



VERTEX  
REVISTA ARGENTINA DE PSIQUIATRÍA

121



PSIQUIATRÍA Y VIH  
UN CAMPO QUE RECLAMA SU LUGAR

*Cassetti / Corti / Espiño / López / Magrath Guimet / Marengo / Mauas  
Mazzoglio y Nabar / Mejías Delamano / Muñiz / Muñoz / Richly / Zirulnik*

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

Volumen XXVI – N° 121 Mayo – Junio 2015 – ISSN 0327-6139

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

#### Comité Científico

**ARGENTINA:** F. Álvarez, M. Cetkovich Bakmas, R. H. Etchegoyen, O. Gershanik, A. Goldchluk, A. Monchablon Espinoza, J. Nazar, E. Olivera, J. Pellegrini, D. J. Rapela, L. Ricón, S. L. Rojtenberg, D. Rabinovich, A. Ravenna, E. Rodríguez Echandía, L. Salvarezza, C. Solomonoff, M. Suárez Richards, I. Vegh, H. Vezzetti, P. Zöpke **AUSTRIA:** P. Berner. **BÉLGICA:** J. Mendlewicz. **BRASIL:** J. Forbes, J. Mari. **CANADÁ:** B. Dubrovsky. **CHILE:** A. Heerlein, F. Lolas Stepke. **EE.UU.:** R. Alarcón, O. Kernberg, R. A. Muñoz **ESPAÑA:** V. Baremblit, H. Pelegrina Cetrán. **FRANCIA:** J. Bergeret, F. Caroli, H. Lôo, P. Noël, J. Postel, S. Resnik, T. Tremine, E. Zarifian. **ITALIA:** F. Rotelli, **PERÚ:** M. Hernández. **SUECIA:** L. Jacobsson. **URUGUAY:** H. Casarotti, A. Lista, E. Probst.

#### Comité Editorial

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

#### Corresponsales

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

#### Corresponsales en el exterior

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

#### Objetivo de VERTEX, Revista Argentina de Psiquiatría

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

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

Hecho el depósito que marca la ley.

VERTEX, Revista Argentina de Psiquiatría, Vol. XXVI Nro. 121 MAYO - JUNIO 2015

Todos los derechos reservados. © Copyright by VERTEX

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

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

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

Corrección técnica de textos:  
Laura Carosella

Diseño  
Marisa G. Henry  
marisaghenry@gmail.com  
Impreso en:  
Sol Print SRL,  
Araoz de Lamadrid 1920, Avellaneda

## SUMARIO

VERTEX  
*Revista Argentina de  
Psiquiatría*

Aparición  
Bimestral

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

Para consultar  
listado completo  
de números anteriores:  
[www.editorialpolemos.com.ar](http://www.editorialpolemos.com.ar)

*Ilustración de tapa*

*"Se trata de nosotras"*

*Artista: Mariana Gabor  
Técnica: acrílico sobre tela  
200 cm x 170 cm  
Año 2014*

[marianagabor@yahoo.com.ar](mailto:marianagabor@yahoo.com.ar)  
[www.marianagabor.com.ar](http://www.marianagabor.com.ar)

### REVISTA DE EXPERIENCIAS CLINICAS Y NEUROCIENCIAS

- Evaluación de la continuidad de tratamiento ambulatorio en adicciones en la División Toxicología del Hospital Fernández, Argentina  
Marina Risso, Silvia Cortese, Pascual Valdez, Carlos Damin pág. 165
- Cuestionario breve de sintomatología depresiva autoadministrado en la práctica clínica de pacientes depresivos  
Enzo Guzzo, Astrid Teme, Karina Chimera, Hugo Krupitzki, Pablo Rozic, Fernando Taragano pág. 173
- Síndrome de psicosis atenuada.  
Revisión bibliográfica  
Alejandro Szmulewicz, José M. Smith, Marina P. Valerio pág. 182

### DOSSIER

- PSIQUIATRÍA Y VIH** pág. 190
  - Demencia por HIV.  
Una revisión treinta y cinco años después (1981-2015)  
Marcelo Corti pág. 195
  - Inhibidores de captación de serotonina y metabolismo óseo en pacientes VIH+ con tratamiento antirretroviral  
Martín J. Mazzoglio y Nabar, Milagros M. Muñiz, Alexis A. Mejías Delamano, Santiago Muñoz, Nahuel Magrath Guimet pág. 202
  - Screening cognitivo en adultos jóvenes infectados con VIH-1 en Buenos Aires. Datos preliminares  
Romina Mauas, Analía Espiño, Victoria Marengo, Pablo López, Isabel Cassetti, Pablo Richly pág. 211
  - Actualización en el manejo de psicofármacos en pacientes VIH positivo  
Jorge L. Zirulnik pág. 217
  - Directrices generales para la asistencia psiquiátrica de pacientes VIH/SIDA pág. 224

### CONFRONTACIONES

- Psiquiatría en debate.  
Una revisión de tendencias críticas actuales en la literatura de origen anglosajón  
Elena Levy Yeyati pág. 229

### EL RESCATE Y LA MEMORIA

- Jean-Pierre Falret: las alucinaciones como problema clínico y semiológico  
Norberto Aldo Conti pág. 234

### LECTURAS Y SEÑALES

- Desarticulaciones  
Daniel Matusevich pág. 239

### EDITORIAL



Las clasificaciones nosográficas utilizadas clásicamente en psiquiatría han sido creadas en países desarrollados. Un ejemplo de ello son las que provinieron de diversos autores y escuelas europeas y la serie de los DSM de la American Psychiatric Association. Un intento de internacionalizar las clasificaciones fue la elaboración de la Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (OMS), actualmente en su décima versión (CIE 10). Sin embargo, en la confección de esta última predominaron los enfoques culturales de los países centrales y las particularidades culturales quedaron marginadas en cuadros raros o folklóricos, agrupados en un capítulo aparte de la obra. Ese fenómeno suscitó la crítica de muchos especialistas, como se expresó en la encuesta de la WPA/OMS en 2010: un alto porcentaje de los encuestados planteó la necesidad de tener más en cuenta los sesgos culturales en los diagnósticos de la clasificación psiquiátrica. En respuesta a esas inquietudes surgió la Guía Latinoamericana de Diagnóstico Psiquiátrico (GLADP) publicada en 2004 por la Sección de Diagnóstico y Clasificación de la Asociación Psiquiátrica de América Latina (APAL).

En su primera versión la GLADP, cuyo origen data de más de una década y que dimos a conocer en estos editoriales, es una adaptación de la CIE-10 al entorno cultural de los países latinoamericanos. La nueva clasificación amplió los criterios de investigación de la CIE-10 con anotaciones a fin de clarificar la descripción de los cuadros clínicos y/o de incluir variantes vinculadas a expresiones locales que facilitarían la asignación nosológica. De esta manera, se incluyó una presentación idiográfica que describe la experiencia vivencial del paciente ante su trastorno, evitando el error que supone separar el diagnóstico del contexto psicosocial en el que aparecen los distintos trastornos al usar un lenguaje descriptivo e impersonal basado en un enfoque biológico que infravalora otros aspectos del ser humano.

En 2012 se conoció una nueva versión revisada, la GLADP-VR, que incluye una revisión de las anotaciones latinoamericanas y la presentación de un modelo diagnóstico integral centrado en la persona. Su desarrollo se produjo en el contexto de las recientes revisiones de las clasificaciones psiquiátricas más conocidas, la CIE, en su onceava edición, anunciada para el año 2017, y el DSM-5. La GLADP-VR tiene como horizonte el desarrollo de la segunda versión (GLADP 2) que coincidirá con la publicación de la CIE-11. Los principales cambios incluidos en la GLADP-VR (ver <http://www.apalweb.org/docs/gladpvr2012.pdf>) fueron: actualizar las anotaciones latinoamericanas, incluir nuevas propuestas para el desarrollo de futuras clasificaciones e integrar un esquema actualizado de la formulación diagnóstica. Este esquema entraña por el lado de la salud-enfermedad tópicos como los trastornos o enfermedades propiamente dichas, las discapacidades, la experiencia de enfermedad y factores de riesgo, y por el lado de la salud positiva, bienestar, recuperación, funcionamiento, experiencias positivas de identidad o realización y factores protectores. Tal enfoque abre una nueva perspectiva a la investigación clínica y epidemiológica con el objetivo de intentar comprenderlas integralmente y facilitar el diseño de investigaciones empíricas orientadas a la formulación de un enfoque científico que avance hacia la promoción de la salud.

Sería deseable que los principios doctrinarios que entraña la GLADP, así como su contenido conceptual, sean mejor apropiados por los psiquiatras argentinos para enfocar los diagnósticos en función de los datos surgidos de su propio entorno, otorgando a esa etapa fundante de todo proceso terapéutico un espesor cultural beneficioso para sus consultantes ■

Juan Carlos Stagnaro

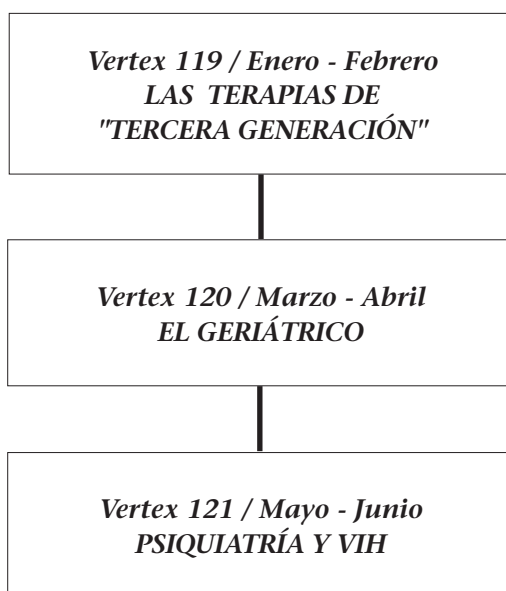
## REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

Los artículos que se envíen a la revista deben ajustarse a las normas de publicación que se especifican en el sitio [www.editorialpolemos.com.ar](http://www.editorialpolemos.com.ar)

## MÉTODO DE ARBITRAJE

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

## TEMAS DE LOS DOSSIERS DEL AÑO 2015



### Fe de erratas

- En el número 119 de *Vertex, Revista Argentina de Psiquiatría*, en el artículo "Hábitos prescriptivos en el tratamiento de la esquizofrenia", pág. 11, debió aparecer entre los autores del mismo el Capítulo de Psicofarmacología de APSA, que participó en la elaboración del mismo.
- En el número 120 de *Vertex, Revista Argentina de Psiquiatría*, en la Introducción del Dossier intitolado "El geriátrico", pág. 101, debió figurar como coordinador del mismo el Dr. Hugo Pisa.



*revista de  
experiencias  
clínicas y neurociencias*



# **Evaluación de la continuidad de tratamiento ambulatorio en adicciones en la División Toxicología del Hospital Fernández, Argentina**

**Marina Risso**

*Médica especialista en Toxicología y Clínica Médica, Hospital Fernández  
Docente de la Cátedra de Toxicología, UBA  
E-mail: marinarisso@intramed.net*

**Silvia Cortese**

*Médica especialista en Toxicología y Terapia Intensiva, Hospital Fernández  
Toximed (Toxicología Clínica Privada)  
Docente de la Cátedra de Toxicología, UBA y UCA*

**Pascual Valdez**

*Médico especialista en Clínica Médica, Terapia Intensiva, Emergentología,  
Hospital Vélez Sarsfield  
Profesor Titular Medicina Interna, UBA; Profesor Adjunto Carrera de Medicina, UNLAM  
Doctor de la UBA*

**Carlos Damin**

*Médico especialista en Toxicología; Jefe División Hospital Fernández  
Profesor Titular de Cátedra de Toxicología, UBA  
Doctor de la UBA*

## Introducción

La División Toxicología del Hospital J. A. Fernández cuenta con 3 dispositivos: la urgencia, la internación breve para desintoxicación y el consultorio externo. La modalidad de tratamiento en consultorios externos es individual e interdisciplinaria (médico toxicólogo, psicólogo, médico psiquiatra, trabajador social), de duración variable, para pacientes con o sin patología dual. Las consultas por consumo de sustancias son el principal motivo de demanda de tratamiento en consultorios externos, lo cual nos enfrenta a los profesionales de este área con el desafío de elaborar estrategias para afrontar una problemática con una alta tasa de abandono.

La elevada frecuencia de abandono del tratamiento ha sido observada desde las primeras investigaciones realizadas en el terreno de las adicciones hasta la actualidad, ya en el año 1972 O'Malley, Anderson y Lazare resaltaron que sólo el 3% de los heroinómanos que acudían a una clínica psiquiátrica ambulatoria volvían a la segunda visita que se les aconsejaba (1).

La falta de adherencia a los tratamientos es un fenómeno muy frecuente en el ámbito de las drogodependencias que supera las ya bajas tasas de adherencia existente en otras enfermedades crónicas como la hipertensión arterial, la diabetes, el SIDA o las enfermedades psiquiátricas. En los países centrales, la adherencia terapéutica en pacientes que padecen enfermedades crónicas promedia el 50% y en los países periféricos la magnitud de la escasa adherencia terapéutica es aún menor, dada la escasez de recursos sanitarios y las inequidades en el

acceso a la atención de la salud. En el caso de la depresión sólo entre el 40% y el 70% de los pacientes adhiere a los tratamientos antidepressivos (2).

Cabe destacar aquí que la falta de adherencia y el abandono del tratamiento no son necesariamente sinónimos, si bien suelen utilizarse de manera indistinta. La OMS definió la adherencia terapéutica como "el grado en que el paciente sigue las instrucciones médicas" y, este concepto ha estado muy vinculado con la adherencia farmacológica si bien excede el mero cumplimiento de la toma de medicación, ha sido utilizado para la evaluación de la eficiencia de los tratamientos farmacológicos en enfermedades crónicas.

El abandono del tratamiento hace referencia específicamente a la *interrupción de un determinado tratamiento antes del tiempo programado y por decisión del paciente*. Entonces, la adherencia terapéutica es un concepto gradual, que requiere de instrumentos más complejos para su valoración, y que en su mayor expresión puede llegar al abandono del tratamiento (3).

En adelante nos referiremos exclusivamente al abandono del tratamiento en adicciones. En una revisión clásica realizada en 1975 se encontró una tasa de abandono del 64% a los 12 meses en los Programa de Metadona y del 88% a los 3 meses en los Programas Libres de Drogas (4).

Más recientemente, un metaanálisis del año 2008 que analizó los tratamientos tradicionales con mejores evidencias para las adicciones como las terapias cognitivo conductuales, el manejo de las contingencias, las terapias de incentivos y las entrevistas motivaciones, con una media de duración de 21 semanas, reveló que

## Resumen

La falta de continuidad en el tratamiento de los pacientes que padecen una adicción es una de las principales dificultades que afrontan los profesionales que trabajan con esta problemática. El abandono prematuro del tratamiento ha sido correlacionado con un mayor número de recaídas y peor pronóstico. El propósito de este estudio es evaluar la continuidad en el tratamiento de los pacientes que consultan por consumo problemático de sustancias y tabaco en Consultorio Externo de División Toxicología del Hospital J. A. Fernández. Se realizó una revisión retrospectiva, con seguimiento longitudinal de las historias clínicas ingresadas durante un año.

La continuidad en los pacientes con consumo problemático de sustancias (N=418) fue del 45% al 1° mes, del 22% al 3° mes y del 10% al 6° mes; en los pacientes que consultaron por tabaquismo (N=211) la continuidad fue menor, del 38% al 1° mes y del 9% al 3° mes ( $p<0.001$ ). Dentro del grupo de pacientes con consumo de sustancias, los que consumen exclusivamente alcohol (N=96) mostraron la mayor continuidad, siendo al 1°, 3° y 6° mes, del 47%, 33% y 18% respectivamente ( $p=0.012$ ).

**Palabras claves:** Adicciones - Adherencia - Abandono prematuro del tratamiento - Abuso de drogas.

EVALUATION OF THE CONTINUITY OF OUTPATIENT TREATMENT IN ADDICTION IN TOXICOLOGY DIVISION, THE HOSPITAL FERNÁNDEZ, ARGENTINA

## Abstract

The lack of continuity in the treatment of patients suffering from an addiction is one of the main difficulties faced by professionals working with this problem. The early discontinuation of treatment has been correlated with a higher number of relapses and poor prognosis. The purpose of this study is to evaluate the continuity in the treatment of patients who consult for problematic substance use and smoking in Outpatients Toxicology Division of Hospital J. A. Fernández. A retrospective review was performed with longitudinal tracking of medical records entered for a year.

Continuity in patients with problematic substance use (N=418) was 45% at 1 month, 22% at the 3rd month and 10% at month 6; in patients presenting with smoking (n 211) continuity was lower, 38% at 1 month and 9% at the 3rd month ( $p<0.001$ ).

Within the group of patients with problematic use of substances, consuming only alcohol (N=96) showed greater continuity, being on 1st, 3rd and 6th month, 47%, 33% and 18% respectively ( $p=0.012$ ).

**Key words:** Addictions - Adherence - Early treatment drop-out - Drug abuse.

un tercio de los pacientes abandonaron el tratamiento antes de su finalización (5).

Si bien existen varios estudios difíciles de comparar metodológicamente, se ha podido concluir que en el caso de dependencia a opiáceos, los programas libres de droga tienen una más elevada tasa de abandono que los programas de mantenimiento con metadona. Al mismo tiempo, las tasas de abandonos en los tratamientos de adicción a cocaína son superiores a los de otras sustancias como el alcohol y los opiáceos (6).

Numerosos estudios extranjeros han obtenido resultados que relacionan el abandono prematuro del tratamiento con una mayor probabilidad de recaída, y el mantenimiento en el mismo con un mejor pronóstico y mejores resultados independientemente del programa. Por tanto, la eficacia de un tratamiento de drogadicción está altamente correlacionada con la retención del paciente en el mismo (7, 8).

Por otro lado, cuando se analizan variables que pueden modificar la tasa de retención de los pacientes en los tratamientos, los resultados son dispares y se las suelen dividir en dos grandes grupos. Las variables dependientes del paciente y las dependientes del programa siendo, aparentemente, estas últimas las más fuertemente relacionadas con la tasa de retención (9).

Las variables que dependen del paciente no parecen tener gran relevancia en modificar la tasa de retención a excepción de la severidad de la adicción (9, 10).

En cuanto a las variables que dependen de los programas, en los últimos 30 años en muchos países ha virado la modalidad y los objetivos de los programas, desde objetivos abstencionistas o de remisión total del consumo a objetivos enfocados en la reducción del daño o remisión parcial. Las variables dependientes del programa que mejoran la tasa de retención están relacionadas con la intensidad del tratamiento siendo mejores los programas residenciales que los ambulatorios. A su vez, estos últimos mejoran los resultados en la medida que se incrementa la intensidad del programa: con la inclusión de sesiones individuales, grupales y familiares, con la introducción de terapias farmacológicas combinadas con las psicológicas, y con la incorporación de terapias de incentivo a los tratamientos estándar cognitivo conductuales en dependientes a cocaína (6, 9, 11).

Sin embargo, la mayoría de estos estudios se han realizado en países socioculturalmente diferentes al nuestro y no deben ser extrapolados linealmente, poseen variables particulares dependiente de los pacientes o el medio, como es la accesibilidad al dispositivo, las expectativas de mejoras en la calidad de vida, las drogas de preferencia que motivan la consulta y variables dependientes de los programas de tratamiento también diferentes, como los programas con elevada predominancia de terapias cognitivas conductuales, manejo de contingencias o terapia de incentivos, en contraposición con las terapias con fuerte influencia psicoanalítica predominantes en nuestro medio. Por lo tanto creemos imprescindible comenzar a evaluar y mensurar nuestra propia experiencia en el tratamiento de las adicciones y poder, ahora sí, cotejarla con otros centros regionales.

## Objetivo general

Evaluar la continuidad en el tratamiento de los pacientes que realizaron su primera consulta por consumo de sustancias al dispositivo de tratamiento ambulatorio de la División Toxicología del Hospital J. A. Fernández durante el año 2012.

## Objetivos específicos

Comparar continuidad del tratamiento según la droga que motivó la consulta.

Comparar edad y género de los pacientes que consultaron, según el tipo de droga consumida.

Comparar edad y género de los pacientes que consultaron, según fueran o no admitidos en el dispositivo de tratamiento ambulatorio.

## Materiales y métodos

Se efectuó un diseño retrospectivo, observacional, longitudinal y analítico.

Los test estadísticos utilizados fueron Chi cuadrado ( $X^2$ ) para comparar datos categóricos, Test T de Student y prueba de Mann Whitney para comparar datos cuantitativos, y regresión logística múltiple para determinar variables predictoras de admisión. Los programas utilizados fueron Statistix 2.0 y Epi info 6.04.

