonvulsants. *Pharmacopsychiatry*, 42(2), 72–75. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1103291>
- Baldessarini, R. J., & Tondo, L. (2022). Testing for Antisuicidal Effects of Lithium Treatment. In *JAMA Psychiatry* (Vol. 79, Issue 1, pp. 9–10). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.2992>
- Baldessarini, R. J., Forte, A., Selle, V., Sim, K., Tondo, L., Undurraga, J., & Vázquez, G. H. (2017). Morbidity in Depressive Disorders. *Psychotherapy and psychosomatics*, 86(2), 65–72. <https://doi.org/10.1159/000448661>
- Baldessarini, R. J., Tondo, L., & Hennen, J. (1999). Effects of lithium treatment and its discontinuation on suicidal behavior in bipolar manic-depressive disorders. *The Journal of clinical psychiatry*, 60 Suppl 2, 77–116.
- Baldessarini, R. J., Tondo, L., & Vázquez, G. H. (2019). Pharmacological treatment of adult bipolar disorder. *Molecular psychiatry*, 24(2), 198–217. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0044-2>
- Baldessarini, R. J., Tondo, L., Davis, P., Pompili, M., Goodwin, F. K., & Hennen, J. (2006). Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar disorders*, 8(5 Pt 2), 625–639. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00344.x>
- Baldessarini, R. J., Tondo, L., Hennen, J., & Viguera, A. C. (2002). Is lithium still worth using? An update of selected recent research. *Harvard review of psychiatry*, 10(2), 59–75.
- Baldessarini, R. J., Tondo, L., Pinna, M., Nuñez, N., & Vázquez, G. H. (2019). Suicidal risk factors in major affective disorders. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 1–6. Advance online publication. <https://doi.org/10.1192/bjp.2019.167>
- Baldessarini, R. J., Vázquez, G. H., & Tondo, L. (2020). Bipolar depression: a major unsolved challenge. *International journal of bipolar disorders*, 8(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s40345-019-0160-1>
- Baldessarini, R. J., Tondo, L., Baethge, C. J., et al. (2007). Effects of treatment latency on response to maintenance treatment in manic-depressive disorders. *Bipolar Disord* 9: 386–393.
- Barjasteh-Askari, F., Davoudi, M., Amini, H., Ghorbani, M., Yaseri, M., Yunesian, M., Mahvi, A. H., & Lester, D. (2020). Relationship between suicide mortality and lithium in drinking water: A systematic review and meta-analysis. In *Journal of Affective Disorders* (Vol. 264, pp. 234–241). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.12.027>
- Barracough, B. (1972). Suicide prevention, recurrent affective disorder and lithium. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 121(563), 391–392. <https://doi.org/10.1192/bjp.121.4.391>
- Barroilhet, S. A., & Ghaemi, S. N. (2020). When and how to use lithium. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 142(3), 161–172. <https://doi.org/10.1111/acps.13202>
- Bartoli, F. (2022). Mixed features and suicidal behavior in bipolar disorder: A clinical relationship that calls for lithium treatment. *Bipolar disorders*, 24(1), 8–9. <https://doi.org/10.1111/bdi.13120>
- Bartoli, F., Crocamo, C., & Carrà, G. (2020). Clinical correlates of DSM-5 mixed features in bipolar disorder: A meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 276, 234–240. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.07.03>
- Bauer, M. S., Whybrow, P. C., & Winokur, A. (1990). Rapid cycling bipolar affective disorder. I. Association with grade I hypothyroidism. *Archives of general psychiatry*, 47(5), 427–432. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1990.01810170027005>
35. Bauer, M., Adli, M., Ricken, R., Severus, E., & Pilhatsch, M. (2014). Role of lithium augmentation in the management of major depressive disorder. *CNS drugs*, 28(4), 331–342. <https://doi.org/10.1007/s40263-014-0152-8>
- Bauer, M., Pfennig, A., Severus, E., Whybrow, P. C., Angst, J., Möller, H. J., & World Federation of Societies of Biological Psychiatry. Task Force on Unipolar Depressive Disorders. (2013). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 14(5), 334–385. <https://doi.org/10.3109/15622975.2013.804195>
- Bauer, M., Pfennig, A., Severus, E., Whybrow, P. C., Angst, J., Möller, H. J., & World Federation of Societies of Biological Psychiatry. Task Force on Unipolar Depressive Disorders. (2013). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 14(5), 334–385. <https://doi.org/10.3109/15622975.2013.804195>
- Bendz, H., & Aurell, M. (1999). Drug-induced diabetes insipidus: incidence, prevention and management. *Drug safety*, 21(6), 449–456. <https://doi.org/10.2165/00002018-199921060-00002>
- Bendz, H., Aurell, M., & Lanke, J. (2001). A historical cohort study of kidney damage in long-term lithium patients: continued surveillance needed. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, 16(4), 199–206. [https://doi.org/10.1016/s0924-9338\(01\)00565-x](https://doi.org/10.1016/s0924-9338(01)00565-x)
- Berk, M., Daglas, R., Dandash, O., Yücel, M., Henry, L., Hallam, K., Macneil, C., Hasty, M., Pantelis, C., Murphy, B. P., Kader, L., Damodaran, S., Wong, M. T. H., Conus, P., Ratheesh, A., McGorry, P. D., & Cotton, S. M. (2017). Quetiapine v. lithium in the maintenance phase following a first episode of mania: randomised controlled trial. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 210(6), 413–421. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.186833>
- Bertolote, J. M., & Fleischmann, A. (2002). Suicide and psychiatric diagnosis: a worldwide perspective. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 1(3), 181–185.
- Bialer, M., Doose, D. R., Murthy, B., Curtin, C., Wang, S. S., Twyman, R. E., & Schwabe, S. (2004). Pharmacokinetic interactions of topiramate. *Clinical pharmacokinetics*, 43(12), 763–780. <https://doi.org/10.2165/00003088-200443120-00001>
- Bikin, D., Conrad, K. A., & Mayersohn, M. (1982). Lack of influence of caffeine and aspirin on lithium elimination. *Clinical Research*, 30(2), 249A.
- Bocchetta, A., Mossa, P., Velluzzi, F., Mariotti, S., Zompo, M. D., & Loviseelli, A. (2001). Ten-year follow-up of thyroid function in lithium patients. *Journal of clinical psychopharmacology*, 21(6), 594–598. <https://doi.org/10.1097/00004714-200112000-00009>
- Bonsall, M. B., Wallace-Hadrill, S. M., Geddes, J. R., Goodwin, G. M., & Holmes, E. A. (2012). Nonlinear time-series approaches in characterizing mood stability and mood instability in bipolar disorder. *Proceedings. Biological sciences*, 279(1730), 916–924. <https://doi.org/10.1098/rspb.2011.1246>
- Boora, K., Xu, J., & Hyatt, J. (2008). Encephalopathy with combined lithium-risperidone administration. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 117(5), 394–396. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01165.x>
- Boton, R., Gaviria, M., & Batlle, D. C. (1987). Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 10(5), 329–345. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(87\)80098-7](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(87)80098-7)
- Bowden, C. L., Brugger, A. M., Swann, A. C., Calabrese, J. R., Janicak, P. G., Petty, F., Dilsaver, S. C., Davis, J. M., Rush, A. J., & Small, J. G. (1994). Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. *JAMA*, 271(12), 918–924.
- Brambilla, P., Perez, J., Barale, F., Schettini, G., & Soares, J. C. (2003). GABAergic dysfunction in mood disorders. *Molecular psychiatry*, 8(8), 721–715. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001362>
- Bschor T. (2014). Lithium in the treatment of major depressive disorder. *Drugs*, 74(8), 855–862. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0220-x>

- Bschor, T., Bschor, T., Adli, M., Alda, M., Baethge, C., Etain, B., Glenn, T., Grof, P., Hajek, T., Hayes, J., Manchia, M., Müller-Oerlinghausen, B., Nielsen, R., Ritter, P., Rybakowski, J., & Sani, G. (2022). Epidemiology and Psychiatric Sciences Letter to the Editor. *Epidemiol Psychiatr Sci*, 31, 65. <https://doi.org/10.1017/S204579602200049X>
- Burdick, K. et al. (2020). The association between lithium use and neurocognitive performance in patients with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, 45:1743–1749; <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0683-2>
- Burdick, K. E., Millett, C. E., Russo, M., Alda, M., Alliey-Rodriguez, N., Anand, A., Balaraman, Y., Berrettini, W., Bertram, H., Calabrese, J. R., Calkin, C., Conroy, C., Coryell, W., DeModena, A., Feeder, S., Fisher, C., Frazier, N., Frye, M., Gao, K., Garnham, J., ... Kelsoe, J. R. (2020). The association between lithium use and neurocognitive performance in patients with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 45(10), 1743–1749. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0683-2>
- Burdick, K. E., Millett, C. E., Russo, M., Alda, M., Alliey-Rodriguez, N., Anand, A., Balaraman, Y., Berrettini, W., Bertram, H., Calabrese, J. R., Calkin, C., Conroy, C., Coryell, W., DeModena, A., Feeder, S., Fisher, C., Frazier, N., Frye, M., Gao, K., Garnham, J., ... Kelsoe, J. R. (2020). The association between lithium use and neurocognitive performance in patients with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 45(10), 1743–1749. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0683-2>
- Burdick, K. E., Millett, C. E., Yocum, A. K., Altimus, C. M., Andreassen, O. A., Aubin, V., Belzeaux, R., Berk, M., Biernacka, J. M., Blumberg, H. P., Cleare, A. J., Diaz-Byrd, C., Dubertret, C., Etain, B., Eyler, L. T., Forester, B. P., Fullerton, J. M., Frye, M. A., Gard, S., Godin, O., ... McInnis, M. G. (2022). Predictors of functional impairment in bipolar disorder: Results from 13 cohorts from seven countries by the global bipolar cohort collaborative. *Bipolar disorders*, 24(7), 709–719. <https://doi.org/10.1111/bdi.13208>
- Burguera Vion, V., Montes, J. M., Del Rey, J. M., Rivera-Gorrín, M., Rodao, J. M., Tenorio, M., Saiz-Ruiz, J., & Liaño, F. (2017). Epidemiología, características clínicas y tratamiento de la intoxicación aguda por litio [Acute lithium poisoning: epidemiology, clinical characteristics, and treatment]. *Emergencias: revista de la Sociedad Española de Medicina de Emergencias*, 29(1), 46–48.
- Cade, J. F. (1949). Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *The Medical journal of Australia*, 2(10), 349–352. <https://doi.org/10.1080/j.1440-1614.1999.06241.x>
- Cetkovich-Bakmas, M., Abadi, A., Camino, S., García Bonetto, G., Herbst, L., Marengo, E., Torrente, F., Maresca, T., Bustin, J., Morra, C., Corral, R., Sotelo, D., Strejilevich, S., Pessio, J., Vilapriño, J. J., Vilapriño, M., Vázquez, G., & Corrales, A. (2022). Tercer Consenso Argentino sobre el manejo de los Trastornos Bipolares. Primera Parte: introducción, método de trabajo y generalidades [Third Argentine Consensus statement on management Bipolar Disorders. Section I: introduction and general concepts]. *Vertex Revista Argentina de Psiquiatría*, 33(158, oct.-dic.), 56–88. <https://doi.org/10.53680/vertex.v33i158.319>
- Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L. Z., Ogawa, Y., Leucht, S., Ruhe, H. G., Turner, E. H., Higgins, J. P. T., Egger, M., Takeshima, N., Hayasaka, Y., Imai, H., Shinohara, K., Tajika, A., Ioannidis, J. P. A., & Geddes, J. R. (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 391(10128), 1357–1366. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)
- Cipriani, A., Hawton, K., Stockton, S., & Geddes, J. R. (2013). Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 346, f3646. <https://doi.org/10.1136/bmj.f3646>
- Cipriani, A., Hawton, K., Stockton, S., & Geddes, J. R. (2013). Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: Updated systematic review and meta-analysis. *BMJ (Online)*, 347(7916). <https://doi.org/10.1136/bmj.f3646>
- Cipriani, A., Pretty, H., Hawton, K., & Geddes, J. R. (2005). Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *The American journal of psychiatry*, 162(10), 1805–1819. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.10.1805>
- Cipriani, A., Smith, K., Burgess, S., Carney, S., Goodwin, G., & Geddes, J. (2006). Lithium versus antidepressants in the long-term treatment of unipolar affective disorder. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2006(4), CD003492. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003492.pub2>
- Clark, C. T., Newmark, R. L., Wisner, K. L., Stika, C., & Avram, M. J. (2022). Lithium Pharmacokinetics in the Perinatal Patient with Bipolar Disorder. *The Journal of Clinical Pharmacology*. <https://doi.org/10.1002/jcph.2089>
- Cohen, L. S., Friedman, J. M., Jefferson, J. W., Johnson, E. M., & Weiner, M. L. (1994). A Reevaluation of Risk of In Utero Exposure to Lithium. *JAMA*, 271(2), 146. <https://doi.org/10.1001/jama.1994.03510260078033>
- Cohen, W. J., & Cohen, N. H. (1974). Lithium carbonate, haloperidol, and irreversible brain damage. *JAMA*, 230(9), 1283–1287.
- Consortium on Lithium Genetics, Hou, L., Heilbronner, U., Rietschel, M., Kato, T., Kuo, P. H., McMahon, F. J., & Schulze, T. G. (2014). Variant GADL1 and response to lithium in bipolar I disorder. *The New England journal of medicine*, 370(19), 1857–1859. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1401817>
- Corrales, A., Cetkovich-Bakmas, M., Corral, R., García Bonetto, G., Herbst, L., Lupo, C., Morra, C., Mosca, D., Strejilevich, S., Vilapriño, JJ, Vilapriño, M., Vázquez, G. (2020). Consenso argentino sobre el diagnóstico y tratamiento del Trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento (DRT). *Vertex Rev Arg de Psiquiatr*. Vol XXXI, 1-40.
- Coryell, W. (2009). Maintenance treatment in bipolar disorder: a reassessment of lithium as the first choice. *Bipolar disorders*, 11 Suppl 2, 77–83. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00712.x>
- Coryell, W., Akiskal, H., Leon, A. C., Turvey, C., Solomon, D., & Endicott, J. (2000). Family history and symptom levels during treatment for bipolar I affective disorder. *Biological psychiatry*, 47(12), 1034–1042. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)00242-0](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)00242-0)
- Crabtree, B. L., Mack, J. E., Johnson, C. D., & Amyx, B. C. (1991). Comparison of the effects of hydro-chlorothiazide and furosemide on lithium disposition. *The American journal of psychiatry*, 148(8), 1060–1063. <https://doi.org/10.1176/ajp.148.8.1060>
- Cruz, N., Sanchez-Moreno, J., Torres, F., Goikolea, J. M., Valenti, M., & Vieta, E. (2010). Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a meta-analysis. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 13(1), 5–14. <https://doi.org/10.1017/S1461145709990344>
- Chan, H. H., Wing, Y., Su, R., Van Kreveld, C., & Lee, S. (2000). A control study of the cutaneous side effects of chronic lithium therapy. *Journal of affective disorders*, 57(1-3), 107–113. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(99\)00064-6](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(99)00064-6)
- Chang, H. H., Yang, Y. K., Gean, P. W., Huang, H. C., Chen, P. S., & Lu, R. B. (2010). The role of valproate in metabolic disturbances in bipolar disorder patients. *Journal of affective disorders*, 124(3), 319–323. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.12.011>
- Chaudhry, R. P., & Waters, B. G. (1983). Lithium and carbamazepine interaction: possible neurotoxicity. *The Journal of clinical psychiatry*, 44(1), 30–31.
- Cheng, C. M., Chang, W. H., Lin, Y. T., Chen, P. S., Yang, Y. K., Bai, Y. M., & TSBPN Bipolar Taskforce (2023). Taiwan consensus on biological treatment of bipolar disorder during the acute, maintenance, and mixed phases: The 2022 update. *Asian journal of psychiatry*, 82, 103480. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2023.103480>.
- Dargél, A. A. (2022). Beyond evidence and toward a patient-centered management of bipolar disorder mixed states in real-world practice. *Bipolar disorders*, 24(4), 434–436. <https://doi.org/10.1111/bdi.13197>
- Davis, J., Desmond, M., & Berk, M. (2018). Lithium and nephrotoxicity: a literature review of approaches to clinical management and risk stratification. *BMC nephrology*, 19(1), 305. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1101-4>
- de Almeida Lima e Silva, L. F., Cunha Loureiro, J., Raposo Franco, S. C., de Lima Santos, M., Secolin, R., Lopes-Cendes, I., de Rosalmeida Dantas, C.,

- Banzato, C. (2016). Assessing treatment response to prophylactic lithium use in patients with bipolar disorder. *J bras psiquiatr.* 65 (1). <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000097>
- Del Matto, L., Muscas, M., Murrú, A., Verdolini, N., Anmella, G., Fico, G., Corponi, F., Carvalho, A. F., Samalin, L., Carpinello, B., Fagiolini, A., Vieta, E., & Pacchiarotti, I. (2020). Lithium and suicide prevention in mood disorders and in the general population: A systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 116, 142–153. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.06.017>
- Deranieh, R. M., & Greenberg, M. L. (2009). Cellular consequences of inositol depletion. *Biochemical Society transactions*, 37(Pt 5), 1099–1103. <https://doi.org/10.1042/BST0371099>
- Domínguez Ortega, L., Medina Ortiz, O., & Cabrera García-Armenter, S. (2006). Intoxicación con litio [Lithium intoxication]. *Anales de medicina interna* (Madrid, Spain : 1984), 23(9), 441–445. <https://doi.org/10.4321/s0212-71992006000900010>
- Dorée, J. P., Des Rosiers, J., Lew, V., Gendron, A., Elie, R., Stip, E., & Tourjman, S. V. (2007). Quetiapine augmentation of treatment-resistant depression: a comparison with lithium. *Current medical research and opinion*, 23(2), 333–341. <https://doi.org/10.1185/030079906X162809>
- Duffy, A., Alda, M., Milin, R., & Grof, P. (2007). A consecutive series of treated affected offspring of parents with bipolar disorder: is response associated with the clinical profile? Canadian journal of psychiatry. *Revue canadienne de psychiatrie*, 52(6), 369–376. <https://doi.org/10.1177/070674370705200606>
85. Duffy, A., Alda, M., Milin, R., & Grof, P. (2007). A consecutive series of treated affected offspring of parents with bipolar disorder: is response associated with the clinical profile? *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 52(6), 369–376. <https://doi.org/10.1177/070674370705200606>
- Duffy, A., Heffer, N., Goodday, S. M., Weir, A., Patten, S., Malhi, G. S., & Cipriani, A. (2018). Efficacy and tolerability of lithium for the treatment of acute mania in children with bipolar disorder: A systematic review: A report from the ISBD-IGSLI joint task force on lithium treatment. *Bipolar disorders*, 20(7), 583–593. <https://doi.org/10.1111/bdi.12690>
- Dunner, D. L. (2003). Drug interactions of lithium and other antimanic/mood-stabilizing medications. *The Journal of clinical psychiatry*, 64 Suppl 5, 38–43.
- Vieta, E., Popovic, D., Rosa, A. R., Solé, B., Grande, I., Frey, B. N., Martínez-Aran, A., Sánchez-Moreno, J., Balanzá-Martínez, V., Tabarés-Seisdedos, R., & Kapczinski, F. (2013). The clinical implications of cognitive impairment and allostatic load in bipolar disorder. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, 28(1), 21–29. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.11.007>
- El Balkhi, S., Megarbane, B., Poupon, J., Baud, F. J., & Galliot-Guilley, M. (2009). Lithium poisoning: is determination of the red blood cell lithium concentration useful? *Clinical toxicology* (Philadelphia, Pa.), 47(1), 8–13. <https://doi.org/10.1080/15563650802392398>
- Ochoa, E. L. M. (2022). Lithium as a Neuroprotective Agent for Bipolar Disorder: An Overview. *Cellular and molecular neurobiology*, 42(1), 85–97. <https://doi.org/10.1007/s10571-021-01129-9>
- Espanhol, J. C. L., & Vieira-Coelho, M. A. (2022). Effects of lithium use on the white matter of patients with bipolar disorder - a systematic review. *Nordic journal of psychiatry*, 76(1), 1–11. <https://doi.org/10.1080/08039488.2021.1921264>
- Eyer, F., Pfab, R., Felgenhauer, N., Lutz, J., Heemann, U., Steimer, W., Zondler, S., Fichtl, B., & Zilker, T. (2006). Lithium poisoning: pharmacokinetics and clearance during different therapeutic measures. *Journal of clinical psychopharmacology*, 26(3), 325–330. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000218405.02738.b3>
- Eyer, F., Pfab, R., Felgenhauer, N., Lutz, J., Heemann, U., Steimer, W., Zondler, S., Fichtl, B., & Zilker, T. (2006). Lithium poisoning: pharmacokinetics and clearance during different therapeutic measures. *Journal of clinical psychopharmacology*, 26(3), 325–330. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000218405.02738.b3>
- Fagiolini, A., Coluccia, A., Maina, G., Forgiione, R. N., Goracci, A., Cuomo, A., & Young, A. H. (2015). Diagnosis, Epidemiology and Management of Mixed States in Bipolar Disorder. *CNS drugs*, 29(9), 725–740. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0275-6>
- Fink, M., Kellner, C. H., & McCall, W. V. (2014). The role of ECT in suicide prevention. *Journal of ECT*, 30(1), 5–9. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3182a6ad0d>
- Finley, P. R. (2016). Drug Interactions with Lithium: An Update. *Clinical Pharmacokinetics*, 55(8), 925–941. <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0370-y>
- Forlenza, O. V., Aprahamian, I., de Paula, V. J., & Hajek, T. (2016). Lithium, a Therapy for AD: Current Evidence from Clinical Trials of Neurodegenerative Disorders. *Current Alzheimer research*, 13(8), 879–886. <https://doi.org/10.2174/1567205013666160219112854>
- Fountoulakis, K. N., Grunze, H., Vieta, E., Young, A., Yatham, L., Blier, P., Kasper, S., & Moeller, H. J. (2017). The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 3: The Clinical Guidelines. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 20(2), 180–195. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw109>
- Fountoulakis, K. N., Kontis, D., Gonda, X., & Yatham, L. N. (2013). A systematic review of the evidence on the treatment of rapid cycling bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 15(2), 115–137. <https://doi.org/10.1111/bdi.12045>
- Fountoulakis, K. N., Tohen, M., & Zarate, C. A., Jr (2022). Lithium treatment of Bipolar disorder in adults: A systematic review of randomized trials and meta-analyses. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 54, 100–115. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.10.003>
- Fountoulakis, K. N., Tohen, M., & Zarate, C. A., Jr (2022). Lithium treatment of Bipolar disorder in adults: A systematic review of randomized trials and meta-analyses. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 54, 100–115. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.10.003>
- Gabriel, F. C., Stein, A. T., Melo, D. O., Fontes-Mota, G. C. H., Dos Santos, I. B., Rodrigues, C. D. S., Dourado, A., Rodrigues, M. C., Fráguas, R., Florez, I. D., Correia, D. T., & Ribeiro, E. (2023). Guidelines' recommendations for the treatment-resistant depression: A systematic review of their quality. *PLoS one*, 18(2), e0281501. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281501>
- Garnham, J., Munro, A., Slaney, C., Macdougall, M., Passmore, M., Duffy, A., O'Donovan, C., Teehan, A., & Alda, M. (2007). Prophylactic treatment response in bipolar disorder: results of a naturalistic observation study. *Journal of affective disorders*, 104(1-3), 185–190. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.03.003>
- Garnham, J., Munro, A., Slaney, C., Macdougall, M., Passmore, M., Duffy, A., O'Donovan, C., Teehan, A., & Alda, M. (2007). Prophylactic treatment response in bipolar disorder: results of a naturalistic observation study. *Journal of affective disorders*, 104(1-3), 185–190. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.03.003>
- Geddes, J. R., & Miklowitz, D. J. (2013). Treatment of bipolar disorder. *Lancet (London, England)*, 381(9878), 1672–1682. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60857-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60857-0)
- Geddes, J. R., Burgess, S., Hawton, K., Jamison, K., & Goodwin, G. M. (2004). Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of psychiatry*, 161(2), 217–222. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.2.217>
- Gelenberg, A. J., & Jefferson, J. W. (1995). Lithium tremor. *The Journal of clinical psychiatry*, 56(7), 283–287.
- Ghaemi, S. N. (2008). Why antidepressants are not antidepressants: STEP-BD, STAR*D, and the return of neurotic depression. *Bipolar disorders*, 10(8), 957–968. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2008.00639.x>
- Ghaemi, N. (10 de diciembre 2021). Does lithium improve suicidality? A new VA study. In Psychiatry Letter. <https://psychiatryletter.com/does-lithium-improve-suicidality-a-new-va-study/>
- Ghaemi, N. (24 de octubre 2022). How to mislead with meta-analysis: Lithium and suicide. In Psychiatry Letter. <https://psychiatryletter.com/how-to-mislead-with-meta-analysis-lithium-and-suicide/>

- Ghanaatfar, F., Ghanaatfar, A., Isapour, P., Farokhi, N., Bozorgniahosseini, S., Javadi, M., Gholami, M., Ulloa, L., Coleman-Fuller, N., & Motaghinejad, M. (2023). Is lithium neuroprotective? An updated mechanistic illustrated review. *Fundamental & clinical pharmacology*, 37(1), 4–30. <https://doi.org/10.1111/fcp.12826>
- Girardi, P., Brugnoti, R., Manfredi, G., & Sani, G. (2016). Lithium in Bipolar Disorder: Optimizing Therapy Using Prolonged-Release Formulations. *Drugs in R&D*, 16(4), 293–302. <https://doi.org/10.1007/s40268-016-0139-7>
- Gitlin, M. (2016). Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *International journal of bipolar disorders*, 4(1), 27. <https://doi.org/10.1186/s40345-016-0068-y>
- Gitlin, M. J., Cochran, S. D., & Jamison, K. R. (1989). Maintenance lithium treatment: side effects and compliance. *The Journal of clinical psychiatry*, 50(4), 127–131.
- Goldberg, J. F., & Chengappa, K. N. (2009). Identifying and treating cognitive impairment in bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 11 Suppl 2, 123–137. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00716.x>
- Gomes, F. A., Brietzke, E., Bauer, M., & Post, R. M. (2022). A call for improving lithium literacy among clinicians and patients. *International journal of bipolar disorders*, 10(1), 5. <https://doi.org/10.1186/s40345-022-00250-y>
- Gomes da Costa, S., Marx, W., Corponi, F., Anmella, G., Murru, A., Pons-Cabrera, M. T., Giménez Palomo, A., GutiérrezArango, F., Llach, C. D., Fico, G., Kotzalidis, G. D., Verdolini, N., Valentí, M., Berk, M., Vieta, E., & Pacchiarotti, I. (2022). Lithium therapy and weight change in people with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 134, 104266. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.07.011>
- Goodwin, F. K., Fireman, B., Simon, G. E., Hunkeler, E. M., Lee, J., & Revicki, D. (2003). Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA*, 290(11), 1467–1473. <https://doi.org/10.1001/jama.290.11.1467>
- Goodwin, G. M., Haddad, P. M., Ferrier, I. N., Aronson, J. K., Barnes, T., Cipriani, A., Coghill, D. R., Fazel, S., Geddes, J. R., Grunze, H., Holmes, E. A., Howes, O., Hudson, S., Hunt, N., Jones, I., Macmillan, I. C., McAllisterWilliams, H., Miklowitz, D. R., Morriss, R., Munafo, M., ... Young, A. H. (2016). Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 30(6), 495–553. <https://doi.org/10.1177/0269881116636545>
- Grande, I., Berk, M., Birmaher, B., & Vieta, E. (2016). Bipolar disorder. *Lancet (London, England)*, 387(10027), 1561–1572. [https://doi.org/10.1016/S01406736\(15\)00241](https://doi.org/10.1016/S01406736(15)00241)
- Grandjean, E. M., & Aubry, J. M. (2009). Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach: part III: clinical safety. *CNS drugs*, 23(5), 397–418. <https://doi.org/10.2165/0002321020092305000004>
- Gregoor, P. S., & de Jong, G. M. (2007). Lithium hypercalcemia, hyperparathyroidism, and cinacalcet. *Kidney international*, 71(5), 470. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002065>
- Grof, P., Duffy, A., Cavazzoni, P., Grof, E., Garnham, J., MacDougall, M., O'Donovan, C., & Alda, M. (2002). Is response to prophylactic lithium a familial trait? *The Journal of clinical psychiatry*, 63(10), 942–947. <https://doi.org/10.4088/jcp.v63n1013>
- Grünfeld, J. P., & Rossier, B. C. (2009). Lithium nephrotoxicity revisited. *Nature reviews. Nephrology*, 5(5), 270–276. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2009.43>
- Grunze, H., Vieta, E., Goodwin, G. M., Bowden, C., Licht, R. W., Möller, H. J., Kasper, S., & WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders (2013). The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 14(3), 154–219. <https://doi.org/10.3109/15622975.2013.770551>
- Gruwez, B., Poirier, M. F., Dauphin, A., Olié, J. P., & Tod, M. (2007). A kinetic-pharmacodynamic model for clinical trial simulation of antidepressant action: application to clomipramine-lithium interaction. *Contemporary clinical trials*, 28(3), 276–287. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2006.09.001>
- Gubert, C., Andrejew, R., Figueiro, F., Bergamin, L., Kapczinski, F., Magalhães, P. V. D. S., & Battastini, A. M. O. (2021). Lithium-induced neuroprotective activity in neuronal and microglial cells: A purinergic perspective. *Psychiatry research*, 295, 113562. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113562>
- Hanak, A. S., Chevillard, L., El Balkhi, S., Risède, P., Peoc'h, K., & Mégarbane, B. (2015). Study of blood and brain lithium pharmacokinetics in the rat according to three different modalities of poisoning. *Toxicological sciences: an official journal of the Society of Toxicology*, 143(1), 185–195. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu224>
- Hayes, J. F., Marston, L., Walters, K., Geddes, J. R., King, M., & Osborn, D. P. (2016). Lithium vs. valproate vs. olanzapine vs. quetiapine as maintenance monotherapy for bipolar disorder: a population-based UK cohort study using electronic health records. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 15(1), 53–58. <https://doi.org/10.1002/wps.20298>
- Hayes, J. F., Pitman, A., Marston, L., Walters, K., Geddes, J. R., King, M., & Osborn, D. P. (2016). Self-harm, Unintentional Injury, and Suicide in Bipolar Disorder During Maintenance Mood Stabilizer Treatment: A UK Population-Based Electronic Health Records Study. *JAMA psychiatry*, 73(6), 630–637. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.0432>
- Hillert, M., Zimmermann, M., & Klein, J. (2012). Uptake of lithium into rat brain after acute and chronic administration. *Neuroscience letters*, 521(1), 62–66. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.05.060>
- HincapieCastillo, J. M., & Daniels, P. F. (2017). Use of lithium in patients with unipolar depression. *The lancet. Psychiatry*, 4(9), 662–663. [https://doi.org/10.1016/S22150366\(17\)303176](https://doi.org/10.1016/S22150366(17)303176)
- Hoekstra, R., Lekkerkerker, M. N., Kuijper, T. M., Bosch, T. M., & van Alphen, A. M. (2022). Renal function after withdrawal of lithium. *Bipolar disorders*, 24(6), 667–670. <https://doi.org/10.1111/bdi.13178>
- Hou, L., Heilbronner, U., Degenhardt, F., Adli, M., Akiyama, K., Akula, N., Ardu, R., Arias, B., Backlund, L., Banzato, C. E. M., Benabarre, A., Bengesser, S., Bhattacharjee, A. K., Biernacka, J. M., Birner, A., BrichantPetitjean, C., Bui, E. T., Cervantes, P., Chen, G. B., Chen, H. C., ... Schulze, T. G. (2016). Genetic variants associated with response to lithium treatment in bipolar disorder: a genome-wide association study. *Lancet (London, England)*, 387(10023), 1085–1093. [https://doi.org/10.1016/S01406736\(16\)001434](https://doi.org/10.1016/S01406736(16)001434)
- Hsu, C. W., Lee, Y., Lee, C. Y., & Lin, P. Y. (2016). Neurotoxicity and nephrotoxicity caused by combined use of lithium and risperidone: a case report and literature review. *BMC pharmacology & toxicology*, 17(1), 59. <https://doi.org/10.1186/s403600160101x>
- Hsu, T. W., Thompson, T., Solmi, M., Vieta, E., Yang, F. C., Tseng, P. T., Hsu, C. W., Tu, Y. K., Yu, C. L., Tsai, C. K., Liang, C. S., & Carvalho, A. F. (2022). Variability and efficacy in treatment effects on manic symptoms with lithium, anticonvulsants, and antipsychotics in acute bipolar mania: A systematic review and meta-analysis. *EclinicalMedicine*, 54, 101690. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101690>
- Hui, T. P., Kandola, A., Shen, L., Lewis, G., Osborn, D. P. J., Geddes, J. R., & Hayes, J. F. (2019). A systematic review and meta-analysis of clinical predictors of lithium response in bipolar disorder. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 140(2), 94–115. <https://doi.org/10.1111/acps.13062>
- International Consortium on Lithium Genetics (ConLi+Gen), Amare, A. T., Schubert, K. O., Hou, L., Clark, S. R., Papiol, S., Heilbronner, U., Degenhardt, F., TekolaAyele, F., Hsu, Y. H., Shekhtman, T., Adli, M., Akula, N., Akiyama, K., Ardu, R., Arias, B., Aubry, J. M., Backlund, L., Bhattacharjee, A. K., Bellivier, F., ... Baune, B. T. (2018). Association of Polygenic Score for Schizophrenia and HLA Antigen and Inflammation Genes With Response to Lithium in Bipolar Affective Disorder: A Genome-Wide Association Study. *JAMA psychiatry*, 75(1), 65–74. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3433>
- Ishii, N., Terao, T., Hirakawa, H. (2021). The Present State of Lithium for the Prevention of Dementia Related to Alzheimer's Dementia in Clinical and Epidemiological Studies: A Critical Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*; 18(15):7756. <https://doi.org/10.3390/ijerph18157756>