Se revisaron todas las historias clínicas (HC) de los pacientes que realizaron su primera consulta por consumo problemático de sustancias (CPS) y tabaco (TBQ) en Consultorio Externo de División Toxicología del Hospital J. A. Fernández durante el año 2012, incluyendo las HC de los pacientes que ingresaron en forma directa a la Sala de desintoxicación. Se obtuvo un total de 843 HC. El muestreo fue consecutivo.

De las 632 (75%) HC recolectadas por CPS se consignaron los siguientes datos: la edad, el sexo y la/las drogas que motivaron la consulta según fuera considerado por los profesionales intervinientes en cada caso. Luego se las dividió en dos subgrupos: las HC de los pacientes que fueron admitidos dentro del dispositivo ambulatorio 418 (66%), y las HC de los pacientes que fueron derivados 214 (34%) a otros dispositivos.

Del subgrupo de admitidos en el dispositivo ambulatorio, se recolectaron además de los datos sociodemográficos, se recolectaron además de los datos sociodemográficos mencionados: el número de consultas efectuadas, la duración del tratamiento expresado en meses y la existencia de derivaciones ulteriores a la admisión.

Los dispositivos a los que fueron derivados los pacientes fueron clasificados en:

- Comunidad Terapéutica, 87 (41%)
- Derivación a otras instituciones ya sea pública, privada u obra social, 69 (32%)
- Sala de Desintoxicación, 57 (27%).

De las 211 HC recolectadas por consumo de tabaco se consignó la edad, el sexo, número de consultas y tiempo total de tratamiento. En este caso todos los pacientes que concurren para cesación tabáquica fueron considera-

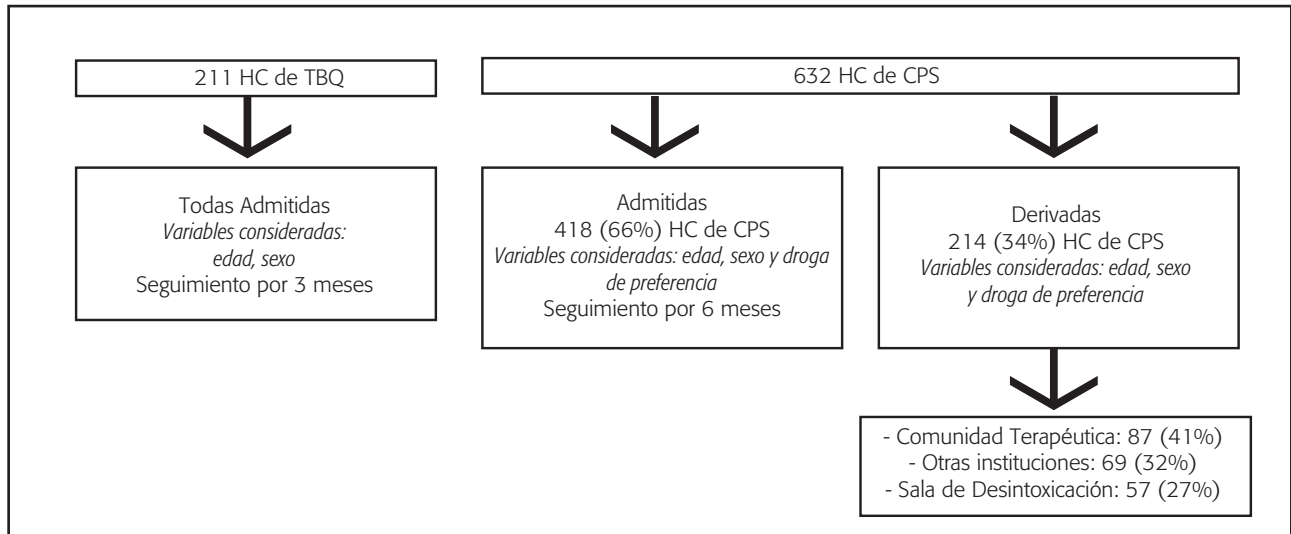


dos admitidos ya que el dispositivo de tratamiento así lo permite, a su vez contempla una menor duración del tratamiento (3 meses) y no cuenta con equipo interdisciplinario (ver Figura 1).

En ambos grupos se consideró como criterio de conti-

nuidad del tratamiento cuando hubiera en la HC registro de 2 o más controles dentro del primer mes, y a partir del segundo mes de seguimiento cuando hubiera 1 o más registros de asistencia a un turno programado dentro de cada mes.

**Figura 1.** Recolección de datos.



**Resultados**

*Sociodemográficos*

Existen diferencias en la distribución por sexo y género entre los grupos de CPS y TBQ. El grupo de HC de tabaquismo presentó predominio del sexo femenino 124 (59%) sobre el masculino 87 (41%), y posee una mayor edad media (Media ± ES 48.95 ± 0.85 años); a diferencia del grupo de HC con CPS que posee predominio del sexo masculino 505 (80%) sobre el femenino 127 (20%) y una menor edad media (Media ± ES 33.23 ± 0.48 años).

Dentro del grupo de CPS existen diferencias significativas en la edad al momento de la consulta en los diferentes subgrupos según la droga de preferencia (en todos los casos p < 0.05). Siendo de menores edades medias los pacientes con consumo exclusivo de marihuana (THC) y PACO (pasta base de cocaína) con 21.88 ± 1.80 años y 26.63 ± 0.97 años respectivamente, luego los de consumo exclusivo de cocaína con 32.83 ± 0.81 años y finalmente, los de mayor edad media, los de consumo exclusivo de alcohol con 44.89 ± 0.93 años. (Test T) (ver Tabla 1).

**Tabla 1.** Edades al momento de la consulta.

	<b>Edad ± ES</b>	<b>Resultados</b>
<i>Alcohol vs cocaína</i>	44.89 ± 0.93 vs 32.83 ± 0.81	t (279): 9.7; p < 0.001
<i>Alcohol vs marihuana</i>	44.89 ± 0.93 vs 21.88 ± 1.80	t (171): 9.61; p < 0.001
<i>Cocaína vs marihuana</i>	32.83 ± 0.81 vs 21.88 ± 1.80	t (136): 5.65; p < 0.001
<i>Alcohol vs PACO</i>	44.89 ± 0.93 vs 26.63 ± 0.97	t (199): 13.55; p < 0.001
<i>Cocaína vs PACO</i>	32.83 ± 0.81 vs 26.63 ± 0.97	t (190): 4.87; p < 0.001
<i>Marihuana vs PACO</i>	21.88 ± 1.80 vs 26.63 ± 0.97	t (102): 2.37; p:0.02

*Edad y género como predictores de admisión en regresión logística multivariada en el grupo de CPS*

A su vez, en el grupo de CPS no se halló diferencias significativas en la edad (Test T y Mann Whitney) y el

género (X<sup>2</sup>) de los que fueron admitidos a tratamiento ambulatorio y los que no. No se encontraron como predictores para la admisión al tratamiento ambulatorio ni la edad ni el género de los pacientes (Regresión logística múltiple) (ver Tablas 2 y 3).

**Tabla 2.** Edad y género en admitidos y no admitidos en el grupo de CPS.

	<b>Global</b>	<b>Admitidos</b>	<b>No admitidos</b>	<b>p</b>
<b>N</b>	632	418	214	--
Edad Media $\pm$ ES	33.23 $\pm$ 0.48	33.57 $\pm$ 0.57	32.57 $\pm$ 0.86	0.32 (Test T) Valor T: -0.98 GL: 630
IC 95	32.29; 34.18	32.44; 34.71	30.87; 34.27	--
Edad Mediana $\pm$ MAD	32.00 $\pm$ 9.00	32.00 $\pm$ 8.00	32.00 $\pm$ 10.00	0.26 (M Whitney) Valor: 1.124
Género	Varones 505 Mujeres 127	Varones 326 Mujeres 92	Varones 179 Mujeres 35	0.09 (X <sup>2</sup> ) Chi cuadrado: 2.82

**Tabla 3.** Predictores de admisión en regresión logística multivariada en el grupo de CPS.

<b>Variable</b>	<b>Wald</b>	<b>P</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95</b>
Mayor edad	0.89	0.37	1.01	0.99; 1.02
Género	1.62	0.10	0.70	0.46; 1.08

#### *Distribución de drogas que motivaron la consulta en el grupo de CPS*

Al evaluarse la distribución por droga que motivó la consulta, se observó que el alcohol seguido por la cocaína siguen siendo las drogas que más motivan las consultas por consumo de sustancias. El consumo exclusivo de alcohol representó el 23.42% de las consultas, y el exclusivo de cocaína el 17.88%, seguido por el consumo exclusivo de PACO con el 12.05%. A su vez la cocaína más el alcohol constituyeron la asociación más frecuente representando el 12.02% de las consultas (ver Tabla 4).

#### *Comparaciones de admisión o no por las drogas puras más frecuentes*

Para evaluar si los pacientes que consumen ciertas sustancias fueron más frecuentemente admitidos que otros, se comparó el porcentaje de HC admitidas con las no admitidas al dispositivo ambulatorio según el tipo de droga pura, sin asociación, que motivó la consulta. Se observaron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes admitidos por consumo de PACO (42%), siendo éstos menos admitidos que los que consultaron por cocaína (73%), THC (88%), o alcohol (65%) ( $p < 0.001$  en las 3 comparaciones). No siendo significativa la diferencia del porcentaje de pacientes admitidos con consumo de alcohol con los de consumo de THC ( $p = 0.02$ ) aplicando la corrección de Bonferroni (herramienta para ajustar los resultados estadísticos en comparaciones múltiples). No se encontró diferencias en el porcentaje de admitidos

entre los que consultaron por alcohol y cocaína, ni entre la cocaína y la THC (ver Tabla 5).

#### *Continuidad de tratamiento global y comparaciones según tipo de droga*

La continuidad de tratamiento global en el grupo de CPS fue de 45%, 22% y 10% al 1°, 3° y 6° mes respectivamente; y de 38% y 9% al 1° y 3° mes en el grupo de TBQ, existiendo una mayor continuidad de tratamiento hasta el 3° mes de seguimiento en el grupo de CPS ( $p < 0.001$ ).

Dentro del grupo de CPS, los pacientes con consumo exclusivo de alcohol (N=96) fueron los que presentaron mayor continuidad en el tratamiento (18% continuó en tratamiento al 6° mes), siendo esta diferencia estadísticamente significativa con el subgrupo que reúne al resto de las drogas (N=322), donde el 8.7% continuó en tratamiento al 6° mes ( $p = 0.02$ ). Lo mismo se evidenció al compararlos con los pacientes con consumo combinado de 2 o más drogas (N=171) donde el 9% continuó en tratamiento al 6° mes ( $p = 0.04$ ), y con los pacientes con consumo exclusivo de PACO (N=32) donde ningún paciente continuó al 6° mes ( $p = 0.01$ ) (ver Tablas 6 y 7).

#### **Discusión**

Si bien los pacientes que consultaron por consumo exclusivo de alcohol fueron más frecuentemente admitidos y tienen una edad promedio mayor al momento de la consulta (44.89  $\pm$  0.93) que los pacientes que consultan por PACO (26.63  $\pm$  0.97) o THC (21.88  $\pm$  1.80), la mayor edad no se halló como predictiva para

**Tabla 4.** Distribución de drogas que motivaron la consulta en el grupo de CPS.

<b>Droga</b>	<b>Total (N=632)</b>	<b>No admitido</b>	<b>Admitido</b>
Alcohol	148 (23.42%)	52	96 (65%)
Cocaína	113 (17.88%)	30	83 (73%)
PACO	79 (12.5%)	46	33 (42%)
THC	25 (3.96%)	3	22 (88%)
Opioides	10 (1.58%)	1	9 (90%)
Benzodiazepinas	7 (1.11%)	2	5 (71%)
Pegamento	1 (0.16%)	1	0 (0%)
Alcohol + THC	17 (2.7%)	5	12 (71%)
Alcohol + benzodiazepinas + cocaína	3 (0.5%)	2	1 (33%)
Cocaína + alcohol	76 (12.02%)	22	54 (71%)
Cocaína + THC	35 (5.53%)	10	25 (71%)
Cocaína + THC + alcohol	7 (1.11%)	1	6 (86%)
Cocaína + benzodiazepina	3 (0.5%)	1	2 (67%)
PACO asociado a otras sustancias	52 (8.22%)	20	32 (62%)
PACO + THC	6 (0.95%)	6	0 (0%)
Opioides asociado a otras sustancias	3 (0.5%)	1	2 (33%)
Benzodiazepina + THC	3 (0.5%)	1	2 (33%)
Alcohol + THC + cocaína	23 (3.64%)	2	21 (91%)
Alcohol + THC + benzodiazepina	3 (0.5%)	2	1 (67%)
Benzodiazepina + alcohol	5 (0.79%)	1	4 (80%)
Cocaína + THC + benzodiazepina	2 (0.31%)	1	1 (50%)
Pegamento + THC	2 (0.31%)	2	0 (0%)
Pegamento + benzodiazepina	1 (0.16%)	1	0 (0%)
Pegamento + THC + cocaína	1 (0.16%)	1	0 (0%)
Extasis asociado a otras sustancias	5 (0.79%)	0	5 (100%)
LSD + THC	2 (0.31%)	0	2 (100%)

**Tabla 5.** Comparación de porcentaje de pacientes admitidos según tipo de droga pura que motivó la consulta.**a) Global**

	<b>Alcohol</b>	<b>Cocaína</b>	<b>Marihuana</b>	<b>PACO</b>
Admitido	96	83	22	33
No admitido	52	30	3	46

$\chi^2(3)=27.6; p<0.001.$

**b) Comparación entre drogas**

	<b>No admitido</b>	<b>Admitido</b>	<b>p (valor <math>\chi^2</math>*)</b>
Alcohol	52	96 (65%)	p=0.13
Cocaína	30	83 (73%)	$\chi^2=2.19$
Alcohol Marihuana	52 3	96 (65%) 22 (88%)	p: 0.02 $\chi^2=5.28$

Cocaína	30	83 (73%)	$p=0.12$
Marihuana	3	22 (88%)	$X^2=2.38$
Alcohol	52	96 (65%)	$p<0.001$
PACO	46	33 (42%)	$X^2=11.20$
Cocaína	30	83 (73%)	$p<0.001$
PACO	46	33 (42%)	$X^2=19.51$
Marihuana	3	22 (88%)	$p<0.001$
PACO	46	33 (42%)	$X^2=16.29$

\* Corrección de Bonferroni. Dado que se han realizado 6 comparaciones donde se establece como punto de corte de probabilidad el valor 0.05, se divide el mismo por el número de comparaciones ( $0.05/6=0.008$ ). El p valor ajustado a Bonferroni es ahora 0.008.

**Tabla 6.** Continuidad de tratamiento en el grupo de TBQ y de CPS.

	TBQ	CPS	Alcohol	CPS sin OL	Cocaína	THC	Opioide	BZD	PACO	Combinaciones
<b>Inicio</b>	211	418	96	322	83	22	9	5	32	171
<b>Mes 1</b>	80 (38%)	190 (45%)	45 (47%)	145 (45%)	41 (49%)	6 (27%)	5 (56%)	4 (80%)	9 (28%)	80 (47%)
<b>Mes 3</b>	19 (9%)	94 (22%)	32 (33%)	62 (19%)	20 (24%)	3 (14%)	1 (11%)	1 (20%)	4 (12%)	33 (19%)
<b>Mes 6</b>	--	45 (10%)	17 (18%)	28 (8.7%)	9 (11%)	2 (9%)	1 (11%)	--	--	16 (9%)

**Tabla 7.** Continuidad de tratamiento comparativa según tipo de droga (al último mes de seguimiento).

	Inicio	Mes 1	Mes 3	Mes 6	p (valor $X^2$ )
<b>CPS</b>	<b>418</b>	190 (45%)	94 (22%)	No se comparó	$p<0.001$ $X^2=12.54$
<b>Tabaco</b>	<b>211</b>	80 (38%)	19 (9%)		
<b>Alcohol</b>	<b>96</b>	45 (47%)	32 (33%)	17 (18%)	$p=0.02$
<b>CPS sin OL</b>	<b>322</b>	145 (45%)	62 (19%)	28 (8.7%)	$X^2=4.8$
<b>Alcohol</b>	<b>96</b>	45 (47%)	32 (33%)	17 (18%)	$p=0.19$
<b>Cocaína</b>	<b>83</b>	41 (49%)	20 (24%)	9 (11%)	$X^2=1.27$
<b>Alcohol</b>	<b>96</b>	45 (47%)	32 (33%)	17 (18%)	$p=0.32$
<b>THC</b>	<b>22</b>	6 (27%)	3 (14%)	2 (9%)	$X^2=0.75$
<b>Cocaína</b>	<b>83</b>	41 (49%)	20 (24%)	9 (11%)	$p=0.81$
<b>THC</b>	<b>22</b>	6 (27%)	3 (14%)	2 (9%)	$X^2=0.05$
<b>Alcohol</b>	<b>96</b>	45 (47%)	32 (33%)	17 (18%)	$p=0.01$
<b>PACO</b>	<b>32</b>	9 (28%)	4 (12%)	--	$X^2=5.45$
<b>THC</b>	<b>22</b>	6 (27%)	3 (14%)	2 (9%)	$p=0.08$
<b>PACO</b>	<b>32</b>	9 (28%)	4 (12%)	--	$X^2=2.77$
<b>Cocaína</b>	<b>83</b>	41 (49%)	20 (24%)	9 (11%)	$p=0.05$
<b>PACO</b>	<b>32</b>	9 (28%)	4 (12%)	--	$X^2=3.38$
<b>Alcohol</b>	<b>96</b>	45 (47%)	32 (33%)	17 (18%)	$p=0.08$
<b>Combinaciones</b>	<b>171</b>	80 (47%)	33 (19%)	16 (9%)	$X^2=3.03$
<b>Cocaína</b>	<b>83</b>	41 (49%)	20 (24%)	9 (11%)	$p=0.70$
<b>Combinaciones</b>	<b>171</b>	80 (47%)	33 (19%)	16 (9%)	$X^2=0.11$
<b>THC</b>	<b>22</b>	6 (27%)	3 (14%)	2 (9%)	$p=0.96$
<b>Combinaciones</b>	<b>171</b>	80 (47%)	33 (19%)	16 (9%)	$X^2=0.00$
<b>PACO</b>	<b>32</b>	9 (28%)	4 (12%)	--	$p=0.07$
<b>Combinaciones</b>	<b>171</b>	80 (47%)	33 (19%)	16 (9%)	$X^2=2.95$

la admisión o no al dispositivo ambulatorio. Tampoco se encontró al género como valor predictivo para la admisión.

El grupo de consumo de tabaco presentó una menor continuidad en el tratamiento a los 3 meses que el grupo de CPS. Nuestra hipótesis es que esto está directamente vinculado a que, como consta en la literatura, el éxito terapéutico en el tratamiento del tabaquismo es menor al de la adicción a otras sustancias (12).

La continuidad de tratamiento en el grupo de CPS fue de 45%, 22% y 10% al 1°, 3° y 6° mes respectivamente, y se muestra más baja que algunas halladas en la literatura de otros países con diferentes programas de tratamiento. Por lo tanto, nos planteamos que incorporar al dispositivo ambulatorio terapias grupales y familiares, además de las individuales, tratamiento de mantenimiento con metadona en dependientes a opiáceos y terapias de incentivos en dependientes a cocaína, entre otras reformas, podrán mejorar la tasa de continuidad del tratamiento.

Dentro del grupo de CPS, los pacientes con consumo exclusivo de alcohol fueron los que presentaron mayor continuidad en el tratamiento (18% al 6° mes) siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

En cuanto a la más baja permanencia en el dispositivo ambulatorio de los pacientes con consumo de PACO en comparación con otras sustancias, posiblemente está relacionada con la gravedad de la dependencia que esta sustancia desencadena. A su vez, la menor continuidad no ha sido demostrada con diferencias estadísticamente significativas con sustancias como la cocaína, posiblemente por el tamaño de la muestra (ver Tabla 7).

En el caso particular de pacientes con consumo de opiáceos (N=9), la muestra fue pequeña pero como lo mencionamos con anterioridad, en la fecha del estudio nuestro abordaje era de carácter fundamentalmen-

te abstencionista, con reducción de la dosis sustitutiva de opiáceos a corto plazo; consideramos que el nuevo abordaje orientado a la reducción de daño con terapia de mantenimiento con opiáceos a largo plazo puede no sólo aumentar la continuidad del tratamiento sino la demanda del mismo.

#### *Limitaciones del estudio*

El estudio es retrospectivo, no analiza resultados en el sentido de remisión total o parcial de consumo sino continuidad en el tratamiento. A su vez, el tamaño de la muestra en algunos grupos de preferencia de drogas no permite realizar análisis estadísticos significativos.

Sin embargo, ante la escasez de datos locales, lo creemos indispensable como estudio base para diseñar otros acuerdos a nuestras posibilidades que permitan elaborar y analizar las más eficientes estrategias dirigidas a mejorar la tasa de retención de los pacientes que consultan en los hospitales públicos y, con ello, los resultados terapéuticos.

#### **Conclusión**

En éste estudio, la continuidad de tratamiento en el dispositivo ambulatorio a los 3 y 6 meses se muestra más baja que algunas halladas en la literatura, pero reproduce la conocida menor continuidad en consumidores de cocaína o pasta base en contraposición con otras sustancias como el alcohol. Consideramos que en los últimos años se ha iniciado un cambio del paradigma en la estrategia de tratamiento de las adicciones que debemos acompañar, desde una orientación abstencionista hacia una de reducción de daño, lo cual seguramente modificará no sólo la continuidad de tratamiento sino también la demanda del mismo ■

## **Referencias bibliográficas**

- O'Malley JE, Anderson WH, Lazare A. Failure of outpatient treatment of drug abuse: I. Heroin. *Am J Psychiatry* 1972 Jan; 128 (7): 865-8.
- Organización Mundial de la Salud. Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción [Internet]. Organización Mundial de la Salud; 2004. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&gid=18722&Itemid](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=18722&Itemid).
- Secades-Villa R, Fernández-Hermida JR. Cómo mejorar las tasas de retención en los tratamientos de drogodependencias. *Adicciones* 2000; 12(3): 353-363.
- Baekeland F, Lundwall L. Dropping out of treatment: a critical review. *Psychological* 1975; 5: 738-783.
- Dutra L, Stathopoulou L, Basden SL, Leyro TM, Powers MB, Otto MW. Meta-analytic review of psychosocial interventions for substance use disorders. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 179-187.
- García-Rodríguez O, Secades-Villa R, Álvarez-Rodríguez H, Río-Rodríguez A, Fernández-Hermida JR, Carballo JL. Efecto de los incentivos sobre la retención en un tratamiento ambulatorio para adictos a la cocaína. *Psicothema* 2007; 19 (1): 134-139.
- Albiach-Catalá C, Llinares-Pellicer M, Palau-Muñoz C, Santos-Diez P. Adherencia en heroínómanos: la potencia predictiva de los estadios de cambio evaluados durante la admisión al tratamiento. *Adicciones* 2000; 12 (2): 225-234.
- Vaillant GE. A twenty-year follow-up of New York narcotic addicts. *Arch Gen Psychiatry* 1973; 29: 237-241.
- Secades-Villa R, Benavente MY. Predictores de la retención en una comunidad terapéutica para drogodependientes. *Adicciones* 2000; 12 (3): 365-371.
- Sánchez-Hervás E, Secades-Villa E, Santonja-Gómez F, Zacarés-Romaguera F, García-Rodríguez O, Yanez ME. Abandono del tratamiento en adictos a la cocaína. *Adicciones* 2010; 22 (1): 59-64.
- Secades-Villa R, Fernández-Hermida JR. Tratamientos psicológicos eficaces para la drogadicción: nicotina, alcohol, cocaína y heroína. *Psicothema* 2001; 13 (3): 365-380.
- Alamo C, López-Muñoz F, Cuenca E. Abordaje farmacológico de las recaídas en las adicciones. *Adicciones* 2000; 12 (4): 527-539.

# Cuestionario breve de sintomatología depresiva autoadministrado en la práctica clínica de pacientes depresivos

**Enzo Guzzo**

*Médico especialista en Psiquiatría; Máster en Neuropsicofarmacología  
Profesor Asistente de Psiquiatría -Instituto Universitario CEMIC-  
Instituto Universitario CEMIC, Buenos Aires, Argentina  
Colegio Argentino de Psicofarmacología y Neurociencias -CAPyN-  
Departamento de Psiquiatría CEMIC, Buenos Aires, Argentina  
E-mail: eguzzo@cemic.edu.ar*

**Astrid Teme**

*Médica especialista en Psiquiatría  
Colegio Argentino de Psicofarmacología y Neurociencias -CAPyN-*

**Karina Chimera**

*Licenciada en Psicología  
ATSalMed -Acompañamiento Terapéutica en Salud Mental- Buenos Aires, Argentina*

**Hugo Krupitzki**

*Médico especialista en Obstetricia y Ginecología  
Instituto Universitario CEMIC, Buenos Aires, Argentina  
Instituto de Investigaciones CEMIC -Instituto Universitario CEMIC-*

**Pablo Rozic**

*Médico especialista en Psiquiatría  
Instituto Universitario CEMIC, Buenos Aires, Argentina  
Instituto de Investigaciones CEMIC -Instituto Universitario CEMIC-  
Departamento de Psiquiatría CEMIC, Buenos Aires, Argentina*

**Fernando Taragano**

*Médico especialista en Psiquiatría  
Instituto Universitario CEMIC, Buenos Aires, Argentina  
Colegio Argentino de Psicofarmacología y Neurociencias -CAPyN-  
Instituto de Investigaciones CEMIC -Instituto Universitario CEMIC-  
Departamento de Psiquiatría CEMIC, Buenos Aires, Argentina  
Sección de Investigación y Rehabilitación de Enfermedades Cognitivas - Departamento de Medicina, CEMIC-*

## Introducción

La depresión es una causa tratable de sufrimiento, discapacidad y muerte, no obstante lo cual su adecuada identificación y tratamiento continúan siendo un reto en la práctica clínica y un severo problema en la salud pública mundial (1).

La prevalencia para los trastornos depresivos en sus diferentes formas se estima entre 20% y 25%, aproximadamente (2). Además, estos trastornos constituyen más de un 10% de las consultas médicas en atención primaria (3, 4).

Es importante mencionar que del total de los pacientes que sufren depresión sólo la mitad de ellos consulta. De quienes lo hacen, la mitad son diagnosticados, y de estos sólo la mitad recibe algún tipo de tratamiento (5, 6).

Clásicamente se describen 3 instancias en las cuales pueden utilizarse diversas herramientas (escalas validadas) para la evaluación de los trastornos depresivos. Existen instrumentos de utilidad en la identificación; otros que son útiles para el diagnóstico; y finalmente aquellos que se emplean para el seguimiento durante tratamiento (7). En esta última instancia se puede evaluar la severidad sintomática y realizar el seguimiento de la respuesta terapéutica; conocer la intensidad depresiva, permite

elegir el tipo de tratamiento que se realizará, en cada caso particular (8).

A pesar de las sugerencias de las diversas guías de tratamiento para depresión de utilizar escalas con el objetivo de optimizar el proceso de evaluación de dichos trastornos (9-12), no parece ser esta la conducta habitual en la práctica clínica.

Varios estudios han examinado la utilización de escalas para la evaluación de los trastornos depresivos. De ellos se desprende el poco empleo de las mismas y también algunas razones ligadas a ello, como el descreimiento en su utilidad y la falta de tiempo (13, 14, 15).

Una encuesta llevada a cabo entre más de 240 profesionales de la salud mental en Argentina, reveló que solo 8.7% de los encuestados siempre utiliza escalas para evaluar a sus pacientes depresivos. Entre quienes no utilizaron escalas, la causa más frecuente fue la falta de tiempo (16).

La escala de Montgomery-Asberg (*Montgomery-Asberg depression rating scale* -MADRS-) (17) ha sido ampliamente utilizada, tanto en investigación como en práctica clínica y es considerada uno de los instrumentos más adecuados para evaluar intensidad depresiva, incluso más que la escala para depresión de Hamilton (18).

El cuestionario breve de sintomatología depresiva autoadministrado (QIDS-sr-16) alcanzó notoriedad lue-

## Resumen

**Introducción:** Determinar la intensidad del trastorno depresivo puede marcar el rumbo de las decisiones terapéuticas. El objetivo del presente trabajo es establecer el grado de concordancia entre el cuestionario breve de sintomatología depresiva autoadministrado (QIDS-sr-16) con la escala de Montgomery-Asberg (MADRS) para medir intensidad depresiva, en pacientes ambulatorios, en 2 centros urbanos de la República Argentina. **Método:** En un lapso de 18 meses, se reclutaron 67 pacientes, ambulatorios, provenientes de la práctica clínica habitual y asistidos en primera consulta, con trastorno depresivo mayor no psicótico, según criterios DSM-IV-TR. Se les administró el QIDS-sr-16 y MADRS. **Resultados:** La consistencia interna de la QIDS-sr-16 fue aceptable, siendo el alfa de Cronbach de 0.74. La validez de criterio se estimó por medio de la correlación entre ambas escalas y fue de 0.84 ( $p < 0.0001$ ); mientras que el estadístico de gamma para la comparación ordinal de las categorías fue de 0.95 mostrando una elevada concordancia. **Conclusión:** Los hallazgos del presente estudio demuestra la congruencia existente entre los cuestionarios investigados para determinar intensidad depresiva, en pacientes de nuestro medio. Permite además considerar la utilidad de la escala en diversos subtipos depresivos. El QIDS-sr-16 requiere menor tiempo de entrenamiento para su uso y menor tiempo para su administración. **Palabras clave:** Depresión - Cuestionario breve de sintomatología depresiva autoadministrado - QIDS-sr-16 - Concordancia de escalas - Población argentina.

QUICK INVENTORY OF DEPRESSIVE SYMPTOMATOLOGY SELF-REPORT IN THE CLINICAL PRACTICE OF DEPRESSIVE PATIENTS

## Abstract

**Introduction:** To determine the intensity of depressive disorder is helpful to make treatment decisions. The purpose of this study is to establish the correlation between the Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report (QIDS-SR16) and Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS), in order to measure the depression intensity in outpatients from two urban areas in Argentina. **Method:** Over an 18-month period, 67 outpatients from the current clinical practice were included in the study. They first presented with a diagnosis of nonpsychotic major depressive disorder, according to the DSM-IV-TR criteria. Both the QIDS-SR16 and MADRS were administered. **Results:** The internal consistency of the QIDS-SR16 was acceptable, with the Cronbach's alpha being 0.74. Criterion validity was estimated through the correlation between both scales and was 0.84 ( $p < 0.0001$ ), while gamma statistics for the ordinal comparison of categories was 0.95, thus showing a high correlation. **Conclusion:** The study findings show that the correlation between the two analyzed questionnaires allows determining depression intensity in patients from our setting. These findings further allow analyzing the usefulness of the scale for several depressive subtypes. As far as training and administration, the QIDS-SR16 is less time-consuming.

**Key words:** Depression - Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report - QIDS-SR16 - Correlation between scales - Argentine population

go de ser utilizado en un extenso estudio en pacientes con trastornos depresivos con diferentes niveles de refractariedad (STAR-D) (19, 20, 21). En aquel estudio se la utilizó como medida de evaluación secundaria para determinar respuesta/remisión terapéutica en dichos pacientes. A partir de allí, son muchos los trabajos que han empleado esta escala como medida primaria de evaluación (22, 23, 24).

El presente trabajo tiene como objetivo establecer el grado de concordancia entre el QIDS-sr-16 con la MADRS para medir intensidad depresiva en pacientes ambulatorios en dos centros urbanos de la República Argentina.

Si los hallazgos de este estudio permitieran demostrar la utilidad de una herramienta más parsimoniosa para la evaluación de la depresión en la práctica clínica cotidiana en nuestro medio, facilitaría determinar la intensidad depresiva, superando la principal dificultad de los profesionales, que es la falta de tiempo para la administración de una escala, como lo demuestran los estudios locales (16).

## Métodos

Entre enero 2012 y julio 2013 se reclutaron un total de 67 sujetos de entre 22 y 84 años en las ciudades de Catamarca y Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), en la República Argentina.

Los pacientes fueron ambulatorios, provenientes de la práctica clínica habitual y asistidos en primera consulta al momento de ser evaluados. Procedieron de consultorios institucionales (CEMIC, Departamento de Psiquiatría) y particulares. Todos los pacientes del estudio fueron evaluados por investigadores del mismo; en la CABA, E.G. (psiquiatra) y K.C. (psicóloga), mientras que los sujetos reclutados en Catamarca por A.T. (psiquiatra).

Al momento de la evaluación padecían episodio depresivo mayor, no psicótico. El diagnóstico se realizó según criterios DSM-IV-TR (25) y fue confirmado por M.I.N.I. (*Mini International Neuropsychiatric Interview*) (26). En cada uno de los casos se registró la edad, el sexo, el nivel de educación, si poseía pareja, si trabajaba y la presencia de comorbilidades tales como enfermedades cardiovasculares, respiratorias, endocrinológicas, neoplásicas, etc. A cada paciente, luego de realizado el diagnóstico y de la firma del Consentimiento Informado, se le administró el QIDS-sr-16 autoadministrado, y sin conocimiento de dicha puntuación, los investigadores mencionados aplicaron la MADRS. Ambas escalas se encuentran validadas al español (27, 28, 29).

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno" (CEMIC).

## Escalas

Los Cuestionarios de síntomas depresivos (IDS) (30), tanto las versiones originales de 30 ítems como las breves de 16 (QIDS-16) (31), cuentan también con formatos autoadministrados (IDS-sr y QIDS-sr-16). Estos últimos requieren un mínimo entrenamiento para su utilización

y pueden ser también administradas e interpretadas fácilmente por médicos generalistas.

Todas las versiones evalúan los síntomas del criterio "A" del DSM para episodio depresivo mayor: tristeza, anhedonia, pérdida o aumento de peso, insomnio o hipersomnia, pérdida de energía, ideas o sentimientos de desvalorización o culpa, dificultad en la concentración y/o toma de decisiones, agitación o enlentecimiento psicomotriz e ideas de muerte. Estas escalas aportan además información clínica adicional sobre las características del episodio (melancolía, atípica, ansiedad, etc.). El período para evaluar los síntomas, es la semana previa a la presentación del paciente y la administración de la escala.

El QIDS-sr-16 evalúa los 9 síntomas del criterio A del DSM en sus 16 preguntas de la siguiente forma y en el siguiente orden: trastornos del sueño (4 ítems: Insomnio inicial, intermedio, final e hipersomnia); tristeza (1 ítem); apetito/peso (4 ítems: aumento y descenso de apetito, aumento y descenso de peso); concentración y toma de decisiones (1 ítem); sentimientos de desvalorización y culpa (1 ítem); ideas de muerte (1 ítem); anhedonia (1 ítem); energía (1 ítem); agitación y enlentecimiento psicomotriz (2 ítems).

Esta escala posee alta sensibilidad a los cambios ya sea en tratamientos farmacológicos, psicoterapéuticos o somáticos. Y se la ha utilizado tanto en investigación como en práctica clínica. Todas sus versiones poseen adecuadas propiedades psicométricas (32).

La MADRS de 10 ítems, evalúa la mayoría (pero no todos) de los criterios del DSM. Posee muy buenas propiedades psicométricas (33) y es ampliamente utilizada en ensayos clínicos. No obstante, el hecho de ser una escala administrada por el entrevistador, le otorga ciertas particularidades en cuanto al entrenamiento para su uso y a un mayor tiempo necesario para su administración.

## Procedimientos estadísticos

Para el análisis descriptivo, las variables categóricas fueron expresadas mediante su frecuencia relativa porcentual y las continuas mediante su media y su desvío estándar (SD).

La validez interna se estudió mediante 3 enfoques. Primero se analizó la consistencia interna (el grado en el que los elementos de una escala miden el mismo constructo) de los 16 ítems del cuestionario breve de síntomas depresivos (QIDS-sr-16) utilizando el alfa de Cronbach (34). También se analizó la validez interna calculando la correlación de Pearson a 2 colas entre la puntuación total del QIDS-sr-16 y sus ítems. Por último se realizó un análisis de componentes principales con rotación varimax para investigar la estructura del QIDS-sr-16. La interpretación de un factor se llevó a cabo examinando las cargas factoriales de los ítems que incluye. Se tuvieron en cuenta las cargas cuyos ítems mostraron al menos un 15% de la varianza común con el factor (35).

La validez concurrente se estudió mediante el cálculo de los coeficientes de correlación de Pearson entre las puntuaciones totales de ambas escalas y el estadístico



de gamma para la comparación de las variables categóricas ordinales. El estadístico gamma proporciona valores entre -1 y 1. El grado más alto de asociación positiva entre dos variables se da cuando  $g=1$ . El grado más alto de asociación negativa se da cuando  $g=-1$ . Finalmente,  $g=0$  se interpreta como ausencia de asociación.

El QIDS-sr-16 posee una puntuación que va de 0 a 27. Se considera un puntaje de 5 o menos como ausencia de patología. La escala permite dividir a los pacientes en 4 categorías de severidad depresiva: leve (6-10), moderado (11-15), severo (16-20) y extremo ( $\geq 21$ ). Para el análisis estas 2 últimas categorías fueron incluidas en un mismo grupo, que se comparó con el grupo de "graves" de la MADRS.

El tamaño de la muestra según el criterio de factibilidad, (se necesitan entre 2 a 10 individuos por ítem evaluado), se calculó con un promedio de 3 personas por ítem. El muestreo fue de tipo no probabilístico (36).

Todos los análisis estadísticos fueron realizados con el paquete estadístico Stata 11.0.

## Resultados

La muestra estuvo compuesta por 67 sujetos, de ellos 50 fueron mujeres (74.6%) y 17 hombres (25.4%), siendo

la edad promedio de 49.6 años ( $DE \pm 14.6$ ). Del total de los casos, 32 residían en CABA y 35 en Catamarca. De los participantes, 36 (53.7%) no poseía pareja y 15 (22.3%) se encontraban desocupados. Respecto del nivel educativo, 41 sujetos tenían estudios terciarios o universitarios. De todos ellos 36 (53.7%) presentaba alguna comorbilidad clínica.

En cuanto al diagnóstico de los diferentes subtipos depresivos, 39 casos fueron trastorno depresivo mayor unipolar, primer episodio; 20 casos trastorno depresivo mayor unipolar recurrente; y 8 trastorno depresivo mayor bipolar recurrente.

Para el total de la muestra, 13 casos fueron leves (19.40%), 12 casos moderados (17.91%), 26 casos severos (38.81%) y 16 casos muy severos (23.88%). La media de puntaje obtenido fue 16.29 ( $DS \pm 5.20$ ) siendo el rango 7-27.

Se observaron diferencias significativas en los puntajes obtenidos entre hombres y mujeres ( $p=0.034$ ). No se encontraron diferencias entre los sujetos menores de 59 y aquellos de 60 años o más, ni entre quienes estaban o no en pareja. Tampoco entre quienes padecían o no comorbilidades clínicas, ni entre los diferentes subtipos clínicos de depresión. La media del cuestionario, acorde a las categorías de severidad, mostró diferencias estadísticamente significativas: ( $F=239.79$ ;  $p<0.0001$ ) (Ver Tabla 1).

**Tabla 1.** Características poblacionales y distribución del puntaje de la escala QIDS-sr-16.

	N	Media	SD		p
<b>Sexo</b>					
Femenino	50	17.08	4.80		
Masculino	17	14	5.80	$t=2.164$	0.034
<b>Edad</b>					
Menor a 60	50	16.34	5.20		
Mayor o igual a 60	17	16.17	5.37	$t=0.111$	0.912
<b>Pareja</b>					
Con	36	16.80	5.42		
Sin	31	15.70	4.96	$t=0.857$	0.394
<b>Comorbilidad</b>					
Sin	31	16.58	4.80		
Con	36	16.05	5.59	$t=0.408$	0.684
<b>Residencia</b>					
Capital	32	16.56	3.87		
Catamarca	35	16.05	6.23	$t=0.394$	0.694
<b>Subtipo Depresivo</b>					
Trastorno Depresivo Mayor 1º Episodio	39	15.69	4.68		
Trastorno Depresivo Recurrente	20	17.05	5.54		
Trastorno Depresivo Recurrente Bipolar	8	17.37	6.9	$F=40.64$	0.532
<b>Empleo</b>					
Estudiante	7	18.14	2.79		
Autónomo	16	16.87	6.10		
Empleado	29	16.48	5.38		
No	15	14.46	4.56	$F=0.99$	0.404

<b>Más de 12 años de educación</b>					
No	26	15.96	4.96		
SI	41	16.51	5.40	$t=-0.419$	0.676
<b>Severidad depresiva</b>					
Leve	13	8.07	0.95		
Moderado	12	13.66	1.15		
Severo	26	17.76	1.63		
Muy severo	16	22.5	1.86	$F=239.79$	$<0.0001$

Nota:  $t=t$  test;  $F=$  Anova

Para estimar la congruencia interna del cuestionario, se realizó la matriz de correlaciones entre los ítems que la componen, observándose que aquellas que mejor se correlacionaban con el total de la encuesta fueron: tristeza ( $r=0.77$ ), autopercepción ( $r=0.70$ ) y anhedonia ( $r=0.606$ ).