- Januel, D., Massot, O., Poirier, M. F., Olié, J. P., & Fillion, G. (2002). Interaction of lithium with 5HT(1B) receptors in depressed unipolar patients treated with clomipramine and lithium versus clomipramine and placebo: preliminary results. *Psychiatry research*, *111*(23), 117–124. [https://doi.org/10.1016/s01651781\(02\)001361](https://doi.org/10.1016/s01651781(02)001361)
- Jefferson, J. W. (2010). A clinician's guide to monitoring kidney function in lithium-treated patients. *The Journal of clinical psychiatry*, *71*(9), 1153–1157. <https://doi.org/10.4088/JCP.09m05917yel>
- Joas, E., Karanti, A., Song, J., Goodwin, G. M., Lichtenstein, P., & Landén, M. (2017). Pharmacological treatment and risk of psychiatric hospital admission in bipolar disorder. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, *210*(3), 197–202. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.187989>
- Johnson, G. (1998). Lithium early development, toxicity, and renal function. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *19*(3), 200–205. [https://doi.org/10.1016/S0893133X\(98\)000190](https://doi.org/10.1016/S0893133X(98)000190)
- Johnson, F. R., Ozdemir, S., Manjunath, R., Hauber, A. B., Burch, S. P., & Thompson, T. R. (2007). Factors that affect adherence to bipolar disorder treatments: a stated-preference approach. *Medical care*, *45*(6), 545–552. <https://doi.org/10.1097/MLR.0b013e318040ad90>
- Johnston, A. M., & Eagles, J. M. (1999). Lithium-associated clinical hypothyroidism. Prevalence and risk factors. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, *175*, 336–339. <https://doi.org/10.1192/bjp.175.4.336>
- Judd, L. L., Schettler, P. J., Akiskal, H. S., Maser, J., Coryell, W., Solomon, D., Endicott, J., & Keller, M. (2003). Longterm symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders. *The international journal of neuropsychopharmacology*, *6*(2), 127–137. <https://doi.org/10.1017/S1461145703003341>
- Kane, J. M., Quitkin, F. M., Rifkin, A., RamosLorenzi, J. R., Nayak, D. D., & Howard, A. (1982). Lithium carbonate and imipramine in the prophylaxis of unipolar and bipolar II illness: a prospective, placebo controlled comparison. *Archives of general psychiatry*, *39*(9), 1065–1069. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1982.04290090053011>
- Kapczinski, F., Vieta, E., Andreazza, A. C., Frey, B. N., Gomes, F. A., Tramontina, J., KauerSant'anna, M., GrassiOliveira, R., & Post, R. M. (2008). Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *32*(4), 675–692. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.10.005>
149. Kaplan, P. W., & Birbeck, G. (2006). Lithium-induced confusional states: nonconvulsive status epilepticus or triphasic encephalopathy? *Epilepsia*, *47*(12), 2071–2074. <https://doi.org/10.1111/j.15281167.2006.00849.x>
- Katona C. L. (1988). Lithium augmentation in refractory depression. *Psychiatric developments*, *6*(2), 153–171.
- Katz, I. R., Rogers, M. P., Lew, R., Thwin, S. S., Doros, G., Ahearn, E., Ostaicher, M. J., Delisi, L. E., Smith, E. G., Ringer, R. J., Ferguson, R., Hoffman, B., Kaufman, J. S., Paik, J. M., Conrad, C. H., Holmberg, E. F., Boney, T. Y., Huang, G. D., & Liang, M. H. (2022). Lithium Treatment in the Prevention of Repeat Suicide-Related Outcomes in Veterans with Major Depression or Bipolar Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, *79*(1), 24–32. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.3170>
- Kawada, T. (2022). Lithium in drinking water and suicide risk. *EXCLI Journal* (Vol. 21, pp. 571–572). Leibniz Research Centre for Working Environment and Human Factors. <https://doi.org/10.17179/excli20224689>
- Keck, P. E., Jr, McElroy, S. L., Strakowski, S. M., West, S. A., Sax, K. W., Hawkins, J. M., Bourne, M. L., & Haggard, P. (1998). 12-month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. *The American journal of psychiatry*, *155*(5), 646–652. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.5.646>
- Kennedy, S. H., Lam, R. W., McIntyre, R. S., Tourjman, S. V., Bhat, V., Blier, P., Hasnain, M., Jollant, F., Levitt, A. J., MacQueen, G. M., McInerney, S. J., McIntosh, D., Milev, R. V., Müller, D. J., Parikh, S. V., Pearson, N. L., Ravindran, A. V., Uher, R., & CANMAT Depression Work Group (2016). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, *61*(9), 540–560. <https://doi.org/10.1177/0706743716659417>
- Kessing, L. V., Bauer, M., Nolen, W. A., Severus, E., Goodwin, G. M., & Geddes, J. (2018). Effectiveness of maintenance therapy of lithium vs other mood stabilizers in monotherapy and in combinations: a systematic review of evidence from observational studies. *Bipolar disorders*, Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/bdi.12623>
- Kessing, L. V., Forman, J. L., & Andersen, P. K. (2010). Does lithium protect against dementia? *Bipolar disorders*, *12*(1), 87–94. <https://doi.org/10.1111/j.13995618.2009.00788.x>
- Kessing, L. V., Gerds, T. A., Knudsen, N. N., Jørgensen, L. F., Kristiansen, S. M., Voutchkova, D., Ernstsens, V., Schullehner, J., Hansen, B., Andersen, P. K., & Ersbøll, A. K. (2017). Association of Lithium in Drinking Water With the Incidence of Dementia. *JAMA psychiatry*, *74*(10), 1005–1010. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.2362>
- Kessing, L. V., Hellmund, G., & Andersen, P. K. (2011). Predictors of excellent response to lithium: results from a nationwide register-based study. *International clinical psychopharmacology*, *26*(6), 323–328. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e31823845cd0>
- Kessing, L. V., Hellmund, G., & Andersen, P. K. (2012). An observational nationwide register based cohort study on lamotrigine versus lithium in bipolar disorder. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, *26*(5), 644–652. <https://doi.org/10.1177/02698811111414091>
- Kessing, L. V., Hellmund, G., Geddes, J. R., Goodwin, G. M., & Andersen, P. K. (2011). Valproate v. lithium in the treatment of bipolar disorder in clinical practice: observational nationwide register-based cohort study. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, *199*(1), 57–63. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.084822>
- Kessing, L. V., Vradi, E., & Andersen, P. K. (2014). Starting lithium prophylaxis early v. late in bipolar disorder. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, *205*(3), 214–220. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.142802>
- Khan, A. H., & Shah, S. Q. (2017). Topiramate-Induced Lithium Toxicity. *Cureus*, *9*(10), e1804. <https://doi.org/10.7759/cureus.1804>
- Kibirige, D., Luzinda, K., & Ssekitooleko, R. (2013). Spectrum of lithium-induced thyroid abnormalities: a current perspective. *Thyroid research*, *6*(1), 3. <https://doi.org/10.1186/1756661463>
- Kim, H. R., Delva, N. J., & Lawson, J. S. (1990). Prophylactic medication for unipolar depressive illness: the place of lithium carbonate in combination with antidepressant medication. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, *35*(2), 107–114. <https://doi.org/10.1177/070674379003500201>
- Kishi, T., Ikuta, T., Matsuda, Y., Sakuma, K., Okuya, M., Mishima, K., & Iwata, N. (2021). Mood stabilizers and/or antipsychotics for bipolar disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Molecular psychiatry*, *26*(8), 4146–4157. <https://doi.org/10.1038/s41380020009466>
- Kleindienst, N., Engel, R., & Greil, W. (2005). Which clinical factors predict response to prophylactic lithium? A systematic review for bipolar disorders. *Bipolar disorders*, *7*(5), 404–417. <https://doi.org/10.1111/j.13995618.2005.00244.x>
- Konstantinos, N. et al. (2017). Tratamiento del Trastorno Bipolar con ciclo rápido. En: Carvalho, A. y Vieta, E. *Tratamiento del Trastorno Bipolar II*. Pp.104 – 117. Oxford.
- Kraepelin, E., ed. (1921). *Manic Depressive Insanity and Paranoia*. E&S Livinstone.
- Lambrevia, E., Vecellio, M., Wieser, H. G., & Buddeberg, C. (2005). Neurotoxic Enzephalopathie unter Neuroleptika und Lithium [Neurotoxic encephalopathy caused by neuroleptics and lithium]. *Der Nervenarzt*, *76*(6), 756–759. <https://doi.org/10.1007/s00111500418313>
- Le Clerc, S., Lombardi, L., Baune, B. T., Amare, A. T., Schubert, K. O., Hou, L., Clark, S. R., Papiol, S., Cearnas, M., Heilbronner, U., Degenhardt, F., TekolaAyele, F., Hsu, Y. H., Shekhtman, T., Adli, M., Akula, N., Akiyama, K., Ardaur, R., Arias, B., Aubry, J. M., ... Tamouza, R. (2021). HLADRB1

- and HLAQB1 genetic diversity modulates response to lithium in bipolar affective disorders. *Scientific reports*, 11(1), 17823. <https://doi.org/10.1038/s41598021971407>
- Lee, J., Baek, J. H., Lee, D., Ahn, S. W., Yang, S. Y., Choi, Y., Bahk, Y. C., & Hong, K. S. (2020). Defining phenotypes of long-term lithium and valproate response, including combination therapy: a modified application of the Alda scale in patients with bipolar disorders. *International journal of bipolar disorders*, 8(1), 36. <https://doi.org/10.1186/s4034502000199w>
- Lewitzka, U., Severus, E., Bauer, R., Ritter, P., MüllerOerlinghausen, B., & Bauer, M. (2015). The suicide prevention effect of lithium: More than 20 years of evidence—a narrative review. *International Journal of Bipolar Disorders*, 3(1). <https://doi.org/10.1186/s4034501500322>
- Liaugaudaite, V., Raskauskiene, N., Naginiene, R., Mickuviene, N., & Sher, L. (2022). Association between lithium levels in drinking water and suicide rates: Role of affective disorders. *Journal of Affective Disorders*, 298, 516–521. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.11.045>
- Licht, R.W. (2012), Lithium: Still a Major Option in the Management of Bipolar Disorder. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 18: 219226. <https://doi.org/10.1111/j.17555949.2011.00260.x>
- Liechti, F. D., Stüdle, N., Theurillat, R., Grandgirard, D., Thormann, W., & Leib, S. L. (2014). The mood-stabilizer lithium prevents hippocampal apoptosis and improves spatial memory in experimental meningitis. *PLoS one*, 9(11), e113607. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113607>
- Limanaqi, F., Biagioni, F., Ryskalin, L., Busceti, C. L., & Fornai, F. (2019). Molecular Mechanisms Linking ALS/FTD and Psychiatric Disorders, the Potential Effects of Lithium. *Frontiers in cellular neuroscience*, 13, 450. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00450>
- Lin, Y., Maihofer, A. X., Stapp, E., Ritchey, M., AllieyRodriguez, N., Anand, A., Balaraman, Y., Berrettini, W. H., Bertram, H., Bhattacharjee, A., Calkin, C. V., Conroy, C., Coryell, W., D'Arcangelo, N., DeModena, A., Biernacka, J. M., Fisher, C., Frazier, N., Frye, M., Gao, K., ... Kelsoe, J. R. (2021). Clinical predictors of non-response to lithium treatment in the Pharmacogenomics of Bipolar Disorder (PGBD) study. *Bipolar disorders*, 23(8), 821–831. <https://doi.org/10.1111/bdi.13078>
- Lipstein, N., VerhoevenDuif, N. M., Michelassi, F. E., Calloway, N., van Hasselt, P. M., Pienkowska, K., van Haften, G., van Haelst, M. M., van Empelen, R., Cuppen, I., van Teeseling, H. C., Evelein, A. M., Vorstman, J. A., Thoms, S., Jahn, O., Duran, K. J., Monroe, G. R., Ryan, T. A., Taschenberger, H., Dittman, J. S., ... Brose, N. (2017). Synaptic UNC13A protein variant causes increased neurotransmission and neurokinetic movement disorder. *The Journal of clinical investigation*, 127(3), 1005–1018. <https://doi.org/10.1172/JCI90259>
- Lopez de Lara, C., JaitovichGroisman, I., Cruceanu, C., Mamdani, F., Lebel, V., Yerko, V., Beck, A., Young, L. T., Rouleau, G., Grof, P., Alda, M., & Turecki, G. (2010). Implication of synapse-related genes in bipolar disorder by linkage and gene expression analyses. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 13(10), 1397–1410. <https://doi.org/10.1017/S1461145710000714>
- Berk, M., Kapczinski, F., Andreazza, A. C., Dean, O. M., Giorlando, F., Maes, M., Yücel, M., Gama, C. S., Dodd, S., Dean, B., Magalhães, P. V., Amminger, P., McGorry, P., & Malhi, G. S. (2011). Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 35(3), 804–817. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.10.001>
- Macêdo, D. S., de Lucena, D. F., Queiroz, A. I., Cordeiro, R. C., Araújo, M. M., Sousa, F. C., Vasconcelos, S. M., Hyphantis, T. N., Quevedo, J., McIntyre, R. S., & Carvalho, A. F. (2013). Effects of lithium on oxidative stress and behavioral alterations induced by lisdexamfetamine dimesylate: relevance as an animal model of mania. *Progress in neuropsychopharmacology & biological psychiatry*, 43, 230–237. <https://doi.org/10.1016/j.pnpb.2013.01.007>
- Malhi, G. S., & Outhred, T. (2016). Therapeutic Mechanisms of Lithium in Bipolar Disorder: Recent Advances and Current Understanding. *CNS drugs*, 30(10), 931–949. <https://doi.org/10.1007/s4026301603801>
- Malhi, G. S., Bassett, D., Boyce, P., Bryant, R., Fitzgerald, P. B., Fritz, K., Hopwood, M., Lyndon, B., Mulder, R., Murray, G., Porter, R., & Singh, A. B. (2015). Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 49(12), 1087–1206. <https://doi.org/10.1177/0004867415617657>
- Malhi, G. S., Bell, E., Bassett, D., Boyce, P., Bryant, R., Hazell, P., Hopwood, M., Lyndon, B., Mulder, R., Porter, R., Singh, A. B., & Murray, G. (2021). The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 55(1), 7–117. <https://doi.org/10.1177/000486742097935>
- Malhi, G. S., Bell, E., Boyce, P., Bassett, D., Berk, M., Bryant, R., Gitlin, M., Hamilton, A., Hazell, P., Hopwood, M., Lyndon, B., McIntyre, R. S., Morris, G., Mulder, R., Porter, R., Singh, A. B., Yatham, L. N., Young, A., & Murray, G. (2020). The 2020 Royal Australian and New Zealand College of psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Bipolar disorder summary. *Bipolar disorders*, 22(8), 805–821. <https://doi.org/10.1111/bdi.13036>
- Malhi, G. S., Bell, E., Outhred, T., & Berk, M. (2020). Lithium therapy and its interactions. *Australian prescriber*, 43(3), 91–93. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2020.024>
- Malhi, G. S., Gershon, S., & Outhred, T. (2016). Lithiumer: Version 2.0. *Bipolar disorders*, 18(8), 631–641. <https://doi.org/10.1111/bdi.12455>
- Malhi, G. S., Gessler, D., & Outhred, T. (2017). The use of lithium for the treatment of bipolar disorder: Recommendations from clinical practice guidelines. *Journal of affective disorders*, 217, 266–280. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.03.052>
- Malhi, G. S., McAulay, C., Gershon, S., Gessler, D., Fritz, K., Das, P., & Outhred, T. (2016). The Lithium Battery: assessing the neurocognitive profile of lithium in bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 18(2), 102–115. <https://doi.org/10.1111/bdi.12375>
- Malhi, G. S., Tanious, M., Das, P., Coulston, C. M., & Berk, M. (2013). Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder. Current understanding. *CNS drugs*, 27(2), 135–153. <https://doi.org/10.1007/s4026301300390>
- Martino, D. J., & Strejilevich, S. A. (2015). Subclinical hypothyroidism and neurocognitive functioning in bipolar disorder. *Journal of psychiatric research*, 61, 166–167. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.12.016>
- Martino, D. J., Marengo, E., Igoa, A., Scápola, M., Ais, E. D., Perinot, L., & Strejilevich, S. A. (2009). Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorders: a prospective 1 year follow-up study. *Journal of affective disorders*, 116(12), 37–42. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.10.023>
- Marty, T., Lebain, P., Vandevelde, A., & Madigand, J. (2021). Complications neurologiques imputables au lithium: mise au point [Neurological complications attributable to lithium: An update]. *La Revue de médecine interne*, 42(2), 120–126. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.08.013>
- Masui, T., Hashimoto, R., Kusumi, I., Suzuki, K., Tanaka, T., Nakagawa, S., Suzuki, T., Iwata, N., Ozaki, N., Kato, T., Takeda, M., Kunugi, H., & Koyama, T. (2008). A possible association between missense polymorphism of the breakpoint cluster region gene and lithium prophylaxis in bipolar disorder. *Progress in neuropsychopharmacology & biological psychiatry*, 32(1), 204–208. <https://doi.org/10.1016/j.pnpb.2007.08.010>
- McKnight, R. F., Adida, M., Budge, K., Stockton, S., Goodwin, G. M., & Geddes, J. R. (2012). Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 379(9817), 721–728. [https://doi.org/10.1016/S01406736\(11\)61516X](https://doi.org/10.1016/S01406736(11)61516X)
- McKnight, R. F., Adida, M., Budge, K., Stockton, S., Goodwin, G. M., & Geddes, J. R. (2012). Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 379(9817), 721–728. [https://doi.org/10.1016/S01406736\(11\)61516X](https://doi.org/10.1016/S01406736(11)61516X)
197. McKnight, R. F., de La Motte de Broöns de Vauvert, S. J. G. N., Chesney, E., Amit, B. H., Geddes, J., & Cipriani, A. (2019). Lithium for acute mania. *The Cochrane database of systematic reviews*, 6(6), CD004048. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004048.pub4>
- Mégarbane, B., Oberlin, M., Alvarez, J. C., Balen, F., Beaune, S., Bédry, R., Chauvin, A., Claudet, I., Danel, V., Debaty, G., Delahaye, A., Deye, N., Gaulier, J. M., Grossenbacher, F., Hantson, P., Jacobs, F., Jaffal, K., Labadie, M., Labat, L., Langrand, J., ... Cerf, C. (2020). Management of pharmaceu-

tical and recreational drug poisoning. *Annals of intensive care*, 10(1), 157. <https://doi.org/10.1186/s13613020007629>

Meltzer, H. Y., Alphas, L., Green, A. I., Altamura, A. C., Anand, R., Bertoldi, A., Bourgeois, M., Chouinard, G., Islam, M. Z., Kane, J., Krishnan, R., Lindenmayer, J. P., Potkin, S., & International Suicide Prevention Trial Study Group (2003). Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Archives of general psychiatry*, 60(1), 82–91. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.1.82>

Merikangas, K. R., Akiskal, H. S., Angst, J., Greenberg, P. E., Hirschfeld, R. M., Petukhova, M., & Kessler, R. C. (2007). Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Archives of general psychiatry*, 64(5), 543–552. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.5.543>

Mitjans, M., Arias, B., Jiménez, E., Goikolea, J. M., Sáiz, P. A., García-Portilla, M. P., Burón, P., Bobes, J., Vieta, E., & Benabarre, A. (2015). Exploring Genetic Variability at PL, GSK3, HPA, and Glutamatergic Pathways in Lithium Response: Association With IMPA2, INPP1, and GSK3B Genes. *Journal of clinical psychopharmacology*, 35(5), 600–604. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000382>

Miura, T., Noma, H., Furukawa, T. A., Mitsuyasu, H., Tanaka, S., Stockton, S., Salanti, G., Motomura, K., ShimanoKatsuki, S., Leucht, S., Cipriani, A., Geddes, J. R., & Kanba, S. (2014). Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The lancet. Psychiatry*, 1(5), 351–359. [https://doi.org/10.1016/S22150366\(14\)703141](https://doi.org/10.1016/S22150366(14)703141)

Mohammad, O., & Osser, D. N. (2014). The psychopharmacology algorithm project at the Harvard South Shore Program: an algorithm for acute mania. *Harvard review of psychiatry*, 22(5), 274–294. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000018>

Moore, G. J., Cortese, B. M., Glitz, D. A., ZajacBenitez, C., Quiroz, J. A., Uhde, T. W., Drevets, W. C., & Manji, H. K. (2009). A longitudinal study of the effects of lithium treatment on prefrontal and subgenual prefrontal gray matter volume in treatment-responsive bipolar disorder patients. *The Journal of clinical psychiatry*, 70(5), 699–705. <https://doi.org/10.4088/JCP.07m03745>

MüllerOerlinghausen, B., & Lewitzka, U. (2010). Lithium reduces pathological aggression and suicidality: A mini-review. *Neuropsychobiology*, 62(1): 43–49. <https://doi.org/10.1159/000314309>

MüllerOerlinghausen, B., MüserCausemann, B., & Volk, J. (1992). Suicides and parasuicides in a high-risk patient group on and off lithium long-term medication. *Journal of affective disorders*, 25(4), 261–269. [https://doi.org/10.1016/01650327\(92\)90084j](https://doi.org/10.1016/01650327(92)90084j)

Nabi, Z., Stansfeld, J., Plöderl, M., Wood, L., & Moncrieff, J. (2022). Effects of lithium on suicide and suicidal behaviour: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 31. <https://doi.org/10.1017/S204579602200049X>

Nagappan, R., Parkin, W. G., & Holdsworth, S. R. (2002). Acute lithium intoxication. *Anaesthesia and intensive care*, 30(1), 90–92. <https://doi.org/10.1177/0310057X0203000118>

Nakamura, T., Jimbo, K., Nakajima, K., Tsuboi, T., & Kato, T. (2018). De novo UNC13B mutation identified in a bipolar disorder patient increases a rare exon-skipping variant. *Neuropsychopharmacology reports*, 38(4), 210–213. <https://doi.org/10.1002/npr2.12027>

National Collaborating Centre for Mental Health (UK). (2014). Bipolar Disorder: The NICE Guideline on the Assessment and Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Young People in Primary and Secondary Care. The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists.

Nelson, J. C., Baumann, P., Delucchi, K., Joffe, R., & Katona, C. (2014). A systematic review and meta-analysis of lithium augmentation of tricyclic and second generation antidepressants in major depression. *Journal of affective disorders*, 168, 269–275. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.05.053>

Nestsiarovich, A., Gaudiot, C. E. S., Baldessarini, R. J., Vieta, E., Zhu, Y., & Tohen, M. (2022). Preventing new episodes of bipolar disorder in adults: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 54, 75–89. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.08.264>

Ng, F., Mammen, O. K., Wilting, I., Sachs, G. S., Ferrier, I. N., Cassidy, F., Beaulieu, S., Yatham, L. N., Berk, M., & International Society for Bipolar Disorders (2009). The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments. *Bipolar disorders*, 11(6), 559–595. <https://doi.org/10.1111/j.13995618.2009.00737.x>

Nolen, W. A., Licht, R. W., Young, A. H., Malhi, G. S., Tohen, M., Vieta, E., Kupka, R. W., Zarate, C., Nielsen, R. E., Baldessarini, R. J., Severus, E., & ISBD/IGSLI Task Force on the treatment with lithium (2019). What is the optimal serum level for lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder? A systematic review and recommendations from the ISBD/IGSLI Task Force on treatment with lithium. *Bipolar disorders*, 21(5), 394–409. <https://doi.org/10.1111/bdi.12805>

Öhlund, L., Ott, M., Bergqvist, M., Oja, S., Lundqvist, R., Sandlund, M., Renberg, E. S., & Werneke, U. (2019). Clinical course and need for hospital admission after lithium discontinuation in patients with bipolar disorder type I or II: mirror-image study based on the LiSIE retrospective cohort. *BIPsych open*, 5(6), e101. <https://doi.org/10.1192/bjo.2019.83>

Öhman O, R. S. (1993). Serotonin Syndrome Induced by FluvoxamineLithium Interaction. *Pharmacopsychiatry*, 26(06), 263–264. <https://doi.org/10.1055/s20071014367>

Okusa, M. D., & Crystal, L. J. (1994). Clinical manifestations and management of acute lithium intoxication. *The American journal of medicine*, 97(4), 383–389. [https://doi.org/10.1016/00029343\(94\)903085](https://doi.org/10.1016/00029343(94)903085)

Oliveira, J. L., Silva Júnior, G. B., Abreu, K. L., Rocha, N.deA., Franco, L. F., Araújo, S. M., & Daher, E.deF. (2010). Lithium nephrotoxicity. *Revista da Associação Médica Brasileira* (1992), 56(5), 600–606. <https://doi.org/10.1590/s010442302010000500025>

Oquendo, M. A., Galfalvy, H. C., Currier, D., Grunebaum, M. F., Sher, L., Sullivan, G. M., Burke, A. K., HarkavyFriedman, J., Sublette, M. E., Parsey, R. v., & Mann, J. J. (2011). Treatment of suicide attempters with bipolar disorder: A randomized clinical trial comparing lithium and valproate in the prevention of suicidal behavior. *American Journal of Psychiatry*, 168(10), 1050–1056. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11010163>

Ott, M., Stegmayr, B., Salander Renberg, E., & Werneke, U. (2016). Lithium intoxication: Incidence, clinical course and renal function a population-based retrospective cohort study. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 30(10), 1008–1019. <https://doi.org/10.1177/0269881116652577>

Pacchiarotti, I., Bond, D. J., Baldessarini, R. J., Nolen, W. A., Grunze, H., Licht, R. W., Post, R. M., Berk, M., Goodwin, G. M., Sachs, G. S., Tondo, L., Findling, R. L., Youngstrom, E. A., Tohen, M., Undurraga, J., GonzálezPinto, A., Goldberg, J. F., Yildiz, A., Altshuler, L. L., Calabrese, J. R., ... Vieta, E. (2013). The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *The American journal of psychiatry*, 170(11), 1249–1262. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13020185>

Pallaskorpi, S., Suominen, K., Ketokivi, M., Valtonen, H., Arvilommi, P., Mantere, O., Leppämäki, S., & Isometsä, E. (2017). Incidence and predictors of suicide attempts in bipolar I and II disorders: A 5 year follow-up study. *Bipolar disorders*, 19(1), 13–22. <https://doi.org/10.1111/bdi.12464>

Papiol, S., Schulze, T. G., & Alda, M. (2018). Genetics of Lithium Response in Bipolar Disorder. *Pharmacopsychiatry*, 51(5), 206–211. <https://doi.org/10.1055/a05904992>

Papiol, S., Schulze, T. G., & Heilbronner, U. (2022). Lithium response in bipolar disorder: Genetics, genomics, and beyond. *Neuroscience letters*, 785, 136786. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2022.136786>

Parker G. (2011). Classifying clinical depression: an operational proposal. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 123(4), 314–316. <https://doi.org/10.1111/j.16000447.2011.01681.x>

Paterson, A., & Parker, G. (2017). Lithium and cognition in those with bipolar disorder. *International clinical psychopharmacology*, 32(2), 57–62. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000152>

- Paul, P., Iyer, S., Nadella, R. K., Nayak, R., Chellappa, A. S., Ambardar, S., Sud, R., Sukumaran, S. K., Purushottam, M., Jain, S., ADBS Consortium (ADBS: The Accelerator program for Discovery in Brain disorders using Stem cells), & Viswanath, B. (2020). Lithium response in bipolar disorder correlates with improved cell viability of patient derived cell lines. *Scientific reports*, 10(1), 7428. <https://doi.org/10.1038/s41598020642021>
- Perlis, R. H., Smoller, J. W., Ferreira, M. A., McQuillin, A., Bass, N., Lawrence, J., Sachs, G. S., Nimgaonkar, V., Scolnick, E. M., Gurling, H., Sklar, P., & Purcell, S. (2009). A genome-wide association study of response to lithium for prevention of recurrence in bipolar disorder. *The American journal of psychiatry*, 166(6), 718–725. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.08111633>
- Perugi, G., Hantouche, E., & Vannucchi, G. (2017). Diagnosis and Treatment of Cyclothymia: The "Primacy" of Temperament. *Current neuropharmacology*, 15(3), 372–379. <https://doi.org/10.2174/1570159X14666160616120157>
- Perveen, T., Haider, S., Mumtaz, W., Razi, F., Tabassum, S., & Haleem, D. J. (2013). Attenuation of stress-induced behavioral deficits by lithium administration via serotonin metabolism. *Pharmacological reports: PR*, 65(2), 336–342. [https://doi.org/10.1016/s17341140\(13\)710089](https://doi.org/10.1016/s17341140(13)710089)
- Pisanu, C., Meloni, A., Severino, G., & Squassina, A. (2022). Genetic and Epigenetic Markers of Lithium Response. *International journal of molecular sciences*, 23(3), 1555. <https://doi.org/10.3390/ijms23031555>
- Poels, E. M. P., Bijma, H. H., Galbally, M., & Bergink, V. (2018). Lithium during pregnancy and after delivery: a review. *International journal of bipolar disorders*, 6(1), 26. <https://doi.org/10.1186/s4034501801357>
- Pompili, M., Vazquez, G. H., Forte, A., Morrissette, D. A., & Stahl, S. M. (2020). Pharmacologic Treatment of Mixed States. *The Psychiatric clinics of North America*, 43(1), 167–186. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2019.10.01527>
- Price, A. L., & MarzaniNissen, G. R. (2012). Bipolar disorders: a review. *American family physician*, 85(5), 483–493.
- Prien, R. F., Himmelhoch, J. M., & Kupfer, D. J. (1988). Treatment of mixed mania. *Journal of affective disorders*, 15(1), 9–15. [https://doi.org/10.1016/01650327\(88\)900031](https://doi.org/10.1016/01650327(88)900031)
- Prien, R. F., Klett, C. J., & Caffey, E. M., Jr. (1973). Lithium carbonate and imipramine in prevention of affective episodes. A comparison in recurrent affective illness. *Archives of general psychiatry*, 29(3), 420–425. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1973.04200030104017>
- PuglisiAllegria, S., Ruggieri, S., & Fornai, F. (2021). Translational evidence for lithium-induced brain plasticity and neuroprotection in the treatment of neuropsychiatric disorders. *Translational psychiatry*, 11(1), 366. <https://doi.org/10.1038/s41398021014927>
- PuglisiAllegria, S., Ruggieri, S., & Fornai, F. (2021). Translational evidence for lithium-induced brain plasticity and neuroprotection in the treatment of neuropsychiatric disorders. *Translational psychiatry*, 11(1), 366. <https://doi.org/10.1038/s41398021014927>
- Rakofsky, J. J., Lucido, M. J., & Dunlop, B. W. (2022). Lithium in the treatment of acute bipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 308, 268–280. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.04.058>
- Rao, A. V., Hariharasubramanian, N., & Sugumar, A. (1983). A study of side effects of lithium. *Indian journal of psychiatry*, 25(2), 87–93.
- Baldessarini, R. J., Tondo, L., & Vázquez, G. H. (2019). Pharmacological treatment of adult bipolar disorder. *Molecular psychiatry*, 24(2), 198–217. <https://doi.org/10.1038/s4138001800442>
- Rowe, M. K., & Chuang, D. M. (2004). Lithium neuroprotection: molecular mechanisms and clinical implications. *Expert reviews in molecular medicine*, 6(21), 1–18. <https://doi.org/10.1017/S1462399404008385>
- Rubenstein, R., Sharma, D. R., Chang, B., Oumata, N., Cam, M., Vaucelle, L., Lindberg, M. F., Chiu, A., Wisniewski, T., Wang, K. K. W., & Meijer, L. (2019). Novel Mouse Tauopathy Model for Repetitive Mild Traumatic Brain Injury: Evaluation of Long-Term Effects on Cognition and Biomarker Levels After Therapeutic Inhibition of Tau Phosphorylation. *Frontiers in neurology*, 10, 124. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00124>
- Rush, A. J., Bernstein, I. H., Trivedi, M. H., Carmody, T. J., Wisniewski, S., Muntz, J. C., ShoresWilson, K., Biggs, M. M., Woo, A., Nierenberg, A. A., & Fava, M. (2006). An evaluation of the quick inventory of depressive symptomatology and the hamilton rating scale for depression: a sequenced treatment alternatives to relieve depression trial report. *Biological psychiatry*, 59(6), 493–501. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.08.022>
- Rybakowski, J. K. (2020). Lithium treatment the state of the art for 2020. *Leczenie litem – stan wiedzy na rok 2020. Psychiatria polska*, 54(6), 1047–1066. <https://doi.org/10.12740/PP/128340>
- Rybakowski, J. K. (2018). Challenging the Negative Perception of Lithium and Optimizing Its Long-Term Administration. *Frontiers in molecular neuroscience*, 11, 349. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00349>
- Rybakowski, J. K. (2020). Lithium past, present, future. *International journal of psychiatry in clinical practice*, 24(4), 330–340. <https://doi.org/10.1080/13651501.2020.1775855>
- Rybakowski, J. K., ChlopockaWozniak, M., & Suwalska, A. (2001). The prophylactic effect of long-term lithium administration in bipolar patients entering treatment in the 1970s and 1980s. *Bipolar disorders*, 3(2), 63–67. <https://doi.org/10.1034/j.13995618.2001.030203.x>
- Rybakowski, J. K., Suwalska, A., Skibinska, M., DmitrzakWeglarz, M., LeszczynskaRodziewicz, A., & Hauser, J. (2007). Response to lithium prophylaxis: interaction between serotonin transporter and BDNF genes. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 144B(6), 820–823. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30420>
- Sachs, G. S., Nierenberg, A. A., Calabrese, J. R., Marangell, L. B., Wisniewski, S. R., Gyulai, L., Friedman, E. S., Bowden, C. L., Fossey, M. D., Ostacher, M. J., Ketter, T. A., Patel, J., Hauser, P., Rapport, D., Martinez, J. M., Allen, M. H., Miklowitz, D. J., Otto, M. W., Dennehy, E. B., & Thase, M. E. (2007). Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *The New England journal of medicine*, 356(17), 1711–1722. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa064135>
- Sadosty, A. T., Groleau, G. A., & Atcherson, M. M. (1999). The use of lithium levels in the emergency department. *The Journal of emergency medicine*, 17(5), 887–891. [https://doi.org/10.1016/s07364679\(99\)001018](https://doi.org/10.1016/s07364679(99)001018)
- Sands, J. M., Bichet, D. G., American College of Physicians, & American Physiological Society (2006). Nephrogenic diabetes insipidus. *Annals of internal medicine*, 144(3), 186–194. <https://doi.org/10.7326/00034819144320060207000007>
- Sands, J. M., Bichet, D. G., American College of Physicians, & American Physiological Society (2006). Nephrogenic diabetes insipidus. *Annals of internal medicine*, 144(3), 186–194. <https://doi.org/10.7326/00034819144320060207000007>
- Sandson, N., (2003). Drug Interactions Casebook. The Cytochrome P450 System and Beyond. American Psychiatric Publishing.
- Scott, J., Etain, B., Manchia, M., BrichtantPetitjean, C., Geoffroy, P. A., Schulze, T., Alda, M., Bellivier, F., & ConLiGen collaborators (2020). An examination of the quality and performance of the Alda scale for classifying lithium response phenotypes. *Bipolar disorders*, 22(3), 255–265. <https://doi.org/10.1111/bdi.12829>
- Scott, J., Etain, B., Manchia, M., BrichtantPetitjean, C., Geoffroy, P. A., Schulze, T., Alda, M., Bellivier, F., & ConLiGen collaborators (2020). An examination of the quality and performance of the Alda scale for classifying lithium response phenotypes. *Bipolar disorders*, 22(3), 255–265. <https://doi.org/10.1111/bdi.12829>
- Schou, M. (1984). Longlasting neurological sequelae after lithium intoxication. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 70(6), 594–602. <https://doi.org/10.1111/j.16000447.1984.tb01254.x>
- Schou, M., Amdisen, A., & TrapJensen, J. (1968). Lithium poisoning. *The American journal of psychiatry*, 125(4), 520–527. <https://doi.org/10.1176/ajp.125.4.520>
- Schou, M., JuelNielsen, N., Stromgren, E., & Voldby, H. (1954). The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 17(4), 250–260. <https://doi.org/10.1136/jnnp.17.4.250>
- Schulze, T. G., Alda, M., Adli, M., Akula, N., Arda, R., Bui, E. T., Chilloti, C., Cichon, S., Czernski, P., Del Zompo, M., DeteraWadleigh, S. D., Grof, P., Gruber, O., Hashimoto, R., Hauser, J., Hoban, R., Iwata, N., Kassem, L., Kato, T., KittelSchneider, S., ... McMahon, F. J. (2010). The International Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen): an initiative by the NIMH and IGLI to study the genetic basis of response to lithium treatment. *Neuropsychobiology*, 62(1), 72–78. <https://doi.org/10.1159/000314708>