La validez interna se llevó a cabo mediante el cálculo del índice de discriminación (ID) de cada ítem o correlación elemento-total corregida (*ítem remainder*). Considerando un ítem con un buen índice de discriminación a partir de +0.2. El ID fue bajo para los ítems: dormir durante la noche, aumento de apetito, disminución de peso, aumento de peso y sensación de inquietud.

La consistencia interna de la escala fue aceptable, siendo el alfa de Cronbach de 0.74.

La Tabla 2 muestra los resultados del análisis de factores con rotación varimax realizado sobre los 16

ítems del cuestionario. Fueron identificados 5 factores que representan el 65% de la varianza del *score* total. El primer factor incluye 4 ítems relacionados con la esfera afectiva (sensación de tristeza, autopercepción, interés general, sensación de estar lento) y representa el 17% de la varianza. El segundo factor incluye 4 ítems relacionados con el apetito/peso (disminución del apetito, aumento del apetito, disminución de peso, aumento de peso) y también representa el 17% de la varianza. El tercero posee 2 ítems relacionados con el área neurovegetativo/cognitiva (dormir demasiado, concentración/toma de decisiones) y representa el 12% de la varianza. El cuarto, 2 ítems asociados al insomnio inicial y la inquietud psicomotriz que representan el 10% de la varianza; y el último factor 1 ítem (despertarse durante la noche), que explica el 8% del total de la varianza.

**Tabla 2.** Análisis de factores con rotación varimax.

Ítem	Factor 1	Factor 2	Factor 3	Factor 4	Factor 5	Uniqueness
<b>Conciliar el sueño</b>	0.1552	0.0415	0.1374	<b>0.8056</b>	0.1663	0.2787
<b>Despertarse por la noche</b>	0.0065	-0.0882	0.0186	0.1336	<b>0.8096</b>	0.3185
Despertarse demasiado temprano	0.2952	0.3337	0.2018	0.2611	0.3293	0.5842
<b>Dormir demasiado</b>	-0.0615	-0.2104	<b>0.7488</b>	-0.0651	0.0905	0.3788
<b>Sensación de tristeza</b>	<b>0.6581</b>	0.1911	0.4924	-0.0405	0.1350	0.2681
<b>Disminución del apetito</b>	0.0537	<b>0.8121</b>	0.3001	0.2500	0.0357	0.1838
<b>Aumento del apetito</b>	0.1031	<b>-0.7861</b>	0.1696	0.1494	0.2927	0.2347
<b>Disminución de peso</b>	0.1025	<b>0.7400</b>	0.1261	-0.0714	0.2677	0.3492
<b>Aumento de peso</b>	0.0067	<b>-0.7600</b>	0.2719	0.0599	0.0998	0.3349
<b>Concentración/Toma de decisiones</b>	0.2735	0.1596	<b>0.7997</b>	0.0651	-0.0494	0.2536
<b>Autopercepción</b>	<b>0.7553</b>	-0.1828	0.0428	0.0279	0.2515	0.3302
Pensamientos de muerte o suicidio	0.5309	0.0216	0.1290	0.2364	-0.0118	0.6450
<b>Interés general</b>	<b>0.7310</b>	0.0788	0.0730	0.0299	-0.3956	0.2966
Nivel de energía	0.5231	-0.1899	0.4001	0.1650	-0.3135	0.4047
<b>Sensación de estar lento</b>	<b>0.6555</b>	0.1241	-0.0076	-0.0427	0.0782	0.5599
<b>Sensación de inquietud</b>	-0.0948	-0.0440	-0.1176	<b>0.8231</b>	-0.0177	0.2974

El índice de Kaiser Meyer Olkin, que indica el grado de inter-correlación de las variables fue de 0.71 considerando factible el análisis (37).

Para determinar la validez de criterio se estimó la corre-

lación existente entre ambas escalas, la MADRS y el QIDS-sr-16, que fue de 0.84 ( $p < 0.0001$ ); mientras que el estadístico de gamma para la comparación ordinal de las categorías fue de 0.95 indicando una elevada concordancia.

**Tabla 3.** Concordancia entre las escalas.

		MADRS			
		Leve	Moderado	Severo	Total
QIDS-sr-16	Leve	11	2		13
	Moderado		11	1	12
	Severo		8	34	42
	Total	11	21	35	67

Nota:  $\text{gamma} = 0.9476$ ,  $\text{ASE} = 0.041$ ,  $Z = 23.09$ ,  $p < 0.0001$ ; MADRS: Escala de Depresión de Montgomery-Asberg; QIDS-sr-16: Cuestionario Breve de Sintomatología Depresiva-autodministrado-16.

Al comparar en una matriz de correlaciones los ítems de ambas escalas, se observaron asociaciones entre las mismas. Conciliación del sueño se correlacionó con reducción del sueño ( $r = 0.60$ ); tristeza con tristeza observada ( $r = 0.68$ ) y tristeza declarada ( $r = 0.76$ ); disminución del apetito y disminución de peso ( $r = 0.64$ ) con apetito reducido ( $r = 0.76$ ); autopercepción con pensamiento depresivo ( $r = 0.67$ ) y pensamiento de muerte con pensamiento suicida ( $r = 0.79$ ) en QIDS-sr-16 y MADRS respectivamente.

## Discusión

Los hallazgos del presente estudio demuestran la congruencia existente entre los cuestionarios investigados para determinar intensidad depresiva. La validez de criterio, medida a través de la correlación entre ambas escalas, fue de 0.84 ( $p < 0.0001$ ); Estos resultados son coincidentes con trabajos desarrollados en otros países, con similares instrumentos (38, 39).

Esto permitiría inferir que el QIDS-sr-16, es una herramienta tan propicia como la MADRS para determinar intensidad depresiva, en pacientes de nuestro medio, otorgando ventajas en cuanto al menor tiempo para su administración y menor tiempo de entrenamiento del operador.

Los resultados también permiten argumentar que no habría diferencias entre pacientes con primeros episodios o depresión recurrente, como tampoco en pacientes que cursan fases depresivas de un trastorno bipolar, en cuanto a la capacidad de ambas escalas para discriminar entre diferentes grados depresivos. Esto permitiría considerar la utilidad del cuestionario en diversos subtipos depresivos.

Es nuestra opinión y la de otros autores que la medición de los síntomas depresivos en la práctica clínica puede facilitar las decisiones y optimizar los resultados terapéuticos. Así lo demostró un estudio multicéntrico que utilizó la escala de salud de pacientes (PHQ-9) en un grupo de 19 unidades clínicas, donde luego de un año de su inclusión, 17 de esas unidades adoptaron dicho instrumento (40).

Una de las limitaciones de este estudio fue que no se realizó un muestreo probabilístico, debido a la dificultad para determinar el número de sujetos que asistiría a las consultas por primera vez, y poder distribuirlos aleatoriamente. Además, la mayoría de las personas eran mujeres y del total de los sujetos la mayor parte tenía un grado de instrucción superior, lo cual generó una distribución asimétrica.

Utilizar instrumentos para evaluar a los pacientes depresivos podría otorgar beneficios. De ellos, determinar la conducta terapéutica en relación a la intensidad depresiva y evaluar la respuesta al tratamiento implementado, resultan los más importantes. Además, proponer un tratamiento específico para cada paciente optimizará los recursos disponibles (8).

Si bien serán necesarios más estudios para arribar a conclusiones definitivas, la búsqueda de instrumentos que puedan ser utilizables tanto por los médicos generalistas como por los psiquiatras, intenta facilitar y promover el uso de la medición sistemática en la práctica clínica psicopatológica.

## Declaración de conflictos de intereses

Los autores no declaran conflictos de intereses ■

## Apéndice

### CUESTIONARIO BREVE DE SINTOMATOLOGÍA DEPRESIVA (16 ÍTEMS) -AUTOEVALUACIÓN- (QIDS-SR16).

Marque con una X el casillero con la respuesta a cada ítem que mejor lo/la describe durante los últimos 7 días.

#### 1. Conciliar el sueño:

- Nunca tardé más de 30 minutos en dormirme.
- Tardé por lo menos 30 minutos en dormirme, menos de la mitad de las veces.
- Tardé por lo menos 30 minutos en dormirme, más de la mitad de las veces.
- Tardé más de 60 minutos en dormirme, más de la mitad de las veces.

#### 2. Al dormir durante la noche:

- No me desperté durante la noche.
- Tuve el sueño liviano e intranquilo, con breves despertares.
- Me desperté al menos una vez cada noche, pero volví a dormirme.
- Me desperté más de una vez cada noche y me quedé despierto/a durante 20 minutos o más, más de la mitad de las veces.

#### 3. Despertarse demasiado temprano:

- La mayoría de las veces me desperté no más de 30 minutos antes de lo necesario.
- Más de la mitad de las veces me desperté más de 30 minutos antes de lo necesario.
- Casi siempre me desperté por lo menos una hora antes de lo necesario, pero eventualmente me dormí nuevamente.
- Me desperté por lo menos una hora antes de lo necesario, y no pude volver a dormirme.

#### 4. Dormir demasiado:

- Dormí no más de 7-8 horas por noche, sin haber dormido la siesta durante el día.
- Dormí no más de 10 horas en un período de 24 horas, incluso las siestas.
- Dormí no más de 12 horas en un período de 24 horas, incluso las siestas.
- Dormí más de 12 horas en un período de 24 horas, incluso las siestas.

#### Durante los últimos 7 días...

#### 5. Sensación de tristeza:

- No me sentí triste.
- Me sentí triste menos de la mitad de las veces.
- Me sentí triste más de la mitad de las veces.
- Me sentí triste casi todo el tiempo.

#### Durante los últimos 7 días...

#### Por favor, complete 6 o 7, uno u otro (no ambos)

#### 6. Disminución del apetito:

- Mi apetito no disminuyó.
- Comí con considerable menor frecuencia o menor cantidad de comida de lo habitual.
- Comí mucho menos de lo habitual y sólo haciendo un esfuerzo.
- Casi no comí dentro de un período de 24 horas, y sólo haciendo un tremendo esfuerzo o cuando los demás me convencieron de comer.

- ó -

#### 7. Aumento del apetito:

- Mi apetito no aumentó.
- Sentí la necesidad de comer con más frecuencia de lo habitual.
- A menudo comí con más frecuencia y/o más cantidad de comida de lo habitual.
- Me sentí impulsado/a a comer de más, tanto en las comidas como entre las comidas.

#### Por favor, complete 8 o 9, uno u otro (no ambos)

#### 8. Pérdida de peso (dentro de los últimos 14 días):

- No he perdido peso.
- Siento que tuve una leve pérdida de peso.
- He perdido 1 kg o más.
- He perdido más de 2 kg.

- ó -

#### 9. Aumento de peso (dentro de los últimos 14 días):

- No he aumentado de peso.
- Siento que tuve un leve aumento de peso.
- He aumentado 1 kg o más.
- He aumentado más de 2 kg.

#### Durante los últimos 7 días...

#### 10. Concentración/Toma de decisiones:

- No hubo cambio en mi capacidad habitual para concentrarme o tomar decisiones.
- A veces me sentí indeciso/a o me di cuenta de que me distraía.

- La mayor parte del tiempo tuve que esforzarme para mantener la atención o para tomar decisiones.
- No me pude concentrar suficientemente bien para leer, ni tampoco pude tomar decisiones sin importancia.

**Durante los últimos 7 días...**

**11. Percepción de mí mismo/a:**

- Me consideré que valgo tanto y que tengo los mismos derechos que las demás personas.
- Me sentí más culpable de lo habitual.
- En gran medida, creí que le causé problemas a otras personas.
- Pensé casi constantemente en mis defectos, tanto en los importantes como en los triviales.

**Durante los últimos 7 días...**

**12. Pensamientos de muerte o suicidio:**

- No pensé en el suicidio o la muerte.
- Sentí que mi vida estaba vacía o me pregunté si valía la pena vivir.
- Pensé en el suicidio o la muerte varias veces en la semana durante varios minutos.
- Pensé en el suicidio o la muerte varias veces al día con cierto detalle, o hice planes de cómo suicidarme, o realmente intenté quitarme la vida.

**Durante los últimos 7 días...**

**13. Interés general:**

- No hubo cambio de lo habitual en cuanto a mi interés en otras personas o actividades.
- Noté que estaba menos interesado/a en la gente o en las actividades.
- Me di cuenta que sólo me interesaban una o dos de las actividades que solía hacer.
- No tuve prácticamente ningún interés en las actividades que solía hacer.

**Durante los últimos 7 días...**

**14. Nivel de energía:**

- No hubo cambio en mi nivel de energía habitual.
- Me cansé más fácilmente de lo habitual.
- Tuve que hacer un gran esfuerzo para empezar o terminar mis actividades diarias habituales (por ejemplo: hacer las compras, estudiar, cocinar o ir a trabajar).
- Realmente, no pude realizar la mayoría de mis actividades diarias habituales porque simplemente no tuve energía.

**Durante los últimos 7 días...**

**15. Sensación de estar más lento/a:**

- Pensé, hablé y me moví a mi nivel de velocidad habitual.
- Me di cuenta de que mi pensamiento estaba más lento de lo habitual o que mi voz sonaba monótona y achatada.
- Tardé varios segundos para responder la mayoría de las preguntas y estoy seguro/a de que mi pensamiento estaba más lento de lo habitual.
- Con frecuencia no pude responder preguntas si no era haciendo un extremo esfuerzo.

**Durante los últimos 7 días...**

**16. Sensación de inquietud:**

- No me sentí inquieto/a.
- Con frecuencia me sentí intranquilo/a, me apretaba las manos o necesitaba cambiar la posición en la que estaba sentado/a.
- Tuve impulsos de estar en movimiento y me sentí bastante inquieto/a.
- Por momentos, me resultó imposible quedarme sentado/a y comencé a dar vueltas.

**PUNTUACIÓN DEL QIDS-SR16**

Anotar el puntaje más alto de 1 de los 4 ítems de sueño **(1-4)**

Ítem **5**

Anotar el puntaje más alto de 1 ítem de apetito/peso **(6-9)**

Ítem **10**

Ítem **11**

Ítem **12**

Ítem **13**

Ítem **14**

Anotar el puntaje más alto de los 2 ítems psicomotores **(15-16)**

**Puntaje total (Rango: 0 - 27):**

**Criterios de puntuación:**

- 0-5 Normal
- 6-10 Leve
- 11-15 Moderado
- 16-20 Severo
- ≥ 21 Extremo

## Referencias bibliográficas

- World Health Organization. Global burden of disease: 2004 update. Geneva: WHO Library; 2004.
- Sadock B, Sadock V. Sinopsis de Psiquiatría. Barcelona: Wolters Kluwer; 2009. p. 528.
- Mitchell AJ, Vaze A, Rao S. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 374: 609-19.
- Gabarrón-Hortal E, Vidal-Royo JM, Haro-Abad JM, Boix-Soriano I, Jover-Blanca A, Arena-Prat M. Prevalence and detection of depressive disorders in primary care. *Aten Primaria* 2002; 29 (6): 329-36.
- Sartorius N. The economic and social burden of depression. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl 15): 8-11.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder. results from the national comorbidity survey replication. *JAMA* 2003; 289: 3095-105.
- Gelenberg AJ. Using assessment tools to screen for, diagnose, and treat major depressive disorder in clinical practice. *J Clin Psychiatry* 2010; 71 (suppl E1): e01.
- Trangle M. Health care guideline: major depression in adults in primary care. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2011.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (Revision 3rd Edition). Arlington (VA): American Psychiatric Association (APA); 2010.
- National Institute for Health and Clinical Excellence, The British Psychological Society, The Royal College of Psychiatrists. The treatment and management of depression in adults. Great Britain: Stanley L. Hunt; 2010.
- Bauer M, Bschor T, Pfennig A, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, et al. Guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders in primary care. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). *World J Biol Psychiatry* 2007; 8 (2): 67-104.
- Kennedy SH, Lam RW, Parikh SV, Patten SB, Ravindran AV. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. Introduction. *J Affect Disord* 2009; 117 (suppl 1): S1-S2.
- Gilbody, Simon M. House AO, Sheldon TA. Psychiatrists in the UK do not use outcomes measures: national survey. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 101-3.
- Zimmerman M, McGlinchey JB. Why don't psychiatrists use scales to measure outcome when treating depressed patients? *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 1916-9.
- Lee EJ, Kim JB, Shin IH, Lim KH, Lee SH, Cho GA, et al. Current use of depression rating scales in mental health setting. *Psychiatry Investig* 2010; 7: 170-6.
- Guzzo E, Pahissa J, Taragano F, Corral R. Use of scales in depression patients in clinical practice in Argentina. In: XVI World Congress of Psychiatry. Madrid, Spain; 14 al 18 de Septiembre 2014. Available from: <http://www.wpa-madrid2014.com/scientific-information/abstracts-e-book/Password: 2014WPA>.
- Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134: 382-9.
- Uher R, Farmer A, Maier W, Rietschel M, Hauser J, Marusic A, et al. Measuring depression: comparison and integration of three scales in the GENDEP study. *Psychol Med* 2008 Feb; 38 (2): 289-300.
- Rush JA. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006; 354: 1231-42.
- Rush JA. STAR\*D: What have we learned? *Am J Psychiatry* February 2007; 164: 2.
- Huynh NN, McIntyre RS. What are the implications of the STAR-D trial for primary care? A review and synthesis. *J Clin Psychiatry* 2008; 10: 91-6.
- Lamoureux BE, Linardatos E, Fresco DM, Bartko D, Logue E, Milo L. Using the QIDS-SR16 to identify major depressive disorder in primary care medical patients. *Behav Ther* 2010 Sep; 41 (3): 423-31.
- Hedayati SS, Minhajuddin AT, Toto RD, Morris DW, Rush AJ. Validation of depression screening scales in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 433-9.
- Sakurai H, Uchida H, Abe T, Nakajima S, Suzuki T, Pollock BG, et al. Trajectories of individual symptoms in remitters versus non-remitters with depression. *J Affect Disord* 2013; 151: 506-13.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association; 2000.
- Instituto IAP. M.I.N.I. Mini International Neuropsychiatric Interview. Versión en español 5.0.0 DSM-IV. Madrid: Sheehan DV & Lecrubier Y; 1998.
- Mapi Group. QIDS-SR - Argentina/Spanish - Final version - 13 Jul 07 [Internet]. Barcelona: Mapi Research Institute; 2007. Available from: <http://www.ids-qids.org/translations/spanish/qids-srspanish-argentina.pdf>.
- Martínez-Gallardo R, Bourgeois M, Peyre F, Lobo A. Estudio de la validación de la escala de depresión de Montgomery-Asberg. *Rev Asoc Esp Neuropsiq* 1991; 11: 9-14.
- Lobo A, Chamorro L, Luque A, Dal-Ré R, Badia X, Baró E. Validación de las versiones en español de la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale y la Hamilton Anxiety Rating Scale para la evaluación de la depresión y de la ansiedad. *Med Clin (Barc)* 2002; 118 (13): 493-9.
- Rush AJ, Gullion CM, Basco MR, Jarrett RB, Trivedi MH. The inventory of depressive symptomatology (IDS): psychometric properties. *Psychol Med* 1996; 26 (3): 477-86.
- Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM, Carmody TJ, Arnow B, Klein DN, et al. The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biol Psychiatry* 2003; 54 (5): 573-83.
- Trivedi MH, Rush AJ, Ibrahim HM, Carmody TJ, Biggs MM, Suppes T, et al. The Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician Rating (IDS-C) and Self-Report (IDS-SR), and the Quick Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician Rating (QIDS-C) and Self-Report (QIDS-SR) in public sector patients with mood disorders: a psychometric evaluation. *Psychol Med* 2004; 34 (1): 73-82.
- Khan A, Khan SR, Shankles EB, Polissar NL. Relative sensitivity of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, the Hamilton Depression Rating Scale, and the Clinical Global Impressions rating scale in antidepressant clinical trials. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17 (6): 281-5.
- Streiner D, Geoffrey N. Health measurement scales: a practical guide to their development and use. Third Edition. Oxford: Oxford University Press; 2003. p. 62-77; 104-124; 173-193.
- Stevens J. Applied multivariate statistics for the social sciences. New Jersey: Lawrence Erlbaum; 1992.
- Argimon J, Jiménez J. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. Madrid: Elsevier; 2004. p. 184-206.
- Bisquerra R. Métodos de investigación educativa. Guía práctica. Barcelona: CEAC; 1989.
- Tondo L, Burrai C, Scamonnati L, Weissenburger J, Rush JA. Comparison between clinician-rated and self-reported depressive symptoms in Italian psychiatric patients. *Neuropsychobiology* 1988; 19: 1-5.
- Corruble E, Legrand JM, Duret C, Charles G, Guelf J. IDS-C and IDS-sr: psychometric properties in depressed in-patients. *J Affect Disord* 1999; 56 (2-3): 95-101.
- Duffy FF, Chung H, Trivedi M, Rae DS, Regier DA, Katzelnick DJ. Systematic use of patient-rated depression severity monitoring: is it helpful and feasible in clinical psychiatry? *Psychiatr Serv* 2008; 59 (10): 1148-54.

# Síndrome de psicosis atenuada. Revisión bibliográfica

**Alejandro Szmulewicz**

*Médico*  
*Hospital de Emergencias Psiquiátricas "Torcuato de Alvear"*  
*E-mail: alejandroszm@gmail.com*

**José M. Smith**

*Médico*

**Marina P. Valerio**

*Médica*

---

## **Resumen**

Pese a los hallazgos recientes en el tratamiento de la esquizofrenia, ésta continúa siendo una de las enfermedades con mayor morbilidad y deterioro en el ámbito social y laboral. Existe un interés creciente en estudiar los estadios previos al desarrollo de la enfermedad para poder realizar intervenciones tempranas que potencialmente alteren su curso devastador. La última versión del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales ha incluido en la sección III el síndrome de psicosis atenuada para describir una condición caracterizada por síntomas psicóticos leves, juicio de realidad conservado y cierto grado de deterioro social o laboral. El presente trabajo es una revisión bibliográfica sobre la literatura disponible en el tema. Los principales resultados encontrados fueron: que el riesgo de conversión a trastorno psicótico es relativamente bajo y que algunas variables (aislamiento social, presencia de síntomas negativos, alteraciones neurocognitivas, mal funcionamiento global y ciertos hallazgos en neuroimágenes) incrementan este riesgo. Las personas con síndrome de psicosis atenuada tienen un alto índice de comorbilidades y estas son el principal motivo de consulta. Con respecto al tratamiento, existe evidencia publicada sobre distintas intervenciones (antipsicóticos atípicos, terapia cognitivo conductual y ácidos grasos omega 3).

**Palabras clave:** Esquizofrenia - Síndrome de psicosis atenuada - Alto riesgo - Prodrómico - Intervención.

ATTENUATED PSYCHOSIS SYNDROME: A LITERATURE REVIEW

## **Abstract**

Despite recent findings on the treatment of schizophrenia, it is an illness still associated with high morbidity and incapacity in social and work domains. There is a growing interest in examining the phases prior to the development of the illness so as to make early interventions that would potentially change its devastating course. The attenuated psychosis syndrome was included in the section III of the last version of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders as a condition in which a patient exhibits mild psychotic symptoms, an intact reality testing and certain degree of social or occupational impairment. The present work is a review of the available literature on this subject. The main findings were: the risk of conversion to a psychotic disorder is relatively low and there are some variables (social withdrawal, negative symptoms, neurocognitive impairment, poor global functioning and certain neuroimaging findings) that increase this risk. Those people diagnosed with attenuated psychosis syndrome had one or more other current psychiatric comorbid conditions and these are the main reason to warrant medical attention. Regarding to the treatment of this condition, there are available evidence on atypical antipsychotics, cognitive-behavioral therapy and omega 3 fatty acid.

**Key words:** Schizophrenia - attenuated psychosis syndrome - intervention - high risk - prodromal - intervention

## Introducción

A pesar de los recientes avances en el campo de la esquizofrenia, ésta continúa siendo una de las enfermedades más debilitantes e incapacitantes en el mundo provocando profundos deterioros en el ámbito social y laboral, siendo -según la Organización Mundial de la Salud (OMS)- la 5<sup>ta</sup> causa de mayor pérdida de años de vida por discapacidad en personas de entre 15 y 34 años a pesar de su baja prevalencia. La OMS la considera como una enfermedad con un grado de discapacidad severo o grado VII, categoría compartida con la depresión severa, la migraña severa, la cuadriplejía y el cáncer terminal (1).

La mayor parte de este deterioro ocurre en etapas tempranas de la enfermedad y cada vez queda más claro que el funcionamiento global de un paciente con esquizofrenia está correlacionado directamente con el funcionamiento previo al desarrollo de la enfermedad (2) e inversamente correlacionado con la duración de la enfermedad no tratada. Existe evidencia de que el inicio

del tratamiento precoz dentro de los 9 meses del diagnóstico reduce la severidad de la sintomatología negativa y mejora el funcionamiento global del paciente (3, 4).

Consecuentemente, cada vez más esfuerzos han sido puestos en intervenciones tempranas que posibiliten el diagnóstico y tratamiento en estadios prematuros de la enfermedad. Material reciente de investigación en el campo de la detección temprana de la esquizofrenia (*North America Prodromal Longitudinal Study*, entre otros) junto con el seguimiento de cohortes de pacientes con riesgo para desarrollar esquizofrenia permitieron el análisis longitudinal de la enfermedad y mostraron que un 70% a 100% de ellos atravesaba un período prodrómico de 2 a 5 años con síntomas atenuados (5, 6). En sintonía con estos resultados, el DSM-5 ha incluido en la sección III (ver Tabla 1) (condiciones que requieren mayor investigación) el síndrome de psicosis atenuada (SPA) para describir una condición caracterizada por leves síntomas psicóticos, juicio de realidad conservado, pero con cierto distress laboral y/o funcional que lleva a la consulta con un profesional de salud mental.

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos DSM-5 (modificado) para Síndrome de Psicosis Atenuada.

A. Al menos 1 de los siguientes síntomas de forma atenuada pero con la suficiente severidad y/o frecuencia que amerita consultar: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Delirios / ideas delirantes</li> <li>• Alucinaciones</li> <li>• Discurso desorganizado</li> </ul>
B. Los síntomas del criterio A deben estar presentes al menos una vez por semana durante el último mes.
C. Los síntomas del criterio A deben haber empezado o empeorado en el último año.
D. Los síntomas del criterio A generan el distress necesario como para consultar
E. Los síntomas del criterio A no pueden ser explicados por otro diagnóstico del DSM 5 especialmente abuso de sustancias
F. Nunca debe haber cumplido criterios para trastorno psicótico

El SPA representa a un subgrupo de la población con alto riesgo de desarrollar esquizofrenia: tiene un 22% de probabilidades al año de desarrollar un trastorno psicótico comparado al 0.015% de incidencia anual de la población general (7, 8). Las intervenciones en este grupo podrían atenuar, demorar o incluso prevenir el desarrollo de la enfermedad (9) reduciendo el grado de deterioro funcional, de sobrecarga o incluso de incidencia de la misma.

En cuanto a aquellos pacientes que evolucionan a un diagnóstico específico, los estudios señalan que el 73% evolucionan a esquizofrenia y otros trastornos psicóticos (p. ej., esquizoafectivo, esquizofreniforme o esquizofrenia), mientras que el 11% a trastornos afectivos con síntomas psicóticos (p. ej., trastorno bipolar, depresión con síntomas psicóticos) (10), sugiriendo que representa un estado de vulnerabilidad para enfermedades psiquiátricas y no exclusivamente para esquizofrenia. En lo

sucesivo se referirá a la evolución de estos pacientes a "trastornos psicóticos" en general.

## Antecedentes

El SPA tiene sus orígenes en descripciones que datan de principios del siglo XX (11). Sin embargo, fue Mc Gorry su principal impulsor, sostenía que hablar de prodromo en esquizofrenia era retomar el concepto de estadificación clínico existente para numerosas patologías, principalmente oncológicas, en donde la calidad de vida y la supervivencia dependían del diagnóstico temprano (12). El principio de estadificación clínico subyace en 2 conceptos fundamentales: la detección temprana acarrea una mejor respuesta al tratamiento que en estadios avanzados y que el tratamiento en estadios tempranos ofrece un mejor desenlace clínico. De esta forma, Mc Gorry desarrolló un modelo de estadificación clínico de la esquizofrenia (ver Tabla 2).



**Tabla 2.** Modelo de estadificación clínica del prodromo de esquizofrenia.

Estadio	Definición	Población a detectar	Posibles intervenciones
0	Riesgo incrementado de trastorno psicótico. Asintomático	Familiar de primer grado de paciente con diagnóstico	Psicoeducación familiar, breves intervenciones cognitivas
1a	Síntomas leves o no específicos, incluido déficits neurocognitivos. Leve declinamiento funcional	Screening de población adolescente. Derivación de psicopedagogía, clínicos	Psicoeducación formal, terapia cognitivo conductual. Evitar abuso de sustancias
1b	<b>Ultra Alto Riesgo (UAR):</b> síntomas moderados pero subumbrales. Cambios neurocognitivos moderados, declinamiento funcional	Derivación de clínicos, educadores, servicios sociales, guardias de hospitales	Psicoeducación, terapia cognitivo conductual, evitar/limitar abuso de sustancias
2	Primer episodio psicótico completo con síntomas psicóticos y síntomas neurocognitivos moderado-severos. Escala GAF (Global Assessment Functioning) con puntaje 30-50	Derivación de clínicos, guardias, agencias de seguridad social	Psicoeducación, TCC, reducción del abuso de sustancias, antipsicóticos atípicos en primer episodio. Entrenamiento en habilidades sociales
3a	Remisión parcial del primer episodio.	Derivación de clínicos o de psiquiatra	Igual a estadio 2. Optimizar tratamiento para lograr remisión
3b	Recurrencia o recaída que luego de estabilización alcanza un GAF o puntaje neurocognitivo inferior al más alto alcanzado tras remisión de primer episodio	Servicios especializados	Idem + Énfasis en psicoeducación de síntomas que predigan recaídas
3c	Múltiples recaídas. La extensión e impacto de la enfermedad es marcado	Servicios especializados	Idem. Énfasis en estrategias farmacológicas de mantenimiento
4	Enfermedad severa, persistente o falta de remisión de episodios	Servicios especializados	Idem, considerar clozapina e intervenciones sociales

Modificado de: "Prediction of psychosis: setting the stage", Mc Gorry et Al. Br J Psych, 2007 191 (supl.51) S1-S8.

Es, justamente, el estadio Ib (ultra alto riesgo -UAR-) el que es retomado en estos últimos años para desarrollar el concepto de "riesgo de psicosis". Mc Gorry formaliza el concepto: fija los criterios (13) y define los subgrupos dentro de la población en UAR:

- Edad de 14 a 29 años y pertenecer a uno o más de uno de los siguientes grupos:

- Grupo con *síntomas psicóticos atenuados* durante el último año: síntomas con intensidad 3, 4 o 5 en escalas (p. ej., SIPS -*Structured Interview for Prodromal Syndromes*). Esta valoración implica que el síntoma positivo tiene intensidad atenuada o prodrómica. Además, debe cumplir el criterio temporal mencionado anteriormente.

- Grupo con *síntomas psicóticos limitados e intermitentes*: episodio psicótico franco (intensidad 6/6 en escala SIPS, es decir "intensidad psicótica") que remite espontáneamente o no dura más de una semana (una semana es el límite arbitrario fijado para definir episodio psicótico que amerita tratamiento) o,

- Grupo con un *antecedente de primer grado con diagnóstico de esquizofrenia y deterioro funcional* marcado en el último año.

Su objetivo era aumentar la sensibilidad de los criterios con el fin de poder detectar más casos de "conversión a esquizofrenia". Estos criterios fueron puestos

a prueba en grandes estudios de cohortes que evaluaron la evolución longitudinal de pacientes pertenecientes a estos grupos. El más renombrado de ellos, el NAPLS (*North American Prodrome Longitudinal Study*) (14), evaluó la validez del constructo "Síndrome de riesgo de psicosis" usando los criterios antes mencionados. Para ello se establecieron 5 cohortes: pacientes con criterios de prodromo (n=377), comparadores normales (n=196), comparadores que acudieron a consultar con un profesional de Salud Mental (n=198), personas con familiares de primer grado con diagnóstico de esquizofrenia (n=40) y personas con trastorno de la personalidad esquizoide (n=49). Estas 5 cohortes fueron seguidas prospectivamente por lo menos por 6 meses y algunos hasta 3 años, representando el estudio longitudinal con mayor número de pacientes hasta la actualidad.

Fueron evaluados sintomáticamente usando la escala SIPS que evalúa síntomas positivos, negativos de desorganización y síntomas generales. Evalúa, además, la intensidad de los mismos para justificar su calificación de "atenuados". Este estudio diferenció claramente al grupo prodrómico de las otras 4 cohortes en funcionamiento general, comorbilidades diagnósticas en Eje I, historia familiar y curso evolutivo, justificándolo como categoría diagnóstica. En cuanto a la tasa de conver-

sión a trastorno psicótico, el análisis de supervivencia con curva de Kaplan Meier muestra que a los 2 años, el 40% de la cohorte de pacientes con criterios de pródrómo había convertido a trastorno psicótico (con un RR de 405 respecto a la población general), siendo la validez de esos criterios como predictores de evolución a trastorno psicótico el principal hallazgo del estudio.

El estudio OASIS (*Outreach and Support in South London*) utilizó esos mismos criterios para localizar y diagnosticar 290 pacientes en UAR de psicosis. De ellos, el 70% cumplía criterios para síndrome de psicosis atenuada, el 1% cumplía criterios de síndrome de degeneración genética, el 9% de síndrome psicótico breve y autolimitado, y el otro 10% cumplía criterios para más de un grupo. Estos pacientes fueron seguidos longitudinalmente por un período de 2 años. El 15.2% tuvo un episodio psicótico agudo por el que se diagnosticó trastorno psicótico (15). Otro dato de interés de este estudio, es que encontró que el 62% de estos pacientes presentaba al menos una comorbilidad diagnóstica. La más común era depresión mayor, seguida por trastornos de ansiedad.

Otro estudio a destacar en este sentido, es el PACE 400 (*Personal Assessment and Crisis Evaluation Clinic*) en el que se usaron esos criterios para reclutar 416 pacientes, los cuales fueron seguidos prospectivamente entre 2.4 y 15 años (con una mediana de seguimiento de 6.7 años). El estudio reportó que la tasa de conversión a trastorno psicótico fue mayor durante los primeros 2 años de seguimiento (20.4%) pero que el riesgo no desaparecía hasta los 9.7 años. Los primeros 2 años serían el tiempo de máximo riesgo, lo que implica que también sea la duración adecuada para monitorear clínicamente a estos pacientes (16).

La conclusión de estos y otros estudios es que el riesgo de conversión a trastorno psicótico es relativamente bajo, estimado aproximadamente en 29.2% (95%CI 27.3% a 31.1%) para un seguimiento de 31 meses, y que este riesgo va en aumento a lo largo del tiempo (17). Cabe destacar que el riesgo de evolución a demencia en pacientes con deterioro cognitivo leve es del 12% anual (18) y de prediabetes a diabetes 11%(19).

Una conclusión de estos estudios es la necesidad de incorporar criterios para tratar de aumentar el valor predictivo positivo de esta entidad. Un metaanálisis señala que la sensibilidad de estos criterios es del 81% con una especificidad del 67%, resultando en un área bajo la curva o ROC de 0.85 que implica una buena precisión de conversión a esquizofrenia (20, 21).

### **Aumentando el valor predictivo positivo del SPA: síntomas negativos, cognitivos y funcionalidad**

Acorde con lo marcado en el punto anterior, es una minoría del grupo de UAR los que evolucionarán a desarrollar un trastorno psicótico. Más aún cuando el DSM-5 crea su categoría sólo incluyendo al grupo de psicosis atenuada, dejando de lado al grupo de síntomas psicóticos limitados e intermitentes y al grupo de degeneración funcional (si bien en los ensayos casi el 90% de los pacientes en UAR pertenecían a la categoría de psicosis atenuada).

En parte, muchos autores coinciden en que la falta de valor predictivo positivo tiene que ver con el lugar de privilegio de los síntomas positivos en el constructo. En 1991, Tien y colaboradores, señalaron que la incidencia de alucinaciones en la población general es muy alta, llegando a 10%-15%, teniendo un pico de incidencia en población joven de entre 15 y 30 años (22), lo cual es replicado en otros estudios (23, 24).

La importancia de incrementar el valor predictivo positivo reside en poder realizar intervenciones tempranas en este grupo y no exponer a tratamiento a individuos que no desarrollarán la enfermedad: a menor tasa de predicción, menos ética resulta la intervención.

Entre los intentos de crear criterios que predigan más fehacientemente la transición cabe citar el aislamiento social. Este criterio viene siendo replicado desde hace años en estudios. Incluso los estudios del análisis longitudinal de la enfermedad señalaban que la etapa prodrómica estaba acompañada por marcado aislamiento social además de síntomas positivos atenuados (25). Existe evidencia de que el funcionamiento social es un rasgo estable que predice transición a psicosis en cohortes de pacientes en UAR (26-29) y que, de esta forma, funcionaría como un marcador temprano de enfermedad.

En un artículo publicado por Piskulic y colaboradores en 2012, se seleccionaron 138 pacientes de la cohorte del estudio NAPLS con criterios diagnósticos de pródrómo y evaluaron la presencia e intensidad de los síntomas negativos. El 82% presentaba al menos uno con intensidad moderada a severa, siendo abulia y aislamiento social los más comunes (30). El estudio demuestra que existe un grupo con mayor severidad de síntomas negativos al inicio, otro grupo en el que remitían esos síntomas negativos a los 6 meses (1/3 aproximadamente de la cohorte) y otro grupo en el que los síntomas negativos persistían a lo largo de todo el seguimiento. Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar un trastorno psicótico son aquellos que muestran estos síntomas de manera persistente y aquellos con mayor severidad de abulia al inicio, así como del aislamiento social.

Además, estudios recientes señalan que la severidad de síntomas negativos en la etapa prodrómica sería predictor de la gravedad del deterioro funcional en el trastorno psicótico una vez desarrollado (31).

Otro elemento usado para predecir la evolución son los síntomas cognitivos. En un metaanálisis con 598 pacientes con criterios de alto riesgo, aquellos que evolucionaron a trastorno psicótico, mostraron peor desempeño en tareas como fluencia verbal, memoria visual y verbal. Estos pacientes desarrollaron el trastorno dentro de los 19 meses de la evaluación neurocognitiva (32). Otros estudios señalan resultados similares usando la cognición social en lugar de la neurocognición (33). Por otro lado, hay evidencia de que la evaluación neurocognitiva de estos pacientes en etapa prodrómica podrá predecir su desenlace futuro. Los pacientes con peor desempeño en pruebas de memoria verbal, atención y velocidad de procesamiento, así como con mayor sintomatología negativa basal, tendrán un curso de enfermedad con mayor deterioro funcional y peores desenlaces clínicos (34).

Otro de los predictores de evolución a trastorno psicótico replicado en estudios, es el funcionamiento global del individuo en UAR. Si bien hay resultados contradictorios con respecto a puntajes en escala GAF y evolución a esquizofrenia (35), sí es consistente el hecho de que individuos con un declinamiento persistente o funcionamiento crónico bajo (individuos con un declinamiento funcional que no retornan a la línea de base), tienen significativamente más posibilidades de evolucionar a trastorno psicótico que los que no tienen esta característica. Esta conclusión está en sintonía con la hipótesis de la esquizofrenia como un trastorno del neurodesarrollo (36).

Otro marcador aparecido en los últimos años es el de la neuroimagen: hallazgos en resonancia magnética nuclear (RMN) podrían predecir cuáles de estos pacientes evolucionarán a trastorno psicótico y cuáles no. En este sentido, es destacable el estudio Koutsouleris y colaboradores en 2012: usando RMN fue posible predecir, con una precisión del 92.3%, aquellos pacientes que tuvieron un primer episodio psicótico de aquellos que no, detectando reducciones en sustancia gris focales en corteza prefrontal, cíngulo anterior, corteza límbica y paralímbica. Los autores concluyen que incorporar este método al criterio diagnóstico del grupo de UAR aumentaría las tasas de detección anuales a 43% (37). En este sentido, han aparecido estudios que compararon grupos de pacientes en UAR con controles sanos utilizando técnicas de RMN funcional los cuales hallaron una activación reducida en corteza prefrontal (circunvolución frontal inferior izquierda, circunvoluciones frontales superiores y mediales bilaterales y cíngulo anterior izquierdo) en el grupo de pacientes de UAR durante la realización de tareas específicas (38, 39).