- Selle, V., Schalkwijk, S., Vázquez, G. H., & Baldessarini, R. J. (2014). Treatments for acute bipolar depression: metaanalyses of placebo-controlled, monotherapy trials of anticonvulsants, lithium and antipsychotics. *Pharmacopsychiatry*, 47(2), 43–52. <https://doi.org/10.1055/s00331363258>
- Severus, E., & Bauer, M. (2013). Managing the risk of lithium-induced nephropathy in the long-term treatment of patients with recurrent affective disorders. *BMC medicine*, 11, 34. <https://doi.org/10.1186/174170151134>
- Shah, V. C., Kayathi, P., Singh, G., & Lippmann, S. (2015). Enhance Your Understanding of Lithium Neurotoxicity. *The primary care companion for CNS disorders*, 17(3), 10.4088/PCC.1401767. <https://doi.org/10.4088/PCC.1401767>
- Sheng, R., Zhang, L. S., Han, R., Gao, B., Liu, X. Q., & Qin, Z. H. (2011). Combined prostaglandin E1 and lithium exert potent neuroprotection in a rat model of cerebral ischemia. *Acta pharmacologica Sinica*, 32(3), 303–310. <https://doi.org/10.1038/aps.2010.211>
- Shorter, E. (2009). The history of lithium therapy. *Bipolar disorders*, 11 Suppl 2(Suppl 2), 4–9. <https://doi.org/10.1111/j.13995618.2009.00706.x>
- Shulman, K. I., Almeida, O. P., Herrmann, N., Schaffer, A., Strejilevich, S. A., Paternoster, C., Amodeo, S., Dols, A., & Sajatovic, M. (2019). Delphi survey of maintenance lithium treatment in older adults with bipolar disorder: An ISBD task force report. *Bipolar disorders*, 21(2), 117–123. <https://doi.org/10.1111/bdi.12714>
- Siegel, A. N., di Vincenzo, J. D., Brietzke, E., Gill, H., Rodrigues, N. B., Lui, L. M. W., Teopiz, K. M., Ng, J., Ho, R., McIntyre, R. S., & Rosenblatt, J. D. (2021). Antisuicidal and antidepressant effects of ketamine and esketamine in patients with baseline suicidality: A systematic review. *Journal of Psychiatric Research*, 137, 426–436. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.03.009>
- Simhandl, C., König, B., & Amann, B. L. (2014). A prospective 4-year naturalistic follow-up of treatment and outcome of 300 bipolar I and II patients. *The Journal of clinical psychiatry*, 75(3), 254–263. <https://doi.org/10.4088/JCP.13m08601>
- Singh, L. K., Nizamie, S. H., Akhtar, S., & Praharaj, S. K. (2011). Improving tolerability of lithium with a once-daily dosing schedule. *American journal of therapeutics*, 18(4), 288–291. <https://doi.org/10.1097/MJT.0b013e3181d070c3>
- Sköld, M., Rolstad, S., Joas, E., Kardell, M., Pålsson, E., Goodwin, G. M., & Landén, M. (2021). Regional lithium prescription rates and recurrence in bipolar disorder. *International journal of bipolar disorders*, 9(1), 18. <https://doi.org/10.1186/s40345021002237>
- Smith, K. A., & Cipriani, A. (2017). Lithium and suicide in mood disorders: Updated meta-review of the scientific literature. *Bipolar Disorders*, 19(7), 575–586. <https://doi.org/10.1111/bdi.12543>
- Snitow, M. E., Bhansali, R. S., & Klein, P. S. (2021). Lithium and Therapeutic Targeting of GSK3. *Cells*, 10(2), 255. <https://doi.org/10.3390/cells10020255>
- Solmi, M., Veronese, N., Zaninotto, L., van der Loos, M. L., Gao, K., Schaffer, A., Reis, C., Normann, C., Angheliescu, I. G., & Correll, C. U. (2016). Lamotrigine compared to placebo and other agents with antidepressant activity in patients with unipolar and bipolar depression: a comprehensive meta-analysis of efficacy and safety outcomes in short-term trials. *CNS spectrums*, 21(5), 403–418. <https://doi.org/10.1017/S1092852916000523>
- Song, J., Bergen, S. E., Di Florio, A., Karlsson, R., Charney, A., Ruderfer, D. M., Stahl, E. A., Members of the International Cohort Collection for Bipolar Disorder (ICCBD), Chambert, K. D., Moran, J. L., Gordon-Smith, K., Forty, L., Green, E. K., Jones, I., Jones, L., Scolnick, E. M., Sklar, P., Smoller, J. W., Lichtenstein, P., Hultman, C., ... Landén, M. (2017). Genome-wide association study identifies *SESTD1* as a novel risk gene for lithium-responsive bipolar disorder. *Molecular psychiatry*, 22(8), 1223. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.246>
- Song, J., Sjölander, A., Joas, E., Bergen, S. E., Runeson, B., Larsson, H., Landén, M., & Lichtenstein, P. (2017). Suicidal behavior during lithium and valproate treatment: A within-individual 8-year prospective study of 50,000 patients with bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 174(8), 795–802. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16050542>
- Souza, F. G., & Goodwin, G. M. (1991). Lithium treatment and prophylaxis in unipolar depression: a meta-analysis. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 158, 666–675. <https://doi.org/10.1192/bjp.158.5.666>
- Stahl, S. M. (2020). *Lithium. Prescriber's Guide: Stahl's Essential Psychopharmacology* (pp. 415420). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/9781108921275.071>
- Stahl, S. M. (2017). *Psicofarmacología Esencial: Guía del prescriptor*. Aula Médica.
- Stahl, S. (2017). *Litio. Psicofarmacología Esencial: Guía del prescriptor*. Cambridge University Press, p.395400.
- Stone, K. A. (1999). Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. *The Journal of the American Board of Family Practice*, 12(1), 43–47. <https://doi.org/10.3122/1557262512143>
- Stone, W., Nunes, A., Akiyama, K., Akula, N., Arda, R., Aubry, J. M., Backlund, L., Bauer, M., Bellivier, F., Cervantes, P., Chen, H. C., Chillotti, C., Cruceanu, C., Dayer, A., Degenhardt, F., Del Zombo, M., Forstner, A. J., Frye, M., Fullerton, J. M., GrigoriuSerbanescu, M., ... Alda, M. (2021). Prediction of lithium response using genomic data. *Scientific reports*, 11(1), 1155. <https://doi.org/10.1038/s4159802080814z>
- Strawbridge, R., Carter, B., Marwood, L., Bandelow, B., Tsapekos, D., Nikolova, V. L., Taylor, R., Mantingh, T., de Angel, V., Patrick, F., Cleare, A. J., & Young, A. H. (2019). Augmentation therapies for treatment-resistant depression: systematic review and meta-analysis. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 214(1), 42–51. <https://doi.org/10.1192/bjp.2018.233>
- Strejilevich, S. A., Camino, S., Caravotta, P., Valerio, M., Godoy, A., Gordon, C., & Goldfarb, M. R. (2019). Subjective response to antipsychotics in bipolar disorders: A review of a neglected area. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, 62, 45–49. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2019.09.005>
285. Strejilevich, S. A., Martino, D. J., Murru, A., Teitelbaum, J., Fassi, G., Marengo, E., Igoa, A., & Colom, F. (2013). Mood instability and functional recovery in bipolar disorders. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 128(3), 194–202. <https://doi.org/10.1111/acps.12065>
- Strejilevich, S. A., UrtuetaBaamonde, M., Teitelbaum, J., Martino, D. J., Marengo, E., Igoa, A., Fassi, G., & CetkovichBakmas, M. (2011). Conceptos clínicos asociados a la subestimación del litio en el tratamiento del Trastorno Bipolar [Clinical concepts associated with lithium underutilization in the treatment of bipolar disorder]. *Vertex (Buenos Aires, Argentina)*, 22 Suppl, 3–20.
- Swann, A. C., Bowden, C. L., Morris, D., Calabrese, J. R., Petty, F., Small, J., Dilsaver, S. C., & Davis, J. M. (1997). Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. *Archives of general psychiatry*, 54(1), 37–42. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1997.01830130041008>
- Swann, A. C., Lafer, B., Perugi, G., Frye, M. A., Bauer, M., Bahk, W. M., Scott, J., Ha, K., & Suppes, T. (2013). Bipolar mixed states: an international society for bipolar disorders task force report of symptom structure, course of illness, and diagnosis. *The American journal of psychiatry*, 170(1), 31–42. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12030301>
- Swartz, H. A., & Thase, M. E. (2011). Pharmacotherapy for the treatment of acute bipolar II depression: current evidence. *The Journal of clinical psychiatry*, 72(3), 356–366. <https://doi.org/10.4088/JCP.09r05192gre>
- Szmulewicz, A. G., Martino, D. J., & Strejilevich, S. A. (2019). Characterization of Mood Instability through Bipolar Disorders: A clusteranalytic approach using weekly prospective life-chart methodology. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, 57, 52–57. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.10.003>
- Szmulewicz, A., Samamé, C., Caravotta, P., Martino, D. J., Igoa, A., HidalgoMazzei, D., Colom, F., & Strejilevich, S. A. (2016). Behavioral and emotional adverse events of drugs frequently used in the treatment of bipolar disorders: clinical and theoretical implications. *International journal of bipolar disorders*, 4(1), 6. <https://doi.org/10.1186/s4034501600473>
- Tamayo, J. M., Zarate, C. A., Jr, Vieta, E., Vázquez, G., & Tohen, M. (2010). Level of response and safety of pharmacological monotherapy in the treatment of acute bipolar I disorder phases: a systematic review and meta-analysis. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 13(6), 813–832. <https://doi.org/10.1017/S1461145709991246>
- Teicher, M. H., Altesman, R. I., Cole, J. O., & Schatzberg, A. F. (1987). Possible Nephrotoxic Interaction of Lithium and Metronidazole. *JAMA*, 257(24), 3365–3366. <https://doi.org/10.1001/jama.1987.03390240071024>

- Tighe, S. K., Mahon, P. B., & Potash, J. B. (2011). Predictors of lithium response in bipolar disorder. *Therapeutic advances in chronic disease*, 2(3), 209–226. <https://doi.org/10.1177/2040622311399173>
- Tiihonen, J., Tanskanen, A., Hoti, F., Vattulainen, P., Taipale, H., Mehtälä, J., & Lähteenvuo, M. (2017). Pharmacological treatments and risk of re-admission to hospital for unipolar depression in Finland: a nationwide cohort study. *The lancet. Psychiatry*, 4(7), 547–553. [https://doi.org/10.1016/S22150366\(17\)301347](https://doi.org/10.1016/S22150366(17)301347)
- Toffol, E., Hätönen, T., Tanskanen, A., Lönnqvist, J., Wahlbeck, K., Joffe, G., Tiihonen, J., Haukka, J., & Partonen, T. (2015). Lithium is associated with decrease in all-cause and suicide mortality in high-risk bipolar patients: A nationwide registry-based prospective cohort study. *Journal of affective disorders*, 183, 159–165. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.04.055>
- Tohen, M., Mintz, J., & Bowden, C. L. (2016). Analysis of bipolar maintenance treatment with lithium versus olanzapine utilizing Multi-state Outcome Analysis of Treatments (MOAT). *Bipolar disorders*, 18(3), 282–287. <https://doi.org/10.1111/bdi.12383>
- Tolliver, B. K., & Anton, R. F. (2015). Assessment and treatment of mood disorders in the context of substance abuse. *Dialogues in clinical neuroscience*, 17(2), 181–190. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2015.17.2/btolliver>
- Tondo, L., & Baldessarini, R. J. (2014). *Reduction of suicidal behavior in bipolar disorder patients during long-term treatment with lithium. A Concise Guide to Understanding Suicide*. Cambridge University Press, Pp. 217–276. <https://doi.org/10.1017/CBO9781139519502.028>
- Tondo, L., & Baldessarini, R. J. (2016). Suicidal Behavior in Mood Disorders: Response to Pharmacological Treatment. *Current Psychiatry Reports*, 18(9). Current Medicine Group LLC 1. <https://doi.org/10.1007/s1192001607150>
- Tondo, L., & Baldessarini, R. J. (2018). Antisuicidal Effects in Mood Disorders: Are They Unique to Lithium? *Pharmacopsychiatry*, 51(5): 177–188. <https://doi.org/10.1055/a05967853>
- Tondo, L., Abramowicz, M., Alda, M., Bauer, M., Bocchetta, A., Bolzani, L., Calkin, C. V., Chillotti, C., HidalgoMazzei, D., Manchia, M., MüllerOerlinghausen, B., Murru, A., Perugi, G., Pinna, M., Quaranta, G., Reginaldi, D., Reif, A., Ritter, P., Jr, Rybakowski, J. K., Saiger, D., ... Baldessarini, R. J. (2017). Long-term lithium treatment in bipolar disorder: effects on glomerular filtration rate and other metabolic parameters. *International journal of bipolar disorders*, 5(1), 27. <https://doi.org/10.1186/s4034501700962>
- Tondo, L., Alda, M., Bauer, M., Bergink, V., Grof, P., Hajek, T., Lewitka, U., Licht, R. W., Manchia, M., MüllerOerlinghausen, B., Nielsen, R. E., Selo, M., Simhandl, C., Baldessarini, R. J., & International Group for Studies of Lithium (IGSLi) (2019). Clinical use of lithium salts: guide for users and prescribers. *International journal of bipolar disorders*, 7(1), 16. <https://doi.org/10.1186/s4034501901512>
- Tondo, L., Baldessarini, R. J., & Floris, G. (2001). Long-term clinical effectiveness of lithium maintenance treatment in types I and II bipolar disorders. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 178(Suppl 41), S184–S190.
- Tondo, L., Baldessarini, R. J., Hennen, J., & Floris, G. (1998). Lithium maintenance treatment of depression and mania in bipolar I and bipolar II disorders. *The American journal of psychiatry*, 155(5), 638–645. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.5.638>
- Tondo, L., Hennen, J., & Baldessarini, R. J. (2001). Lower suicide risk with long-term lithium treatment in major affective illness: a meta-analysis. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 104(3), 163–172. <https://doi.org/10.1034/j.16000447.2001.00464.x>
307. Tondo, L., Hennen, J., & Baldessarini, R. J. (2003). Rapid-cycling bipolar disorder: effects of long-term treatments. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 108(1), 4–14. <https://doi.org/10.1034/j.16000447.2003.00126.x>
- Tondo, L., Vázquez, G. H., & Baldessarini, R. J. (2021). Prevention of suicidal behavior in bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 23(1), 14–23. <https://doi.org/10.1111/bdi.13017>
- Tremont, G., & Stern, R. A. (2000). Minimizing the cognitive effects of lithium therapy and electroconvulsive therapy using thyroid hormone. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 3(2), 175–186. <https://doi.org/10.1017/S1461145700001838>
- Troy, S. M., Parker, V. D., Hicks, D. R., Boudino, F. D., & Chiang, S. T. (1996). Pharmacokinetic interaction between multiple-dose venlafaxine and single-dose lithium. *Journal of clinical pharmacology*, 36(2), 175–181. <https://doi.org/10.1002/j.15524604.1996.tb04183.x>
- U.S. Food and Drug Administration. (2002). https://web.archive.org/web/20131108024629/http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2002/19758se1047ltr.pdf
- Umehara, H., Nakamura, M., Nagai, M., Kato, Y., Ueno, S. I., & Sano, A. (2021). Correction to: Positional cloning and comprehensive mutation analysis of a Japanese family with lithiumresponsive bipolar disorder identifies a novel DOCK5 mutation. *Journal of human genetics*, 66(3), 345. <https://doi.org/10.1038/s1003802000856z>
- Undurraga, J., Sim, K., Tondo, L., Gorodischer, A., Azua, E., Tay, K. H., Tan, D., & Baldessarini, R. J. (2019). Lithium treatment for unipolar major depressive disorder: Systematic review. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 33(2), 167–176. <https://doi.org/10.1177/0269881118822161>
- Valerio, M. P., & Martino, D. J. (2018). Differential response to lithium between melancholic and non-melancholic unipolar depression. *Psychiatry research*, 269, 183–184. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.08.077>
- Valerio, M. P., Szmulewicz, A. G., & Martino, D. J. (2018). A quantitative review on outcome-to-antidepressants in melancholic unipolar depression. *Psychiatry research*, 265, 100–110. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.03.088>
- Van Alphen, A. M., Bosch, T. M., Kupka, R. W., & Hoekstra, R. (2021). Chronic kidney disease in lithium-treated patients, incidence and rate of decline. *International journal of bipolar disorders*, 9(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s40345020002042>
- Van der Loos, M. L., Mulder, P., Hartong, E. G., Blom, M. B., Vergouwen, A. C., van Noorden, M. S., Timmermans, M. A., Vieta, E., Nolen, W. A., & LamLit Study Group (2011). Long-term outcome of bipolar depressed patients receiving lamotrigine as add-on to lithium with the possibility of the addition of paroxetine in nonresponders: a randomized, placebo-controlled trial with a novel design. *Bipolar disorders*, 13(1), 111–117. <https://doi.org/10.1111/j.13995618.2011.00887.x>
- Van Enkhuizen, J., MiliennePetiot, M., Geyer, M. A., & Young, J. W. (2015). Modeling bipolar disorder in mice by increasing acetylcholine or dopamine: chronic lithium treats most, but not all features. *Psychopharmacology*, 232(18), 3455–3467. <https://doi.org/10.1007/s0021301540004>
- Vancampfort, D., Vansteelandt, K., Correll, C. U., Mitchell, A. J., De Herdt, A., Sienaert, P., Probst, M., & De Hert, M. (2013). Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a meta-analysis of prevalence rates and moderators. *The American journal of psychiatry*, 170(3), 265–274. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12050620>
- Vázquez, G. H., Holtzman, J. N., Lolich, M., Ketter, T. A., & Baldessarini, R. J. (2015). Recurrence rates in bipolar disorder: Systematic comparison of long-term prospective, naturalistic studies versus randomized controlled trials. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 25(10), 1501–1512. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.07.013>
- Vázquez, G. H., Lolich, M., Cabrera, C., Jokic, R., Kolar, D., Tondo, L., & Baldessarini, R. J. (2018). Mixed symptoms in major depressive and bipolar disorders: A systematic review. *Journal of affective disorders*, 225, 756–760. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.006>
- Vázquez, G., Tondo, L., & Baldessarini, R. J. (2011). Comparison of antidepressant responses in patients with bipolar vs. unipolar depression: a meta-analytic review. *Pharmacopsychiatry*, 44(1), 21–26. <https://doi.org/10.1055/s00301265198>
- Velosa, J., Delgado, A., Finger, E., Berk, M., Kapczynski, F., & de Azevedo Cardoso, T. (2020). Risk of dementia in bipolar disorder and the interplay of lithium: a systematic review and metaanalyses. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 141(6), 510–521. <https://doi.org/10.1111/acps.13153>
- Velosa, J., Delgado, A., Finger, E., Berk, M., Kapczynski, F., & de Azevedo Cardoso, T. (2020). Risk of dementia in bipolar disorder and the interplay of lithium: a systematic review and metaanalyses. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 141(6), 510–521. <https://doi.org/10.1111/acps.13153>
- Verdolini, N., HidalgoMazzei, D., Murru, A., Pacchiarotti, I., Samalin, L., Young, A. H., Vieta, E., & Carvalho, A. F. (2018). Mixed states in bipolar and major depressive disorders: systematic review and quality appraisal of guidelines. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 138(3), 196–222. <https://doi.org/10.1111/acps.12896>

- Verdoux, H., & Bourgeois, M. (1991). Séquelles neurologiques irréversibles induites par le lithium [Irreversible neurologic sequelae caused by lithium]. *L'Encephale*, 17(3), 221–224.
- Verdoux, H., Debruyne, A. L., Queuille, E., & De Leon, J. (2021). A re-appraisal of the role of fever in the occurrence of neurological sequelae following lithium intoxication: a systematic review. *Expert opinion on drug safety*, 20(7), 827–838. <https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1912011>
- Vestergaard, P., Poulstrup, I., & Schou, M. (1988). Prospective studies on a lithium cohort. 3. Tremor, weight gain, diarrhea, psychological complaints. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 78(4), 434–441. <https://doi.org/10.1111/j.16000447.1988.tb06363.x>
- Viguera, A. C., Nonacs, R., Cohen, L. S., Tondo, L., Murray, A., & Baldessarini, R. J. (2000). Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *The American journal of psychiatry*, 157(2), 179–184. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.2.179>
- Vita, A., de Peri, L., & Sacchetti, E. (2015). Lithium in drinking water and suicide prevention: A review of the evidence. *International Clinical Psychopharmacology*, 30(1), 1–5. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000048>
- Vodovar, D., & Megarbane, B. (2021). Complications neurologiques du lithium : le point de vue du toxicologue [Neurological complications of lithium: The clinical toxicologist perspective]. *La Revue de médecine interne*, 42(4), 294–295. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2021.03.001>
332. Vodovar, D., El Balkhi, S., Curis, E., Deye, N., & Mégarbane, B. (2016). Lithium poisoning in the intensive care unit: predictive factors of severity and indications for extracorporeal toxin removal to improve outcome. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 54(8), 615–623. <https://doi.org/10.1080/15563650.2016.1185110>
- Wakita, M., Nagami, H., Takase, Y., Nakanishi, R., Kotani, N., & Akaike, N. (2015). Modifications of excitatory and inhibitory transmission in rat hippocampal pyramidal neurons by acute lithium treatment. *Brain research bulletin*, 117, 39–44. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2015.07.009>
- Weisler, R. H., Nolen, W. A., Neijber, A., Hellqvist, A., Paulsson, B., & Trial 144 Study Investigators (2011). Continuation of quetiapine versus switching to placebo or lithium for maintenance treatment of bipolar I disorder (Trial 144: a randomized controlled study). *The Journal of clinical psychiatry*, 72(11), 1452–1464. <https://doi.org/10.4088/JCP.11m06878>
- Wilson, E. N., Do Carmo, S., Welikovitsh, L. A., Hall, H., Aguilar, L. F., Foret, M. K., Iulita, M. F., Jia, D. T., Marks, A. R., Allard, S., Emmerson, J. T., Ducatenzeiler, A., & Cuello, A. C. (2020). NP03, a Microdose Lithium Formulation, Blunts Early Amyloid Post-Plaque Neuropathology in Mc-GillRThy1APP Alzheimer-Like Transgenic Rats. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 73(2), 723–739. <https://doi.org/10.3233/JAD190862>
- Willmroth, F., Drieling, T., Lamla, U., Marcushen, M., Wark, H. J., & van Calker, D. (2007). Sodiummyoinositol cotransporter (SMIT1) mRNA is increased in neutrophils of patients with bipolar I disorder and downregulated under treatment with mood stabilizers. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 10(1), 63–71. <https://doi.org/10.1017/S1461145705006371>
- Wingo, A. P., Wingo, T. S., Harvey, P. D., & Baldessarini, R. J. (2009). Effects of lithium on cognitive performance: a meta-analysis. *The Journal of clinical psychiatry*, 70(11), 1588–1597. <https://doi.org/10.4088/JCP.08r04972>
- Won, E., & Kim, Y. K. (2017). An Oldie but Goodie: Lithium in the Treatment of Bipolar Disorder through Neuroprotective and Neurotrophic Mechanisms. *International journal of molecular sciences*, 18(12), 2679. <https://doi.org/10.3390/ijms18122679>
- Xu, N., Huggon, B., & Saunders, K. E. A. (2020). Cognitive Impairment in Patients with Bipolar Disorder: Impact of Pharmacological Treatment. *CNS drugs*, 34(1), 29–46. <https://doi.org/10.1007/s40263019006882>
- Yatham, L. N., Kesavan, M. (2017). Tratamiento del Trastorno Bipolar: estrategias clínicas integradoras y orientaciones futuras. Carvalho, A. y Vieira, E. *Tratamiento del Trastorno Bipolar II*, pp.104 – 117. Oxford.
- Yatham, L. N., Chakrabarty, T., Bond, D. J., Schaffer, A., Beaulieu, S., Parikh, S. V., McIntyre, R. S., Milev, R. V., Alda, M., Vazquez, G., Ravindran, A. V., Frey, B. N., Sharma, V., Goldstein, B. I., Rej, S., O'Donovan, C., Tourjman, V., Kozicky, J. M., KauerSant'Anna, M., Malhi, G., ... Post, R. (2021). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) recommendations for the management of patients with bipolar disorder with mixed presentations. *Bipolar disorders*, 23(8), 767–788. <https://doi.org/10.1111/bdi.13135>
- Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Parikh, S. V., Schaffer, A., Beaulieu, S., Alda, M., O'Donovan, C., Macqueen, G., McIntyre, R. S., Sharma, V., Ravindran, A., Young, L. T., Milev, R., Bond, D. J., Frey, B. N., Goldstein, B. I., Lafer, B., Birmaher, B., Ha, K., Nolen, W. A., ... Berk, M. (2013). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar disorders*, 15(1), 1–44. <https://doi.org/10.1111/bdi.12025>
- Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Parikh, S. V., Schaffer, A., Bond, D. J., Frey, B. N., Sharma, V., Goldstein, B. I., Rej, S., Beaulieu, S., Alda, M., MacQueen, G., Milev, R. V., Ravindran, A., O'Donovan, C., McIntosh, D., Lam, R. W., Vazquez, G., Kapczinski, F., McIntyre, R. S., ... Berk, M. (2018). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 20(2), 97–170. <https://doi.org/10.1111/bdi.12609>
- Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Parikh, S. v., Schaffer, A., Bond, D. J., Frey, B. N., Sharma, V., Goldstein, B. I., Rej, S., Beaulieu, S., Alda, M., MacQueen, G., Milev, R. v., Ravindran, A., O'Donovan, C., McIntosh, D., Lam, R. W., Vazquez, G., Kapczinski, F., ... Berk, M. (2018). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 20(2), 97–170. <https://doi.org/10.1111/bdi.12609>
- Yazici, O., Kora, K., Uçok, A., Tunali, D., & Turan, N. (1999). Predictors of lithium prophylaxis in bipolar patients. *Journal of affective disorders*, 55(23), 133–142. [https://doi.org/10.1016/s01650327\(98\)00216x](https://doi.org/10.1016/s01650327(98)00216x)
346. Yeung, C. K., & Chan, H. H. (2004). Cutaneous adverse effects of lithium: epidemiology and management. *American journal of clinical dermatology*, 5(1), 3–8. <https://doi.org/10.2165/0012807120040501000002>
- Young A. H. (2011). More good news about the magic ion: lithium may prevent dementia. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 198(5), 336–337. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.082875>
- Young, A. H., McElroy, S. L., Bauer, M., Philips, N., Chang, W., Olausson, B., Paulsson, B., Brecher, M., & EMBOLDEN I (Trial 001) Investigators (2010). A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *The Journal of clinical psychiatry*, 71(2), 150–162. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04995gre>
- Youngerman, J., & Canino, I. A. (1978). Lithium carbonate use in children and adolescents. A survey of the literature. *Archives of general psychiatry*, 35(2), 216–224. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1978.01770260094012>

Programas de atención a los profesionales de la salud con trastornos por uso de sustancias. Idiosincrasias de los usuarios, barreras de accesibilidad y desafíos

Health care professionals under programmes for addictions. Personality characteristics of the patients, barriers to treatment and challenges

Berenice Rabade¹, Victoria Menéndez², Luciana García³, Josefina Serritella⁴, Federico Pavlovsky⁵

<https://doi.org/10.53680/vertex.v34i162.505>

Resumen

Los médicos cuentan con información privilegiada respecto a la importancia de llevar una vida saludable y libre de drogas, pero la realidad cotidiana señala que están sujetos a estresores extremos (estrés laboral, desgaste por empatía, síndrome de *burnout*) que producen un impacto emocional profundo. Por ello, no es infrecuente que los médicos presenten trastornos por uso de sustancias y dependencias. Recientemente se ha prestado mayor atención a factores profesionales de las distintas especialidades médicas que puedan propiciar el trastorno por uso de sustancias, aunque faltan políticas de prevención en grupos de mayor riesgo y la incorporación de estos trastornos al listado de enfermedades profesionales por la medicina laboral. La idiosincrasia de las tareas y particularidades de la conducta de trabajadores de la salud generan un desafío mayor para el diseño de programas efectivos y seguros para el profesional con adicciones y sus propios pacientes. El presente trabajo tiene por objetivo realizar una revisión analítica de la bibliografía existente relacionada a la implementación de tratamientos específicos para profesionales de la salud para el abordaje de los trastornos por uso de sustancias. Luego de un recorrido por los programas de salud mental en marcha para trabajadores de la salud en distintas regiones del mundo y los recursos locales, se presenta una discusión de la información actual sobre trastornos de salud mental, así como las políticas de prevención y salud laboral en esta población, se resumen los desafíos con los cuales se deben afrontar en nuestra realidad para el armado de un tratamiento específico para esta población.

Palabras clave: Salud laboral - Consumo de sustancias en médicos - Burnout - Enfermedades profesionales - Prevención en consumo de sustancias.

Abstract

Physicians have privileged information regarding the importance of leading a healthy and drug-free lifestyle, but in everyday reality, they are subject to extreme stressors (work stress, compassion fatigue, burnout syndrome) that have a profound emotional impact. As a result, it is not uncommon for physicians to present substance use disorders and dependencies. Recently, greater attention has been paid to specific factors that may lead to substance use disorder.

RECIBIDO 27/02/2023 - APROBADO 28/03/2023

¹Médica Psiquiatra. Dispositivo Pavlovsky, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

²Médica Psiquiatra. Dispositivo Pavlovsky, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

³Doctora en Medicina. Instituto Multidisciplinario de Investigaciones en Patologías Pediátricas (IMIPP)-CONICET.

⁴Médica Psiquiatra. Dispositivo Pavlovsky, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

⁵Médico Psiquiatra y Legista, Magister en Prevención y Tratamiento de conductas adictivas. Dispositivo Pavlovsky, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Autor correspondiente:

Federico Pavlovsky

fpavlovsky@gmail.com

Lugar de realización del estudio: Dispositivo Pavlovsky, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



Despite these efforts, there is a lack of prevention policies and substance use disorders are excluded in the list of occupational diseases. The idiosyncrasies of the tasks and particularities of the behavior of health care workers create a major challenge for the design of effective and safe programs for the health care professional with addictions and their patients. The objective of this work is to carry out an analytical review of the existing literature related to the implementation of specific treatments for health professionals to address SUD. After a tour of the mental health programs in place for health workers in different regions of the world and local resources, a discussion of current information on mental health disorders, as well as prevention and occupational health policies, is presented. In this population, the challenges that must be faced in our reality to create a specific treatment for this population are summarized.

Keywords: Occupational health - Substance use in doctors - Burnout - Occupational diseases - Prevention of substance use.

Introducción

Aunque es esperable que los profesionales de salud lleven a cabo los comportamientos saludables que recomiendan a los pacientes, también experimentan factores de estrés relacionados con el trabajo que pueden perjudicar su rendimiento y conducir al síndrome de *burnout*. Si a esto se le suma el conocimiento acerca del manejo de drogas y una alta disponibilidad de ellas, no es de extrañar que los médicos también desarrollen Trastornos por Uso de Sustancias (TUS) (Merlo & Gold, 2008). Se han reportado tasas diez veces mayores de consumo en trabajadores de la salud que en la población general, en particular con medicamentos de prescripción médica, entre los que se destacan los opioides y las benzodiacepinas (Geujien et al., 2021).

La profesión médica ha sido la primera en visibilizar esta problemática, aunque las características antes mencionadas se pueden observar en otras áreas del cuidado de la salud (Burgui et al., 2014). Una subpoblación paradigmática es la anestesiología, la cual presenta los porcentajes más altos de abuso de sustancias de prescripción. En los últimos años ha cobrado relevancia el uso sublingual e intravenoso de drogas como el fentanilo y el propofol (García-Guasch et al., 2012). En el desarrollo inicial de la anestesiología moderna, cuando fueron creados los primeros anestésicos (óxido nitroso, cloroformo, éter, cocaína), los médicos pioneros como Wells, Glover, Long e incluso el mismo Freud, experimentaron con estas sustancias sobre sí mismos (Ruetsch & Borgeat, 2001). El resultado fue el desarrollo de severas adicciones en todos ellos, con desenlaces dramáticos en algunos casos.

El consumo de drogas en la población médica es un problema de salud pública, en la medida que los involucra como individuos que requieren ayuda con condiciones de tratamiento específicas, pero al mismo tiempo, afecta a la seguridad de sus pacientes; quienes

deben ser protegidos (Serebrisky, 2015). Se trata de un problema subdiagnosticado y subtratado, en una población profesional donde el suicidio consumado es más frecuente que entre otros profesionales con una mortalidad por esta causa más alta (1,41 para hombres y 2,27 para mujeres) que en otras carreras (Schernhammer & Colditz, 2004).

Existen estudios que señalan diversos aspectos del trabajo en salud que predisponen a los sujetos a presentar consumo problemático, algunos de los cuales operan desde los inicios de la formación en una especialidad médica. En general, no se han identificado factores causales específicos de la adicción de los médicos, aunque se han sugerido la interrelación de estos *factores generales* como un factor de peso (Merlo et al., 2013). Entre ellos encontramos el uso experimental con sustancias desde edad temprana (cuanto más temprano mayores posibilidades de abuso de las mismas), factores de personalidad individual (bajo control de los impulsos, desestimación de daños y riesgos) y antecedentes familiares de consumo problemático (Merlo et al., 2013). Mientras algunas líneas consideran que la adicción es un intento disfuncional de afrontamiento del estrés, también existen reportes que la vinculan a la búsqueda de estados de euforia como ocurre en la población general (Merlo & Gold, 2008). Otros factores, intrínsecamente vinculados a la profesión, son conocidos como *factores específicos* y se vinculan al agotamiento y estrés inherente a ella: las jornadas laborales extensas y a deshoras, el trabajar en contacto con el sufrimiento y la muerte de seres humanos, el deber lidiar con demandas crecientes de pacientes y familiares, la desconexión con la propia familia, la exposición a altas exigencias intelectuales y el fácil acceso a sustancias psicoactivas (Wolfberg, 2003; Paladino & Martinetti, 2005; Wolfberg & Moldavsky, 2011). Sumado a esto, deben tenerse en cuenta

las habilidades que hacen a un buen profesional como la empatía, la autonomía, el pragmatismo, y el manejo de sofisticados métodos de racionalización que en muchas oportunidades son contraproducentes a la hora de priorizar la salud personal y reconocer que se requiere ayuda (Merlo & Gold, 2008; Bruguera et al., 2015). A pesar de no haberse dilucidado por completo el peso de estos factores, queda claro que los factores específicos de la profesión actúan perpetuando el trastorno y obstruyendo el pedido de ayuda por parte del médico (Vayr et al., 2019).

Con frecuencia se observa en esta población la coexistencia de trastornos psiquiátricos como la adicción al alcohol y los trastornos de personalidad (Bruguera et al., 2015). En referencia a esta patología dual, un estudio del 2014 evaluó las acciones de los factores predisponentes mencionados en personalidades vulnerables (Braquehais et al., 2014). Estos factores actúan desde la etapa temprana de formación. Se estima que en la población de estudiantes de medicina existe una prevalencia de trastornos del 7,7-65,5% para la ansiedad, del 6,0-66,5% para la depresión y del 12,2-96,7% para el malestar psicológico (Hope & Henderson, 2014), mientras que estudios que han realizado seguimientos en estudiantes de medicina en distintos puntos de la carrera encontró que el 65% consumen alcohol para afrontar el estrés (Firth-Cozens, 2003).

El problema se ha visibilizado en la comunidad médica desde la década de 1970 con las primeras recomendaciones de la Asociación Médica Americana (AMA), señalando la necesidad imperiosa de que los médicos comiencen un tratamiento. Existen algunas características que deben reunir estos tratamientos para evaluar la necesidad de internación para desintoxicación, luego una etapa ambulatoria: seis meses de tratamiento ambulatorio intensivo y luego 5 años de seguimiento, estricta confidencialidad, realizar estudios toxicológicos como medida objetiva y el monitoreo en el ámbito laboral del profesional (Merlo & Gold, 2008). Algunas entidades de ejercicio profesional y colegios médicos utilizan el retiro de la matrícula profesional si el paciente abandona el tratamiento o no logra sostenerse en abstinencia, lo que promueve una discusión respecto a si los tratamientos de este tipo son voluntarios o forzados.

Pero existen una serie de "barreras" que dificultan que los médicos comiencen un tratamiento en muchos casos entre los que se distinguen: 1) Aspectos económicos: los tratamientos de adicciones tienen costos altos y al mismo tiempo el médico con una adicción está

trabajando menos o incluso ha detenido su actividad laboral, 2) Estigma: se puede vivir la adicción como un fracaso personal, experimentar vergüenza y también, padecer desprestigio profesional y rechazo por parte de colegas, 3) Negación: común entre los pacientes con adicciones, adquiere en el caso de los médicos una dimensión central, con sofisticadas explicaciones y racionalizaciones que pueden retrasar la consulta, 4) Incomodidad para integrarse a tratamientos estándar de pacientes con adicciones, al menos en los primeros meses. Es estratégico convocarlos a un espacio de pares, con otros colegas con problemas de consumo y ser asistidos por profesionales de la salud mental con entrenamiento en tratamientos de médicos, como una subpoblación altamente específica.

Pese a la dimensión del problema, son escasos los programas específicos para la atención de médicos con problemas de consumo de drogas alrededor del mundo. Es por ello que el presente trabajo tiene por objetivo realizar una revisión analítica de la bibliografía existente relacionada a la implementación de tratamientos específicos para profesionales de la salud para el abordaje de los TUS. Luego de un recorrido por los programas de salud mental en marcha para trabajadores de la salud en distintas regiones del mundo y los recursos locales, se presenta una discusión de la información actual sobre trastornos de salud mental, así como las políticas de prevención y salud laboral en esta población, se resumen los desafíos con los cuales se deben afrontar en nuestra realidad para el armado de un tratamiento específico para esta población.

Metodología

Se utilizó como metodología la revisión bibliográfica a través de la búsqueda en libros, artículos, y tratados en los motores de búsqueda de Medline, LILACS y SciELO. Se incluyeron artículos en inglés y español publicados en el periodo comprendido desde 1995 hasta la actualidad. Se utilizaron palabras claves y búsquedas combinadas de palabras que involucran trastornos por uso de alcohol o sustancias, profesionales de la salud y tratamientos específicos. La estrategia de búsqueda consistió en utilizar operadores booleanos para combinar los términos principales, como por ejemplo ("alcohol abuse" OR "substance use") AND ("doctor" OR "healthcare professional") AND ("prevention" OR "treatment"). A esta selección de trabajos se sumó la búsqueda y resumen tanto de la legislación como de las recomendaciones de entes nacionales con respecto a enfermedades profesionales y el análisis de los sitios web de los diferentes programas nacionales e internacionales.

De la revisión efectuada, se lograron identificar los siguientes tópicos: diversidad en los programas para la atención específica de profesionales de la salud con TUS, salud mental de los médicos, así como políticas vigentes con respecto al entorno laboral del profesional de la salud con TUS. Estos ejes temáticos se resumen y discuten en las siguientes secciones.

Diversidad en los programas para la atención específica de profesionales de la salud con trastornos por uso de sustancias

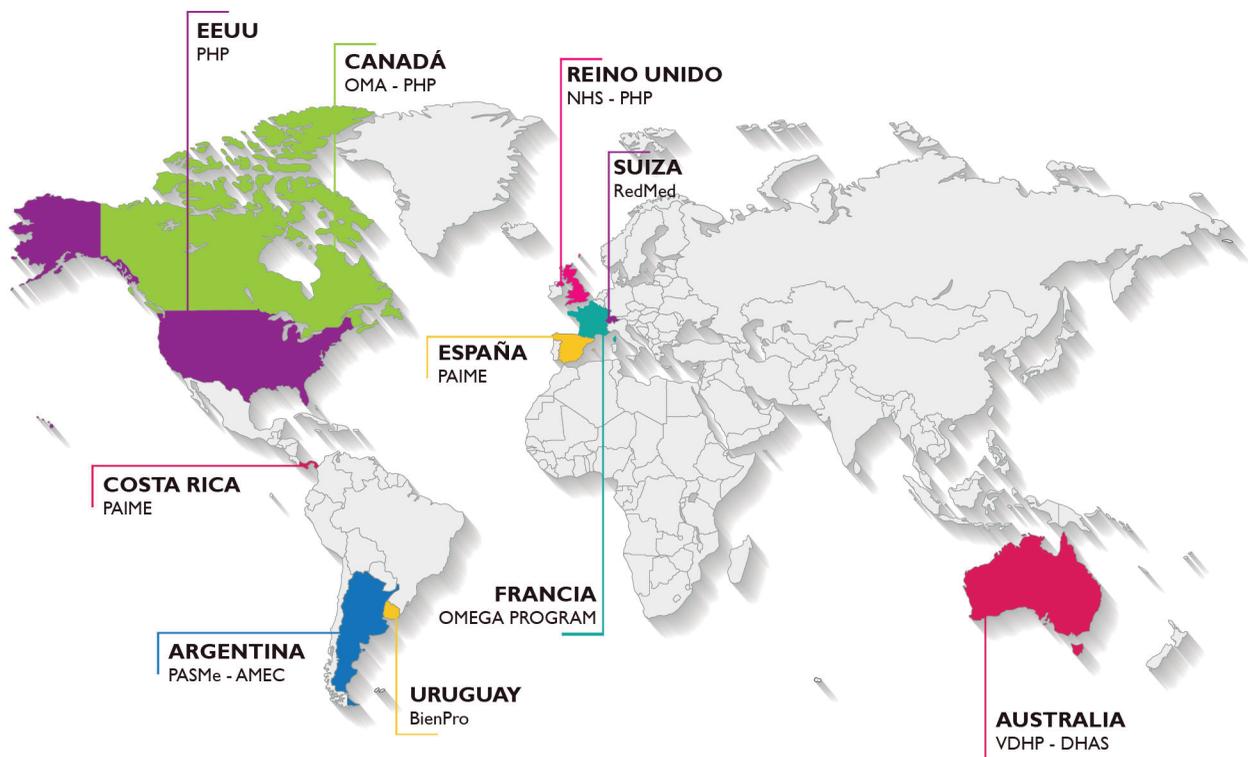
A principios de 1970 la AMA apoyó el desarrollo de programas de salud para tratar a médicos con adicciones con el doble objetivo de: 1) proteger a los pacientes de los médicos enfermos, y 2) salvar las carreras y las familias de estos médicos (DuPont & Skipper, 2012). Con el paso de las décadas nuevos programas han surgido en diferentes países con diferencias en sus modalidades (ver Figura 1). Las principales características de los programas más divulgados han sido resumidas en la Tabla 1 (ver más adelante).

Physicians' Health Programmes (PHP) - Estados Unidos

En los Estados Unidos, los médicos identificados con TUS son remitidos a su PHP estatal para facilitar la evaluación formal y valorar las necesidades de tratamiento (DuPont et al., 2009; DuPont & Skipper, 2012; McLellan et al., 2008)

Los médicos en este programa se someten a tratamientos intensivos contra el abuso de sustancias (en su mayoría, en régimen residencial y de uno a tres meses de duración). Los PHP usan como estrategia la participación frecuente en grupos de apoyo de la comunidad, incluidos, entre otros, los programas de confraternidad de 12 pasos. En Estados Unidos, existe una estrecha relación entre los proveedores de programas PHP y las juntas de licencias médicas. Los profesionales participantes son controlados en forma frecuente mediante pruebas aleatorias de detección de drogas y alcohol por un período de cinco o más años. Las consecuencias de abandonar o de recaer en el consumo durante el tratamiento de PHP incluyen el riesgo de ser apartados de la práctica médica y/o la pérdida de la matrícula. Una vez reincorporado al

Figura 1. Principales programas a nivel global de atención al médico con enfermedad de salud mental



ejercicio clínico, el programa puede incluir episodios adicionales de tratamiento a los tres meses iniciales (DuPont & Skipper, 2012). En vista de estas regulaciones, los defensores de estos programas en Estados Unidos destacan los altos índices de recuperación, mientras que los detractores señalan la obligatoriedad del tratamiento y su costo (Lenzer, 2016).

Ontario Medical Association Physician Health Program (OMA-PHP) - Canadá

El OMA-PHP es uno de los programas más extensos en Canadá. Se formó en 1995 y es exclusivamente de seguimiento, no proporciona tratamiento, pero pone en contacto a los profesionales que lo solicitan con los servicios de la comunidad. Abarca médicos y estudiantes de medicina en recuperación que en forma voluntaria establecen un contrato con la entidad para el seguimiento en forma gratuita. La inscripción es bajo políticas de confidencialidad por un gestor de casos del programa que verifica el diagnóstico de TUS, la realización de un tratamiento previo y el estadio de remisión estable temprana. El seguimiento incluye entrevistas con médicos especialistas en adicciones, médico de cabecera, asistencia a grupos de apoyo de profesionales de la salud, asistencia a grupos en la comunidad, seguimiento en el lugar de trabajo y análisis de orina aleatorios para detectar alcohol y sustancias (Brewster et al., 2008). Cualquier consumo o droga psicoactiva no prescrita por el médico del participante se considera una recaída. El acuerdo de seguimiento es por 5 años, de surgir contingencias o el incumplimiento de aspectos del contrato, estos pueden dar lugar a que se comuniquen al Colegio de Médicos y Cirujanos de Ontario, el organismo regulador.

Omega educational program - Francia

El programa de formación Omega es un programa de educación y formación gubernamental utilizado para enseñar a los trabajadores sanitarios habilidades para mejorar su salud mental (Guay et al., 2016). Este programa originario de Canadá, se implantó en Francia en 2005 y se recomienda para los trabajadores de alto riesgo con el fin de prevenir, por ejemplo, la violencia en el lugar de trabajo. El programa Omega lo imparten formadores de pares (agentes de seguridad). Tiene una duración de cuatro días y pretende enseñar a los participantes las habilidades y los métodos de intervención necesarios.

Practitioner Health Programme delivered by the National Health Service (NHS-PHP) -Reino Unido

Este programa es un servicio de tratamiento gratuito,

confidencial y voluntario para médicos y odontólogos con trastornos mentales y adicciones creado en 2007. A diferencia de los PHP de Estados Unidos, el NHS-PHP no tiene ningún vínculo formal con los entes reguladores de la práctica médica (aunque tienen reuniones y revisiones con esos estamentos si el paciente lo consiente). La modalidad de tratamiento es multidisciplinaria a través de ciclos de 8 a 12 sesiones con médicos de cabecera, psiquiatras, enfermeros y terapeutas en una única red, mediante consultas presenciales y virtuales de terapia cognitivo conductual y psicoterapia breve (Practitioner Health, 2022). Tiene como antecedentes otros modelos de protocolos de acción locales, como el programa Red de apoyo a los médicos (Doctors Support Network) y la Fundación médicos enfermos Sick Doctors Trust. Irlanda a su vez tiene un programa más pequeño impartido por la Asociación Médica Irlandesa que colabora con el NHS-PHP.

Victorian Doctors Health Program (VDHP), Doctors' Health Advisory Service (DHAS) - Australia

El programa de salud de médicos de Victoria (VDHP) fue establecido en el año 2000 por el Consejo Médico de Victoria dirigido a médicos y estudiantes de medicina. Funciona por medio de una junta directiva independiente designada para llevar a cabo el programa en forma confidencial. El programa consta de una intervención inicial con la persona que deriva al paciente, una evaluación preliminar y la derivación a programas específicos como el Programa de Gestión de Casos, Cuidados Posteriores y Monitoreo (CAMP, por sus siglas en inglés) y tareas de gestión: puede incluir un seguimiento continuo, defensa y asistencia para la reincorporación al trabajo, según sea necesario. Las tareas también incluyen monitoreo mediante tests de drogas, análisis de conducta y desempeño laboral; la defensa legal en diversos entornos (incluidos el lugar de trabajo y los tribunales); el apoyo familiar, mediante asesoramiento, incluida la terapia de grupo; la asistencia para la reincorporación al puesto de trabajo mediante el desarrollo de un programa estructurado de reincorporación y el seguimiento con contactos periódicos para determinar el cumplimiento y la eficacia de la terapia (Schattner et al., 2004).

El Servicio de Asesoramiento Sanitario de los Médicos (DHAS, por sus siglas en inglés) asiste a médicos, odontólogos, veterinarios o estudiantes brinda servicios por medio de una línea telefónica de ayuda que funciona todos los días y que ofrece asesoramiento independiente y confidencial a médicos y estudiantes,

así como a colegas y familiares, en relación con el estrés y trastornos mentales, adicciones, y trastornos en las relaciones y otros problemas personales (Doctors' Health Advisory, 2022). Este servicio funciona con el apoyo del Consejo Médico de Australia, la Asociación Dental Australiana, el Consejo Dental y el Consejo de Veterinarios y en colaboración con el VDHP.

Réseau de soutien pour médecins (ReMed) - Suiza

ReMed funciona desde el 2010 como parte de la Federación Médica Suiza (FMS) y recibe solicitudes de ayuda en situaciones de crisis vía web o por teléfono, además de realizar tareas de promoción y prevención (Keller et al., 2007). La implementación operativa de la red de apoyo con sus ofertas recae principalmente en un comité de gestión (dirección médica) y los miembros de la red, y tiene lugar fuera de las estructuras de la FMS pero es un organismo supervisor y no tiene poderes de investigación ni de sanción, además de garantizar la confidencialidad de los profesionales. Las ofertas terapéuticas apuntan a prevención secundaria para evitar la cronicidad de una enfermedad y prevención terciaria para que las disfunciones no creen problemas derivados. Existen también programas de supervisión para la reinserción laboral en la que junto a un mentor los pacientes son monitoreados en su desempeño (este programa no es gratuito).

Programa de Atención Integral al Médico Enfermo (PAIME) - España

Este programa fue creado en 1998 con el objetivo de mantener el equilibrio entre la promoción del tratamiento voluntario y la garantía de una práctica médica segura para médicos con trastornos de salud mental. Por lo tanto, su diseño es a través de un programa gratuito, altamente confidencial y especializado con intervenciones de prevención y de tratamiento. El programa es financiado tanto por los colegios profesionales-consejos como por el Departamento de Salud de Cataluña. A los pacientes se les ofrecen intervenciones ambulatorias, hospital de día u hospitalización en función de su gravedad clínica. Se encuentra en vinculación con el Colegio de Médicos quien, sólo cuando hay evidencia o riesgo de problema en la práctica, impone medidas de tratamiento específicas como condición para conservar la matrícula para ejercer la profesión (Braquehies et al., 2014).

En 2008, el PAIME puso en marcha un programa específico, el Programa de Adicción Galatea para Médicos Enfermos, con un enfoque integral y una fase

inicial intensiva sistemática seguida de una psicoterapia de grupo semanal de 2 a 5 años para médicos con TUS (Bruguera et al., 2020). En todos los casos se realiza evaluación y seguimiento interdisciplinario que incluye controles toxicológicos para comprobación de consumo activo (cribado de drogas con frecuencia pautada y aleatorios). Asimismo, el programa cuenta con sesiones familiares de tipo psicoeducativas. El modelo se ha extendido progresivamente a otros profesionales de la salud cuyo ejercicio debe ser regulado por un consejo profesional (por ejemplo, enfermeros, farmacéuticos, veterinarios, dentistas, psicólogos, trabajadores sociales y fisioterapeutas) y ha sido adoptado por otros países en América Latina.

Se da particular importancia a la confidencialidad de los usuarios utilizando apellidos ficticios y manteniendo oculta la ubicación de la Clínica Galatea, sólo accediendo a esa información quienes inician la experiencia terapéutica.

Programa de Bienestar Profesional del Colegio Médico del Uruguay (BienPro) - Uruguay

El programa de reciente creación es gratuito y confidencial para médicos colegiados y tiene como antecedente la creación de la Comisión de Bienestar del Médico en 2016, un programa de salud del médico orientado sobre todo a la atención de problemas de salud mental (Dapuetto et al., 2021). El diseño de BienPro brinda asesoramiento a colegas que necesitan asistencia sobre tópicos como *burnout* o adicciones. Dentro de las actividades del programa se planifica: 1) La promoción y prevención de desgaste como el dictado de talleres de reducción del estrés basados en *mindfulness*, 2) Generar dispositivos de asistencia en salud mental por medio de una Unidad Clínica con la participación de psiquiatras, psicoterapeutas y trabajadoras sociales que trabajan en conjunto con el tratamiento psiquiátrico del médico por su obra social. Esta unidad facilita el acceso a la consulta psiquiátrica de rápida coordinación sin requisitos burocráticos y tiene tres áreas de intervención: trastornos del estado de ánimo y problemas psicosociales, trastornos adictivos y trastornos psiquiátricos graves persistentes, 3) Instancias de remediación. Talleres de intervención psicoeducativa y de apoyo ante situaciones de suicidio o comportamientos disruptivos. Se trata de un taller orientado a la atención de las personas del entorno laboral de trabajador de la salud que cometió suicidio y psicoterapéuticas basadas en la terapia dialéctico conductual para personas con trastornos de personalidad, 4) El BienPro puede abogar en favor del médico ante instancias institucionales en la medida que el médico se adhiera a las recomendaciones.

Programa de Atención al Médico (PAIME) - Costa Rica

Fue impulsado por el Colegio de Médicos de Costa Rica en mayo de 2015 por encargo del Tribunal de Ética Médica por el incremento de casos de médicos con TUS.

El programa es un sistema de prevención e intervención dirigido a los médicos del Colegio y financiado por este, con el fin de prevenir el consumo problemático de sustancias psicoactivas y coadyuvar a su tratamiento y reinserción laboral. El PAIME funciona junto otro programa: "Mi salud depende de mí", destinado a sensibilizar a estudiantes de medicina de las universidades públicas y privadas de Costa Rica, y a los médicos residentes de las diferentes especialidades sobre la importancia del autocuidado de su salud mediante talleres y otras actividades.

El programa está dirigido por una comisión conformada por 6 integrantes médicos (un coordinador, representante del Tribunal de Ética Médica del Colegio, un representante de la Fiscalía del Colegio, un representante del Ministerio de Salud, un especialista en Medicina Laboral, un representante del Programa de Posgrado de Anestesiología y un psiquiatra) y es exclusivo para TUS. Los casos son evaluados confidencialmente y se prestan servicios asistenciales de rehabilitación y reincorporación al ámbito social y familiar, también y laboral si fuera posible (Confederación Médica Latinoamericana y del Caribe, 2015).

Programa de Atención de Salud Mental al Médico (PASMMe) y Programa de Asistencia al Médico en Crisis (AMEC), del Colegio de Médicos de la Provincia de Buenos Aires, Distrito 3 y 5 - Argentina

El PASMMe (PASMMe, 2021) creado en el 2005 por el Colegio de Médicos de la Provincia de Buenos Aires - Distrito III, es un programa preventivo-asistencial, interdisciplinario, confidencial, gratuito, destinado a profesionales matriculadas/os en el Distrito 3. Desde su creación ha asistido en forma ininterrumpida mediante intervenciones institucionales y de orientación clínica con abordajes psicoterapéuticos y psicofarmacológicos de problemas y patologías de salud mental. Ofrece servicios de asistencia sanitaria (ambulatoria y de internación), atención social, soporte legal y asesoramiento laboral en forma gratuita.

El Programa AMEC (AMEC, 2019) funciona en el Colegio de Médicos de la Provincia de Buenos Aires-distrito V desde el 2018, es de carácter confidencial y gratuito y está a cargo de un equipo de profesionales de salud mental especializados en la atención a

médicos. El programa funciona a través de un primer contacto por mensaje de WhatsApp que es recogido, analizado y respondido en menos de 48 horas, donde se pauta una entrevista personal o virtual para una evaluación clínica tras la cual se define la derivación a un equipo de profesionales para su tratamiento, seguimiento y supervisión.

Programa de Asistencia y Protección de la Salud de Médicas y Médicos (PROTEM) - Agronomía Médica Platense - La Plata, Argentina

La Agronomía Médica Platense y el Instituto de Investigación y Educación en Salud (INSAP) han desarrollado un programa para asistir a profesionales con problemáticas relacionadas al *burnout* y salud mental desde marzo de 2022 (Agronomía médica platense, 2022). El programa cuenta con capacitación y entrenamiento para la formación de un equipo, y asistencia clínica individual y familiar mediante abordajes en psicoterapia y psicofarmacología.

Al comparar los distintos programas, se puede ver que desde el origen de los mismos sus filosofías han ido virando desde un carácter más punitivo y de control de las posibles conductas de mala praxis a modelos más centrados en el apoyo al profesional, buscando un ambiente empático de confianza y apertura. Dentro de esta evolución el costo del tratamiento también tiende a dejar de ser sostenido por el profesional para pasar a ser financiado por instituciones médicas y/o de salud, entendiendo que es un problema de salud pública y no de la persona. En esta mirada, el desarrollo de un TUS por un profesional de la salud se comienza a conceptualizar más cercano a otros trastornos de salud mental, lo que da lugar a medidas o instancias preventivas y el inicio de tratamientos en estudiantes de estas carreras en los programas. A su vez, los tratamientos requieren de equipos abocados a la temática y experiencia específica, sobre todo atendiendo a los requerimientos especiales de esta población (la responsabilidad legal por el profesional y sus propios pacientes, las características de la personalidad y el conocimiento y accesibilidad a drogas que otras poblaciones). Otro eje de comparación es la confidencialidad, que puede mantenerse aún con la vinculación a colegios médicos. Creemos que alguna forma de protección de la entidad puede articularse en instancias como la detección y financiamiento de programas, pero la atención debe ser tercerizada brindando un seguimiento y permitiendo un espacio donde luego el paciente pueda continuar con cuidados en forma anónima.

Tabla 1. Similitudes y diferencias de los principales programas internacionales

Nombre del programa	PHP
País o región	Estados Unidos
Población a la que está dirigida	Médicos
Vinculación con entes reguladores de la práctica médica	Sí
Política de confidencialidad	No
Régimen	Obligatorio
Ámbito (sólo salud mental, salud mental y adicciones, sólo adicciones)	Sólo adicciones
Costo	Pago
Características del programa	Programa intensivo (en su mayoría de régimen residencial, de uno a tres meses de duración) con participación frecuente en grupos de apoyo de la comunidad. Durante un seguimiento de 5 años se realizan frecuentes pruebas aleatorias de drogas y alcohol. Se recurre a períodos adicionales de tratamiento cuando son necesarios, pero las consecuencias de abandonar o de recaer en el consumo imparte el riesgo de que los médicos sean apartados de la práctica médica y/o la pérdida de la licencia.
Datos de efectividad	En un seguimiento de 5 años, el 78% de los que completaron el periodo de tratamiento tenían licencia y estaban trabajando (DuPont et al., 2009; DuPont & Skipper, 2012; McLellan et al., 2008).
Nombre del programa	OMA-PHP
País o región	Canadá
Población a la que está dirigida	Médicos y estudiantes de medicina en recuperación
Vinculación con entes reguladores de la práctica médica	Sí
Política de confidencialidad	Sí
Régimen	Voluntario
Ámbito (sólo salud mental, salud mental y adicciones, sólo adicciones)	Sólo adicciones
Costo	Gratuito
Características del programa	Es exclusivamente de seguimiento. Incluye visitas a un médico especialista en adicciones, visitas a un médico de cabecera, asistencia a grupos de apoyo de profesionales de la salud, asistencia a grupos de apoyo mutuo en la comunidad, seguimiento en el lugar de trabajo y análisis de orina aleatorios para detectar alcohol y drogas de abuso.
Datos de efectividad	En un seguimiento de los primeros 100 médicos enrolados el 71% de los participantes no tuvo ninguna recaída conocida. Otro 14% completó el programa, después de algún tipo de recaída (Brewster et al., 2008).
Nombre del programa	Omega
País o región	Francia
Población a la que está dirigida	Médicos y enfermeros
Vinculación con entes reguladores de la práctica médica	No
Política de confidencialidad	No
Régimen	Voluntario
Ámbito (sólo salud mental, salud mental y adicciones, sólo adicciones)	Sólo salud mental
Costo	Gratuito
Características del programa	Es un programa de educación y formación impartido por pares y tiene una duración de cuatro días.
Datos de efectividad	El programa mostró reducir significativamente los puntajes de agotamiento emocional y despersonalización en personal médico y enfermería que trabaja en salud mental (Sturzu et al, 2019; Geoffrion et al., 2017).

Tabla 1. Similitudes y diferencias de los principales programas internacionales (Continuación tabla 1 - página 89)

Nombre del programa	NHS-PHP
País o región	Reino Unido
Población a la que está dirigida	Médicos y odontólogos
Vinculación con entes reguladores de la práctica médica	No
Política de confidencialidad	Sí
Régimen	Voluntario
Ámbito (sólo salud mental, salud mental y adicciones, sólo adicciones)	Salud mental y adicciones
Costo	Gratuito
Características del programa	Un equipo multidisciplinario (médicos de cabecera, psiquiatras, enfermeros y terapeutas) en una única red ofrece consultas presenciales y virtuales de terapia cognitivo-conductual y psicoterapia breve. Estas sesiones suelen ser de entre 8 y 12 sesiones con seguimiento a 5 años.
Datos de efectividad	Los reportes describen una tasa de abstinencia completa del 77,8 % a los 12 meses o al alta (Gerada, 2018).
Nombre del programa	VDHP
País o región	Australia
Población a la que está dirigida	Médicos y estudiantes de medicina
Vinculación con entes reguladores de la práctica médica	Sí
Política de confidencialidad	Sí
Régimen	Voluntario
Ámbito (sólo salud mental, salud mental y adicciones, sólo adicciones)	Salud mental y adicciones
Costo	Gratuito
Características del programa	Programa estructurado que coordina atenciones en tres niveles: - Atención estándar: evaluación preliminar y Derivación, y hasta dos consultas con el VDHP. -Atención ampliada: tres o más consultas con el VDHP - Atención intensiva: entrada en el Programa CAMP.
Datos de efectividad	En los primeros tres años tuvo 438 contactos: 220 contactos que dieron lugar a la prestación de servicios (92 médicos y estudiantes con consumo problemático de alcohol u otras drogas, 82 con trastornos psiquiátricos y 40 con problemas emocionales o relacionados con el estrés). 65 participantes (la mayoría con trastornos por consumo de sustancias) entraron en el Programa CAMP; 57 de ellos han obtenido resultados considerados satisfactorios, y 50 se han reincorporado al trabajo (Warhaft, 2004).
Nombre del programa	ReMed
País o región	Suiza
Población a la que está dirigida	Médicos
Vinculación con entes reguladores de la práctica médica	Sí
Política de confidencialidad	Sí
Régimen	Voluntario
Ámbito (sólo salud mental, salud mental y adicciones, sólo adicciones)	Salud mental
Costo	Gratuito¶
Características del programa	Tras el primer contacto un equipo de especialistas en Salud Mental deriva a atención en emergencia o coordina una entrevista dentro de las 72hs posteriores para diagramar un plan de acción.
Datos de efectividad	Un análisis descriptivo del 2016 mostró que entre 2007 y 2011, el número de casos tramitados aumentó de forma constante, estabilizándose a partir de 2011, y que 50% de los médicos ha recibido información sobre la oferta y casi el 90% de los usuarios de ReMed dicen que la oferta fue útil. En 2015 se recibieron 104 contactos, se realizaron 10 primeros contactos y 4 monitoreos (ReMed, 2022).

Tabla 1. Similitudes y diferencias de los principales programas internacionales (Continuación tabla 1 - página 90)

Nombre del programa	PAIME- Programa Galatea
País o región	España
Población a la que está dirigida	Médicos y otras profesiones
Vinculación con entes reguladores de la práctica médica	Sí
Política de confidencialidad	Sí
Régimen	Voluntario #
Ámbito (sólo salud mental, salud mental y adicciones, sólo adicciones)	Salud mental y adicciones
Costo	Gratuito
Características del programa	A los pacientes se les ofrecen intervenciones ambulatorias, hospital de día u hospitalización en función de su gravedad clínica. Tiene un enfoque integral con una fase inicial intensiva sistemática seguida de una psicoterapia de grupo semanal de 2 a 5 años.
Datos de efectividad	La duración media del tratamiento fue de 48 meses. 100% completo el programa con una abstinencia en el 72,2% de los casos. La buena adherencia a los grupos de psicoterapia de seguimiento predijo tanto un menor riesgo de recaída durante el proceso de tratamiento como mayores tasas de abstinencia en el seguimiento (Braquehías et al., 2020).
Nombre del programa	BienPro
País o región	Uruguay
Población a la que está dirigida	Médicos
Vinculación con entes reguladores de la práctica médica	Sí
Política de confidencialidad	Sí
Régimen	Voluntario
Ámbito (sólo salud mental, salud mental y adicciones, sólo adicciones)	Salud mental y adicciones
Costo	Gratuito
Características del programa	Dispositivos de asistencia en salud mental por medio de una Unidad Clínica con la participación de psiquiatras, psicoterapeutas y trabajadora social que trabajan en conjunto al tratamiento psiquiátrico del médico por su obra social.
Datos de efectividad	Durante la pandemia el caudal de médicos contactando el servicio fue bajo, y se reportaron recaídas en el consumo de sustancias debido a que el tratamiento se centraba en la recreación y el ejercicio físico, suspendidos por la emergencia sanitaria. Un gran caudal de consultas fue vinculadas a salud mental, relacionadas a insomnio y el aumento del consumo de benzodiacepinas como hipnótico (Filosi, 2020).
Nombre del programa	PAIME- Costa Rica
País o región	Costa Rica
Población a la que está dirigida	Médicos
Vinculación con entes reguladores de la práctica médica	Sí
Política de confidencialidad	Sí
Régimen	Voluntario
Ámbito (sólo salud mental, salud mental y adicciones, sólo adicciones)	Sólo adicciones
Costo	Gratuito
Características del programa	Un equipo interdisciplinario realiza un diagnóstico del paciente, y elabora un plan de atención (propuesta de tratamiento), condicionado a la situación y estado del paciente, donde determina la cantidad de citas y el tratamiento a seguir.
Datos de efectividad	No disponibles.

Tabla 1. Similitudes y diferencias de los principales programas internacionales (Continuación tabla 1 - página 91)

Nombre del programa	PASMMe
País o región	Argentina
Población a la que está dirigida	Médicos
Vinculación con entes reguladores de la práctica médica	Sí
Política de confidencialidad	Sí
Régimen	Voluntario
Ámbito (sólo salud mental, salud mental y adicciones, sólo adicciones)	Salud mental y adicciones
Costo	Gratuito
Características del programa	Servicios de asistencia sanitaria mediante una unidad clínica, atención social, soporte legal y asesoramiento laboral.
Datos de efectividad	98% de adherencia al tratamiento*
Nombre del programa	AMEC
País o región	Argentina
Población a la que está dirigida	Médicos
Vinculación con entes reguladores de la práctica médica	Sí
Política de confidencialidad	Sí
Régimen	Voluntario
Ámbito (sólo salud mental, salud mental y adicciones, sólo adicciones)	Salud mental y adicciones
Costo	Gratuito
Características del programa	Servicios de asistencia sanitaria mediante una unidad clínica interdisciplinaria.
Datos de efectividad	98 % de Adherencia al tratamiento*

PHP: Physicians' Health Programmes. OMA-PHP: Ontario Medical Association Physician Health Program. NHS-PHP: Practitioner Health Programme in the United Kingdom, delivered by the National Health Service. VDHP: Victorian Doctors Health Program. ReMed: Réseau de soutien pour médecins. PAIME: Programa de Atención Integral al Médico Enfermo. BienPro: Programa de Bienestar Profesional del Colegio Médico del Uruguay. PASMMe: Programa de Atención de Salud Mental al Médico. AMEC: Programa de Asistencia al Médico en Crisis. # sólo cuando hay evidencia o riesgo de problema en la práctica se imponen medidas de tratamiento. ¶ Excepto el programa de mentoreo. *El resto de los datos son confidenciales y deben ser solicitados a la institución.

Por último, las publicaciones sobre la eficacia de los distintos programas marcan buenos resultados, aunque medidas en diferentes aspectos, principalmente: la suspensión y/o recuperación de la matrícula habilitante, abstinencia, tasa de finalización del programa. La reinserción laboral suele funcionar como un motivador externo, pero no es suficiente para demostrar el cambio interno que se asocia a una recuperación a largo plazo. La asociación de abstinencia como eficacia es una medida ampliamente utilizada en las personas afectadas por un TUS, pero en esta población debe tomarse con cautela ya que primero debe adaptarse a sustancias más difíciles de trazar y segundo no debe ser una única toma y herramienta ya que como enfermedad crónica los TUS se comportan con recidivas y recaídas. Desde nuestra experiencia la adherencia es un marcador potente al reflejar el compromiso, con-

ciencia de situación y necesidad de ayuda, todo lo cual otorga mayores márgenes de monitoreo cercano. En nuestra propuesta el trabajar desde un grupo específico potencia la eficacia reforzando el compromiso con compañeros, la grupalidad ayuda a la adherencia y a la finalización del programa.