En conclusión, estudios que toman en cuenta todas estas variables (síntomas negativos, cognitivos, funcionamiento e imágenes) para la evaluación de individuos en UAR elevan el valor predictivo positivo a casi el 54% (40).

## Comorbilidades

Los pacientes con SPA tienen un alto índice de comorbilidades, es más frecuente que consulten por estas que por el SPA (41) siendo las más frecuentes depresión, ansiedad y abuso de sustancias, las cuales ameritan tratamiento inmediato. Un estudio de Fusar Poli y colaboradores, evaluó a un grupo de 509 pacientes con criterios diagnósticos de SPA y determinó que el 73% tenía otro diagnóstico en el eje I, siendo depresión y ansiedad los más frecuentes (42). Los síntomas ansiosos y depresivos han sido señalados como marcadores del inicio de esquizofrenia desde hace mucho tiempo (43). Un metaanálisis conducido en 1683 individuos en UAR encontró que el 41% de ellos tenía diagnóstico de depresión, seguido por un 15% del espectro de ansiedad (44). Otro estudio encontró que 71% tenía otro diagnóstico en el eje I y que el más frecuente era un trastorno de ansiedad (39%) (45). Es importante aclarar que este estudio llegó a la conclusión de que estas comorbilidades diagnósticas en el SPA

predecían un peor funcionamiento global, una mayor suicidalidad, mayor probabilidad de conductas autolesivas y de desorganización, pero que no eran predictoras de transición a trastornos psicóticos.

## Tratamiento

La importancia del SPA es doble: por un lado permite investigar los procesos relacionados con la aparición de esquizofrenia en términos psicopatológicos, y por otro, permite el desarrollo de intervenciones que la prevenga o retrase. En este sentido, es importante recalcar que las bajas tasas de predicción ameritan que la intervención menos dañina sea la elegida de primera línea.

Otra observación, es que los criterios del SPA se basan en síntomas positivos, los cuales son poco específicos a nivel nosográfico lo que explicaría una menor eficacia antipsicótica.

Algunos autores remarcan que la importancia del tratamiento en este grupo trasciende el dilema de si desarrollarán o no un trastorno psicótico (46). Esto se debe a que se trata de una población que ya presenta un deterioro y un riesgo. Entre los datos que avalan esta posición se puede citar un estudio reciente que evaluó una cohorte de pacientes adolescentes (13 a 16 años) que reportó que aquellos que presentaron síntomas positivos tenían 70 veces más riesgo de realizar un intento de suicidio que aquellos que no lo presentaban, independientemente del desarrollo o no de una enfermedad psiquiátrica (OR, 67.50; 95%CI, 11.41-399.21) (47). Además, los pacientes con criterios de SPA que no convierten a trastorno psicótico tienen peores resultados en el desempeño social y funcional que la población general (48).

Entre los estudios que se han realizado para tratar esta condición cabe señalar los realizados tanto con antipsicóticos atípicos (risperidona dosis media 1.3 mg/día durante 6 meses, olanzapina 5-15 mg/día durante un año, el ensayo PREVENT -en curso-, que evalúa los efectos de aripiprazol 5-15 mg/día y terapia cognitiva conductual -TCC- 30 sesiones de 50 minutos cada una) (49, 50, 51), con TCC sola (52, 53), con ácidos grasos omega 3 (54) y con intervenciones psicológicas integradas (TCC más entrenamiento en habilidades, intervenciones grupales, psicoeducación multifamiliar y remediación cognitiva) (55). Un metaanálisis publicado en julio de 2013 evalúa la eficacia global de estas intervenciones y concluye que éstas ofrecen una reducción del riesgo relativo anual de esquizofrenia del 52% con un número necesario a tratar (NNT) de 9 pacientes (56). La conclusión es que si bien los antipsicóticos atípicos muestran eficacia, los estudios se caracterizan por altas tasas de abandono, de aumento de peso y por bajo número de pacientes. Los ácidos grasos omega 3 muestran resultados prometedores pero necesitan replicación en estudios más grandes (actualmente existen 2 en proceso) (57, 58). En cuanto a la TCC, muestra efectividad en 5 estudios randomizados y es recomendada como primera línea para esta condición, si bien su intervalo de confianza es amplio, requiriendo estudios con mayor número de pacientes para ver su real impacto.

Por último, nuevas líneas de investigación postulan la hipótesis inflamatoria de los primeros estadios de la esquizofrenia. Acorde a esta teoría, la administración de agentes antiinflamatorios en etapas prodrómicas detendría el avance a la enfermedad. Existe un estudio con minociclina que establece que su adición al tratamiento usual en etapas tempranas disminuiría la intensidad de sintomatología negativa y el deterioro (59). De esto se desprende que la recomendación general en este tipo de pacientes es TCC con psicoeducación al paciente y familia, monitoreo clínico cercano durante el período de mayor vulnerabilidad (que ha sido estimado en aproximadamente 2 años) junto con un adecuado tratamiento de las comorbilidades. También es importante destacar la importancia de la abstención del consumo de sustancias durante este lapso (60).

### Controversias y futuras direcciones

La introducción del SPA en el DSM-5 fue ampliamente debatida entre expertos en el tema. Entre las principales críticas realizadas se incluyen las siguientes: que se podrían patologizar fenómenos ampliamente difundidos en la población sana, las altas tasas de falsos positivos, la estigmatización de los sujetos que reciben el diagnóstico y sus familias, la escasa utilidad de crear un diagnóstico para el que no existe tratamiento disponible, la sobre-prescripción de antipsicóticos, que el tratamiento farmacológico de esta condición produzca más daños que beneficios, entre otras.

En un reciente artículo, Carpenter se posiciona al respecto respondiendo a estas críticas. Respecto a la pato-

logización de una conducta normal sostiene que los criterios A y D necesarios para realizar el diagnóstico de SPA (síntomas con suficiente severidad y distress asociado que ameritan la atención médica) diferencia a estos pacientes de la población sana. Respecto a la alta tasa de falsos positivos, postula que esta crítica no es aplicable al SPA ya que se trata de una condición que requiere atención médica por sí misma y no sólo por el riesgo de transición a un trastorno psicótico. Acerca de la estigmatización, señala el potencial daño de retener información relevante sobre la condición del paciente, lo que podría reducir su motivación para involucrarse en la toma de decisiones sobre su tratamiento y la adherencia a intervenciones que puedan aportarle beneficios. Por último, argumenta que la falta de tratamientos disponibles no invalida un diagnóstico (61). Además, un estudio de Stafford y cols encontró que el tratamiento experimental reducía en un 13% la progresión a un trastorno psicótico completo (62).

Más allá de estas críticas, la creación de una entidad nosológica que englobe a las formas prodrómicas de los trastornos psicóticos, permitirá generar conocimiento científico en el tema que en un futuro podrá redundar en estrategias de detección e intervención temprana en el campo de la esquizofrenia reduciendo su enorme impacto en la salud pública.

### Declaración de conflictos de interés

Los autores no declaran conflicto de interés alguno ■

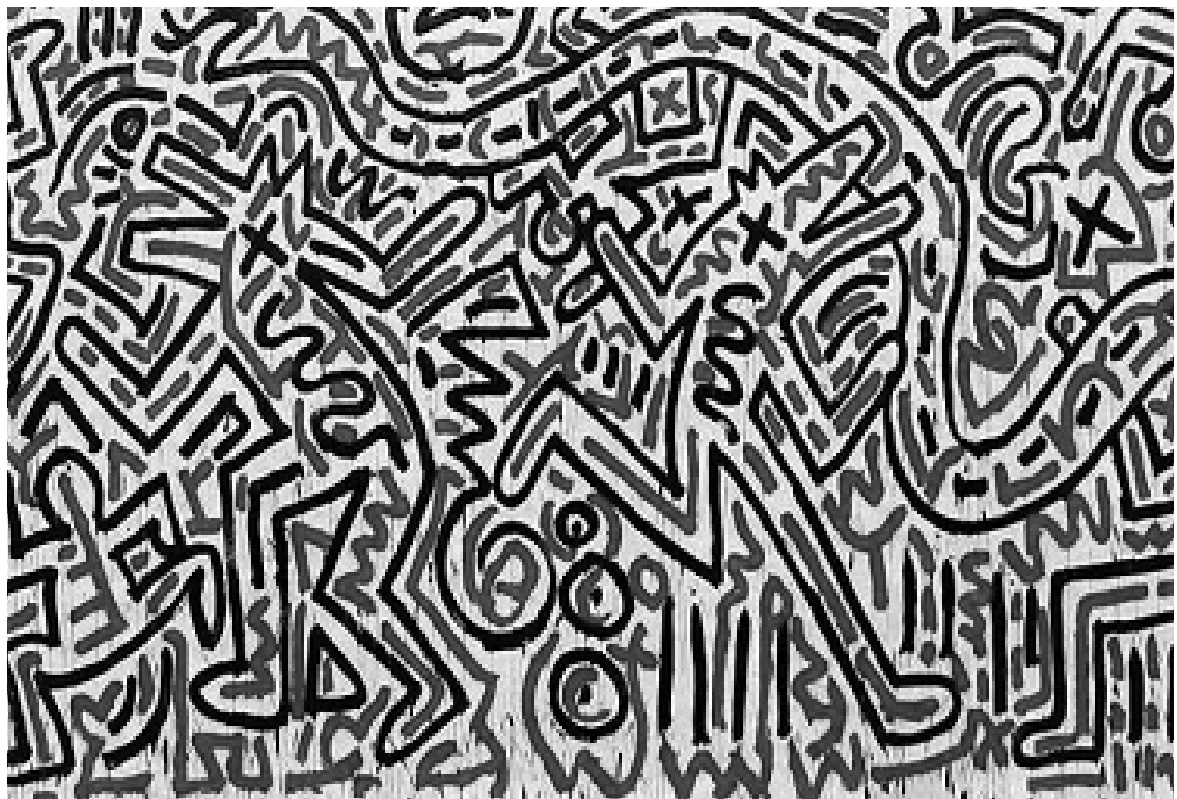
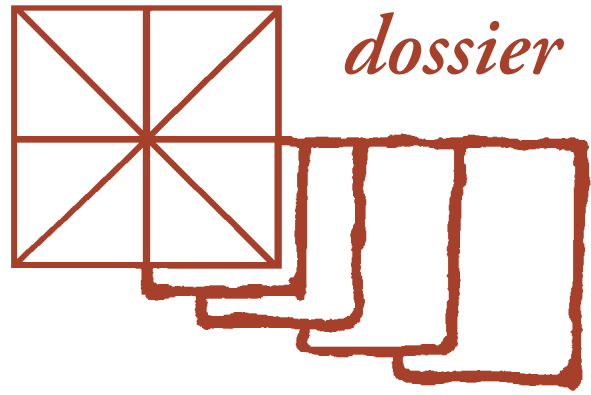
---

### Referencias bibliográficas

1. Global Burden of Disease: update 2004 [Internet]. Available from: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD\\_report\\_2004update\\_full.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf).Pg46-49.
2. Woods SW, Walsh BC, Saks JR, Mc Glashan TH. The case for including attenuated psychotic symptom syndrome in DSM-5 as a psychosis-risk syndrome. *Schizophr Res* 2010; 123 (2-3): 199-207.
3. Boonstra N, Klaassen R, Sytema S, Marshall M, De Haan L, Wunderink L, et al. Duration of untreated psychosis and negative symptoms-a systematic review and metaanalysis of individual patient data. 2012. *Schizophr Res* 2012; 142: 12-19.
4. Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first episode outcome patients: a systematic review. *Arch Gen Psych* 2005; 62 (9): 975-983.
5. Hafner H, Maurer K. ABC schizophrenia study: an overview of results since 1996. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2013 Jul; 48 (7): 1021-31.
6. Hafner H, Maurer K, Löffler W, Riecher-Rössler A. The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1993; 162: 80-86.

7. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia "Just The Facts" what we know in. *Epidemiology and etiology. Schizophr Res* 2008 Jul; 102 (1-3): 1-18.
8. Fusar Poli P, Bonoldi I, Yung AR, Borgwardt S, Kempton MJ, Valmaggia L, et al. Predicting psychosis: a meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69, 1-10.
9. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Mc Gorry PD. Risk factors for psychosis in an ultra high risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophr Res* 2004; 67 (2-3): 131-142.
10. Fusar-Poli P, Bechdolf A, Taylor MJ, Bonoldi I, Carpenter WT, Yung AR, et al. At risk for schizophrenic or affective psychoses? A meta-analysis of DSM/ICD diagnostic outcomes in individuals at high clinical risk. *Schizophr Bull* 2013 Jul; 39 (4): 923-32.
11. Howes OD, Lim SJ, Fusar Poli P. Mind the translation gap: problems in the implementation of early intervention services. *Psychol Med* 2010; 40 (1): 171-172.
12. Mc Gorry P, Nelson B, Amminger GP, Bechdolf A, Frances SM, Berger G, et al. Interventions in individuals at Ultra High Risk for psychosis: a review and future directions. *J Clin Psych* 2009 Sep; 70 (9): 1206-12.
13. Yung, AR, Phillips LJ, Yuen HP, Frances SM, McFarlane CA, Hallgreen M, et al. Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ('prodromal') group. *Schizophr Res* (2003); 60: 21-32.
14. Woods SW, Addington J, Cadenhead KS, Cannon TD, Cornblatt BA, Heinssen R. Validity of the prodromal risk syndrome for first psychosis: findings from the North American Prodrome Longitudinal Study. *Schizophr Bull* 2009; 35 (5): 894-908.
15. Fusar-Poli P, Byrne M, Badger S, Valmaggia LR, Mc Guire PK. Outreach and support in South London (OASIS), 2001-2011: ten years of early diagnosis and treatment for young individuals at high clinical risk for psychosis. *Euro Psychiatry* 2013; 28: 315-26.
16. Nelson B, Yuen HP, Wood SJ, Lin A, Spiliotacopoulos D, Bruxner A, et al. Long term follow up of a group at ultra high risk for psychosis: the Pace 400 Study. *JAMA Psychiatry* 2013; 70 (8): 793-802.
17. Fusar Poli P, Bonoldi I, Yung AR, Borgwardt S, Kempton MJ, Valmaggia LJ, et al. Predicting psychosis: a meta analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psych* 2012; 69 (3): 220-229.
18. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, et al. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurology* 2009; 66: 1447-55.
19. Tabak AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimaki M. Prediabetes: a high risk state for diabetes development. *Lancet* 2012; 379: 2279-90.
20. Chuma J, Mahadun P. Predicting the development of schizophrenia in high risk populations: systematic review of the predictive validity of prodromal criteria. *Br J Psychiatry* 2011; 199: 361-6.
21. Sedgwick P. Receiver operating characteristic curves. *BMJ* 2013; 346: f2493.
22. Tien AY. Distribution of hallucinations in the population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1991; 26: 287-92.
23. Ochoa S, Haro JM, Torres JV, Pinto-Meza A, Palacin C, Bernal M, et al. What is the relative importance of self reported psychotic symptoms in epidemiological studies? Results from the ESEMeD-Catalonia study. *Schizophr Res* 2008; 102 (1-3): 261-9.
24. Grano N, Karjalainen M, Itkonen A, Anto J, Edlund V, Heinmaa M, et al. Differential results between self-report and interview-based ratings of risk symptoms of psychosis. *Early Interv Psychiatry* 2011; 5 (4): 309-14.
25. Yung AR, Mc Gorry PD. The initial prodrome in psychosis: descriptive and qualitative aspects. *Austr N Z J Psych* 1996; 30 (5): 587-99.
26. Cornblatt BA. Risk factors for psychosis: impaired social and role functioning. *Schizophr Bull* 2012 Nov; 38 (6):1247-57.
27. Velthorst E, Nieman DH, Linszen D, Becker H, de Haan L, Dingemans PM, et al. Disability in people clinically at high risk of psychosis. *Br J Psychiatry* 2010; 197: 278-84.
28. Johnstone EC, Ebmeier KP, Miller P, Owens DG, Lawrie SM. Predicting schizophrenia: findings from the Edinburgh High Risk Study. *Br J Psychiatry* 2005; 186: 18-25.
29. Fusar-Poli P, Byrne M, Valmaggia L, Day F, Tabraham M, Johns L, et al. Social dysfunction predicts two years clinical outcome in people at ultra high risk for psychosis. *J Psychiatry Res* 2010; 44: 294-301.
30. Piskulic D, Addington J, Cadenhead KS, Cannon TD, Cornblatt BA, Heinssen R. Negative symptoms in individuals at clinical high risk of psychosis. *Psychiatry Res* 2012 Apr 30; 196 (2-3): 220-4.
31. Fulford D, Niendam TA, Floyd EG, Carter CS, Mathalon DH, Vinogradov S, et al. Symptom dimensions and functional impairment in early psychosis: more to the story than just negative symptoms. *Schizophr Res* 2013 Jun; 147 (1): 125-31.
32. Fusar-Poli P, Deste G, Smieskova R, Barlati S, Yung AR, Howes O, et al. Cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69 (6): 562-71.
33. Addington J, Penn D, Woods SW, Addington D, Perkins DO. Facial affect recognition in individuals at clinical high risk for psychosis. *Br J Psychiatry* 2008; 192: 67-8.
34. Lin A, Wood SJ, Nelson B, Brewer WJ, Spiliotacopoulos D, Bruxner A, et al. Neurocognitive predictors of functional outcomes two to 13 years after identification as ultra high risk for psychosis. *Schizophr Res* 2011; 132: 1-7.
35. Velthorst E, Nieman DH, Becker HE, van de Fliert R, Diegemans PM, Klaassen R, et al. Baseline differences in clinical symptomatology between ultra high risk subjects with and without a transition to psychosis. *Schizophr Res* 2009 Apr; 109 (1-3): 60-5.
36. Velthorst E, Nelson B, Wiltink S, de Haan L, Wood SJ, Lin A, et al. Transition to first episode psychosis in ultra high risk populations: does baseline functioning hold the key? *Schizophr Res* 2013;143: 132-7.
37. Koutsouleris N, Borgwardt S, Meisenzahl EM, Bottlender R, Moller HJ, Riecher-Rossler A, et al. Disease prediction in the at-risk mental state for psychosis using neuroanatomical biomarkers: results from the FePsy Study. *Schizophr Bull* 2012 Nov; 38 (6): 1234-46.
38. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Crescini A, Deste G, Kempton MJ, Lawrie S, et al. Neuroanatomy of vulnerability to psychosis: a voxel-based meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35: 1175-85.
39. Borgwardt S, Koutsouleris N, Aston J, Studerus E, Smieskova R, Richler-Rossler A, et al. Distinguishing prodromal from first episode psychosis using neuroanatomical single-subject pattern recognition. *Schizophr Bull* 2013 Sep; 39 (5): 1105-14.
40. Haroun N, Dunn L, Haroun A, Cadenhead KS. Risk and protection in prodromal schizophrenia: ethical implications for clinical practice and future research. *Schizophr Bull* 2006; 32: 166-8.
41. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A, Addington J, Riecher-Rossler A, Keshavan M, et al. The psychosis high risk state: a comprehensive state of the art review. *JAMA Psychiatry* 2013; 70 (1): 107-20.
42. Fusar-Poli P, Nelson B, Valmaggia L, Yung AR, Mc Guire PK. Comorbid depressive and anxiety disorders in 509 individuals with an at-risk mental state: impact on psychopathology and transition to psychosis. *Schizophr Bull* 2014 Jan; 40 (1): 120-31.
43. Hafner H, Löffler W, Maurer K, Hambrecht M, an der Heiden W. Depression, negative symptoms, social stagnation and social decline in the early course of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 100: 105-18.
44. Fusar-Poli P, Nelson B, Valmaggia L, Yung AR, Mc Guire PK. Comorbid depressive and anxiety disorders in 509 individuals with an at-risk mental state: impact on psychopatho-