Problemas de salud mental en médicos Suicidios

Una idiosincrasia a tener en cuenta es la *ocurrencia de suicidios* en esta población. Si bien los porcentajes de intentos y suicidios consumados en los profesionales de la salud no se conocen con exactitud en nuestro país, existen informes en España sobre un mayor riesgo (Braquehais et al., 2020). Las tasas en comparación con la población general muestran que los médicos y enfermeros presentan riesgo de suicidio más ele-

vado (Center et al., 2003; Schernhammer & Colditz, 2004). En un estudio reciente que evaluó este tópico, se observó que el antecedente de consumo de sustancias tendría un efecto en las mayores tasas de riesgo suicida en dichos profesionales (Braquehais et al., 2020). En particular, se identificó que las mujeres médicas presentan mayor riesgo suicida que los hombres (Duarte et al., 2020). El estar inhabilitado para ejercer, tener algún tipo de trastorno de la personalidad y problemas interpersonales son las características identificadas de mayor riesgo (Braquehais et al., 2020). Por ello, se recomienda que los programas de tratamiento especializado para los profesionales de la salud tengan sistemas periódicos para evaluar el riesgo de suicidio, especialmente entre quienes muestran estas características (Bruguera et al., 2015).

Trastornos de salud mental en profesionales de la salud específicos de la profesión

El estrés laboral implica una respuesta física y psicológica ante requerimientos de trabajo que no se ajustan a los recursos o necesidades del trabajador y está considerado por la Unión Europea como el segundo problema de salud laboral más frecuente a continuación de los trastornos músculo-esqueléticos (Leka et al., 2011). Esta entidad afecta un sinnúmero de trabajadores de la salud, y si la respuesta al estrés es inadecuada, puede generar en ellos trastornos orgánicos y psiquiátricos, aumentar el riesgo de conductas suicidas y el abuso de sustancias (Bentolila, 2015a; López et al., 2012; Steinheiser, 2018).

Algunos autores han descrito en profesionales de la medicina el *síndrome de desgaste por empatía* el cual comprende al estrés postraumático secundario y al *burnout*. El estrés postraumático secundario afecta a terapeutas y profesionales ligados a la asistencia de personas con sufrimiento humano extremo. La capacidad de compasión y empatía es esencial para realizar el trabajo con pacientes y es al mismo tiempo una capacidad que expone a un desgaste y enfermedad laboral (Figley, 2013).

El *síndrome de burnout*, puede ser resultante de un prolongado estrés laboral que afecta a personas en cuya profesión el apoyo ante los problemas del otro es el eje central del trabajo y se define como una forma inadecuada de afrontar el estrés crónico, cuyos rasgos principales son el agotamiento emocional, la despersonalización y la disminución del desempeño personal (Maslach et al., 2001; Martínez & Guerra, 1997; Bentolila, 2008). La OMS ha determinado el estrés laboral y el síndrome de *burnout* como una epidemia,

lo cual remarca la importancia de estudios sobre su génesis en los factores relacionados con la prestación de servicios de salud (López et al., 2012). Por otro lado, existen evidencias de que intervenciones cortas de *mindfulness* son exitosas en reducir el estrés y aumentar la empatía en residentes (Costa et al., 2013).

La utilización de sustancias para reducir la tensión producida por el desgaste emocional es una de sus consecuencias conductuales. Un estudio con profesionales sanitarios en España encontró relación entre el grado de desgaste profesional y el consumo de tabaco, analgésicos y ansiolíticos. El personal sanitario que consumía analgésicos y ansiolíticos presentaba mayor agotamiento emocional, así como peor salud general (Da Silva et al., 1999).

A estos síndromes se agrega, hoy en día, otro agente importante de estrés que es la *caída del valor social* de la profesión médica (Balint, 2002). El desmantelamiento de los servicios hospitalarios, la sobrecarga laboral por el incremento en la demanda o por el sobreempleo, la crisis salarial y el estado de emergencia asociado a la pandemia COVID-19 generaron aún cargas mayores de estrés con respecto a otras profesiones (Wolfberg, 2003; Bentolila, 2021).

Políticas vigentes con respecto al entorno laboral del profesional de la salud con TUS

Políticas de prevención

A pesar de lo descrito hasta aquí, no existen fuertes políticas de prevención en nuestra región. Existe en Provincia de Buenos Aires la red Provincial de Salud Mental en Incidente Crítico (Red PROSAMIC), que se trata de un equipo capacitado técnicamente para actuar en situaciones de emergencia como inundaciones, epidemias y siniestros viales, conteniendo afectados directos, familiares y personal interviniente. Además del trabajo en terreno, en asistencia y consejería, PROSAMIC brinda instancias de capacitación continua (Bentolila, 2015a; 2015b).

Existen también iniciativas específicas en programas de formación en anestesiología que bregan en pos de asumir un concepto de responsabilidad compartida desde una triple perspectiva que involucre al médico, a las sociedades científico-gremiales y a las instituciones médicas empleadoras (Calabrese et al., 2006; Dapuzo et al., 2021, Organización Internacional del Trabajo, 2002).

Las políticas de prevención en estas iniciativas deben ser diseñadas para cubrir los siguientes ítems: a) educación, información y difusión para el anestesió-

logo, b) identificación de los potenciales profesionales con TUS, c) manejo de potenciales factores de riesgo (por ejemplo: estrés crónico laboral, vigilancia continua de medicación psicoactiva y materiales accesorios) (Calabrese et al., 2006; Dapuetto et al., 2021).

Algunos autores proponen incluir residentes de anestesiología como población de alto riesgo (Calabrese et al., 2006; Dapuetto et al., 2021), mediante el dictado de cursos curriculares de educación sobre farmacodependencia, realización de talleres con familiares, jornadas científicas y congresos obligatorios sobre la temática con valor curricular, además de la difusión de información gráfica y audiovisual.

En cuanto a la mirada de los especialistas, las propuestas replican las mismas instancias de psicoeducación arriba descritas. En el programa BienPro se postula la teleasistencia y grupo de apoyo emocional así como talleres de reducción del estrés basados en *mindfulness* (Dapuetto et al., 2021). Mientras que Calabrese et al., proponen una línea telefónica con información para médicos y familiares y un protocolo activo de identificación de posibles pacientes (Calabrese et al., 2006). Este protocolo cuenta con encuestas de evaluación de hábitos, personalidad, antecedentes personales, psicológicos, etc. A lo cual se suman intervenciones como: entrevista psicológica, exámenes de sangre al ingreso, rinoscopia obligatoria, examen de orina, consulta psiquiátrica y evaluación del tipo de medicación de uso frecuente.

Salud laboral

Las adicciones en profesionales de la salud tienen un impacto significativo en su funcionamiento en el trabajo (Shadakshari et al., 2022) y en algunos países constituyen la principal causa de pérdida de matrícula (Norwegian Board of Health, 2004). Ya que estos problemas se producen en la interfase entre la salud laboral y los sistemas de regulación, el médico laboral es una persona importante en la red de atención de profesionales de la salud con TUS (Marshall, 2008). Para el médico laboral existen medidas de acción ante la detección de sustancias en pruebas de tamizaje en el lugar de trabajo para proteger al trabajador y articular un plan de acción con la cobertura social y la patronal, pero no se considera el consumo crónico y patológico. La revisión del listado de las enfermedades laborales de la Organización Internacional del Trabajo (OIT) contempla el estrés postraumático, así como las actualizaciones de la ley 24557 y el decreto 658/96 de nuestro país. Sin embargo, a pesar que la OIT sí incluye "Otros trastornos mentales o del comportamiento [...] cuando se haya establecido, científicamente o por métodos adecuados a las condiciones y la práctica

nacionales, un vínculo directo entre la exposición a factores de riesgo que resulte de las actividades laborales y el (los) trastorno(s) mental(es) o del comportamiento contraído(s) por el trabajador", las adicciones no están contempladas como enfermedad laboral en nuestro país (Boletín Nacional, 2014).

Los TUS son la principal condición que puede comprometer el juicio de un médico (Magnavita et al., 2010) y provocar deterioro profesional del enfermero anestesista (Taylor, 2020). Se ha demostrado que el desarrollo de adicciones en los profesionales del ámbito de la anestesiología, una especialidad con tres veces más riesgo de presentar TUS, puede ser secundaria a la contaminación química en los entornos quirúrgicos causada por componentes adictivos en los aerosoles inductores de la anestesia como el propofol o analgésicos como el fentanilo (McAuliffe et al., 2006). Adicionalmente, el envejecimiento en la profesión médica es una preocupación para la salud pública, ya que es una población más propensa a sufrir las llamadas "cuatro D": demencia, drogas, alcohol y depresión (Peisah & Wilhelm, 2007).

La experiencia acumulada apunta a virar el abordaje desde un punto de vista represor o punitivo hacia una política sanitaria que favorezca la rehabilitación personal y profesional (Shadakshari et al., 2022). Es muy difícil para el médico laboral conseguir un equilibrio adecuado entre la rehabilitación laboral del profesional con TUS en tratamiento y la ausencia de daños a sí mismo y a terceros atribuibles a una recaída. Para ello resulta imprescindible establecer un procedimiento de actuación para profesionales que se reincorporan a su trabajo (Otero Dorrego et al., 2008).

Conclusiones

En el presente estudio realizamos una revisión de la bibliografía existente con el objetivo de evaluar tratamientos enfocados en estrés laboral, *burnout* y TUS en población de médicos y profesionales de la salud. Las evidencias muestran tanto las barreras para arribar a un diagnóstico como la complejidad debido a aristas legales y éticas del tratamiento de adicciones en profesionales de la salud.

En nuestro país, el aumento de prevalencia de los trastornos mentales y de demanda de servicios de salud mental también conlleva un desafío complementario, proteger a los profesionales de la salud. La adicción a sustancias psicoactivas se asocia en la población general con dos serios problemas, barreras en el acceso al sistema de salud y el estigma asociado. Entre esta población estas variables se amplifican exponencialmente, a lo que se suma la escasez de dispositivos

específicos para el abordaje de este problema. Entre los médicos se padece la adicción en forma secreta y la problemática se instala como un tabú conocido por todos, pero del que no se puede hablar.

Es por estos motivos que los tratamientos en esta población requieren de un equipo que pueda equilibrar entre cuidar al médico con TUS para evitar su estigmatización y el deber de cuidar a sus pacientes que se encuentran en potencial riesgo de ser atendidos en estados de intoxicación.

Asimismo, por la idiosincrasia del mundo médico el programa podría ser distinto a los propuestos para personas que no tienen esta profesión: en cuanto a ser programas cortos e intensivos, con seguimiento por período de tiempo mayor a través de tamizajes de drogas regulares y obligatorios y el compromiso de la confidencialidad para disminuir la barrera de miedo al estigma por parte del profesional con consumo problemático.

Agradecimiento: los autores quieren agradecer a la Dra. Silvia Bentolila por su contribución con la información local de programas.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias bibliográficas

- Agremiación médica platense. (2022, March 7). *Agremiación Médica Platense*. http://www.amepla.org.ar/noticia/2968_Lanzamiento_PROTEM_PROGRAMA_DE_ASISTENCIA_Y_PROTECCION_C3%93N_DE_LA_SALUD_DE_M%C3%89DICAS_Y_M%C3%89DICOS
- AMEC. (2019, January 16). AMEC – Asistencia al médico en crisis. Colegio de Médicos de La Provincia de Buenos Aires. Distrito V. <http://www.colmed5.org.ar/sitio/amec/>
- Balint, M. (2002). The crisis of medical practice. *The American Journal of Psychoanalysis*, 62(1), 7–15. <https://doi.org/10.1023/A:1017907905473>
- Bentolila, S. (2008). Estrés laboral, microtrauma y disociación en J. Moizeszowicz (Ed.), *Psicofarmacología psicodinámica*, p. 43–61. Paseo la Plaza.
- Bentolila, S. (2015a). PROSAMIC – Aufbau eines Netzes zum Schutze der psychischen Gesundheit in Argentinien. https://doi.org/10.1007/978-3-662-45595-1_3
- Bentolila, S. (2015b). *Hacia la prevención del desgaste y el estrés laboral*, en A. Gallini (Ed.), Los talleres. Cuidar al que cuida, p. 11–61. Los talleres.
- Bentolila, S. (2021). Consideraciones acerca de la relación entre la salud mental y la Pandemia por COVID-19. *Subj. procesos cogn*, 24(2): 1-8.
- Boletín Nacional. (n.d.) *Lista de enfermedades profesionales de la OIT*. (n.d.). Decreto 49/2014 | Argentina.gob.ar. (n.d.). Retrieved November 13, 2022, from <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/decreto-49-2014-225309>
- Braquehais, M. D., González-Irizar, O., Nieva, G., Mozo, X., Llavayol, E., Pujol, T., Cruz, C. M., Heredia, M., Valero, S., Casas, M., & Bruguera, E. (2020). Assessing high risk of suicide amongst physicians and nurses in treatment. *Psychiatry Research*, 291, 113237. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113237>
- Braquehais, M., Valero, S., Matalí, J., Bel, M., Montejo, J., Nasillo, V., Arteman, A., Padrós, J., Bruguera, E., & Casas, M. (2014). Promoting voluntary help-seeking among doctors with mental disorders. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 27(3). <https://doi.org/10.2478/s13382-014-0271-y>
- Brewster, J. M., Kaufmann, I. M., Hutchison, S., & MacWilliam, C. (2008). Characteristics and outcomes of doctors in a substance dependence monitoring programme in Canada: Prospective descriptive study. *BMJ*, 337(nov03 4), a2098–a2098. <https://doi.org/10.1136/bmj.a2098>
- Bruguera, E., Diaz, A., Casas, M., Braquehais, D. (2015). El médico enfermo. En N. Serebrisky (Ed.), *Trastorno por sustancias. Poblaciones especiales*, p. 99–127. Sciens.
- Bruguera, E., Heredia, M., Llavayol, E., Pujol, T., Nieva, G., Valero, S., Casas, M., & Braquehais, M. D. (2020). Integral treatment programme for addicted physicians: Results from The Galatea Care Programme for Sick Physicians. *European Addiction Research*, 26(3), 122–130. <https://doi.org/10.1159/000505914>
- Burghi, G., Lambert, J., Chaize, M., Goinheix, K., Quiroga, C., Fariña, G., Godino, M., Pittini, G., Pereda, S., Fregossi, C., Mareque, S., Bagnulo, H., & Azoulay, E. (2014). Prevalence, risk factors and consequences of severe burnout syndrome in ICU. *Intensive Care Medicine*, 40(11), 1785–1786. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3454-x>
- Calabrese, G. (2006). Fármaco-dependencia en anestesiólogos, un gran problema ocupacional actual. *Colombian Journal of Anesthesiology*, 34(2), 103–111.
- Center, C., Davis, M., Detre, T., Ford, D. E., Hansbrough, W., Hendin, H., Laszlo, J., Litts, D. A., Mann, J., Mansky, P. A., Michels, R., Miles, S. H., Proujansky, R., Reynolds, C. F., 3rd, & Silverman, M. M. (2003). Confronting depression and suicide in physicians: a consensus statement. *JAMA*, 289(23), 3161–3166. <https://doi.org/10.1001/jama.289.23.3161>
- Confederación Médica Latinoamericana y del Caribe. (2015, August 25). Costa Rica: Un 10% de los médicos llega a enfermarse en algún momento de su carrera – CONFEMEL. CONFEMEL. <https://www.confemel.com/costa-rica-entre-un-10-a-un-12-de-los-medicos-llega-a-enfermarse-en-algun-momento-de-su-carrera-profesional>
- Costa, C., Anchorena, M.N., y Battola, J. (2013). La práctica de Mindfulness sobre el bienestar personal y la empatía médica. *Rev Hosp Niños*, 55(251) 246 – 252.
- Dapuetto, J. J., Klasse, E., Campos, N., Rodríguez Andrada, B., Romero Agüit, S., Braquehais, M. D., Tolchinsky, G., Pereira, M. T., Sarubbo, L., Ceroni, C., Sánchez, N., & Blanc, L. (2021). Diseño e implementación del Programa de Bienestar Profesional del Colegio Médico del Uruguay. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2021.02.005>
- Da Silva Sobral De Matos, H., Daniel Vega, E., & Pérez Urdaniz, A. (1999). Estudio del síndrome de desgaste profesional entre los profesionales sanitarios de un hospital general [A study of the burnout syndrome in medical personnel of a general hospital]. *Actas españolas de psiquiatría*, 27(5), 310–320.
- Doctors' Health Advisory Service. (n.d.). Telephone Help Line to Offer Personal Advice to Practitioners and Students Facing Difficulties. Retrieved December 26, 2022, from <https://www.dhas.org.au/>
- Duarte, D., El-Hagrassy, M. M., Couto, T. C. E., Gurgel, W., Fregni, F., & Correa, H. (2020). Male and Female Physician Suicidality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA psychiatry*, 77(6), 587–597. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.0011>
- DuPont, R. L., McLellan, A. T., White, W. L., Merlo, L. J., & Gold, M. S. (2009). Setting the standard for recovery: Physicians' health programs. *Journal of Medical Regulation*, 95(4), 10–25. <https://doi.org/10.30770/2572-1852-95.4.10>
- DuPont, R. L., & Skipper, G. E. (2012). Six lessons from state physician health programs to promote long-term recovery. *Journal of Psychoactive Drugs*, 44(1), 72–78. <https://doi.org/10.1080/02791072.2012.660106>
- Figley, C. R. (2013). *Compassion fatigue: Coping with secondary traumatic stress disorder in those who treat the traumatized*. Routledge.
- Filosi, A. (2020, August 26). BienPro: un programa creado para cuando los médicos se transforman en pacientes. El País. <https://www.elpais.com.uy/vi-da-actual/bienpro-programa-creado-medicos-transforman-pacientes.html>
- Firth-Cozens, J. (2003). Doctors, their wellbeing, and their stress. *BMJ*, 326(7391), 670–671. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7391.670>
- García-Guasch, R., Roigé, J., & Padrós, J. (2012). Substance abuse in anaesthetists. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 25(2), 204–209. <https://doi.org/10.1097/aco.0b013e32834ef91b>

- Geoffrion, S., Goncalves, J., Giguère, C.-É., & Guay, S. (2017). Impact of a program for the management of aggressive behaviors on seclusion and restraint use in two high-risk units of a mental health institute. *Psychiatric Quarterly*, 89(1), 95–102. <https://doi.org/10.1007/s1126-017-9519-6>
- Gerada, C. (2018). The Wounded Healer: Report on the first 10 years of Practitioner Health Service. In Practitionerhealth. GP Health Service. [https://www.practitionerhealth.nhs.uk/media/content/files/PHP-report-web%20version%20final\(1\).pdf](https://www.practitionerhealth.nhs.uk/media/content/files/PHP-report-web%20version%20final(1).pdf)
- Geuijen, P. M., van den Broek, S. J. M., Dijkstra, B. A. G., Kuppens, J. M., de Haan, H. A., de Jong, C. A. J., Schene, A. H., Atsma, F., & Schellekens, A. F. A. (2021). Success rates of monitoring for healthcare professionals with a substance use disorder: A meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 10(2), 264. <https://doi.org/10.3390/jcm10020264>
- Guay, S., Goncalves, J., & Boyer, R. (2016). Evaluation of an education and training program to prevent and manage patients' violence in a mental health setting: A pretest-posttest intervention study. *Healthcare*, 4(3), 49. <https://doi.org/10.3390/healthcare4030049>
- Hope, V., & Henderson, M. (2014). Medical student depression, anxiety and distress outside North America: A systematic review. *Medical Education*, 48(10), 963–979. <https://doi.org/10.1111/medu.12512>
- Keller, R., Peltenburb, M., Hersperger, M., & Hornung. (2007). Résultats de l'étude de faisabilité concernant un réseau d'assistance pour les médecins. *Bulletin Des Médecins Suisses*, 88(21), 867–873. <https://doi.org/10.4414/bms.2007.12737>
- Leka, S., Jain, A., Cox, T., & Kortum, E. (2011). The development of the european framework for psychosocial risk management: PRIMA-EF. *Journal of Occupational Health*, 53(2), 137–143. <https://doi.org/10.1539/joh.o10010>
- Lenzer, J. (2016). Physician health programs under fire. *BMJ*, i3568. <https://doi.org/10.1136/bmj.i3568>
- Lopez, L., Solano, A., Arias, A., Aguirre, S., Osorio, C., & Vasquez, E. M. (2012). El estrés laboral y los trastornos psiquiátricos en profesionales de la medicina. *Revista CES Salud Pública*, 3(2), 280–288.
- Magnavita, N., Magnavita, G., & Bergamaschi, A. (2010). The impaired radiologist. *La Radiologia Medica*, 115(5), 826–838. <https://doi.org/10.1007/s11547-010-0539-7>
- Marshall, E. J. (2008). Doctors' health and fitness to practise: Treating addicted doctors. *Occupational Medicine*, 58(5), 334–340. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqn081>
- Martinez, M., & Guerra, P. (1997). Síndrome de Burnout: el riesgo de ser profesional de ayuda. *Revista Salud y Cambio*, 8(23), 45–58.
- Maslach, C., Schaufeli, W. B., & Leiter, M. P. (2001). Job burnout. *Annual Review of Psychology*, 52(1), 397–422. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.52.1.397>
- McAuliffe, P. F., Gold, M. S., Bajpai, L., Merves, M. L., Frost-Pineda, K., Pomm, R. M., Goldberger, B. A., Melker, R. J., & Cendán, J. C. (2006). Second-hand exposure to aerosolized intravenous anesthetics propofol and fentanyl may cause sensitization and subsequent opiate addiction among anesthesiologists and surgeons. *Medical Hypotheses*, 66(5), 874–882. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2005.10.030>
- McLellan, A. T., Skipper, G. S., Campbell, M., & DuPont, R. L. (2008). Five year outcomes in a cohort study of physicians treated for substance use disorders in the United States. *BMJ*, 337(nov04 1), a2038–a2038. <https://doi.org/10.1136/bmj.a2038>
- Merlo, L. J., & Gold, M. S. (2008). Prescription opioid abuse and dependence among physicians: Hypotheses and treatment. *Harvard Review of Psychiatry*, 16(3), 181–194. <https://doi.org/10.1080/10673220802160316>
- Merlo, L. J., Trejo-Lopez, J., Conwell, T., & Rivenbark, J. (2013). Patterns of substance use initiation among healthcare professionals in recovery. *The American Journal on Addictions*, 22(6), 605–612. <https://doi.org/10.1111/j.1521-0391.2013.12017.x>
- Norwegian Board of Health. (2004). Annual Supervision Report. http://www.helsetilsynet.no/upload/Publikasjoner/tilsynsmelding/annual_supervision_report_2004.pdf
- Organización Internacional del Trabajo. (2002). Repertorios de Recomendaciones Prácticas de la OIT (Superintendencia de Riesgos del Trabajo). <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/reporte002.pdf>
- Otero Dorrego, C., Huerta Camarero, C., & Duro Perales, N. (2008). Drogodependencias en personal sanitario, una visión desde la medicina del trabajo (I): Aspectos jurídico-legales y epidemiológicos. *Medicina y Seguridad Del Trabajo*, 54(211). <https://doi.org/10.4321/s0465-546x2008000200003>
- Paladino, M. A., & Martinetti, H. (2005). La salud del anestesiólogo. Factores de agresión y respuesta orgánica. *Revista Argentina de Anestesiología*, 63(1), 45–59.
- PASMMMe. (2021, March 22). ¿Qué es el PASMMMe? Colegio de Médicos de La Provincia de Buenos Aires. Distrito III. <https://www.colmed3.com.ar/index.php/pasmmme/que-es-el-pasmmme>
- Peisah, C., & Wilhelm, K. (2007). Physician don't heal thyself: A descriptive study of impaired older doctors. *International Psychogeriatrics*, 19(5), 974–984. <https://doi.org/10.1017/s1041610207005431>
- Practitioner health. (n.d.). Retrieved December 26, 2022, from <https://www.practitionerhealth.nhs.uk/>
- ReMed, Comité de direction. (2022). Rapport annuel 2021. <https://remed.fmh.ch/files/pdf26/remed-rapport-annuel-2021.pdf>
- Ruetsch, H., Boni, T., & Borgeat, A. (2001). From cocaine to ropivacaine: The history of local anesthetic drugs. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 1(3), 175–182. <https://doi.org/10.2174/15680260113395335>
- Schattner, P., Davidson, S., & Serry, N. (2004). Doctors' health and well-being: Taking up the challenge in Australia. *Medical Journal of Australia*, 181(7), 348–349. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2004.tb06321.x>
- Schernhammer, E. S., & Colditz, G. A. (2004). Suicide rates among physicians: A quantitative and gender assessment (meta-analysis). *American Journal of Psychiatry*, 161(12), 2295–2302. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.12.2295>
- Serebrisky, D. (2015). "Adicciones entre los profesionales de la salud mental", en N. Serebrisky (Ed.), Trastorno por sustancias. Poblaciones especiales, pp. 95–98. ScienS.
- Shadakshari, D., Muliya, K. P., Jayarajan, D., & Kandasamy, A. (2021). Occupational challenges in physicians with substance use disorder: A qualitative study. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 44(3), 253–258. <https://doi.org/10.1177/02537176211020520>
- Steinheiser, M. (2018). Compassion fatigue among nurses in skilled nursing facilities: Discoveries and challenges of a conceptual model in research. *Applied Nursing Research*, 44, 97–99. <https://doi.org/10.1016/j.apnr.2018.10.002>
- Sturzu, L., Lala, A., Bisch, M., Gutter, M., Dobre, D., & Schwan, R. (2019). Empathy and burnout – A cross-sectional study among mental healthcare providers in France. *Journal of Medicine and Life*, 12(1), 21–29. <https://doi.org/10.25122/jml-2018-0050>
- Taylor L. (2020). Substance Abuse and Misuse Identification and Prevention: An Evidence-Based Protocol for CRNAs in the Workplace. *AANA journal*, 88(3), 213–221.
- Vayr, F., Herin, F., Jullian, B., Soulat, J. M., & Franchitto, N. (2019). Barriers to seeking help for physicians with substance use disorder: A review. *Drug and Alcohol Dependence*, 199, 116–121. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.04.004>
- Warhaft, N. (Jack). (2004). The Victorian Doctors Health Program: The first 3 years. *Medical Journal of Australia*, 181(7), 376–379. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2004.tb06333.x>
- Wolfberg, E. (2003). Crisis social y desgaste ocupacional de los profesionales de la salud: alertas y recursos [Social crisis and occupational fatigue among health professionals: warnings and resources]. *Vertex (Buenos Aires, Argentina)*, 14(54), 268–279.
- Wolfberg, E., & Moldavsky, D. (2011). Working conditions and job satisfaction of Argentinian psychiatrists: Initial results of a comprehensive survey. *International Psychiatry*, 8(2), 41–43. <https://doi.org/10.1192/s1749367600002447>

Impactos del exilio sobre la salud mental: Consideraciones con enfoque diferencial. Estado del arte 2000-2019

Impacts of exile on mental health: Considerations with a differential approach. State of the art 2000-2019

Sandra Lorena Flórez Guzmán¹

<https://doi.org/10.53680/vertex.v34i162.506>

Resumen

Introducción: el exilio genera la fractura del proyecto vital y una alta carga de estrés, lo cual puede inducir la aparición de trastornos sobre la salud mental y sobre la salud en general. El impacto está sujeto a diversas variables demográficas y contextuales. El objetivo de este artículo es presentar el producto de una revisión de los impactos del exilio sobre la salud mental en función de la edad, el género y a los más importantes factores de riesgo y protección. Por último, se hace referencia a los abordajes más relevantes desde la perspectiva de la salud mental. **Metodología:** Fue realizada búsqueda en diversas bases de datos de literatura científica entre los años 2000 y 2019 utilizando términos en español, inglés y portugués con relación a los impactos del exilio en la salud mental de mujeres, menores y adultos mayores. Fue utilizado criterio de saturación. **Resultados:** Aunque el exilio en sí no necesariamente resulta en enfermedad, el riesgo mayor se asocia a conflictos bélicos; en la mujer, a la ausencia de compañero afectivo y a la confluencia de roles de cuidado; en adultos mayores, la soledad, enfermedad y pobreza y en todas las edades y géneros, ser víctima de hostilidad o discriminación en la sociedad de acogida, representan factores de vulnerabilidad. Como factores de protección, menor edad; red de soporte familiar y social, condiciones económicas favorables, mayor nivel de escolaridad, inserción en grupos sociales con afinidad cultural y lingüística en el país de llegada. **Conclusiones:** No hay un abordaje terapéutico único. Se destaca la relevancia de una mirada integral y transcultural y la necesidad de políticas públicas específicas.

Palabras clave: Salud mental - Enfoque diferencial - Refugiados - Exilio.

Abstract

Introduction: Exile generates the fracture of the vital project and a high load of stress, which can induce the appearance of mental health disorders and health in general. The impact is subject to various demographic variables. The objective of this article is to present the product of a review of the impacts of exile on mental health based on age, gender and the most important risk and protection factors. Finally, reference is made to the most relevant approaches from the perspective of mental health. **Methodology:** A search was carried out in various databases of academic literature between the period 2000-2019 using terms in Spanish, English and Portuguese in relation to the impacts of exile on the mental health of women, minor and older adults. The saturation criterion was used. **Results:** Although exile itself does not necessarily result in mental illness, the greatest risk is associated with armed conflicts; in women, the absence of an affective partner and the confluence of care roles; in older adults, loneliness, illness and poverty and in all ages and genders, being a victim of hostility or discrimination in the host society. As protective factors, younger age; family

RECIBIDO 06/02/2023 - APROBADO 05/03/2023

¹Médica y Cirujana, Universidad Tecnológica de Pereira (Colombia), Magíster en Psiquiatría y Psicología Médica, UNIFESP, Brasil. Especialista en Gerencia de Servicios de Salud y en Gestión Pública. ORCID 0000-0002-9442-8088

Correspondencia:

florez.sandra21@unifesp.br

Lugar de realización del estudio: Maestría en Psiquiatría y Psicología médica UNIFESP, Brasil.



and social network; favorable economic conditions, higher level of educations, integration into social groups with cultural and linguistic affinity in the country of arrival. Conclusions: There is no single therapeutic approach. It's important to highlight relevance of a comprehensive and cross-cultural perspective and the need for specific public policies.

Keywords: Mental Health - Differential Approach - Refugees - Exile.

Introducción

Conflictos bélicos de gran magnitud, desastres ambientales, intolerancia religiosa, persecuciones motivadas por ideologías políticas o creencias religiosas, pertenencia a determinados grupos sociales o étnicos y la búsqueda sin tregua por mejores condiciones de vida, explican los flujos migratorios masivos en un mundo con fronteras "porosas". De acuerdo con el último informe de la Organización Internacional para las Migraciones se estima que 285 millones de personas en el mundo migraron de su lugar de origen; entre estas, se calcula que cerca de treinta millones fueron desplazadas más allá de las fronteras nacionales, viéndose forzadas a enfrentar las consecuencias del exilio.

El exilio, término que ha sido definido como "salir, ir para fuera", por su etimología latina, *exil*, salida; *exsul*, destierro, no es otra cosa que la fractura del hombre con su lugar de origen, donde nació e internalizó patrones de conducta, de cognición y emoción; la salida, sea ésta de manera voluntaria o forzada en atención a amenazas a su seguridad, a su libertad o a su vida, configura un proceso complejo y omnipresente a través de la historia de la humanidad que llega a ser más perturbador en la medida en la cual las sociedades desaprenden los valores de la solidaridad y la empatía.

Quien enfrenta el exilio, sufre un alto grado de violencia, abandona su zona de refugio y encara la oscuridad de la muerte, la pérdida de referentes y la fractura de su propia identidad, lo que por su carga de estrés puede inducir la aparición de trastornos sobre la salud mental y sobre la salud en general. Este hecho plantea grandes desafíos en la acogida a refugiados, pues en la mayor parte del mundo las políticas públicas son insuficientes para facilitar la integración local de quienes tuvieron que buscar un nuevo espacio no sólo geográfico, sino también como escenario de un nuevo proyecto de vida llamado a conjurar el miedo y la incertidumbre.

La literatura científica multidisciplinar coincide en apuntar que el exilio como experiencia vital sujeta a resignificaciones, no necesariamente resulta en procesos patológicos, pues a la par con los procesos de ruptura, se genera una crisis existencial que convida a reinventarse, a ser consciente de sus orígenes y de

su relevancia como actor en la historia y a adquirir una mirada más clara del mundo como un espectador de lo que ocurre en su lugar de origen, ahora distante y del de llegada, a donde no pertenece. No obstante, en las distintas etapas migratorias pueden generarse trastornos sobre la salud mental encontrándose relación positiva con la interacción entre diversas variables ligadas al individuo, al proceso migratorio, a la sociedad de origen y a las condiciones de acogida, las cuales son determinadas por elementos normativos, políticos y culturales.

El presente artículo tiene como finalidad presentar una revisión que sirva como línea de base a futuras investigaciones y contribuya a repensar el fenómeno del exilio y sus impactos sobre la salud mental y la vida de quien lo padece desde una perspectiva integral en donde sean consideradas no sólo variables demográficas como edad, género y procedencia, sino también determinantes sociales y políticos con potencial incidencia sobre el abordaje de un sufrimiento humano que involucra aspectos ético-políticos y humanitarios y que demanda la aplicación de un abordaje intercultural que respete el bagaje de cada persona que transita por una situación de desplazamiento forzado desde su lugar de origen.

La motivación que subyace al trabajo, que corresponde apenas a uno de los capítulos de una investigación de mayor alcance realizada por la autora, obedece a la identificación de un fenómeno universal, histórico y cada vez más vigente que demanda la acción mancomunada de diversos actores sociales y gubernamentales y desde luego de los propios refugiados cuya resiliencia se ve probada permanentemente dando lugar a un despertar creativo si el espacio de llegada es fecundo a un nuevo proyecto vital.

Metodología

Fue realizada una búsqueda en diversas bases de datos de la literatura científica entre los años 2000 y 2019, utilizando descriptores en español, inglés y portugués. Fue utilizado el criterio de saturación para definir el número de artículos revisados, privilegiándose aquellos publicados en revistas con mayor impacto cuyo

Tabla 1. Especificación de búsqueda por grupo estudiado

Grupo estudiado	Descriptores de búsqueda	Bases de datos	Artículos	Observación
Niños y adolescentes	“refugee minors”, “refugee children”, “salud mental en niños y adolescentes refugiados”, “saúde mental de crianças refugiadas”	PsycInfo, PubMed, USP, Medline, Scopus, Google Académico	9 de un total de 82 artículos de revisión	
Mujeres	“refugee women”, mental health in refugee women”, “saúde mental em mulheres refugiadas”, “salud mental en mujeres refugiadas”	PsycInfo, PubMed, Scielo, NCBI y Google Académico	7 de un total de 18 artículos de revisión	Producción baja de estudios con enfoque de género
Adultos mayores	“Mental health in elderly refugees”, “saúde mental em idosos”, “salud mental en adultos mayores”	PsycInfo, PubMed, NCBI, Scielo y Google Académico	3 de un total de 10 artículos de revisión y una guía de abordaje terapéutico	Producción baja de estudios con enfoque en este grupo etáreo

Fuente: elaboración propia

objetivo consistía en resumir el estado de la literatura en lo que concierne a los efectos del exilio sobre la salud mental en los diversos grupos por edad y género.

Fases del proceso migratorio y sus impactos psicosociales

En el proceso migratorio se identifican tres fases: la primera, premigratoria, comprende los eventos anteriores a la salida del país de origen y se caracteriza por la perturbación en el estatus de vida anterior al momento disruptivo que generó el temor o el trauma. En ese momento del proceso suelen comprometerse los roles sociales ligados a las actividades laborales y académicas; existe percepción de amenaza con relación a la propia vida y a la posible afectación de familiares y amigos; y en medio del caos, la salida se dibuja como una tentativa de restablecer el estado inicial (Kirmayer et al., 2011). En esta fase, la más estudiada, resulta previsible la ocurrencia de eventos de salud ligados al estrés, lo cual depende de la severidad y frecuencia de las circunstancias traumáticas; del grado de compromiso e identificación con un ideal tal vez político por parte del individuo, así como de la personalidad y resiliencia del mismo para enfrentar la adversidad; en términos de recursos extrínsecos, la existencia de una red de soporte familiar y/o social se posiciona como elemento protector y en contraposición, la coexistencia de elementos fragilizadores en la esfera económica y social.

En la segunda fase ocurre la migración; el abandono físico de los espacios donde se habitaba, de las pertenencias personales, del círculo familiar y social y el

desplazamiento fuera del territorio con la subsecuente búsqueda de un nuevo hogar. Este momento es marcado por la ambivalencia, toda vez que a la par con la esperanza de estar a salvo, irrumpe la incertidumbre en el futuro.

En esta fase hay factores que inciden fuertemente sobre el potencial compromiso de la salud mental como son los siguientes:

- La ruta tomada para llegar al país de destino, su duración, la comodidad durante el viaje, los riesgos y nuevas amenazas encaradas durante el trayecto.
- La exposición previa a condiciones traumáticas que afecten la ecuación esperanza/incertidumbre.
- La fractura de vínculos afectivos y sociales.
- El grado de responsabilidades que el individuo asumía y que tuvo que abandonar a su suerte por cuenta del exilio, comprometiendo el bienestar de sus seres queridos (Flórez, 2013).

En la tercera fase, la de la postmigración, los refugiados necesitan una vivienda considerada segura y acogedora, empleo, acceso a servicios diversos, cuidados de salud en un contexto cultural ajeno a su experiencia, el aprendizaje de otra lengua cuando esta difiere de la de origen y la aproximación a las leyes, normas y nuevos códigos culturales (Kirmayer et al., 2011). El resultado de esta fase depende de las dos primeras, pero está determinada fundamentalmente por el diseño institucional y la cultura del país de acogida en donde la construcción social del exilio y de los refugiados juega un papel determinante. Estudios

internacionales realizados en diversos países (Mypex, 2019) muestran que en la mayor parte del mundo hay grandes brechas entre la legislación y la práctica y que la apertura de los estados a una verdadera integración local de los refugiados está lejos de ser adecuada.

Impactos del exilio según edad y género

Efectos sobre la salud mental de niños y adolescentes

Los niños refugiados parecen ser mucho más resistentes que los adultos (Antis et al., 2009) aunque evidencian altos niveles de angustia en los estudios que utilizan escalas para diagnosticar Trastornos de Estrés Postraumático (TEPT), depresión y otras alteraciones (Crespo & Castro, 2017). Algunos estudios muestran que pueden presentarse perturbaciones derivadas del proceso adaptativo como accidentes, trastornos psicósomáticos, exacerbación de problemas mentales de base, abuso de sustancias, manifestaciones comportamentales agresivas y hasta conductas suicidas (Hirani & Cherian, 2016).

Un estudio realizado con refugiados sirios en Jordania, evidenció que no siempre hay síntomas detectables en la esfera mental lo que no significa que el exilio pasa desapercibido para niños y adolescentes, pues puede haber una minimización u ocultamiento deliberado de la angustia por parte de éstos, para no incrementar la preocupación de sus padres o cuidadores. Los menores que fueron atendidos en el Centro para las víctimas de la Tortura (CVT) manifestaron un gran sentido de responsabilidad en el cuidado propio, de padres y de familiares a través de actitudes como quedarse en la puerta vigilando, consolar a su familia y abstenerse de manifestar su propio dolor. Muchos, expresaron frustración e impotencia cuando fueron excluidos de discusiones familiares relacionadas con la seguridad o el bienestar de parientes desaparecidos (James et al., 2014).

Para los efectos de entender mejor la psicopatología asociada al trauma migratorio cuando ocurre, algunos autores agrupan los trastornos sufridos por niños y adolescentes en Disfunciones por externalización y Disfunciones por Internalización; las primeras, abarcan conflictos con personas o normas sociales y son marcadas por agresividad, desafío, hiperactividad y hasta comportamientos antisociales; en las segundas, hay expresiones de auto agresividad y ensimismamiento que se manifiestan por ansiedad, humor disfórico, aislamiento y depresión; experiencias traumáticas previas al exilio y eventos traumáticos en la segunda y tercera fase, son frecuentemente predictores de disfunción

(Nadeau & Meashan, 2006). Algunos autores afirman que la experiencia del exilio, por sí misma, explicaría disfunciones posteriores que pueden repercutir sobre el desarrollo psicomotor, del lenguaje y de habilidades emocionales y sociales (Pereira, 2017).

En este grupo etario, también se dibujan factores de riesgo y de protección. Dentro de los primeros, el tipo de experiencia traumática a la cual se estuvo expuesto, siendo las guerras, al igual que en otros grupos, las que condicionan una mayor proclividad a sufrir trastornos emocionales o comportamentales (Levy & Sidel, 2009); viaje desacompañado, exposición a eventos altamente estresantes como tortura, asesinato de alguno de los padres o familiares, desalojos, escasez de alimentos, presenciar el pánico y desamparo sufrido por los padres o por otros seres queridos, entre otros. (Bronstein & Montgomery, 2011).

En la tercera fase migratoria, se destacan como factores de riesgo las dificultades en la integración, la situación de desempleo por más de seis meses en el país de acogida en el primer año del padre responsable por la familia, status socioeconómico bajo, secuelas físicas o psicológicas de traumas sufridos por los padres, la dificultad de la familia para enfrentar el estrés, incertidumbre en la situación migratoria, desconocimiento de las necesidades especiales del menor por parte de su círculo próximo, la barrera lingüística y la discriminación sufrida durante su inserción en el país de llegada, entre otros. (Bronstein & Montgomery, 2011).

En contraposición, son factores de protección el mayor nivel de escolaridad de la madre, la existencia de soporte familiar evidenciado en el hecho de vivir con ambos padres o con uno de ellos y/o contar con familia extendida; la percepción de afecto y cuidado familiar y la presencia de un nuevo medio social favorable percibido como positivo o divertido, el cual generalmente es escolar (Levy & Sidel, 2009). De fracasar los elementos de protección, que puede disminuir y hasta neutralizar los efectos de acontecimientos traumáticos, se materializarán eventos en cascada que derivan del trauma, tanto para el menor involucrado, como para las futuras generaciones (Rezzoug et al., 2008).

La salud mental de la mujer refugiada

La mujer refugiada o solicitante de asilo suele tener menores índices de salud mental respecto a otras mujeres no expuestas a la misma experiencia; esta condición se traduce en peor percepción de bienestar físico, mental y social y muchas veces también en dolor físico, sea como resultante de traumas físicos experimentados durante la situación de conflicto o por cuenta

de la somatización del dolor psíquico inmanente al exilio; infelizmente la atención en salud de carácter preventivo en personas refugiadas independientemente del género, es uno de los mayores vacíos en la política pública de acogida en la casi totalidad de los países; a esto se suma el hecho de que las consultas, cuando ocurren, no son acompañadas por intérpretes en el caso de extranjeras con distinta lengua de origen, lo que hace con que las quejas somáticas o psíquicas sean interpretadas de manera reduccionista y tratadas apenas sintomáticamente (Brodda, 2020).

La mayor proclividad a los trastornos posmigratorios asociados al género femenino, puede estar influida por la función polivalente de madre, esposa y cuidadora. La condición de estar soltera o viuda, parece ser un predictor de peor salud mental, tanto por las mayores cargas, como por el riesgo de ser víctima de asedio sexual (Roberts & Browne, 2011). Las guerras y los conflictos también acentúan la desigualdad de género, pues puede ocurrir que después de eventos altamente traumáticos y conflictos masivos, la mujer tenga que asumir un papel mucho más exigente como cuidadora (Raphael & Taylor, 2008).

El Centro Australiano "Multicultural center for Women's health", que ofrece soporte a mujeres refugiadas, encontró que la experiencia migratoria era asimilada de manera diferente en función de la procedencia (urbana o rural), la ocupación, las experiencias previas al trauma de salida, el estado de gravidez o el antecedente de parto reciente (Sullivan et al., 2020). Respecto a esta última condición, la depresión posparto es una de las mayores complicaciones gestacionales con una prevalencia estimada entre 10 y 15% y que puede afectar hasta un 45% de las mujeres migrantes; son factores de riesgos el bajo soporte social, el antecedente de depresión, sea o no ligada a la gravidez, la historia de vida, la intensidad de vínculos afectivos dejados atrás con una intensificación de síntomas como depresión y ansiedad si hay de por medio separación de niños (Collins et al., 2011).

Al igual que sucede con la población refugiada en general, predomina el TEPT asociado a la exposición previa a eventos traumáticos que parecen activar memorias asociadas y que se comportan como disparadores. Así, cuando irrumpe el trauma del exilio en mujeres que han pasado por diversas formas de violencia, especialmente sexual, aparece un mecanismo de disociación que induce la represión de la nueva vivencia, lo que puede entenderse como una "fobia mnésica" que permite distanciar la experiencia traumática

para salvaguardar en el corto plazo la indemnidad de la psique (Van Der Kolk & Van Der Hart, 1991); sin embargo, lo que aparenta ser un mecanismo protector resulta contraproducente, pues su uso continuado como respuesta al estrés, compromete la funcionalidad psíquica, al no poder integrar las memorias para elaborar una narrativa coherente de los hechos.

El impacto del exilio en la salud mental de los adultos mayores

Los adultos mayores generalmente representan una pequeña proporción de la totalidad de refugiados, lo cual quizá explique la escasez relativa de estudios en la materia (Slewayounan et al., 2016). Sin embargo, es de gran importancia comprender la manera como las personas mayores elaboran la experiencia del exilio, pues los estudios existentes coinciden en apuntar que cuanto mayor sea la edad, la integración a la sociedad de acogida es más difícil ante la necesidad de encarar sentimientos de vulnerabilidad y aislamiento en un país extranjero y responder al desafío de adquirir otra lengua; en términos generales, son considerados como maximizadores de riesgos de malestar psicológico en esta población los siguientes factores: sexo femenino, baja escolaridad, desempleo del responsable por la familia, renta mínima o ausente, enfermedades crónicas, ausencia de confidentes y familiares próximos, vivienda precaria y marginalización, viudez o divorcio y vivir solo (Kirmayer et al., 2011).

Se destaca también que en la vejez hay diferencias ligadas al género en materia de salud mental, pues el riesgo de deterioro cognitivo parece ser mayor en mujeres; por el contrario, la pérdida de la identidad relacionada con vínculos sociales y laborales cobra mayor relevancia en hombres adultos mayores refugiados, en especial cuando tienen una historia de multimorbilidad y fragilidad.

Dentro de los elementos protectores diferenciales respecto a otros grupos etarios, aparece el elemento espiritual o religioso, toda vez que la percepción de transcendencia tiende a ser más marcada en la madurez en buena medida por la percepción de la muerte como una etapa más próxima al momento del ciclo vital por el cual se transita, pero no solamente por esta razón, pues en algunos países la profesión de fe puede ser una opción de vida ligada a la manera de asimilar las experiencias, hecho que, en principio, podría ayudar en la elaboración del duelo migratorio.

Los trastornos emocionales y comportamentales conservan en general el mismo patrón descrito para la población de refugiados, excepto en el riesgo aumen-

tado de ser diagnosticado con demencia en un estadio tardío, lo cual se explica por las barreras culturales y administrativas en el acceso a los servicios de salud y a cierta negligencia en la búsqueda activa de signos y síntomas que hagan posible un diagnóstico más precoz (Mohammed et al., 2021).

En términos de aproximación terapéutica, no hay estudios específicos respecto a la superioridad de un abordaje diagnóstico y terapéutico en particular; no obstante, es importante considerar que el arraigo cultural es más profundo en los adultos mayores por lo cual encontrar espacios de encuentro entre personas con experiencias semejantes que tengan una procedencia común, o por lo menos la misma lengua, puede contribuir a la construcción de una nueva red vincular que ayude a superar los sentimientos de soledad y aislamiento en la sociedad de acogida.

Dentro de los esfuerzos institucionales desplegados en el mundo en favor de esta población, se destaca la Guía de la OMS regional Unión europea (OMS, 2018). El documento defiende el valor del abordaje integral dentro de un contexto político favorable al respeto por la autonomía, la calidad de vida de los adultos mayores refugiados, el pleno acceso a los servicios de salud y la continuidad en el ejercicio de papeles sociales activos; por otra parte, lejos de restringirse a estudios locales, la publicación recoge la experiencia registrada en estudios de casos producidos en inglés, dinamarqués, alemán, noruego y sueco, los cuales revelan un incremento en los flujos de refugiados adultos mayores, excepto en Polonia, en el período comprendido entre 2012 y 2019, hecho que coincide con la tendencia observada en América Latina.

Principales abordajes en salud mental en la población refugiada

Las llamadas intervenciones “naturalistas” o multidisciplinarias en las cuales se incluyen los abordajes médico, social y jurídico, han predominado en la práctica de acogida de varios países (Van Wyk, 2012). Estas terapias están orientadas a mitigar posibles impactos sobre la salud, pero también a resolver problemas derivados de barreras de acceso a procedimientos y trámites ligados a la integración. No obstante, es preciso decir que no hay una terapia única, pues depende del paciente, del contexto y de los síntomas presentados, no siendo el objetivo de este artículo profundizar en cada abordaje. Apenas vale la pena resaltar que con relación al TEPT como trastorno más frecuente en la población refugiada, hay dos grandes grupos de te-

rapias: las terapias enfocadas en el trauma y las terapias de exposición; las primeras se fundamentan en la Terapia Cognitiva Comportamental (TCC) que ha demostrado su eficacia en la superación de los síntomas ligados al TEPT, así como de los Trastornos de ansiedad, depresión y somatización. Las segundas, pretenden reducir el exceso de ansiedad a partir de la confrontación con situaciones estresantes.

Otras formas de tratamiento que no se encuadran en estas categorías como la *Eye Movement Desensitization and Reprocessing* (EMDR) también han sido experimentadas con resultados variables (Nickerson et al., 2011).

Existe presunción entre algunos estudiosos del tema que las terapias focalizadas en el trauma tendrían mayor efectividad en el tratamiento del TEPT, mientras que los abordajes multidisciplinarios serían mejores en otros trastornos (Pigatto & Ramos, 2016).

Dentro de las terapias de exposición, la terapia narrativa gira en torno de la historia de vida del paciente, intentando enfocarse en las experiencias traumáticas que desencadenaron el TEPT con un alto grado de eficacia (Murray, 2010); mientras que la terapia de exposición prolongada que explora memorias traumáticas para su elaboración a través de un proceso psicoeducacional es apoyada por varios estudios con poblaciones heterogéneas y en diversos contextos culturales (Mc Lean & Foa, 2011).

Algunos autores defienden la focalización de la terapia inicial en la recuperación de la funcionalidad y del enfrentamiento de situaciones ordinarias, en cuanto otros consideran que la TCC y la terapia de exposición narrativa demuestran resultados superiores, aunque no se han encontrado estudios que de manera contundente así lo demuestren y que permitan comparar con otros abordajes (Slobodin & Jong, 2015).

Con relación al tratamiento farmacológico de elección en el TEPT, resulta como primera elección general el uso de antidepresivos del subgrupo de los Inhibidores Selectivos de la recaptación de Serotonina (ISRS), especialmente la sertralina (Slobodin & Jong, 2015).

La elección por uno u otro modelo o la combinación de abordajes depende de diversos factores; no obstante, es preciso tener siempre presente la diversidad de contextos culturales y eventos traumáticos particularísimos en su presentación y elaboración, los cuales representan desafíos para los profesionales de salud y *policy makers*, a los efectos de alcanzar un abordaje diferencial e integral ante quien ha pasado por la experiencia del exilio (Murray, 2010). Una apro-

ximación acertada parece orientarse hacia la creación de Programas de Salud Mental focalizados y aplicados en grupos con afinidad cultural, los cuales resultan hasta cuatro veces más eficaces que aquellos dirigidos a grupos integrados por personas culturalmente disímiles (Mc Lean & Foa, 2011).

Discusión

Más allá de la dimensión eminentemente médica, es preciso resaltar uno de los hallazgos de la investigación principal en la cual se inscribe la revisión presentada. En la mayoría de países signatarios del Tratado de Ginebra y de instrumentos internacionales posteriores, existe legislación doméstica, que casi nunca se desdobra en una reglamentación específica que sirva como brújula en la elaboración de una política pública más holística y coherente con la problemática compleja y multicausal que es el exilio. Es preciso superar la visión minimalista de salud y diseñar e implementar políticas afirmativas en aras de garantizar derechos fundamentales como el acceso a una vivienda digna, a un trabajo acorde con las competencias individuales y no solamente con la aceptación de roles con cualificación inferior al potencial de la persona; a la continuidad de su proyecto educativo, al disfrute pleno de la ciudad de acogida y de manera especial a una integración social auténtica donde su alteridad sea respetada y acogida sin ningún tipo de discriminación, siendo estos solo algunos de los determinantes sociales que definen el bienestar integral.

Desde la perspectiva de oferta de servicios de salud mental para migrantes y refugiados, es imprescindible involucrar la dimensión intercultural para crear vínculos genuinos, suprimir barreras de acceso, empoderar, posibilitar la formación de un tejido social y en especial, propiciar el retorno, aunque sea simbólico, al punto de partida a partir de la reconstrucción de narrativas y creaciones colectivas entre personas que comparten orígenes o como mínimo, la lengua. Adoptar un abordaje integral en salud mental, demanda la implementación de programas específicos de entrenamiento a los profesionales de salud y al personal administrativo; la inclusión de intérpretes (y no apenas traductores) y la creación de servicios especializados orientados a esta población.

Desde la perspectiva sociopolítica, se encuentra que los fenómenos de racismo, xenofobia e intolerancia atraviesan la narrativa del exilio. Que los refugiados suelen ser concebidos como minorías que deben plegarse a las pulsiones de subordinación de las sociedades por donde transitan con su pesado equipaje donde frecuentemente encarnan la proyección del

miedo colectivo ante quien irrumpe en la homogeneidad previsible y está condenado a convertirse en paria sin techo ni cielo para abrigar los sueños, pues su invisibilidad termina siendo el común denominador para la sociedad de origen y de llegada.

Paralelamente con esta visión, los gobiernos hacen uso de su poder para definir cuáles cuerpos-identidades están facultados para cruzar las fronteras y de qué manera se amplían o restringen los derechos de quienes apenas alcanzan el estatus de infra ciudadanos en los países de destino, pues la condición de refugio está ligada a precarización y marginalidad de personas condenadas a la exclusión y a la errancia. Estos estereotipos se representan en frases, imágenes y titulares de prensa que afianzan la construcción social del exilio y de los refugiados, la cual ha cambiado a través del tiempo, toda vez que en contraste con la actual, hasta la década de los 80 del siglo pasado, cuando la mayoría de exiliados estaban representados por intelectuales y personas con incidencia política en sus países de origen, investidas con un aureola heroica y asociadas al Ulises mítico, predominó una visión romantizada del exilio también inconveniente, pues banalizaba el sufrimiento inmanente al mismo.

En contraposición con las narrativas de dolor y si el exilio es dimensionado desde una perspectiva realista y al mismo tiempo humana, puede ser vivido como una oportunidad única de reencuentro consigo mismo, una inmersión consciente en la caverna donde hay fantasmas, pero también tesoros, cuyo pleno aprovechamiento exige contar con un guía representado por el proceso de acogida que debe ofrecerse a quien se refugia para permitir su *des-exilio* para que pueda irradiar al mundo la sabiduría que emana de su dolor transformado en autoconocimiento y resiliencia.

Conclusiones

Como corolario a la revisión realizada en lo que concierne a los grupos de refugiados, hay consenso entre distintos estudios de diversos lugares en el mundo en las siguientes observaciones:

- El exilio *per se* no condiciona la aparición de un proceso patológico, pues hay elementos tanto intrínsecos (inmanentes al individuo) como extrínsecos (del contexto familiar, social, histórico y político) que juegan un papel protector o multiplicador del riesgo.
- El riesgo de trastornos está asociado a las tres etapas migratorias.
- La edad y el género connotan diversas maneras de asumir el exilio, la adaptación a un nuevo espacio y condicionan diversos riesgos de sufrir cualquier

problema de salud mental o de salud en general, por lo cual las políticas públicas deben atender a consideraciones de género e inmanentes a cada etapa del ciclo vital.

- Cuando aparecen trastornos, los más frecuentes son: el TEPT, el trastorno depresivo, los trastornos de ansiedad, los trastornos del sueño, los trastornos de la alimentación y los trastornos por abuso de sustancias, existiendo posible coexistencia entre ellos.
- En el abordaje diagnóstico y terapéutico es imperativo considerar las diferencias culturales y el contexto específico de procedencia y de llegada para intentar que los nuevos ciudadanos consigan conciliar ambos mundos con las menores tensiones posibles.
- Las redes de apoyo familiar, social e institucional representan invaluable elementos de protección para minimizar y hasta neutralizar los impactos del trauma en todas las personas sin importar el género o la edad.

Conflicto de intereses: la autora declara no tener conflictos de intereses.

Agradecimientos: el presente artículo se desarrolló como parte de la tesis de maestría en Psiquiatría y Psicología médica de la UNIFESP, bajo el título “Espelhos de exílio: Fragmentos da realidade social e as políticas em saúde mental em três países da América do Sul” (Argentina, Colombia y Brasil), el cual contó con la orientación de la Prof. Dra. Olgária Matos. El proyecto fue financiado por la “Coordenação de Aperfeiçoamento de pessoal de nível Superior”- CAPES, Brasil.

Referencias bibliográficas

Achotegui, J. (2002). *La depresión en los inmigrantes: una perspectiva transcultural*. Mayo.

Adeponle, A. B., Thombs, B. D., Groleau, D., Jarvis, E., & Kirmayer, L. J. (2012). Using the cultural formulation to resolve uncertainty in diagnoses of psychosis among ethnoculturally diverse patients. *Psychiatric services (Washington, D.C.)*, 63(2), 147–153. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201100280>

Braga, C., L. M.-B., & Pereira, M. (2019). Hijos de las fronteras: revisión de literatura sobre inmigración involuntaria, infancia y salud mental. *CES Psicología Vol 12* (2). <https://doi.org/10.21615/cesp.12.2.3>

Brodha, J. (2020). Two Patient Cases Illustrating the Importance of Addressing Physical and Mental Trauma as a Cause of Pain in Refugee Women. *Front. Sociol.* 5:12, 2-12. <https://doi.org/10.3389/fsoc.2020.00012>

Bronstein, I., & Montgomery, P. (2011). Psychological distress in refugee children: a systematic review. *Clinical child and family psychology review*, 14(1), 44–56. <https://doi.org/10.1007/s10567-010-0081-0>

Brunnet, A. E., Dos Santos Lobo, N., Silveira, T., Kristensen, C. H., & Derivois, D. (2020). Migrations, trauma and mental health: A literature update on psychological assessment. *L'Encephale*, 46(5), 364–371. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2020.03.009>

Collins, C. H., Zimmerman, C., & Howard, L. M. (2011). Refugee, asylum seeker, immigrant women and postnatal depression: rates and risk factors. *Archives of women's mental health*, 14(1), 3–11. <https://doi.org/10.1007/s00737-010-0198-7>

Crespo, M., & Castro, S. (2017). Menores refugiados: psicopatología y factores relacionados. *Journal of victimology*, 46, 9–32.

de Anstiss, H., Ziaian, T., Procter, N., Warland, J., & Baghurst, P. (2009). Help-seeking for mental health problems in young refugees: a review of the literature with implications for policy, practice, and research. *Transcultural psychiatry*, 46(4), 584–607. <https://doi.org/10.1177/1363461509351363>

Debieux, M., Berta, L., Taeco, T., & Alencar, S. (2009). A condição errante do desejo: os imigrantes, migrantes, refugiados e a prática psicanalítica clínico-política. *Rev. Latinoamericana de Psicopatología. Fund.* 12 (3). <https://doi.org/10.1590/S1415-47142009000300006>

Hirani, K., Payne, D., Mutch, R., & Cherian, S. (2016). Health of adolescent refugees resettling in high-income countries. *Archives of disease in childhood*, 101(7), 670–676. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-307221>

James, L., Leah Sovick, Garoff, F., & Abbasi, R. (2014). La salud mental de los niños y adolescentes sirios (Resumen). Evaluación de la Salud mental de los refugiados sirios en Jordania, 41-45.

Kirmayer, L. J., Narasiah, L., Munoz, M., Rashid, M., Ryder, A. G., Guzder, J., Hassan, G., Rousseau, C., Pottie, K., & Canadian Collaboration for Immigrant and Refugee Health (CCIRH) (2011). Common mental health problems in immigrants and refugees: general approach in primary care. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 183(12), E959–E967. <https://doi.org/10.1503/cmaj.090292>

Levy, B. S., & Sidel, V. W. (2009). Health effects of combat: a life-course perspective. *Annual review of public health*, 30, 123–136. <https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.031308.100147>

Lindert, J., Ehrenstein, O. S., Priebe, S., Mielck, A., & Brähler, E. (2009). Depression and anxiety in labor migrants and refugees--a systematic review and meta-analysis. *Social science & medicine* (1982), 69(2), 246–257. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2009.04.032>

Martins-Borges, L. (2013). Migração involuntária como fator de risco à saúde mental. *Revista Interdisciplinar da Mobilidade Humana*, 21 (40), 151-162.

Nadeau, L., & Measham, T. (2006). Caring for migrant and refugee children: challenges associated with mental health care in pediatrics. *Dev. Behav. Pediatr.* 27, 2, 145-154.

Nickerson, A., Bryant, R. A., Silove, D., & Steel, Z. (2011). A critical review of psychological treatments of posttraumatic stress disorder in refugees. *Clinical psychology review*, 31(3), 399–417. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2010.10.004>

OMS. (2018). *Technical Guidance on the Health of Older Refugees and Migrants*. OMS.

Papadoulos, R. (2007). Refugees, trauma and Adversity-Activated Development. *European Journal Psychoterapeutic Council v 9*, 301-312.

Raphael, B., & Taylor, M. (2008). Women, catastrophe and mental health. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 42(1), 13-23.

Reavell, J., & Fazil, Q. (2017). The epidemiology of PTSD and depression in refugee minors who have resettled in developed countries. *Journal of mental health (Abingdon, England)*, 26(1), 74–83. <https://doi.org/10.1080/09638237.2016.1222065>

Slobodin, O., & de Jong, J. T. (2015). Mental health interventions for traumatized asylum seekers and refugees: What do we know about their efficacy?. *The International journal of social psychiatry*, 61(1), 17–26. <https://doi.org/10.1177/0020764014535752>

Encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica como complicación del síndrome post-agudo de COVID-19 en adultos. Revisión bibliográfica

Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome as a complication of COVID-19 post-acute syndrome in adults. Bibliographic Review

Miguel Esteban Carrillo Uguña¹, Paula Michelle Orellana Romero²

<https://doi.org/10.53680/vertex.v34i162.507>

Resumen

De acuerdo al último reporte de la Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud, actualmente la COVID-19 presenta una morbilidad del 29,6 % y constituyó el 43,6 % de las muertes en todo el mundo. Aunque las tasas de mortalidad disminuyeron considerablemente, múltiples casos de pacientes con secuelas post-COVID se han reportado alrededor del mundo, de hecho, más del 87 % de los pacientes continúan experimentando al menos un síntoma dos meses después del inicio de la infección. El objetivo de la presente revisión es describir la encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica como una Complicación del síndrome post-agudo de COVID-19 en Adultos. Se han reportado casos de sobrevivientes de COVID-19 que refieren la presencia de secuelas, persistiendo varios meses después de haber recibido el alta. Los datos provenientes de los relatos de pacientes después del cuadro agudo de COVID-19 y los primeros estudios observacionales sugieren un síndrome similar a la encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica, una enfermedad de evolución crónica que afecta a múltiples sistemas y se ha asociado con otras infecciones. Dentro de la población general, la prevalencia de la fatiga crónica oscila entre el 10 y 40 %, mientras que la asociación ME/CFS constituye del 0,17-0,89 % y es más común en el sexo femenino.

Palabras clave: Complicaciones - Síndrome de Fatiga Crónica - Síndrome Post-agudo de COVID-19 - Síndrome Post COVID-19.

Abstract

According to the latest report from the World Health Organization and the Pan American Health Organization, COVID-19 currently presents a morbidity of 29.6 % and constituted 43.6 % of deaths worldwide. Although mortality rates have decreased considerably, many cases of patients with post-COVID sequelae have been reported around the world; in fact, more than 87 % of patients continue to experience at least one symptom two months after the onset of infection. The objective of the present review is to describe myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome as a Complication of the post-acute syndrome of COVID-19 in Adults. Cases of survivors of COVID-19 have been reported who report the presence of sequelae, persisting for several months after being discharged. Data from post-acute COVID-19 patient reports and early observational studies suggest a syndrome similar to myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome, a chronic, multisystem disease that has been associated with other infections. Within the general population, the prevalence of chronic fatigue ranges between 10 and 40 %, while the ME/CFS association constitutes 0.17-0.89 % and is more common in females.

Keywords: Complications - Chronic Fatigue Syndrome - Post-acute Syndrome of COVID-19 - Post-COVID-19 Syndrome.

RECIBIDO 01/02/23 - ACEPTADO 11/06/23

¹Universidad Católica de Cuenca; Cuenca, Ecuador.

²Universidad Católica de Cuenca; Cuenca, Ecuador.

Autor correspondiente:

Miguel Esteban Carrillo Uguña

miguel.carrillo@est.ucacue.edu.ec



Introducción

En marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud, declaró como pandemia a la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), una enfermedad respiratoria altamente contagiosa provocada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (Poenaru et al., 2021). El nivel de peligrosidad de la COVID-19 no era tan claro al inicio de la pandemia, pues casi nadie hubiera pensado que la enfermedad podría ser crónica, sin embargo, los casos de COVID-19 de mayor duración comenzaron a ganar terreno entre los grupos de apoyo social. Los síntomas mentales como la ansiedad o el estrés inicialmente no eran asociados a esta enfermedad, por lo que, los médicos descartaron sus preocupaciones en lo que respecta a la salud mental. No obstante, eso pronto cambió y muchos investigadores comenzaron a emplear el término "COVID prolongado/largo" para describir esta entidad. Actualmente, se han propuesto diferentes descripciones sobre COVID prolongado, y la más común consiste en síntomas que duran más de tres meses después del inicio de la primera manifestación clínica (Kedor et al., 2022; Wong & Weitzer, 2021).

A partir del año 2020, han sido reportados casos de sobrevivientes de COVID-19, quienes aseguran la presencia de secuelas que se mantienen varios meses después de haber recibido el alta hospitalaria. Algunos estudios muestran casos de complicaciones a largo plazo en pacientes que no necesitaron hospitalización, asistencia respiratoria o la necesidad de una unidad de cuidados intensivos (Yong, 2021). En base a los relatos brindados por los pacientes recuperados de COVID-19 y los primeros estudios observacionales, se demostró que se trata de un síndrome similar a la encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica (ME/CFS, por sus siglas en inglés *Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome*), una enfermedad de evolución crónica que afecta a múltiples sistemas del organismo (Wong & Weitzer, 2021). El porcentaje de prevalencia de la fatiga crónica dentro de la población general, se encuentra entre el 10 y 40 %; por otra parte, la asociación ME/CFS constituye del 0,17-0,89 %, y se lo considera más común en el sexo femenino (Yong, 2021).

De acuerdo al último reporte de la Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud (OMS/OPS), en la actualidad la COVID-19 presenta una morbilidad del 29,6 % y ha constituido el 43,6 % de las muertes en todo el mundo (Organización Panamericana de la Salud, 2022). Aunque las

tasas de mortalidad disminuyeron considerablemente, múltiples casos de pacientes con secuelas post-COVID se han reportado alrededor del planeta, de hecho, más del 87 % de los pacientes continúan experimentando al menos un síntoma meses después del inicio de COVID-19 (Wong & Weitzer, 2021). En el transcurso de la fase aguda de COVID-19, se han obtenido datos sobre la presencia de otras alteraciones sistémicas, tales como gastrointestinales, renales, hepato-lógicas, reumatológicas y neurológicas (Araja et al., 2021; Espinosa Rodriguez et al., 2022). A pesar de que no existe una definición de caso establecida o criterios de diagnóstico, algunos caracterizan a la COVID prolongada por signos y síntomas persistentes que duran más de cuatro semanas después de la infección inicial (Tokumasu et al., 2022). No hay certeza en las etiologías de la COVID prolongada, y algunos la relacionan con una afección autoinmune o estados hiperinflamatorios después del desarrollo de la COVID aguda.

Metodología

El presente estudio corresponde a una investigación de nivel exploratorio, tipo revisión bibliográfica narrativa. Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos con título que contenga los descriptores "Fatigue Syndrome Chronic", "Post-acute COVID-19 Syndrome" y "Post-COVID-19 Syndrome". Para llevar a cabo la búsqueda se empleará las bases de datos PubMed y Web of Science. Se aceptaron sólo artículos completos con un rango temporal desde 2020 a 2022.

Resultados

Encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica

Millones de personas alrededor del mundo se han visto afectadas por una enfermedad crónica multisistémica denominada Encefalomiелitis Miálgica/Síndrome de Fatiga Crónica (ME/CFS). Aunque se ha evidenciado una alta prevalencia y naturaleza incapacitante, no se encuentran disponibles programas de educación médica que incluyan información sobre ME/CFS, siendo, por lo tanto, insuficiente la orientación para los médicos en ejercicio. No hay la legitimidad de la ME/CFS (Komaroff & Lipkin, 2021) por parte de los médicos quienes desconocen el tema, y además, las pruebas estándar generalmente arrojan resultados normales. Como consecuencia de la poca información de esta anomalía, aproximadamente un 91 % de las personas afectadas, suelen obtener diagnóstico erróneo de otras afecciones, generalmente la depresión o incluso no es posible diag-

nosticar dicha enfermedad. En algunos pacientes ya diagnosticados, la situación es grave, pues no reciben el tratamiento adecuado sino que se envían a tratamientos de terapia cognitivo-conductual (TCC) y terapia de ejercicios graduales (TEG), los cuales empeoran su condición (Gonzalez-Hermosillo et al., 2021).