- logy and transition to psychosis. *Schizophr Bull* 2014 Jan; 40 (1): 120-31.
45. Salokangas RK, Ruhrmann S, von Reventlow HG, Heinimaa M, Svirskis T, From T, et al. Axis I diagnoses and transition to psychosis in clinical high-risk patients EPOS project: prospective follow-up of 245 clinical high-risk outpatients in four countries. *Schizophr Res* 2012 Jul; 138 (2-3): 192-7.
  46. Yung AR, Woods SW, Ruhrmann S, Addington J, Schultze-Lutter F, Cornblatt BA, et al. Whither the attenuated psychosis syndrome? *Schizophr Bull* 2012; 38: 1130-34.
  47. Kelleher I, Corcoran P, Keeley H, Wigman JT, Devlin N, Ramsay H, et al. Psychotic symptoms and population risk for suicide attempt. A prospective cohort study. *JAMA Psychiatry* 2013; 70 (9): 940-8.
  48. Addington J, Cornblatt BA, Cadenhead KS, Cannon TD, McGlashan TH, Perkins DO, et al. At clinical high risk for psychosis: outcome for nonconverters. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 800-5.
  49. McGorry PD, Yung RA, Phillips LJ, Yuen HP, Francey S, Cosgrave EM, et al. A randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 921-8.
  50. McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins D, Addington J, Miller T, Woods SW, et al. A randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 790-9.
  51. Bechdolf A, Muller H, Stutzer H, Wagner M, Maier W, Lautenschlager M, et al. PREVENT: A second-generation intervention trial in subjects at-risk (prodromal) of developing first-episode psychosis evaluating cognitive behavior therapy, aripiprazole, and placebo for the prevention of psychosis. *Schizophr Bull* 2011; 37 (suppl 2): S111-S121.
  52. Morrison AP, French P, Walford L, Lewis S, Kilcommons L, Green J, et al. Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk in people at ultra-high risk: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2004; 185: 291-7.
  53. Addington J, Epstein I, Liu L, French P, Boydell KM, Zipursky RB. A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for individuals at clinical high risk of psychosis. *Schizophr Res* 2010; 11.
  54. Amminger GP, Schafer MR, Papageorgiou K, Klier CM, Cotton SM, Harrigan SM, et al. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 146-54.
  55. Bechdolf A, Wagner M, Ruhrmann S, Harrigan S, Putzfeld V, Pukrop R, et al. Preventing progression to first-episode psychosis in early initial prodromal states. *Br J Psychiatry* 2012 Jan; 200 (1): 22-9.
  56. van der Gaag M, Smit F, Bechdolf A, French P, Linszen DH, Yung AR, et al. Preventing a first episode of psychosis: meta-analysis of randomized controlled prevention trials of 12 month and longer-term follow-ups. *Schizophr Res* 2013; 149: 56-62.
  57. Nelson B, McGorry P, Yung A, Amminger P, Francey S, Berk M, et al. The NEURAPRO (North America, Europe, Australia prodrome) study: a multicentre RCT of treatment strategies for symptomatic patients at ultra-high risk for progression to schizophrenia and related disorders. Design and study plan. *Schizophr Res* 2008; 102: 155.
  58. Cadenhead K. NAPLS: omega-3 fatty acid versus placebo study. *Clinical Trials*; 2013: gov Identifier: NCT01429454.
  59. Chaudhry IB, Hallak J, Husain L, Minhas F, Stirling J, Richardson P, et al. Minocycline benefits negative symptoms in early schizophrenia: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial in patients on standard treatment. *J Psychopharmacol* 2012; 26 (9): 1185-93.
  60. Semple DS, McIntosh AM, Lawrie SM. Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *J Psychopharmacol* 2005 Mar; 19 (2): 187-94.
  61. Carpenter WT. Attenuated psychosis syndrome: need for debate on a new disorder. *Psychopathology* 2014; 47 (5): 287-91.
  62. Stafford MR, Jackson H, Mayo-Wilson E, Morrison AP, Kendall T. Early interventions to prevent psychosis: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013 Jan 18; 346: f185.



# PSIQUIATRÍA Y VIH

## UN CAMPO QUE RECLAMA SU LUGAR

### Coordinación

Jorge L. Zirulnik

Patricio Alba

*La epidemia de VIH/SIDA, surgida de modo coincidente en Europa Occidental y EEUU en 1981, ha prolongado por más de tres décadas su presencia y aún persiste en expansión, sobre todo en los países pobres. De todos modos, desde 1996, con la emergencia de los tratamientos de alta eficacia -llamados HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy)- se ha logrado cambiar la historia natural de la enfermedad. Con los estándares actuales de cuidado, es posible suprimir la replicación plasmática del VIH hasta llevarla a niveles indetectables, y reconstituir la población de células CD4 del sistema inmunológico. Las infecciones oportunistas devastadoras del pasado, incluidas las que afectan al SNC, han disminuido de modo significativo su prevalencia, así como la demencia asociada a la infección cerebral primaria del VIH también bajó su incidencia de manera drástica gracias a los tratamientos HAART. Todos estos avances han permitido el pasaje de la infección por el VIH de una enfermedad de evolución mortal a una condición crónica potencialmente tratable (1).*

*En el campo psiquiátrico VIH-asociado encontramos un número de tópicos que se constituyen en específicos, al momento de enfrentarse con un paciente que convive con la infección.*

*Haremos una síntesis de estos, y luego un breve análisis:*

- 1. El desorden neurocognitivo asociado al VIH -HIV Associated Neurocognitive Disorder (HAND)-, según el espectro de Frascati (2, 3).*
- 2. El complejo desafío asistencial que plantean los pacientes VIH ternarios, o cuaternarios, es decir aquellos que presentan condiciones singénicas o comórbidas, como una enfermedad mental seria,*

*abuso-dependencia de sustancias o la coinfección con hepatitis C (4, 5).*

- 3. El manejo de los psicotrópicos en los pacientes VIH que reciben tratamiento antirretroviral (TARV), complicado por el uso de drogas que comparten el metabolismo hepático del sistema citocromo P450, y sus potenciales interacciones droga-droga (6).*

- 4. La infección VIH como enfermedad-estigma; un verdadero flagelo psicosocial que no cede, ya entrada la segunda década del siglo XXI (7).*

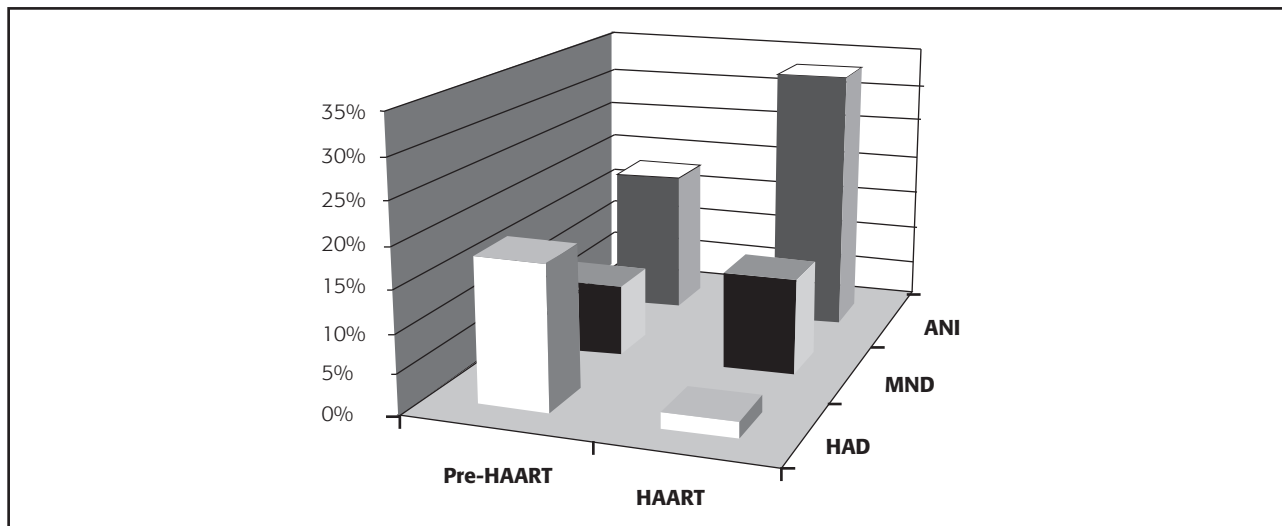
- 5. Los dispositivos psicológico-psiquiátricos adecuados para la excelencia o calidad del cuidado, en la atención de los pacientes con VIH (8).*

*Los cuadros del espectro HAND (deterioro neurocognitivo asintomático; desorden neurocognitivo leve; demencia asociada al VIH) continúan siendo prevalentes en plena era HAART avanzada -la forma clínica intermedia alcanza una prevalencia del 30% en algunas series de la literatura-. Resulta muy destacable, sin embargo, la caída drástica de los casos de demencia, observándose un gran contraste en relación a período pre-HAART. En este número de Vertex, se presenta un artículo exhaustivo que revisa los distintos paradigmas neuropsiquiátricos que atravesó la demencia por VIH desde su primera descripción en 1986 por el grupo de Navia, Jordan y Price (9).*

*Uno de los factores importantes para entender la alta prevalencia de HAND en la era de los tratamientos antirretrovirales de gran eficacia, se vincula a la capacidad de penetración de los mismos en el SNC. En 2008, el grupo de Letendre desarrolló un score de penetración para el diseño adecuado de esquemas HAART que alcancen una concentración*



**Figura 1.** Prevalencia de subtipos-HAND por era de tratamiento para VIH: Pre-HAART (antes de 1996), HAART (después de 1996).



Adaptado de Mc Arthur, et al. Ann Neurol 2010; 67: 699-714.

ANI: Asymptomatic Neurocognitive Impairment; MND: Mild Neurocognitive Deficit; HAD: HIV Associated Dementia.

*adecuada en el cerebro VIH-afectado. Se lo conoce como score-CPE (Central Nervous System Penetration Effectiveness). Este score debería ser tenido en cuenta por los clínicos infectólogos en consenso con los neuropsiquiatras, al indicar el*

*tratamiento antiviral a un paciente VIH dañado cognitivamente o con demencia (Ver Figura 2) (11). El espectro HAND de Frascati no fue tenido en cuenta en la configuración del reciente DSM-5. En este se codifica como Trastorno neurocognitivo*

**Figura 2.** Tasa de penetración de los antirretrovirales en el SNC diseñado por el Grupo de Letendre.

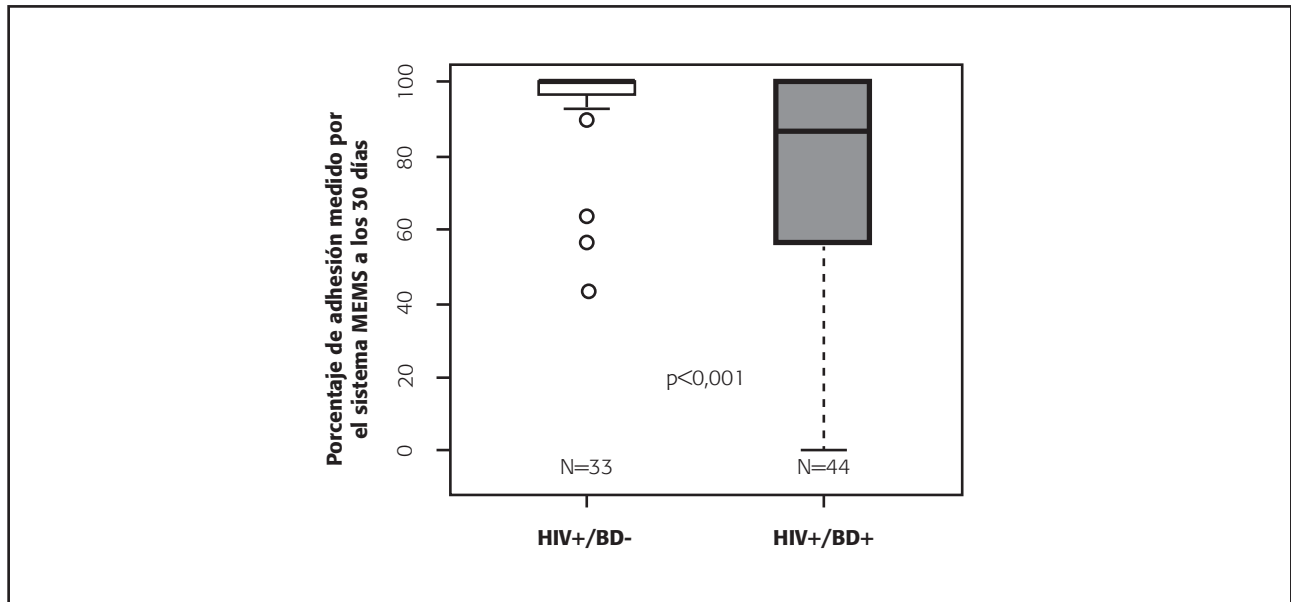
Droga	Tasa de penetración en el SNC			
	4	3	2	1
NRTI	Zidovudina	Abacavir	Lamivudina	
		Emtricitabina	Stavudina	Tenofovir
			Didanosina	Zalcitabina
NNRTI	Nevirapina	Efavirenz	Etravirina	
		Delavirdina		
PI	Indinavir/r	Darunavir/r	Atazanavir	Nelfinavir
		Fosamprenavir/r	Atazanavir/r	Ritonavir
		Lopinavir/r	Fosamprenavir	Saquinavir/r
		Indinavir		Saquinavir
				Tripanavir/r
Inhibidor de CCR5		Maravirovic		
Inhibidor de fusión				Enfuvirtida
Inhibidor integral		Raltegravir		

CNS, Sistema Nervioso Central; NRTI, inhibidor de la nucleósido transcriptasa inversa; NNRTI, inhibidor de la no-nucleósido transcriptasa inversa

*mayor o leve debido a infección por VIH, pero con un agregado importante: la presencia o no de alteración del comportamiento, no contemplada en la nosología de Frascati muy adherida al paradigma cognitivo. Un análisis crítico de este tema puede*

*encontrarse en un trabajo del neuropsiquiatra norteamericano Goodkin (11, 12). Muchos pacientes VIH presentan una condición psiquiátrica seria esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno límite de la personalidad, u otras, con o sin*

**Figura 3.** Medición de la adherencia a los ARV, mediante el sistema MEMS (*Medication Event Monitoring System*) en pacientes VIH+, con desorden BIP. vs VIH+, sin desorden BIP. (después de 1996).



Tomado de Moore DJ, et al. *AIDS Behav* 2012; 16 (8): 2257-66.

comorbilidad adictiva; y con o sin coinfección con el virus de la hepatitis C. Se trata de los llamados pacientes ternarios (con hepatitis C), o cuaternarios cuando se agrega abuso-dependencia de sustancias. Estos pacientes no pueden ser asistidos sin un equipo interdisciplinario montado ad-hoc, en el que resulta imprescindible la actuación de un psiquiatra entrenado. Las conductas de riesgo para la transmisión de la infección por VIH son mucho más frecuentes en estos pacientes que en la población general; la adherencia al TARV suele resultar más frágil, sobre todo en los enfermos con bipolaridad, y el uso de psicotrópicos de modo permanente suele complicarse por las potenciales interacciones con los fármacos ARV (Ver figura 3) (5, 6, 13).

Como hemos visto, el uso de psicotrópicos en pacientes VIH se vuelve complejo debido a las posibles interacciones sobre todo farmacocinéticas con las drogas ARV. Estas pueden resultar clínicamente significativas o peligrosas, en especial cuando se usan los fármacos IP -inhibidores de las proteasas- como el atazanavir, o el lopinavir, siempre acompañados por el efecto booster del ritonavir, también otro IP. Esta familia de ARV tiene como característica la de ejercer un efecto de inhibición o bloqueo de varias de las isoenzimas del citocromo P450 hepático -2D6/ 3A4- las mismas que utilizan muchos de los psicotrópicos que habitualmente usamos en la práctica psiquiátrica cotidiana (6). En este Dossier se incluye una revisión completa del asunto.

La infección por el VIH constituye la enfermedad-estigma por excelencia desde su emergencia epidémica en los últimos años de siglo XX, asociada a los que

se denominaban en ese momento "grupos de riesgo" como los homosexuales, o los adictos a drogas por vía endovenosa. Se trata de un proceso que marca a fuego la subjetividad colocándola del lado de ser -los pacientes suelen decir "soy VIH positivo"-, más que del tener, como ocurre con la mayoría de las otras enfermedades. La paranoia segregatoria del comienzo de la epidemia ha dejado paso a un proceso psicosocial sordo de discriminación del sujeto que vive con VIH en el ámbito laboral, escolar, familiar y en otros estamentos, incluso en el ambiente médico, en el que algunos profesionales creen que puede escapar o evadir a la asistencia de estos enfermos. A esto se agrega el estallido de los "grupos de riesgo", estando hoy en día todos los seres humanos del planeta expuestos al VIH en presencia de conductas de riesgo (7, 14). Según nuestro criterio, los sujetos que viven con VIH deberían ser asistidos en clínicas ad-hoc, con abordaje interdisciplinario, que incluya la dimensión biopsicosocial de la enfermedad. Es evidente que los profesionales del campo psi tienen una posición crítica que cumplir en esos centros complejos de asistencia. Por supuesto que lo dicho no excluye las aproximaciones asistenciales de personas con VIH en centros de salud periféricos ante problemáticas de simple resolución. Nuestra idea se inclina por el psiquiatra que trabaje junto al equipo infectológico en la primera línea de asistencia, en un dispositivo que llamamos inn, en lugar de la convencional psiquiatría de enlace o interconsulta, cobijada en otro servicio y conformada lejos del núcleo duro del equipo de asistencia primario (8, 15).

El presente Dossier cuenta con cinco artículos que realizan un recorrido y una revisión de temáticas

relevantes de los aspectos neuropsiquiátricos de esta enfermedad, su evaluación y abordaje.

El Dr. Marcelo Corti nos propone una revisión sobre Demencia y VIH. En este artículo, se recorren los 35 años de evolución de esta infección y su impacto a nivel cerebral, en los que se desarrollaron distintos modelos para conceptualizar la afectación neurocognitiva asociada al VIH, modelos que fueron cambiando a la par de los avances en el conocimiento, las técnicas de evaluación y de diagnóstico y fundamentalmente a la introducción y evolución del tratamiento antirretroviral en las manifestaciones clínicas asociadas al virus.

El Dr. Mazzoglio y Nabar y colegas nos presentan una investigación realizada en el Servicio de Salud Mental del hospital "Manuel Belgrano". En la misma se estudió la asociación del tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y el impacto el metabolismo óseo en pacientes bajo tratamiento antirretroviral, explorando la interacción de estos fármacos, el impacto de la depresión en la densidad ósea y los aspectos fisiopatológicos de esta alteración. En el artículo se reporta una serie de 9 casos en los cuales se estudia la asociación.

El Dr. Richly y colegas nos traen en su artículo la evaluación de una batería de screening cognitivo para pacientes con VIH, determinando su sensibilidad y especificidad en nuestro contexto. Esta investigación resulta de importante utilidad ya que aporta al desarrollo de herramientas que permitan la evaluación de las alteraciones cognitivas en pacientes con VIH que

no suelen ser reconocidas en el setting clínico habitual, aun cuando estas alteraciones pueden presentar un impacto funcional importante en la calidad vida del paciente.

El Dr. Zirulnik nos presenta una muy completa revisión actualizada sobre el manejo de psicofármacos en pacientes con VIH/ SIDA. A lo largo del artículo, se van recorriendo los trastornos psiquiátricos más prevalentes en esta población, el abordaje psicofarmacológico de los mismos y la relación de este tratamiento con la infección y las interacciones con el tratamiento antirretroviral.

Finalmente, se incluye un resumen de las directrices para el abordaje psiquiátrico y psicoterapéutico de pacientes con VIH, incluidas en las "Recomendaciones de la SPNS/SEP/SENP/SEIP/GESIDA sobre aspectos psiquiátricos y psicológicos en la infección por el VIH" de la Secretaría del Plan Nacional de Sida español. En éstas, se resalta la desatención de la salud mental en esta población y la importancia de un abordaje que sea interdisciplinario e interrelacional, destacando la relación que debería establecerse entre el equipo profesional, el paciente y su familia a fin de lograr una mejor evolución y mejores resultados de las intervenciones terapéuticas.