El síntoma principal que caracteriza a la enfermedad es el malestar post-esfuerzo (PEM), este fue considerado como criterio de diagnóstico clínico de ME/CFS en 2015, por la Academia Nacional de Medicina de los EE. UU. (NAM, anteriormente el Instituto de Medicina). La adopción de estos nuevos criterios fue evidenciada en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los EE. UU., quienes excluyeron las indicaciones de la TCC y de la TEG, por el contrario; aplicaron eficientes prácticas clínicas de los expertos en ME/CFS. Con lo anteriormente dicho, la detección y la atención clínica de esta anomalía se volvió eficaz y precisa (Komaroff & Bateman, 2021; Renz-Polster et al., 2022).

La fatiga se incluye dentro de los síntomas persistentes que caracterizan a varios tipos de enfermedades infecciosas. La ME/CFS presenta síndromes de fatiga "post-infecciosos" semejantes. En algunas ocasiones, la ME/CFS viene precedida por una enfermedad infecciosa, la mononucleosis infecciosa, causada por *Coxiella burnetii*, giardiasis, o síndrome respiratorio agudo severo (ocasionado por un coronavirus similar al agente etiológico de COVID-19), aunque esto ha sido bien documentado, no se han realizado investigaciones que lleven al diagnóstico del agente infeccioso (Dé Cary et al., 2021; Paul et al., 2021).

Crterios diagnósticos

La comunidad de investigación de ME/CFS ha utilizado comúnmente los criterios revisados del Centro para el Control de Enfermedades (CDC) definidos por Fukuda et al., en 1994. Sin embargo, la crítica por no considerarse específica, al considerar únicamente a la fatiga como síntoma clave se ha hecho notar. Por otra parte, los estudios epidemiológicos han demostrado una prevalencia hasta cinco veces mayor de ME/CFS con el uso de los criterios de los CDC frente a los Criterios de Consenso Internacional (ICC) o los Criterios de Consenso Canadiense (CCC) más actuales y estrictos (Bateman et al., 2021; Sylvester et al., 2022).

En 2015 el Instituto de Medicina publicó nuevos criterios de diagnóstico que caracterizan la ME/CFS como un espectro compuesto de cinco síntomas principales: fatiga, malestar posterior al esfuerzo, cambios cognitivos (deterioro de la memoria, de la concentra-

ción y del procesamiento de la información), trastornos del sueño (sueño no reparador, reversión del ritmo circadiano) e intolerancia ortostática (Castanares-Zapatero et al., 2022). Uno de los síntomas principales de la ME/CFS y, que permite distinguirla de otras enfermedades crónicas como la fibromialgia, depresión somática o trastornos primarios del sueño es el malestar posterior al esfuerzo. Aunque no se incluyen en el proceso de diagnóstico, aunque son parte de algunos criterios, los síntomas secundarios de esta enfermedad son: dolor, anomalías sensoriomotoras, artralgias, síntomas gastrointestinales (náuseas, distensión abdominal, colon irritable), síntomas urinarios (alteración en la frecuencia, urgencia miccional), dolor de garganta y linfadenopatía (cervical y/o axilar). El reposo no alivia los síntomas y además, persisten durante más de 6 meses en ausencia de hallazgos clínicos o de laboratorio significativos (Wostyn, 2021).

ME/CFS y epidemias virales

En 1918 se dio la pandemia de influenza, luego de la cual hasta el 40% de los sobrevivientes permanecieron enfermos de forma crónica, presentando una variedad de síntomas que incluían fatiga, letargo y dificultad para concentrarse, que se intensificaban con el esfuerzo físico. Entre las investigaciones más recientes, se encuentra un estudio de vigilancia del registro de salud de la población en Noruega, en donde se pudo identificar una mayor incidencia de diagnóstico de ME/CFS después de la pandemia H1N1 2009 (Orji et al., 2022). Aquellas personas que sobrevivieron a brotes recientes de coronavirus, incluido el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) en 2002 y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) en 2012, informaron sobre múltiples síntomas persistentes que incluyen fatiga, dolor generalizado, sueño no reparador, malestar posterior al esfuerzo y cambios en la cognición (Mantovani et al., 2021). Por otra parte, un estudio aplicado a 233 sobrevivientes de SARS dio como resultado que el 27,1 % cumplía con los criterios de ME/CFS (como se define en los criterios de los CDC de 1994) después de 41 meses del inicio de la infección. Al realizar un metanálisis de los síntomas post-infecciosos en MERS y SARS, se pudo evidenciar que el 19,3 % de los pacientes experimentaron fatiga continua hasta 39 meses después de la infección (Higgins et al., 2021).

A pesar de que la ME/CFS post-infecciosa ha sido asociada con una variedad de patógenos distintos, la incidencia y las manifestaciones de la enfermedad son similares independientemente del patógeno que la desencadena. La permanencia de los síntomas es alta

después de la eliminación de la infección inicial y, se dan en ausencia de cualquier anomalía significativa detectable con pruebas de diagnóstico. Todo esto, ha desencadenado en una hipótesis de "ataque y fuga", la cual indica manifestación de una desregulación persistente de las vías inmunitarias, neurológicas y metabólicas después de la exposición a un desencadenante infeccioso en personas susceptibles (Au et al., 2022). La activación y alteración de la función del sistema inmunitario se produce debido a los agentes infecciosos, lo que conduce a una inflamación crónica, aumento de la señalización de citoquinas proinflamatorias y una función anormal de múltiples tipos de células, incluidas las células Th1, Th17, T reguladoras y natural killer (Higgins et al., 2021).

Durante la infección aguda, los mecanismos autoinmunitarios, como el mimetismo molecular y la activación de células transeúntes autorreactivas, también pueden activarse. Asimismo, los agentes infecciosos con potencial neuroinvasivo pueden causar daño inflamatorio e isquémico a las células y tejidos del sistema nervioso central, ocasionando degeneración neuronal, desmielinización y deterioro funcional subsiguiente (Lledó et al., 2022). Además, los agentes infecciosos también causan daño estructural a las mitocondrias, desencadenando una reducción de la producción de energía, alteración del metabolismo y disminución de la función antioxidante. Los síntomas informados en la ME/CFS post-infecciosa pueden darse por la existencia de estos procesos. Se han realizado investigaciones múltiples sobre los sistemas de órganos y vías de señalización en modelos humanos y animales; sin embargo, los hallazgos no son consistentes entre los estudios. Se considera que el mecanismo de la ME/CFS post-infecciosa es multifactorial, pero su comprensión no es completamente buena (Ceban et al., 2022).

COVID-19 y ME/CFS

Al haber culminado la fase aguda de la COVID-19, muchos pacientes, ya sea que estén hospitalizados o no, continúan sufriendo algunos síntomas como debilidad durante muchos meses. Algunos de estos "transportadores de larga distancia" reflejan daños en órganos, como los pulmones o el corazón, como consecuencia de la enfermedad aguda. Otros portadores de larga duración son sintomáticos a pesar de no tener evidencia clara de tal daño en los órganos. Un estudio realizado en pacientes enfermos 6 meses después de un cuadro de COVID-19 agudo, leve o moderado, encontró que aproximadamente la mitad cumplía con

los criterios que caracterizan a la ME/CFS. Por otra parte, una revisión proporcionó información sobre la duplicación de casos de ME/CFS como resultado de la pandemia (Leviner, 2021).

Estudios observacionales han permitido verificar síntomas persistentes de COVID-19 agudo con una duración de al menos 3 semanas desde el inicio de la enfermedad; mientras que algunos pacientes informaron síntomas persistentes durante más de 4 meses. Se ha evidenciado una variedad de síntomas crónicos, incluyendo fatiga, disnea, dolor en las articulaciones, mialgias, trastornos del sueño, dificultad para concentrarse, problemas de memoria, tos, anosmia, ansiedad, dolor de cabeza, fiebre y vertigo (Deumer et al., 2021). Existen informes narrativos de experiencias post-agudas de pacientes con COVID-19, los cuales describen fatiga profunda y cambios cognitivos que se ven exacerbados por la actividad física o el estrés. Aunque estos síntomas son paralelos a los que se han verificado en la ME/CFS post-infecciosa, son muy limitados los datos que respaldan a la COVID-19 como desencadenante infeccioso de la ME/CFS (Pavli et al., 2021).

Tener conocimiento sobre la prevalencia exacta y la duración esperada de los síntomas post-agudos de COVID-19 es complejo, pero existen investigaciones en curso que podrían proporcionarnos datos cercanos a la realidad. Algunos estudios indican que al menos un síntoma está presente en el 75 % de los pacientes post-COVID, durante el seguimiento de 7 a 12 semanas después. En una reciente revisión sistemática de 28 estudios de síntomas posteriores a la COVID-19 se encontró que los síntomas más frecuentes con una duración de más de 3 semanas son la fatiga, la disnea y la anosmia. Sin embargo, la duración de los síntomas, las poblaciones de pacientes y la duración del seguimiento son muy variables entre los estudios realizados, con tasas informadas de recuperación total entre de 13-86 % en el seguimiento que tarda de 30 a 186 días (Brewer & Stratton, 2020).

La disnea es considerada como uno de los síntomas persistentes más común, tal como se pudo observar en brotes anteriores de coronavirus, presentándose en hasta el 56 % de los pacientes hospitalizados en un seguimiento de 1 a 6 meses. Se puede considerar principalmente que la disnea y la intolerancia al ejercicio en el contexto de ME/CFS tienen un fuerte componente ortostático, característica que no se describe claramente en los casos posteriores a la COVID-19 (Wong, & Weitzer, 2021). También ha sido posible detectar la presencia de ciertas anomalías en las pruebas pulmonares en

esta población: por ejemplo, los estudios en pacientes posteriores a la COVID-19 han demostrado anomalías leves en la espirometría restrictiva y en las imágenes captadas en más de la mitad de los pacientes. No obstante, estos hallazgos no se correlacionan bien con la gravedad inicial de la enfermedad o la carga general de síntomas. Por otra parte, en ciertos estudios se observó una relación entre los síntomas crónicos y la edad, la gravedad de la enfermedad y el sexo femenino. Entre los factores de riesgo propuestos que no se asocian de manera directa con los síntomas post-agudos de COVID-19 se pueden mencionar los siguientes: origen étnico, la afección psiquiátrica, la cantidad de comorbilidades médicas o la obesidad (To et al., 2021).

Opciones de manejo

Los expertos que han opinado recientemente sobre el manejo de la COVID-19 post-aguda en atención primaria recomiendan un enfoque basado, específicamente, en estrategias conservadoras de alivio de los síntomas, derivación a especialistas para el manejo conjunto de las comorbilidades y un enfoque multidisciplinario de apoyo social, cultural y económico, aunque se requerirán más investigaciones que soporten dichas pautas. Con esto, será posible determinar el beneficio de cualquier tratamiento específico para esta afección crónica (Che et al., 2022).

Discusión

Los resultados encontrados por Espinosa Rodríguez et al. (2022) demuestran que existen características clínicas similares entre la encefalomiélitis miálgica y el cuadro conocido como COVID persistente (Síndrome post-agudo de COVID-19). Todo ello adquiere especial importancia al momento de diagnosticar oportunamente esta condición, porque se ha planteado la posibilidad de que la COVID persistente pueda progresar a un cuadro crónico, tal como sucede en la ya conocida encefalomiélitis miálgica. También hay que destacar la importancia del seguimiento a largo plazo de estos pacientes que, luego de superar la infección por SARS-CoV-2, desarrollaron secuelas, afectando así la vida de las personas. Algo similar encontraron Tokumasu et al. (2022) en su estudio retrospectivo, quienes apoyan la existencia de la ME/CFS como una nueva entidad clínica que aparece posterior a un cuadro agudo de COVID-19 en los adultos. Los autores encontraron manifestaciones clínicas que anteriormente se asociaban sólo con el cuadro de encefalomiélitis miálgica, entre los cuales están fatiga general y malestar post-esfuerzo,

cefalea, insomnio, disosmia y disgeusia, mareos, dolor torácico, entre otros. Poenaru et al. (2021) mencionaron que algunos síntomas asociados al síndrome post-agudo de COVID-19 pueden ocurrir como consecuencia de una enfermedad crítica o como un efecto secundario del tratamiento con esteroides.

Los actuales estudios sobre este tema han encontrado que existe relación entre el episodio agudo de COVID-19 y el posterior desarrollo de secuelas compatibles con la ME/CFS. Espinosa Rodríguez et al. (2022) mencionaron que existen similitudes al comparar los Criterios Internacionales de Consenso para el diagnóstico de encefalomiélitis miálgica con los síntomas descritos para la COVID persistente. Debido a la posibilidad de que la COVID-19 pueda dar lugar a un cuadro crónico como la encefalomiélitis miálgica, se vuelve imprescindible el seguimiento continuo y a largo plazo de aquellos pacientes que presentaron una infección por SARS-CoV-2. Así mismo, Sukocheva et al. (2022) encontraron que el inicio, la progresión y el perfil de síntomas de los pacientes con una condición posterior a la COVID-19 tienen una superposición considerable con la ME/CFS, de hecho, estos autores observaron que múltiples informes se describe un síndrome debilitante que aparece tres meses después de la infección por COVID-19, el mismo que se caracteriza por la presencia de fatiga, cefalea, disfunción cognitiva, malestar general post-esfuerzo, intolerancia ortostática y disnea.

Wong & Weitzer (2021) revisaron 21 estudios sobre este tema y hallaron que los síntomas prolongados de COVID-19, luego de compararlos con una lista de síntomas asociados a la ME/CFS, 25 de los 29 síntomas conocidos de ME/CFS fueron informados por al menos un estudio seleccionado de COVID con importancia científica. Igualmente, Gonzalez-Hermosillo et al. (2021) estudiaron a 130 pacientes de los cuales el 91.5 % reportó al menos un síntoma que no existía antes de la infección. Los pacientes con fatiga representaron la mayoría, quienes desarrollaron este síntoma de forma persistente a los 3 y 6 meses, además la fatiga se asoció más comúnmente con el grupo etario de entre 40 a 50 años. Estos autores también observaron que algunos de los síntomas del síndrome post-COVID como fatiga, mialgia, trastornos cognitivos, sueño no reparador, intolerancia ortostática, taquicardia postural exagerada y picos hiperadrenérgicos sugieren una disfunción autonómica como la que se observa en la ME/CFS.

Por último, Komaroff & Bateman (2021) encontraron que algunas personas con lesiones multisistémicas

(cerebrales, cardíacas y renales) pueden desarrollar una disfunción permanente de estos órganos, aumentando el riesgo de desarrollar una forma leve de enfermedad crónica asociada al SARS-CoV-2. Para algunas personas con COVID-19, incluso aquellas que sólo se ven levemente afectadas al principio, las siguientes semanas y meses en las que debería convalecer el paciente traen consigo un problema: estos individuos no recuperan la salud por completo; estos sujetos aún sufren de síntomas continuos a pesar de que las pruebas de detección de ácidos nucleicos (reacción en cadena de la polimerasa o PCR) ya no detectan el virus. Por su parte, Poenaru et al. (2021) también observaron que las enfermedades psiquiátricas posteriores a la epidemia de COVID-19 presentaban mayor incidencia debido a factores estresantes exógenos y no por la infección en sí; estos factores incluyen eventos estresantes de la vida, altos niveles persistentes de ansiedad y reducción del apoyo de la comunidad. Según González-Hermosillo et al. (2021), la prevalencia de los síntomas ya descritos parece disminuir progresivamente con el tiempo, además, aquellos pacientes que presentaron fatiga tenían una mayor prevalencia de otras manifestaciones clínicas, tales como dificultad respiratoria, alteraciones cognitivas, trastornos del sueño, desregulación autonómica y angustia psicológica.

En relación a factores de riesgo que predisponen al desarrollo de ME/CFS, Au et al. (2022) encuestaron a 334 pacientes que manifestaron COVID prolongado, encontrando razones para creer que estas manifestaciones secuelas de la infección por SARS-CoV-2 se ven exacerbadas por las desigualdades de género, clase social y grupo étnico, datos comunes entre los encuestados. Por otro lado, Yong (2021) en su revisión mencionó que los factores de riesgo asociados al COVID largo incluyen el sexo femenino, el haber presentado más de cinco síntomas tempranos (p. ej., disnea), trastornos psiquiátricos previos y biomarcadores específicos (p. ej., dímero D, PCR y recuento linfocitario). En cambio, Tokumasu et al., (2022) encontraron que la proporción entre hombres y mujeres que sufren ME/CFS fue igual en su investigación realizada en múltiples registros médicos, concluyendo que no existían diferencias significativas en el sexo entre estos pacientes con ME/CFS.

Según Au et al. (2022) observaron que actualmente los profesionales médicos no tienen la experiencia suficiente para diagnosticar un cuadro de COVID prolongado, pasando por alto este importante condición clínica que deteriora la calidad de vida de quien la

padece, lo cual se ha visto empeorado por la falta de opciones de tratamiento en el mundo actual. Algo similar encontraron Bateman et al. (2021), mencionando que la orientación clínica de la ME/CFS asociada a COVID-19 ha sido escasa, obsoleta o potencialmente dañina, de hecho, hasta el 91 % de los pacientes en los EE.UU. permanecen sin diagnosticar, y los diagnosticados a menudo reciben un tratamiento inadecuado. Estos problemas son cada vez más importantes porque después de la fase aguda de la COVID-19, un porcentaje significativo de personas permanece enferma durante muchos meses con una enfermedad similar a la ME/CSF.

Finalmente, Yong (2021) habló en su artículo sobre las estrategias terapéuticas disponibles para ME/CFS en el contexto del síndrome post-COVID-19 indicando que, si bien la evidencia preliminar sugiere que el entrenamiento de rehabilitación personalizado puede ayudar a ciertos casos prolongados de COVID, los medicamentos terapéuticos reutilizados de otras afecciones similares (como la encefalomiélitis miálgica o el síndrome de fatiga crónica, el síndrome de taquicardia ortostática postural y el síndrome de activación de mastocitos) también tienen potencial.

Conclusiones

Las características clínicas del Síndrome post-agudo de COVID-19 se relacionan con el cuadro clínico de ME/CFS, el cual se caracteriza por manifestaciones multisistémicas como fatiga general, mialgias, malestar post-esfuerzo, cefalea, disfunción cognitiva, trastornos del sueño, mareos, disnea, taquicardia postural; todos ellos sugieren una disfunción autonómica como en la ME/CFS. La COVID persistente se ha visto asociada con mayor frecuencia en pacientes que cursaron con enfermedad crítica de COVID-19, así como aquellos que recibieron tratamiento con altas dosis de corticosteroides. Entre los factores de riesgo se han planteado las desigualdades de género, la clase social y el grupo étnico, no obstante, estos datos no son concluyentes ya que varían entre los estudios. Además, se ha propuesto que las enfermedades psiquiátricas posteriores al COVID-19 se deben a factores estresantes exógenos y no por la infección en sí. Actualmente se recomiendan un enfoque basado en estrategias conservadoras de alivio de los síntomas, derivación a especialistas para el manejo conjunto de las comorbilidades y un enfoque multidisciplinario, aunque se requerirá más investigaciones que soporten dichas pautas. Es fundamental realizar el seguimiento a largo

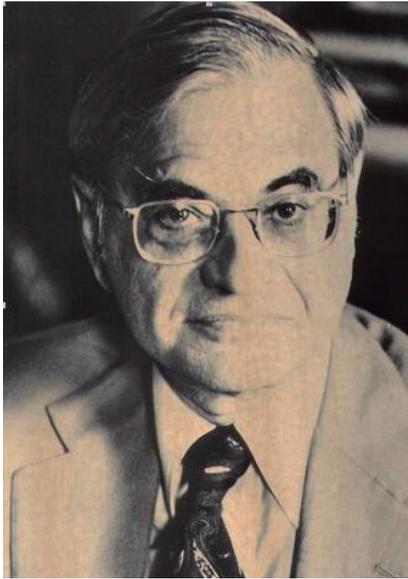
plazo de los pacientes recuperados de COVID-19, con el fin de diagnosticar oportunamente la ME/CFS y así proporcionar el manejo adecuado.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

- Araja, D., Berkis, U., Lunga, A., & Murovska, M. (2021). Shadow Burden of Undiagnosed Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) on Society: Retrospective and Prospective-In Light of COVID-19. *Journal of Clinical Medicine*, 10(14), 3017. <https://doi.org/10.3390/jcm10143017>
- Au, L., Capotescu, C., Eyal, G., & Finestone, G. (2022). Long covid and medical gaslighting: Dismissal, delayed diagnosis, and deferred treatment. *SSM - Qualitative Research in Health*, 2, 100167. <https://doi.org/10.1016/j.ssmqr.2022.100167>
- Bateman, L., Bested, A. C., Bonilla, H. F., Chheda, B. V., Chu, L., Curtin, J. M., Dempsey, T. T., Dimmock, M. E., Dowell, T. G., Felsenstein, D., Kaufman, D. L., Klimas, N. G., Komaroff, A. L., Lapp, C. W., Levine, S. M., Montoya, J. G., Natelson, B. H., Peterson, D. L., Podell, R. N., ... Yellman, B. P. (2021). Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Essentials of Diagnosis and Management. *Mayo Clinic Proceedings*, 96(11), 2861-2878. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.07.004>
- Brewer, G., & Stratton, K. (2020). Living with Chronic Fatigue Syndrome during lockdown and a global pandemic. *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior*, 8(3), 144-155. <https://doi.org/10.1080/21641846.2020.1827503>
- Castanares-Zapatero, D., Chalón, P., Kohn, L., Dauvrin, M., Detollenaere, J., Maertens de Noordhout, C., Primus-de Jong, C., Cleemput, I., & Van den Heede, K. (2022). Pathophysiology and mechanism of long COVID: A comprehensive review. *Annals of Medicine*, 54(1), 1473-1487. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2076901>
- Ceban, F., Ling, S., Lui, L. M. W., Lee, Y., Gill, H., Teopiz, K. M., Rodrigues, N. B., Subramaniapillai, M., Di Vincenzo, J. D., Cao, B., Lin, K., Mansur, R. B., Ho, R. C., Rosenblatt, J. D., Miskowiak, K. W., Vinberg, M., Maletic, V., & McIntyre, R. S. (2022). Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain, Behavior, and Immunity*, 101, 93-135. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.020>
- Che, X., Brydges, C. R., Yu, Y., Price, A., Joshi, S., Ayan, R., Lee, B., Barupal, D. K., Cheng, A., Palmer, D. M., Levine, S., Peterson, D. L., Vernon, S. D., Bateman, L., Hornig, M., Lipkin, W. I. (2022). Metabolomic Evidence for Peroxisomal Dysfunction in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(14). <https://doi.org/10.3390/ijms23147906>
- COVID-19—Respuesta de la OPS/OMS Reporte 80 (31 de julio de 2022)—OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud. (s. f.). Recuperado 21 de septiembre de 2022, de <https://www.paho.org/es/documentos/covid-19-respuesta-opsoms-reporte-80-31-julio-2022>
- Décary, S., Gaboury, I., Poirier, S., García, C., Simpson, S., Bull, M., Brown, D., & Daigle, F. (2021). Humility and Acceptance: Working Within Our Limits With Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *The Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*, 51(5), 197-200. <https://doi.org/10.2519/jospt.2021.0106>
- Deumer, U.-S., Varesi, A., Floris, V., Savioli, G., Mantovani, E., López-Carrasco, P., Rosati, G. M., Prasad, S., & Ricevuti, G. (2021). Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): An Overview. *Journal of Clinical Medicine*, 10(20). <https://doi.org/10.3390/jcm10204786>
- Espinosa Rodríguez, P., Martínez Aguilar, A., Ripoll Muñoz, M. P., & Rodríguez Navarro, M. A. (2022). Long COVID: Is it really myalgic encephalomyelitis? Bibliographic review and considerations. *Medicina De Familia-Semergen*, 48(1), 63-69. <https://doi.org/10.1016/j.semereg.2021.03.006>
- Gonzalez-Hermosillo, J. A., Martínez-Lopez, J. P., Carrillo-Lampon, S. A., Ruiz-Ojeda, D., Herrera-Ramirez, S., Amezcua-Guerra, L. M., & Martínez-Alvarado, M. del R. (2021). Post-Acute COVID-19 Symptoms, a Potential Link with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A 6-Month Survey in a Mexican Cohort. *Brain Sciences*, 11(6), 760. <https://doi.org/10.3390/brainsci11060760>
- Higgins, V., Sohaei, D., Diamandis, E. P., & Prassas, I. (2021). COVID-19: From an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 58(5), 297-310. <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1860895>
- Kedor, C., Freitag, H., Meyer-Arndt, L., Wittke, K., Hanitsch, L. G., Zoller, T., Steinbeis, F., Haffke, M., Rudolf, G., Heidecker, B., Bobbert, T., Spranger, J., Volk, H.-D., Skurk, C., Konietzschke, F., Paul, F., Behrends, U., Bellmann-Strobl, J., & Scheibenbogen, C. (2022). A prospective observational study of post-COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity. *Nature Communications*, 13(1), 5104. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32507-6>
- Komaroff, A. L., & Bateman, L. (2021). Will COVID-19 Lead to Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome? *Frontiers in Medicine*, 7, 606824. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.606824>
- Komaroff, A. L., & Lipkin, W. I. (2021). Insights from myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome may help unravel the pathogenesis of postacute COVID-19 syndrome. *Trends in Molecular Medicine*, 27(9), 895-906. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2021.06.002>
- Leviner, S. (2021). Recognizing the Clinical Sequelae of COVID-19 in Adults: COVID-19 Long-Haulers. *The Journal for Nurse Practitioners*, 17(8), 946-949. <https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2021.05.003>
- Lledó, G. M., Sellares, J., Brotons, C., Sans, M., Antón, J. D., Blanco, J., Bassat, Q., Sarukhan, A., Miró, J. M., de Sanjosé, S., de Sanjosé, S., Miró, J. M., Bassat, Q., Campins, M., Guerri, R., Brotóns, C., Díez, J., Blanco, J., Sans, M., ... Antó, J. M. (2022). Post-acute COVID-19 syndrome: A new tsunami requiring a universal case definition. *Clinical Microbiology and Infection*, 28(3), 315-318. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.015>
- Mantovani, E., Mariotto, S., Gabbiani, D., Dorelli, G., Bozzetti, S., Federico, A., Zanzoni, S., Girelli, D., Crisafulli, E., Ferrari, S., & Tamburin, S. (2021). Chronic fatigue syndrome: An emerging sequela in COVID-19 survivors? *Journal of Neurovirology*, 27(4), 631-637. <https://doi.org/10.1007/s13365-021-01002-x>
- Orji, N., Campbell, J. A., Wills, K., Hensher, M., Palmer, A. J., Rogerson, M., & Graaff, R. K. de. (2022). Prevalence of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) in Australian primary care patients: Only part of the story? *BMC Public Health*, 22, 1-11. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13929-9>
- Paul, B. D., Lemle, M. D., Komaroff, A. L., & Snyder, S. H. (2021). Redox imbalance links COVID-19 and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(34), e2024358118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2024358118>
- Pavli, A., Theodoridou, M., & Maltezos, H. C. (2021). Post-COVID Syndrome: Incidence, Clinical Spectrum, and Challenges for Primary Healthcare Professionals. *Archives of Medical Research*, 52(6), 575-581. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.03.010>
- Poenaru, S., Abdallah, S. J., Corrales-Medina, V., & Cowan, J. (2021). COVID-19 and post-infectious myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A narrative review. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 8, 20499361211009384. <https://doi.org/10.1177/20499361211009385>
- Renz-Polster, H., Tremblay, M.-E., Bienzle, D., & Fischer, J. E. (2022). The Pathobiology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: The Case for Neuroglial Failure. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 16, 888232. <https://doi.org/10.3389/fncel.2022.888232>

- Sukocheva, O. A., Maksoud, R., Beeraka, N. M., Madhunapantula, S. V., Sinelnikov, M., Nikolenko, V. N., Neganova, M. E., Klochkov, S. G., Amjad Kamal, M., Staines, D. R., & Marshall-Gradisnik, S. (2022). Analysis of post COVID-19 condition and its overlap with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Journal of Advanced Research*, 40, 179-196. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2021.11.013>
- Sylvester, S. V., Rusu, R., Chan, B., Bellows, M., O'Keefe, C., & Nicholson, S. (2022). Sex differences in sequelae from COVID-19 infection and in long COVID syndrome: A review. *Current Medical Research and Opinion*, 38(8), 1391-1399. <https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2081454>
- To, K. K.-W., Sridhar, S., Chiu, K. H.-Y., Hung, D. L.-L., Li, X., Hung, I. F.-N., Tam, A. R., Chung, T. W.-H., Chan, J. F.-W., Zhang, A. J.-X., Cheng, V. C.-C., & Yuen, K.-Y. (2021). Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerging Microbes & Infections*, 10(1), 507-535. <https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1898291>
- Tokumasu, K., Honda, H., Sunada, N., Sakurada, Y., Matsuda, Y., Yamamoto, K., Nakano, Y., Hasegawa, T., Yamamoto, Y., Otsuka, Y., Hagiya, H., Kataoka, H., Ueda, K., & Otsuka, F. (2022). Clinical Characteristics of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) Diagnosed in Patients with Long COVID. *Medicina-Lithuania*, 58(7), 850. <https://doi.org/10.3390/medicina58070850>
- Wong, T. L., & Weitzer, D. J. (2021). Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)-A Systemic Review and Comparison of Clinical Presentation and Symptomatology. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 57(5), 418. <https://doi.org/10.3390/medicina57050418>
- Wostyn, P. (2021). COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? *Medical Hypotheses*, 146, 110469. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110469>
- Yong, S. J. (2021). Long COVID or post-COVID-19 syndrome: Putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infectious Diseases (London, England)*, 53(10), 737-754. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>



Alfred Freedman

EL RESCATE Y LA MEMORIA

Alfred Freedman: El abordaje clínico en la psiquiatría norteamericana, 30 años después

Norberto Aldo Conti

<https://doi.org/10.53680/vertex.v34i162.508>



Alfred Mordecai Freedman (1917-2011) nació en Albany, capital del estado de Nueva York, y se graduó como médico en la Universidad de Minnesota en 1941; se alistó en el ejército y se retiró con el grado de Mayor al finalizar la guerra en 1945. Orientó entonces su formación hacia la neuropsicología y la psiquiatría infantil, llegando a ser Jefe del Departamento de Psiquiatría Pediátrica de la Universidad del Estado de Nueva York. Pasó luego a dirigir el Departamento de Psiquiatría del New York Medical College, donde desarrolló dispositivos de atención centrados en aspectos psicosociales y modelos éticos de cuidado de pacientes. En 1967 publicó la primera edición de su famoso *Tratado de Psiquiatría* en colaboración con Harold Kaplan. Fue presidente de la American Psychiatric Association durante el año 1973, año en que consiguió que la homosexualidad fuera retirada de las clasificaciones de patología psiquiátrica en EEUU; durante el año de su presidencia también denunció los dispositivos psiquiátricos utilizados con los disidentes políticos en la URSS y consiguió formar una comisión de psiquiatras norteamericanos para que se comunicaran con colegas rusos y visitaran centros de internación psiquiátrica en ese país.

El compromiso ético con el abordaje psiquiátrico fue un hilo directriz en la atención y la enseñanza psiquiátrica a lo largo de toda su extensa carrera.

La psiquiatría norteamericana y la especificidad del abordaje clínico

En 1992 se publica en Francia una pequeña colección de trabajos dedicados al abordaje clínico en psiquiatría que consta de tres tomos, editados bajo la dirección de P. Pichot y W. Rein (*L'approche clinique en psychiatrie*, Les empecheurs de penser en rond, París, 1992); el tercer tomo cierra con el artículo que hoy presentamos a nuestros lectores titulado "La psiquiatría norteamericana y la especificidad del abordaje clínico", en el cual Alfred Freedman hace gala de un sólido pensamiento crítico pero integrativo de los avatares de la psiquiatría en su país, delineando la variedad de discursos filosóficos, sociales, médicos y educativos que se congregan para organizar la trama por donde circula la producción psiquiátrica norteamericana. Nos parece pertinente volver sobre esta lectura por dos motivos: por un lado, la prosa amena y erudita de su autor se disfruta en los tiempos actuales de marcada pobreza discursiva, y, por otro lado, pinta una instantánea de la psiquiatría norteamericana en los momentos de inicio de la globalización de su propuesta.

La psiquiatría norteamericana y la especificidad del abordaje clínico¹

Alfred M. Freedman

Si bien las psiquiatrías francesa y norteamericana ofrecen numerosas similitudes, presentan también diferencias, en particular en la especificidad del abordaje clínico. El abordaje clínico representa una larga tradición de la medicina y de la psiquiatría francesas. Se origina en el Tratado de Esquirol de 1838, y siempre tuvo feroces defensores. Por regla general, la escuela francesa parece insistir más en la observación y la descripción al tiempo que minimiza o deja a un lado otros abordajes. Para el profesor Pichot, “este abordaje fue esbozado admirablemente por Esquirol en el prefacio de su Tratado”, que cita en estos términos: “El trabajo que ofrezco al público es el resultado de cuarenta años de estudios y *de observaciones*. He observado los síntomas de la locura; estudié las maneras, los hábitos y las necesidades de los locos, y (...) los informo tal como los vi; muy pocas veces traté de explicarlos y nunca me detuve ante los sistemas que me parecieron más seductores por su brillo que útiles en sus aplicaciones”. Hete aquí que se opone a otros abordajes como la interpretación de los síntomas en psicoanálisis, el recurso a los métodos epidemiológicos, la cuantificación a partir de escalas de apreciación, o los abordajes biológicos y sociales que adoptan, en diversos grados, los psiquiatras del mundo. Parece que en Francia hubo conflicto entre diferentes abordajes, “lo que llevó a ciertos psiquiatras a proclamar que el abordaje clínico tradicional constituye la única base sólida de la medicina psiquiátrica”.

Este tipo de declaración, que favorece una escuela particular, no es la tendencia prevalente en la psiquiatría norteamericana actual, que pone más bien el acento en la síntesis y el abordaje integrador. La tendencia en los EE. UU. es reconocer la contribución de otros abordajes, para luego minimizarlos. En consecuencia, un psiquiatra que optó por el abordaje biológico afirmará que la varianza en psiquiatría se debe a un 80% de factores biológicos, mientras que un psicoterapeuta sostendrá con idéntica determinación que el 78% de la contribución a esta varianza se debe a factores sociales y ambientales, sin dejar de concluir con la clásica fórmula: “mi trabajo tratará entonces este aspecto”. Pero por regla general, se acepta que existen otros factores o contribuciones de otras escuelas de pensamiento,

que se deben reconocer e incorporar en todo juicio que pretenda ser definitivo.

Sería falso pretender que reina una gran armonía entre las diferentes escuelas de psiquiatría. Si la tendencia es integrar, y si se publica regularmente en la prensa psiquiátrica norteamericana artículos que pregonan la unificación de los conceptos, sucede, a pesar de todo, que luego estallan discusiones que muestran la magnitud del disenso. El caso Osheroff ilustra perfectamente que no todo es color de rosa y que siempre hay espacio para vivos altercados. El doctor Osheroff era un paciente del Chestnut Lodge Hospital, un hospital de Maryland conocido por su abordaje psicoanalítico, perfeccionado por ex miembros de su equipo tales como Frieda Fromm-Reichman. El doctor Osheroff, que padecía una grave depresión, era tratado con métodos de tipo analítico, desde hacía seis meses, sin mejoría alguna. Se lo transfirió entonces a otro hospital donde fue tratado con agentes psicofarmacológicos antidepresivos y se curó rápidamente. El doctor Osheroff demandó entonces al Chestnut Lodge por mala praxis y recibió 250.000 U\$S por daños e intereses. El hospital apeló, pero antes de la fecha del nuevo juicio el caso fue retirado de los tribunales por una cifra desconocida. Este episodio se siguió de una áspera controversia marcada por numerosos intercambios de correspondencia y de artículos, en especial entre Gerald Klerman y el profesor Alan Stone. Klerman sostenía que todo aquél que no tratara una depresión grave con un antidepresivo cometía mala praxis. Por su lado, Stone utilizó el enfoque legalista (es profesor de psiquiatría legal en Harvard y es un famoso psicoanalista) afirmando que todo método utilizado por una minoría significativa de médicos es aceptable, y que el que practica tales métodos no es culpable de mala praxis. Discutieron también sobre los resultados de la psicofarmacología, opuestos a los de los abordajes psicoterapéuticos. Este caso ilustra a la vez la creciente tendencia hacia la integración, pero también las diferencias de abordajes que persisten en los EE. UU. Es bueno precisar que en la época en que el profesor Klerman se embarcó en esta controversia, publicó numerosos artículos y un libro sobre el tratamiento combinado de la depresión a través de la psicoterapia y la psicofarmacología.

1. Tomado de *El abordaje clínico en psiquiatría*, 1ra. Ed. (castellano), Polemos, Bs. As., 1995. Tomo 3, pp. 175-187.

La psiquiatría norteamericana se ve influida por ciertos rasgos históricos básicos que modelan la vida política, social, económica e intelectual de Norteamérica. Los rasgos más pertinentes para esta discusión son el pluralismo, el pragmatismo, el perseguir objetivos a corto plazo, y la veneración del cambio. El efecto general es minimizar el papel y la aplicación del abordaje clínico específico concebido por Esquirol, aunque conserva un lugar de primer plano en la formación, sino en la práctica. Los programas de formación insisten más o menos en la importancia de la observación y de la descripción durante el examen clínico, aun si esto termina por ser a menudo letra muerta. Es verdad, la mayoría de los manuales le dedican un lugar importante, pero los estudiantes no retienen gran cosa. El examen psiquiátrico del *American Board of Psychiatry and Neurology* ilustra bien este estado de cosas. Después de examinar el candidato a un paciente durante media hora, se le pregunta qué ha visto y oído, y muy a menudo la respuesta es: “se trata de un caso muy claro de bloqueo en la fase edípica”, o “es un bipolar en la fase maníaca y le hace falta litio”. Con frecuencia es una difícil tarea sonsacarle al candidato lo que realmente vio u oyó.

¿Cómo explicar a la vez este interés tan activo para con los numerosos abordajes psiquiátricos y la falta de atención respecto del abordaje clínico específico? El pluralismo se inscribe en la constitución norteamericana y ejerce su influencia en todos los ámbitos. Las comunidades norteamericanas están constituidas por una multitud de estructuras gubernamentales y de grupos privados que poseen cada uno su propia esfera de influencia, y a veces cooperan y a veces se oponen. Asimismo, en psiquiatría todos los abordajes están presentes y actúan a menudo en cooperación, pero como en el caso Osheroff, pueden comenzar disputas partidarias. Además, a menudo hallamos una mezcla de abordajes diferentes en un mismo psiquiatra. Por ejemplo, algunos de nuestros investigadores en psiquiatría biológica o en biología molecular han recibido una formación psicoanalítica y practican el psicoanálisis complementando así su salario de investigador. En los años 50 a 60, existía una verdadera competencia, pero como ya dijéramos, la tendencia actual es más bien la síntesis y la integración.

¿Cómo explicar que en semejante abundancia de abordajes diferentes, cuya cercanía y cooperación llevan a veces a un refuerzo mutuo, el abordaje clínico específico siga siendo tan minoritario? He aquí otro rasgo distintivo de la vida norteamericana, profunda-

mente enraizado en nuestro desarrollo histórico, a saber: el papel del pragmatismo. A los norteamericanos les atrae aquello que funciona, pero no se interesan forzosamente en la teoría que explica por qué un método resulta eficaz. Este punto fue bien evidenciado por William James, el eminente psicólogo norteamericano que, a comienzos de siglo, ya subrayaba que el pragmatismo venía de una percepción de la verdad que se apoya en la verificación por la experiencia. Por lo tanto, a lo largo de la historia de la psiquiatría norteamericana, el tratamiento fue la actividad más seductora y más gratificante. Si bien también Freud atrajo a los psiquiatras y los neurólogos norteamericanos, no fue tanto por sus teorías en sí mismas sino porque ofrecía un método -el psicoanálisis- que funcionaba, según él al menos. Parece que este punto de sus conferencias en la Clark University en 1909 fue el mayor impacto. Este pragmatismo contribuyó fuertemente a la amplia difusión de Freud en los EE. UU. La Asociación norteamericana de Psicoanálisis se fundó en 1911 y ya contaba 23 miembros en 1914. Se trataba, en su mayor parte, de médicos de élite bien ubicados como para promover la difusión de los conceptos freudianos en la profesión médica y en el público. Algunos de sus primeros miembros, como por ejemplo James Jackson Putnam, eran también neurólogos, y habían aportado su contribución a la literatura sobre la neurastenia. Esta, tal como la describía George M. Beard en el siglo XIX, recorrió los EE. UU. no sólo como diagnóstico para casi todas las quejas de los pacientes que pasaban por el consultorio del médico, sino también como una vasta panoplia de tratamientos, “que garantizaban” la cura. El más conocido, el que tuvo el mayor impacto internacional, fue la “cura de reposo” de S. Weir Mitchell.

Durante muchos años, la clasificación fue tenida en baja estima, sino totalmente ignorada por los psiquiatras norteamericanos. El uso indiscriminado del término de neurastenia no molestaba a nadie. Lo único que importaba era el tratamiento. El eminente Karl Menninger planteó en 1963 el concepto de que no existía más que una sola enfermedad mental, y que por ende no había ninguna necesidad de tener una clasificación de los trastornos mentales. Sin embargo, en los años 80, con la aparición del DSM III y del DSM III R, la psiquiatría norteamericana ubicaba la clasificación a la cabeza de sus preocupaciones y se tornaba líder de las clasificaciones mundiales. Nuevamente, fue el pragmatismo lo que estimuló el campo de las investigaciones. En los EE. UU., el gobierno aseguró, por primera vez, la tercera parte del presupuesto para

los gastos de salud en los años 60, pero poco a poco se volvió la forma más común de pago, ya fuera pagado por el gobierno, ya por compañías de seguro privadas. El reembolso exige un diagnóstico específico y supone que se puede verificar, en un tercio, la validez y la precisión del diagnóstico. Estos controles pueden acarrear la anulación del reembolso o demandas por fraude. Otro elemento importante fue el desarrollo continuo de la psicofarmacología, en particular en los años 60 y 70. El uso de agentes psicofarmacológicos requería un diagnóstico cuidadoso, no sólo para brindar un tratamiento apropiado, sino también para hacer posibles los ensayos terapéuticos nacionales y mundiales. A propósito del DSM III y de su reciente modificación, el DSM III R, es menester mencionar otro rasgo típico norteamericano, a saber: la veneración por el cambio. Hay una constante búsqueda de cambio, y una vez que se lo acepta, se lo lleva a su paroxismo. Para un psiquiatra norteamericano pragmático el diagnóstico es importante y el tratamiento es una necesidad. El período de observación y de descripción intensivas que demanda el abordaje clínico específico tomaría mucho tiempo y no aportaría una gratificación financiera. El DSM III y el DSM III R permiten establecer el diagnóstico automáticamente, y en general, seguirlo rápidamente por un tratamiento psicofarmacológico o psicoterapéutico, o a menudo, por una combinación de ambos. ¿Por qué perder el tiempo en un largo abordaje clínico?

La esencia misma del DSM III y del DSM III R hace del diagnóstico una exquisita pero mecánica maravilla -basta con tener 6 de los 11 síntomas citados durante por lo menos seis meses- y fácil de utilizar. Este sistema, basado en síntomas fácilmente objetivables, empobrece el proceso diagnóstico y minimiza la psicopatología. Nos encontramos muy lejos de la afirmación de Esquirol: "(Jamás) me detuve ante los sistemas que me parecían siempre más seductores por su brillo que útiles en sus aplicaciones". Si el método de examen de un paciente psiquiátrico establecido por Esquirol es el *sine qua non* del abordaje específico clínico, no es sorprendente que haya sido puesto a distancia en los EE. UU. El interés por los síntomas hace proliferar nuevos trastornos definidos por síntomas. Van Praag los llamó los "Make-believe (trampas) en psiquiatría".

Entre los factores que contribuyen a hacer abandonar el abordaje clínico específico, hay que considerar el método de reembolso de las agencias gubernamentales y de numerosas aseguradoras privadas. El intercambio verbal -es decir un examen del pasado médico del pa-

ciente y una entrevista clínica- tienen un reembolso mínimo. Esto es verdad para la medicina general. Un médico clínico que establece una historia y procede a una auscultación completa es reembolsado con el mínimo, mientras que el que se limita a insertar un broncoscopio u otro endoscopio por pocos minutos, gana diez veces más. Nada se gana dedicando tiempo a un abordaje clínico, entonces ¿por qué no pasar directamente a lo que es más interesante, es decir al tratamiento?

El proceso diagnóstico también fue acelerado y abreviado por toda una serie de procedimientos. El *Minnesota Multiphasic Inventory*, que el paciente se auto administra, puede analizarse a través de diferentes compañías y brinda al Psiquiatra un informe en un mínimo de tiempo, pero con cierto beneficio financiero. Asimismo, existen varios programas de computación basados en el DSM III y en el DSM III R que se utilizan ampliamente. Además, los médicos pueden disponer, en su propio consultorio, de programas electroencefalográficos informatizados con un equipamiento simple. El registro eléctrico se transmite por módem a una estación central que analiza los datos y devuelve rápidamente un informe. Este tipo de aparato se utilizan con frecuencia para tratar rápidamente los problemas orgánicos. Por otro lado, se investigan con ahínco los marcadores biológicos, sobre todo los que incluyen aberraciones cromosómicas que uno espera sean patognomónicas de trastornos psiquiátricos. Los estudiantes hacen notar a menudo que cuando ejerzan, los marcadores estarán tan desarrollados que los diagnósticos serán seguros y fáciles. Sea como fuere, todos estos procedimientos sirven para minimizar los abordajes clínicos.

En el transcurso de su historia, las escuelas de medicina norteamericanas pusieron el acento en las ciencias experimentales, mientras que los estudios clínicos quedaban rezagados. Existen dos razones para este fenómeno. Ludmerer, en su historia de la educación médica norteamericana intitulada "Aprender a curar", dedica un capítulo entero a "La situación de la enseñanza clínica a través de las escuelas de medicina que luchaban para obtener instituciones clínicas para su enseñanza". Muy pocas escuelas de medicina podían resolver este dilema a comienzos del siglo XX. La *Johns Hopkins Medical School* tenía la oportunidad de poseer el *Johns Hopkins Hospital*. Al tiempo que luchaban por obtener instalaciones clínicas, las grandes escuelas de medicina desarrollaban y multiplicaban sus laboratorios. En los EE. UU., las escuelas de medicina y los hospitales se desarrollaron de manera independiente.

Se hizo evidente, a fines del siglo XIX, que la enseñanza junto al lecho del enfermo era indispensable y que era necesario tener profesores clínicos. Los hospitales más grandes se resistieron y se opusieron a que los estudiantes de medicina vinieran a obstaculizar sus pasillos y a molestar a sus pacientes. Algunos hospitales se dejaron persuadir para afiliarse a las escuelas de medicina y abrir sus puertas a los estudiantes. Fue una maravillosa iniciativa, y sólo en 1920 las escuelas de medicina, a menudo por medio de grandes sumas, pudieron por fin acceder a los hospitales más importantes.

Otra cosa también tuvo gran influencia en la educación médica norteamericana: el famoso informe de Abraham Flexner, que sigue impactando hoy en día, intitulado “La Educación médica en los Estados Unidos y en Canadá”, publicado en junio de 1910 por la *Carnegie Foundation for the Advancement of Teaching*. El informe Flexner se transformó en la biblia de la educación médica en los EE.UU. y un decano de una escuela de medicina no dudó en calificar a su autor como “padre de la enseñanza médica moderna”. De hecho, la enseñanza médica había ya mejorado desde hacía algunos años, en particular en las grandes universidades. El *Council of Education de la American Medical Association* se había adelantado algunos años al informe Flexner y había formado la base del mismo. No podemos, pues no tenemos suficiente espacio, exponer aquí el contenido del informe mismo, pero podemos afirmar que influyó enormemente en la enseñanza de la medicina en los EE. UU. En resumen, Flexner, quien era maestro de escuela, fue influenciado por su visita a las universidades alemanas con sus grandes laboratorios, y abogó por una medicina científica, enseñada científicamente, y ampliamente basada en el laboratorio. Las escuelas de medicina debían tener profesores de tiempo completo que dedicarían todo su tiempo a la enseñanza y a la investigación. Consideraba de una importancia capital el que las escuelas de medicina fueran instituciones de investigación. Emitió severos juicios sobre las escuelas privadas que eran administradas como empresas. Sin embargo, existía cierto número de escuelas que se vanagloriaban de la excelencia de su enseñanza clínica, en especial en cuanto a los prácticos, pero Flexner estimaba que no había ya cabida para ellas. Los que critican el informe Flexner piensan que este último debería haber evaluado el nivel de estas escuelas, más que exigir que se transformaran en institutos de investigación. Esto resultó imposible en la gran mayoría de los casos, de manera que debieron cerrar sus puertas.

Tal como lo subraya Ludmerer, “Flexner no pregona el pluralismo; no había cabida en su sistema para

escuelas “prácticas” que no fueran institutos de investigación, aun cuando brindaban una enseñanza valiosa. Su informe causó una gran consternación entre muchos docentes honestos que sostuvieron, una vez más, que había cabida para escuelas más modestas que pusieran más el acento en la enseñanza que en la investigación”.

Para las escuelas que cumplían con los criterios de Flexner, en especial las que estaban afiliadas a las universidades, hizo numerosas sugerencias que conservan aún hoy todo su valor, criticando en particular una enseñanza estrictamente didáctica a través de cursos. Insistió en la necesidad de los estudiantes de aprender a través de experiencias de laboratorio y visitas al hospital, ya que los cursos o los manuales no podían substituir “la experiencia visual o táctil”. El ideal que surgió del informe Flexner, cuyo modelo era la escuela de medicina y el hospital Johns Hopkins, era un profesor que se dedicaba esencialmente a la investigación, enseñaba un poco, pero estaba relativamente separado del trabajo clínico. Así pues, no es sorprendente que las escuelas norteamericanas el investigador sea el más respetado. Como lo subraya Atwater, “una de las víctimas de la insistencia sobre la ciencia germano-flexeriana, a nivel pre-médico y clínico, fue el aprendizaje humanista”. Se deduce que este clima no alentaba a los médicos a dedicar tiempo y atención al abordaje clínico específico definido por Esquirol. Flexner concibió una enseñanza médica no solo científica, sino también elitista, teóricamente reservada a individuos superiores. Dos grupos sufrieron consecuencias que pueden atribuirse totalmente, o en parte, al informe Flexner, a saber: las mujeres y los negros que aspiraban a ser médicos. Ludmerer hace notar que “de todos los grupos oprimidos, fue el de las mujeres el que más sufrió este retroceso. Antes del informe Flexner, había 17 escuelas de medicina reservadas a las mujeres. Todas ellas cerraron, salvo una”. Lo mismo ocurrió con las escuelas negras: existían 15 antes de Flexner, algunas de las cuales eran bien pobres. Sólo quedaron dos. Es claro que el medio docente en los EE.UU. no es el más favorable para los abordajes clínicos específicos. La atención se desvía hacia otros ámbitos. La tendencia preponderante actual de la psiquiatría norteamericana es claramente la investigación biológica y el tratamiento psicofarmacológico. Esta elección no sólo depende de los miembros de la profesión sino que también se le comunica al público, quien la acepta. En el *New York Times* del 6 de diciembre de 1992, un artículo “Salir del diván”, llevaba como subtítulo: “Noticias del frente de guerra de los

“psi”: Freud es derrotado por los medicamentos”. No obstante, el 4 de diciembre, el muy prestigioso *Salmon Lecture and Award* fue otorgado al profesor Aaron Beck, quien hizo su conferencia sobre “La terapia cognitiva en la depresión”. Esto ilustra el pluralismo del que hablábamos anteriormente.

Todo esto hace resaltar la necesidad de un abordaje biopsicosocial capaz de sintetizar y de integrar todas las variables en juego en la enfermedad mental. Todo proceder más restrictivo llevaría finalmente a un reduccionismo biológico, psicológico o social. Pero ¿qué entendemos por abordaje biopsicosocial y en qué puede influir sobre la psiquiatría clínica?

El modelo biopsicosocial fue estrictamente definido por George Engel. Engel se yergue contra el fraccionamiento de la naturaleza en fragmentos de materia para tratarlos a cada uno por separado. Llama a esto la marca del modelo newtoniano (o biomédico) caracterizado por el reduccionismo, la causalidad lineal, el dualismo y el análisis factorial. A la inversa, el paradigma propuesto por Engel es holístico, transaccional, probabilista y analógico. Engel basa lo esencial de su pensamiento en los conceptos de la física moderna, incluyendo la teoría de la relatividad de Einstein, la ley de indeterminación de Heisenberg, y la teoría de los cuanta de Max Planck. Ve las variables, tales como causa y efecto, fuerza y estado, biología y vivencia, naturaleza y cultura, como los componentes de un conjunto dinámico siempre cambiante que exige un modelo complejo para dar cuenta de un eventual estado clínico. Ilustra perfectamente esta interpretación de las variables con estos versos de Yeats:

*Oh, ondulación del cuerpo en la música,
Oh, luminosidad de la mirada
¿Cómo conocer al bailarín
por su danza?*

El que biología y vivencia participen una en la otra se manifiesta en un número creciente de artículos en búsqueda de una teoría unificada. Si podemos aconsejar un procedimiento hacia la integración, algunos autores adoptaron la forma de “interaccionismo”, una noción superficial que reconoce que todo está influido a la vez por la biología y la vivencia, pero, como dijéramos anteriormente, insiste en repartir la varianza total en porcentajes de contribución biológica o ambiental. He aquí otra forma del dualismo y del reduccionismo, que vuelve a analizar el conjunto en términos de las propiedades subyacentes de sus partes. Tal como

lo destaca Engel, hay que superar este reduccionismo para llegar a un concepto de conjunto –a saber: que la biología y la vivencia se interpenetran de manera inextricable–. No hay una variable básica y esencial y otra derivada y superpuesta. Cada una se construye sobre la otra; no se pueden separar. En consecuencia, es necesario considerar las experiencias de un individuo tanto como sus concomitantes biológicas, al tiempo que se buscan nuevos modos de pensamiento y nuevos paradigmas.

Si esta formulación no es aún más que un objetivo, el movimiento hacia la convergencia de las variables y la reconciliación bajo distintas formas entre biología y vivencia, espíritu del cerebro, y estructura y ambiente es alentador y lleno de promesas para el futuro. Las experiencias de Hubel y Wiesel, que les valieron el premio Nobel, ilustran la base de la interrelación última entre biología y vivencia. Otros artículos, en especial de Goodman y Gabbard, muestran esta tendencia hacia la convergencia.

Notemos que los físicos e investigadores en ciencias naturales fueron aún más activos en la exploración de los fenómenos del ámbito espíritu-cerebro. No es sorprendente que Engel haya buscado en Planck, Heisenberg y Einstein modelos para el abordaje biopsicosocial. Pero no es el único en este aspecto. La teoría de los cuanta, por ejemplo, les pareció a muchos psiquiatras y psicólogos una base para afrontar las complejidades del comportamiento humano. Explicar la teoría de los cuanta requeriría varios libros. Muy brevemente podemos decir que esta teoría fue elaborada al comienzo por Max Planck y tuvo por corolario la ley de indeterminación de Heisenberg, que demuestra que toda tentativa por observar el trayecto de una partícula atómica o subatómica, perturba necesariamente el objeto observado, de manera que si su trayecto es observable, su localización exacta no lo es. Inversamente, cuando uno se esfuerza por observar la localización de la partícula, su trayecto se desvía tanto que no se puede decir cuál de sus trayectos posibles está cumpliendo efectivamente. Todo lo que se puede predecir en estas circunstancias es la probabilidad de que el objeto tenga un lugar particular, ya que se conoce su trayecto, e inversamente. Niels Bohr aportó una contribución de primer orden al demostrar que esta dificultad no se debía a instrumentos inadecuados, susceptibles de ser corregidos, sino a una característica esencial del mundo físico que designó con el concepto de complementariedad. En otras palabras, los medios por los que clasificamos el conocimiento nunca pueden servir

para completar este conocimiento. De allí nace a su vez el concepto de subjetividad, que vuelve la cuestión del observador tan importante como la del objeto que creíamos dotado de una realidad independiente, exterior. Todos sabemos que según la manera en que midamos la luz se obtiene una partícula o una onda. ¿Cuál es la realidad? Ambas. A medida que avanzamos en la psiquiatría, estoy convencido de que la teoría de los cuanta va a tornarse esencial. Bohr mismo sentía que la complementariedad debía aplicarse a otros ámbitos más allá de la física. De hecho, sostenía que se aplicaba a todos los ámbitos. Notemos además que Bohr había tomado la idea de complementariedad de William James, el gran psicólogo norteamericano que desarrolló esta noción a partir de observaciones de sus propios pacientes. Otros, como Roger Penrose, Rouse Bello profesor de matemáticas de Oxford y Gerald Edelman, premio Nobel de la Rockefeller University, escribieron libros donde proponen teorías sobre la conciencia y las relaciones espíritu-cerebro. Kuhn subrayó que el progreso en ciencia está estrechamente ligado al desarrollo de nuevos paradigmas. ¿Puede la psiquiatría encontrar nuevos paradigmas en la física moderna? Curiosamente, existe una estrecha relación entre la física moderna, la humanidad y la psiquiatría clínica, en especial en el abordaje clínico. Engel hace notar que mientras que es indiscutible que la medicina concierne a todos los aspectos de la humanidad del hombre, como René Dubois lo expresara tan bien, la adhesión de la medicina a un paradigma del siglo XVII basado en el mecanismo, el reduccionismo, el determinismo y el dualismo de Newton y Descartes, excluye automáticamente lo que es específicamente humano del terreno de la ciencia y de los científicos. Dado que este paradigma era concebido como un abordaje de la naturaleza en calidad de ambiente del hombre, no brinda ninguna herramienta para dar cuenta de los procesos humanos y por otra parte, jamás pretendió hacer semejante cosa. El médico se atrincheró detrás del punto de vista biomédico según el cual lo que es humano en su práctica no constituye más que un arte. Asimismo, el médico es visto como alguien que opera científicamente, y la medicina es juzgada como estrictamente científica, con tal que se preocupe únicamente de los procesos corporales, pero nunca de los pacientes como personas. Es este con-

cepto el que fue minado por la psiquiatría moderna. La objetividad pura y el desapego total del investigador respecto de su material ya no constituyen un criterio inviolable de la ciencia, ni siquiera idealmente. La influencia del investigador se ha vuelto un factor primario, y no un defecto que podría corregirse. La teoría de la relatividad fue formulada entonces a partir de la noción de un observador, mientras que la mecánica cuántica lo hace partícipe del proceso mismo de la investigación, en el que afecta el resultado de su observación. El investigador y el objeto de su investigación resultaron ser inseparables. Justamente porque todo acto de observación lleva en sí mismo un elemento de subjetividad, a saber: la decisión tomada por el observador mismo de lo que quiere observar y cómo. La nueva física no sólo disipa la ilusión de un investigador totalmente desapegado; aporta también las pruebas de la interconexión y de la interdependencia de todos los niveles de organización de los sistemas naturales. La psiquiatría norteamericana y observamos también la dicotomía entre ciencia y humanismo, o el abordaje puramente “científico” opuesto a la psiquiatría clínica humana. El abordaje clínico reconoce al paciente como a una persona y se esfuerza por crear lazos con la persona entera –y no un inventario de síntomas–. Lo que hoy llamamos “psiquiatría científica” es el último grito de la abstracción, y los psiquiatras que se limitan de este modo ignoran por consiguiente la experiencia humana. Un psiquiatra debe alcanzar una comprensión científica más completa, paralela a una apreciación humanista de sus pacientes. Notemos que la física moderna insiste en el papel del observador, inextricablemente comprometido en las observaciones que son la esencia misma de un buen examen clínico.

En resumen, la historia de la psiquiatría norteamericana, su desarrollo actual y sus características esenciales tienden a minimizar el abordaje clínico específico tal como fuera definido por Esquirol. Sin embargo, la creciente atención dirigida hacia el modelo biopsicosocial, las serias tentativas de sintetizar y de integrar las numerosas variables que entran en el pasado de un individuo, y la investigación de nuevos paradigmas que emplean toda clase de campos de pensamiento, en especial la física moderna, ofrecen la promesa de que, en el futuro, alcanzaremos un nuevo nivel de comprensión en las transacciones con los pacientes psiquiátricos, y esto en beneficio de los individuos que padecen enfermedades mentales.

La eficacia simbólica en la prescripción de psicofármacos

Rosario Pérez-García¹, Manuela Pérez-García²

Señor director:

Hemos leído con mucho interés el artículo de Valle y Zorzanelli (2023) “Análisis sobre la prescripción de benzodiacepinas por médicos de familia en una muestra en Río de Janeiro” (*Vertex Revista Argentina de Psiquiatría*, 34(159):18-28), porque pone de relieve la necesidad de vislumbrar el universo de significados relacionados con la efectividad de los psicofármacos.

Coincidimos con las autoras en que la prescripción de los psicofármacos no es un acto neutro; por el contrario, constituye el acto principal de la práctica médica que está condicionada por una dimensión simbólica, es decir, por la producción de sentido. Desde este planteamiento, la prescripción constituye un puente entre el paciente y el médico, que se fundamenta en un entramado simbólico que lo dota de sentido y significado y es percibido por el paciente como terapéutico. De este modo, los efectos del fármaco están vinculados a la experiencia subjetiva del paciente y, por otro lado, a la evidencia científica de su efectividad. Asimismo, el medicamento posee dos significantes: él es efectivo porque es un símbolo y es un símbolo porque es efectivo (Méndez, 2000).

Según Levi-Strauss (1974) la eficacia simbólica es el fenómeno por el cual una persona, una narración o una imagen cobra, en un determinado momento, la categoría de símbolo, y a partir de entonces se constituye en el instrumento por el cual un acontecimiento en la vida de una persona adquiere un sentido místico, tras lo cual dicho elemento (símbolo) logra generar transformaciones en el ámbito de lo real. La eficacia simbólica se materializa en la cura de lo real por medio de lo simbólico; pero, para que realmente sea eficaz, es necesario que el simbolismo utilizado esté basado en una conexión simbólica compartida por el médico, el enfermo y su grupo social de referencia (Musso et al., 2016). El enfermo es un lego porque no comparte los saberes del médico, pero ambos participan de un mismo esquema de coherencia simbólica; por ello, nos dirá Lévi-Strauss, que el enfermo debe creer en esa realidad, y ser miembro de una sociedad que también crea en la constelación de significados imbricados en ella (Moreno-Altamirano, 2007).

De lo expuesto se infiere que en el acto médico de la prescripción de psicofármacos existe una urdimbre simbólica sobre la efectividad de los medicamentos que es preciso desentrañar para acercarnos a los significados que dota el paciente de la efectividad del psicofármaco. De este modo, los médicos en general, y los psiquiatras en particular, podrán potenciar las habilidades y conocimientos necesarios para identificar, comprender y salvar las diferencias en los valores y prácticas culturales que influyen en el acto médico.

Santiago de Compostela, España, 18 de Agosto de 2023.

Referencias bibliográficas

Levi-Strauss, C. (1974). *Antropología estructural*. Paidós.

Méndez, M. (2000). Los Rostros y los Efectos del Medicamento. Un Análisis Socio-Cultural. *Fermentum. Revista Venezolana de Sociología y Antropología*, 10(29),513-538.

Musso, C. G., Enz, P. A., Werbin, E. (2016). El símbolo y su función terapéutica: en busca de sus fundamentos científicos. *Archivos argentinos de pediatría*, 114(5),403-404. <https://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.403>

Valle, M., Cornell, R. (2023). “Análisis sobre la prescripción de benzodiacepinas por médicos de familia en una muestra en Río de Janeiro”. *Vertex. Revista Argentina de Psiquiatría*, 34(159):18-28. <https://doi.org/10.53680/vertex.v34i159.364>

¹Médico de Familia. Atención Primaria de Santiago de Compostela. Servicio Gallego de Salud (SERGAS). Santiago de Compostela, A Coruña. España. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3467-9495>

²Psiquiatra. Hospital Provincial de Conxo. Servicio de Psiquiatría. Servicio Gallego de Salud (SERGAS), Santiago de Compostela. A Coruña. España. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2664-1507>

Autora correspondiente

Rosario Pérez García

mrpg1@hotmail.es





LECTURAS

Juan Carlos Stagnaro

Vocabulario de psicopatología

José María Álvarez (Director)

Xoroi, 2023

En una nueva e importante entrega de su prolífica producción -*Principios de una psicoterapia de la psicosis*, *Las voces de la locura* (con F. Colina), *Las heridas del alma*, *Hablemos de la locura*, *Estudios sobre la psicosis*, *Estudios de psicología patológica*, *La invención de las enfermedades mentales*, *Fundamentos de psicopatología psicoanalítica* (con R. Esteban y F. Sauvagnat)-, José María Álvarez acaba de publicar, bajo su dirección y principal autoría, *Vocabulario de la psicopatología*.

La obra se despliega comenzando con una Introducción de su director, en la que enuncia quince pilares conceptuales que ubican su toma de posición en el seno de nuestra disciplina, en la estela de las conceptualizaciones de Sigmund Freud, Théodule Ribot, Pierre Janet, George Dumas y Eugène Minkowski, quienes buscaron enunciar las leyes psicológicas de los estados mórbidos para comprender las leyes psicológicas de los estados normales; seguida de ochenta y ocho entradas temáticas, que se cierran con un Epílogo de Kepa Matilla. En la confección de sus dos volúmenes, presentados en una impecable edición de la editorial Xoroi, los acompañan un nutrido grupo de colegas de España y Argentina, pero también de Francia, Italia e Irlanda.

La organización del *Vocabulario...* tiene la particularidad de poder ser utilizada de manera bimodal: ya sea siguiendo un orden alfabético, al modo de vocabulario o glosario, pero también puede leerse como un manual, si se sigue un orden sistemático para acceder a una visión global de la psicología patológica. A fin de orientar al lector en esta segunda forma de abordar el texto se recomienda al principio un Índice subdividido en tres partes: 1) "Nuestra psicopatología" o, como dice José María, una *Otra Psicopatología*, complementaria de la corriente que conocemos como la *Otra Psiquiatría* que viene desarrollando el grupo de Valladolid bajo su inspiración, 2) "Fundamentos" y 3) "Complementos", que permiten ir "en un orden de lectura de lo fundamental a lo específico".

Por otro lado, es de destacar la amplitud de las referencias bibliográficas (más de 1200), que constituyen un guía de lectura inapreciable, sobre todo, para quienes se inician en la formación clínica, pero también para los psiquiatras y psicólogos clínicos con experiencia que pueden revivificar sus reflexiones con dos aportes fundamentales como son los hitos conceptuales señeros de la historia de la especialidad.

Tres observaciones críticas que hacen sobre el estado actual de la psicopatología llevan a los autores del *Vocabulario...* a proponer su perspectiva para intervenir en ese campo. En primer lugar la reducción de la psicopatología a la semiología clínica, en segundo lugar, la escasez de definiciones sólidas de los conceptos fundamentales para comprender la génesis de la locura y, por último, el énfasis centrado en las clasificaciones criteriológicas apoyadas en modelos pretendidamente a-teóricos.

Los pilares conceptuales mencionados al principio constituyen un modelo que se caracteriza por su intención de ser "eminente práctico y promover un continuo retorno a la clínica" en una relación dinámica con la teoría. Una clínica que se nutre con los aportes de la historia y la epistemología y concibe a la psicología patológica como resultante de "una articulación entre la psicopatología clásica y el psicoanálisis". De esta manera, lo objetivo (semiología) se enriquece con la determinación de lo subjetivo enfocado "a partir de la doble perspectiva constitutiva del lenguaje y del deseo [...] del "sujeto y su defensa frente a lo que le resulta insoportable".

El *Vocabulario...* "propone un modelo de psicosis (extensible a la neurosis) que combina la unidad y la multiplicidad, lo continuo y lo discontinuo, lo general y lo particular".

Por otra parte, entiende correctamente a las nosografías como inventarios perfectibles de constructos clínicos, artificialmente recortados sobre el fondo de regularidades arbitrarias y consensuales, cuya función

es ordenadora del campo de la psiquiatría y la psicología clínica, facilitadora de la comunicación entre los especialistas y orientadora de la terapéutica, pero que no debe confundirse con la realidad clínica. De esta manera el conocimiento de la psicopatología se torna fundamental para diseñar una terapéutica.

Los autores reconocen que “Psicopatologías hay muchas, unas mejores y otras peores”, y en ese marco presentan la suya poniendo su “marco y objeto en la investigación y explicación de las variadas manifestaciones del malestar psíquico, de las distintas formas de sufrimiento y de goce insoportables, así como del conjunto de dolencias y alteraciones que afectan al sujeto”.

En suma, podría decirse que la obra retoma el fructífero camino que conocimos a mediados del siglo pasado en lo que se dio en llamar la *Psiquiatría dinámica*, esa com-

binación de los finísimos resultados descriptivos de la psiquiatría clásica resignificados por la psicopatología psicoanalítica y adaptados a las novedades institucionales que aportaba la psiquiatría social y comunitaria. Un camino que se desvió por la llegada del reduccionismo biológico que trajo la serie de los DSM y la segunda generación de psicofármacos combinados con las técnicas cognitivo conductuales y se mixturó con el bandazo opuesto del reduccionismo sociológico que trajeron las concepciones extremas de la Salud Mental y su revival antipsiquiátrico.

La apretada síntesis que presentamos aquí refleja solo algunos aspectos de esta obra de lectura indispensable. Un libro para estudiar, consultar y volver a estudiar y consultar; uno de esos libros que perduran en nuestra mesa de trabajo e inspiran nuevos desarrollos.

[volver al índice](#)