Con este Dossier de Vertex, dedicado a VIH, queremos acercar a los psiquiatras o profesionales afines a este fascinante campo, casi virgen en nuestro país como también en otros lugares de Latinoamérica; y sobre todo a los psiquiatras jóvenes, o en formación, de los que damos testimonio de su sensible receptividad ■

## Referencias bibliográficas

1. De Cock KM, Jaffe JW, Curran JW. The evolving epidemiology of HIV/AIDS. *AIDS* 2012; 26: 1205-13.
2. Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, et al. Updated research nosology for HIV associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007; 69:1789-99.
3. Elbirt D, Mahlab-Guri K, Bezalel-Rosenberg S, Gill H, Attali M, Asher I. HIV-Associated Neurocognitive Disorders (HAND). *IMAJ* 2015; 17: 54-58.
4. Andrew F, Angelino AF, Treisman G. Management of Psychiatric Disorders in Patients Infected with Human Deficiency Virus. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 847-56.
5. Blank MB, Himelhoch S, Walkup J, Eisenberg MM. Treatment considerations for HIV-infected individuals with severe mental illness. *Curr HIV/AIDS Rep* 2013; 10 (4): 371-9.
6. Gallego L, Barreiro P, López-Ibor JJ. Psychopharmacological treatments in HIV patients under antiretroviral therapy. *AIDS Rev* 2012; 14: 101-11.
7. Reid G, Walker L. Secrecy, stigma and HIV/AIDS: an introduction. *Afr J AIDS Res* 2003; 2 (2): 85-8.
8. Blank MB, Eisenberg MM. Tailored treatments for HIV+ persons with mental illness: the intervention cascade. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013 Jun 1; 63 Suppl 1: S44-8.
9. Navia BA, Jordan BD, Price RW. The AIDS dementia complex I: clinical features. *Ann Neurol* 1986; 19: 517-24.
10. Letendre S, Marquie-Beck J, Caparelli E, Best B, Clifford D, CHARTER Group. Validation of CNS Penetration Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol* 2008; 65 (1): 65-70.
11. American Psychiatric Association. Guía de Consulta de los Criterios Diagnósticos del DSM-5. Madrid: Panamericana; 2014.
12. Goodkin K, Fernández F, Forstein F, Miller EN, Beckert JT, Douaihy A, et al. A perspective on the proposal for neurocognitive disorder criteria in DSM-5 as applied to HIV-associated neurocognitive disorders. *Neuropsychiatry* 2011; 1 (5): 431-440.
13. Meade CS, Bevilacqua LA, Key MD. Bipolar disorder is associated with HIV transmission risk behavior among patients with treatment for HIV. *AIDS Behav* 2012; 16 (8): 2267-71.
14. Zirulnik J. Homo viralis. Historia biointelectual del SIDA. Buenos Aires: Libros del Zorzal; 2012.
15. Cohen MA, Goforth HW. A biopsychosocial approach to treatment. In: Cohen MA, Goforth HW, Lux JZ, Batista SM, Khalife S, Cozza KL, et al. Handbook of AIDS Psychiatry. Oxford: Oxford University Press; 2010.

# Demencia por HIV. Una revisión 35 años después (1981-2015)

Marcelo Corti

*Profesor Titular, Departamento de Medicina, Orientación Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, UBA  
Jefe División B, VIH-SIDA, Hospital de Infecciosas "F. J. Muñiz", Buenos Aires, Argentina  
E-mail: marcelocorti@fibertel.com.ar*

---

## Resumen

Esta revisión pretende mostrar los distintos modelos clínicos que atravesó el impacto del HIV-1 sobre el cerebro, sintetizado en la categoría difusa, pero aún vigente entre los infectólogos, de encefalopatía por HIV. Abarca las más de 3 décadas transcurridas desde el inicio de la epidemia, iniciándose con el modelo estático-infectológico de WD Snider, desarrollado en 1983 en base a un gran estudio neuropatológico de pacientes con SIDA. Continúa con el tal vez más compacto de todos ellos, el complejo SIDA-demencia, descrito por el grupo encabezado por BA Navia, en 2 notables trabajos de 1986, configurándolo de modo sólido como una entidad neuropsiquiátrica consistente. En 1996, y ya en el comienzo de la era HAART, se pasa a un tercer modelo, con el hallazgo de buenas correlaciones entre la clínica, el componente neuropsicológico de patrón subcortical, con discriminación de las formas leve/moderada, de la grave o demencia, apoyadas también en las neuroimágenes estructurales, metabólicas y funcionales, más la búsqueda constante de marcadores de diagnóstico confiables en el LCR. En los últimos 10 años se alcanza el modelo actual, coincidente ya con la era HAART avanzada, en que se pasa a un paradigma híbrido de daño cerebral asociado al HIV, con aumento de la prevalencia a pesar del tratamiento antirretroviral, formas clínicas atípicas o inactivas y vinculación patogénica con otras entidades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson o el síndrome de reconstitución inmune del SNC. Todo lo establecido por las evidencias encontradas en estos 35 años, nos lleva a pensar que la encefalopatía del SIDA original, debería ser considerada como una condición compartimentalizada, paralela a la enfermedad HIV-1, que reclama un abordaje específico de los pacientes que la padecen.

**Palabras clave:** VIH-SIDA - Demencia - Desórdenes neurocognitivos.

HIV- DEMENTIA. A REVIEW THIRTY FIVE YEARS AFTER (1981-2015)

## Abstract

In this review, the intention is to present the four clinical models of HIV-1-brain damage, named with the diffuse category of HIV-encephalopathy. It contains the past three decades, since the first static-infectological model of Snider WD, developed in 1983, based in a great neuropathological trial with AIDS patients. The second one, maybe the most compact of them, was the AIDS-dementia complex, published by the Navia BA group, in two notable papers published in 1986. This resulted in a consistent HIV-neuropsychiatric condition, till 1996, when HAART era begun. In a third early-HAART evolving model, we can find good correlations between the different levels: clinical (mild-moderate/severe forms), neuropsychological (subcortical pattern), neuroimaging, and LCR-markers. In the last-current paradigm, coincident with the advanced HAART treatments, the original HIV-encephalopathy became in a hybrid-complex compartimentalized condition, in contact with other neurodegenerative entities, like Alzheimer disease, Parkinson disease or the CNS-immune reconstitution inflammatory syndrome, with a high prevalence, atypical clinical forms, and with the demand of a specific management, in parallel to the systemic HIV disease.

**Key words:** HIV-AIDS - Dementia - Neurocognitive disorders.

## Introducción

El compromiso neurológico es una complicación frecuente de la enfermedad debida al virus de la inmunodeficiencia humana (HIV/SIDA) y se asocia con una elevada morbimortalidad. Estas complicaciones pueden clasificarse en primarias, o sea aquellas vinculadas directamente con el retrovirus, y secundarias, que incluyen las infecciones oportunistas y tumores relacionados con la inmunodeficiencia.

Las manifestaciones neurológicas pueden presentarse en cualquiera de las 3 etapas en que se divide la historia natural de la enfermedad. Durante la etapa inicial o síndrome retroviral agudo, las manifestaciones clínicas más comunes son la meningitis aséptica, la mielitis aguda de seroconversión, las neuropatías periféricas y el síndrome de Guillain-Barré.

En la etapa intermedia o crónica predominan las neuropatías de causa inmune, el herpes-zoster monomeric, el deterioro neurocognitivo asociado al HIV de diferente grado y las que se asocian a toxicidad por fár-

macos antirretrovirales o por otras drogas utilizadas en el tratamiento de estos pacientes.

En la etapa final, o de SIDA propiamente dicha, las infecciones oportunistas y los tumores que comprometen el sistema nervioso central (SNC) son las causas más frecuentes del compromiso neurológico.

Finalmente, el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) asociado a la TARGA también puede tener expresión neurológica a través de la exacerbación o aparición de cuadros de criptococosis, neurotuberculosis y leucoencefalopatía multifocal progresiva.

En esta revisión se analizan cuatro modelos diferentes de impacto HIV a nivel cerebro, desde el inicio de la epidemia de SIDA en 1981. La discriminación conceptual-estructural en 4 modelos (o paradigmas), se justifica si queremos entender la concepción actual del espectro neuro-HIV, en relación con su manejo diagnóstico y potencial tratamiento en la era de la terapia antirretroviral de gran actividad (HAART por su sigla en inglés). Los 4 modelos que se describen se encuentran incluidos en el Cuadro 1 (Ver Cuadro 1).

### Cuadro 1. Los cuatro modelos diferentes de impacto del HIV a nivel cerebral.

- Modelo de primera generación (1981-1983): *Encefalitis subaguda asociada al SIDA.*
- Modelo de segunda generación (1986-1996): *Complejo SIDA-Demencia (CSD-ADC por su sigla en inglés).*
- Modelo de tercera generación (1996-2006): *Desorden neurocognitivo asociado al HIV/ Demencia asociada al HIV (DAH/HAD por su sigla en inglés).*
- Modelo de cuarta generación (2007-2015): *Desorden neurocognitivo asociado al HIV- Frascati (DNAH-HAND por su sigla en inglés).*

### Modelo de Primera Generación (1983-1986)

#### *La encefalitis subaguda asociada al SIDA*

Este primer modelo muestra el daño cerebral observado en pacientes con SIDA, y es predominantemente estático e infectológico. Estuvo vigente entre 1983, año de publicación del trabajo de referencia por el grupo de Snider y colaboradores (1), y 1986. Se categoriza como una encefalitis subaguda de etiología viral, en el contexto de la inmunosupresión grave que caracterizaba a ese momento inicial de la epidemia. El estudio histopatológico y clínico que realizaron, incluyó 50 autopsias de pacientes fallecidos por SIDA, integra por primera vez a esta encefalopatía subaguda al espectro de patologías oportunistas y tumores que pueden comprometer el SNC de estos pacientes y que se agrupan bajo el nombre de neuro-SIDA (1). La encefalopatía descrita puede considerarse como la precursora infectológica-naturalística en la era pre-HAART de lo que hoy conocemos como demencia por HIV (2, 3).

Los marcadores clínicos del modelo ponen en evidencia las manifestaciones de deterioro cognitivo y conductual del proceso encefalítico subagudo. En el deterioro

cognitivo se destaca el marcado retardo psicomotor como epítome del fenómeno. Los pacientes evolucionan en semanas o meses hacia la apatía con retracción y aislamiento social, anorexia e incontinenia esfinteriana, alcanzando en la fase final un cuadro completo de demencia (1).

Los autores correlacionan las manifestaciones clínicas con cambios inespecíficos observados en el LCR tales como pleocitosis a predominio linfomononuclear, aumento del nivel de proteínas, descenso de la glucorraquia y pruebas negativas para otras infecciones oportunistas del SNC. En las neuroimágenes, tomografía computarizada, sobresale la atrofia global, con hipodensidad de la sustancia blanca periventricular y ausencia de lesiones focales (1).

Entre los hallazgos neuropatológicos, foco principal de este estudio, se comprobó la atrofia cerebral global, a predominio del lóbulo frontal o frontotemporal bilateral, con cambios en la sustancia blanca/sustancia gris, que pueden incluir el tronco cerebral, el cerebelo y la médula espinal. Se observan nódulos microgliales en la sustancia gris, células con inclusiones citomegálicas, focos de desmielinización en la sustancia blanca y astrocitosis reactiva. En aquel momento, estos cambios

neuropatológicos fueron atribuidos a una posible coinfección con citomegalovirus (CMV), en virtud de la alta prevalencia de esta infección en estudios previos en sujetos homosexuales, HIV positivos, o en pacientes inmunodeprimidos (4, 8).

Esta encefalopatía viral progresiva y dementizante, como diagnóstico de exclusión, fue el trastorno del espectro neuro-SIDA más prevalente de la serie de 50 casos estudiados por el grupo de Snider (1).

En 1985, la comunicación de Ho D y colaboradores, sobre el aislamiento del HTLV-III (9), luego denominado HIV, de los tejidos nerviosos y del LCR, abrió la ventana del para el conocimiento del neurotropismo del retrovirus, y su responsabilidad en la hasta aquí llamada demencia relacionada/asociada al SIDA. Esta perspectiva permitió el ingreso en un nuevo paradigma un año después, con los notables trabajos de BA Navia y colaboradores (10, 11).

## Modelo de segunda generación (1986-1996)

### *Complejo SIDA-Demencia*

Este segundo modelo que abarcó una década de la era pre-HAART, ya tiene una configuración neuropsiquiátrica completa. Se inaugura con los 2 trabajos encabezados por BA Navia en 1986 (10, 11), dos estudios basados en los hallazgos clínicos y neuropatológicos de esta nueva entidad nosológica.

La descripción clínica abarca los tres dominios: cognitivo, conductual y motor, inaugurando el concepto de complejo demencial asociado al SIDA. Las manifestaciones mayores del complejo incluyen: mutismo, debilidad en los miembros inferiores con ataxia, incontinencia esfinteriana, mioclonus y convulsiones (10). Estos signos clínicos se correlacionan con los hallazgos histopatológicos encontrados en la sustancia blanca, como células multinucleadas, inclusiones citomegálicas, infiltrados macrofágicos perivasculares y nódulos microgliales. La mielopatía vacuolar concomitante explica la debilidad en las piernas y la incontinencia esfinteriana (11). Queda establecido entonces que los marcadores clínicos mayores del complejo son el deterioro cognitivo progresivo, acompañado de manifestaciones motoras y conductuales, configurando la noción de complejo aludida, y ya no la encefalitis estática del modelo previo (1, 10, 11).

Esta categorización nosológica abrió luego el camino para designar a esta demencia como enfermedad marcadora de SIDA en el Staging System de los CDC, en virtud de su comprobada relación fisiopatogénica con el retrovirus (10, 12).

El complejo SIDA-Demencia (CSD - AIDS Dementia Complex) resultó entonces como un concepto emergente que ligaba el daño cerebral del retrovirus HTLV III/HIV a la producción de un cuadro demencial progresivo, con un patrón clínico-neuropatológico predominantemente subcortical. Este modelo ya separó etiológicamente a la encefalopatía subaguda de la infección cerebral concomitante por el herpesvirus CMV, referida en el modelo encefalítico anterior de Snider (1).

El CSD de Navia (10) se mantuvo como paradigma estable del proceso cerebral que afectó a los enfermos de SIDA durante 10 años, con una excelente correlación en las neuroimágenes, ya analizada con los estudios de resonancia magnética que objetivaban la atrofia global y la presencia de lesiones características en la sustancia blanca subcortical. Estos nuevos hallazgos dieron lugar, además, a la búsqueda intensa de algún marcador del LCR, que pudiera servir como testigo confiable para el diagnóstico y monitoreo del proceso, como la beta-2 microglobulina, la neopterina y el ácido quinolínico, cuyos niveles elevados guardan relación con la gravedad del proceso (10, 11, 13, 14, 15).

En 1988, Price y Brew, dos de los gestores de este modelo de segunda generación, publican en la revista *Science* la primera descripción que vincula de manera definitiva al virus causante del SIDA, llamado ahora HIV y su neurotropismo, con la demencia asociada a la enfermedad (16).

Cuatro años después de la descripción del complejo, se abre la primera gran hipótesis sobre la neuropatogénesis del proceso, con el trabajo de D Giullian y colaboradores (17). Se trata de la invasión del cerebro por el HIV a través de la barrera hematoencefálica, transportado por monocitos-macrófagos activados, que ingresan el virus al parénquima cerebral (hipótesis del caballo de Troya). Las células blanco del virus no son las neuronas de modo directo, sino que la infección recae en la microglia, macrófagos y células gigantes multinucleadas. El daño provocado se da por injuria neuronal indirecta, las neuronas permanecen sin infectarse, a partir de sustancias neurotóxicas que se liberan desde esas células monocitoides infectadas por el retrovirus, de la microglia invadida, o por la acción directa de la glicoproteína viral de envoltura gp120. Este complejo citotóxico reduce el crecimiento y la sobrevida neuronal en los cultivos de contacto experimentales entre las mismas y los linfomonocitos-CD4+ infectados por el HIV, llevándolas finalmente a la apoptosis (17).

A esta notable descripción neuropsiquiátrica inaugural, y su estabilización etiológica asociada con el HIV, se agregan en 1990 y 1991, ya con drogas antirretrovirales en uso, la organización nosológica dual ofrecida por el San Diego HIV Neurobehavioral Research Center (HNRC) de Grant-Atkinson con las categorías clínico-nosológicas de los Desórdenes Neurocognitivos Asociados al HIV-1 y discriminados en deterioro (desorden) neurocognitivo leve (DNCL) y la demencia por HIV (DAH) (18); y la propuesta por el AAN Working Group, que los clasificó en deterioro cognitivo/motor menor asociado al HIV (DCMM) y la DAH (19). En ambos modelos categoriales, además de introducir la noción de espectro, se realiza una jerarquización notable del dominio cognitivo (como en otras demencias), coexistente con el motor y el conductual. A partir de este modelo aparecen un gran número de trabajos neuropsicológicos, con el desarrollo de baterías ad hoc referidas al patrón lesional HIV del cerebro (20).

En 1995, sobre el filo del inicio de la era HAART, aparece el primer test rápido de tamizaje (screening test) para

la detección de DAH: el HIV Dementia Scale (HDS), desarrollado por el grupo de JC Mc Arthur, D Power y colaboradores (21). En él se exploran 4 dominios cognitivos que incluyen la memoria verbal, la velocidad psicomotora, la construcción visuo-espacial y la respuesta inhibitoria. El conocido Mini Mental State Examination de Folstein (MMSE) no aparece como adecuado para la exploración del daño subcortical neurocognitivo asociado al HIV.

En el modelo del CSD descrito, de ubicación previo a

la era HAART, sobresale la zidovudina (AZT) como droga antiviral con penetración y eficacia dentro del SNC siendo la primera alternativa de tratamiento para esta problemática. Su utilización en la década 1986-1996, permite pensar de manera retrospectiva en un régimen de neuro-monoterapia antirretroviral de la encefalopatía que nos ocupa (22, 23).

El Cuadro 2 muestra un esquema comparativo entre los primeros 2 modelos descriptos.

**Cuadro 2.** Esquema comparativo entre los dos primeros modelos descriptos.

	<b>Modelo de 1ra generación</b>	<b>Modelo de 2da generación</b>
<b>Período</b>	1983-1986	1986-1996
<b>Nosología</b>	Encefalopatía-SIDA/Demencia-SIDA	Complejo SIDA-Demencia
<b>Virología</b>	SNC-CMV/ HTLV-III	SNC-LCR/HTLV III/HIV
<b>Clínica</b>	Encefalitis subag–demencia	Comp cog-mot-cond–demencia
<b>Neuro-Cognición</b>		HDS/Batería Neuro-Psicológica
<b>Neuroimágenes</b>	Atrofia global. Hipodensidad de la sustancia blanca periventricular (TC)	Atrofia global/Lesiones de sustancia blanca (TC/ RM)
<b>LCR</b>	Cambios inespecíficos-químicos/celulares	Cambios inespecíficos-químicos/celulares Neopterina/ $\beta$ -2 microglobulina/Acido quinolínico
<b>Neuropatogénesis</b>	SNC-CMV/ HTLV-III/SIDA	SNC-HTLV III/HIV/SIDA
<b>Tratamiento</b>		AZT (Zidovudina)
<b>Bibliografía</b>	Snider WD et al. <i>Ann Neurol</i> 1983. Ho DD et al. <i>N Engl J Med</i> 1985.	Navia B et al. <i>Ann Neurol</i> 1986 I/II (11, 12). Price RW et al. <i>Science</i> 1988 (16). Giullian et al. <i>Science</i> 1990 (17). Grant I et al. <i>JCPsych</i> 1990 (18). Power C et al. <i>JAHHR</i> 1995 (21).

### Modelo de tercera generación (1996-2006)

#### *Desórdenes neurocognitivos por HIV/Demencia por HIV*

Este es el primer modelo en el que la historia natural de la encefalopatía asociada al HIV se ve modificada de un modo evidente por la HAART en su fase temprana; aunque ya desde 1986 se disponía de drogas que penetran adecuadamente en el SNC, como la zidovudina o AZT. Se cifraron grandes esperanzas en la respuesta de la infección cerebral a la HAART, en forma similar a los resultados obtenidos a nivel sistémico por los fármacos antirretrovirales, con los que se consiguió llevar la carga viral plasmática a niveles indetectables por primera vez desde la eclosión de la epidemia.

Entre 1985 y 1992 (era pre-HAART) la incidencia de las llamadas condiciones neuro-SIDA principales -meningitis por criptococo, toxoplasmosis cerebral, neurotuberculosis, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y linfoma primario del SNC (LPSNC)- se encon-

traba en franco aumento; mientras que la incidencia de CSD se mantenía alta, aunque estable (24).

Un trabajo realizado en Australia por el grupo de J Dore y colaboradores en el período 1992-1997, refleja el rendimiento temprano de la HAART, contrastándolo con la fase precedente. Sin embargo, este trabajo muestra un aumento proporcional en la incidencia del CSD, respecto de otras enfermedades marcadoras de SIDA (AIDS Defining Illnesses), con un significativo incremento en la media del conteo de linfocitos T CD4+, al momento del diagnóstico del CSD. Los autores concluyen que la HAART tiene menos impacto sobre el daño cerebral asociado con el HIV, que sobre otras condiciones o comorbilidades marcadoras del SIDA (25).

Con el decurso de los primeros años de experiencia con el empleo de la HAART, comenzó a observarse el impacto de los fármacos antirretrovirales (ARV) en los distintos marcadores de deterioro neurocognitivo asociado al HIV. El enlentecimiento psicomotor (psychomotor slowing), se constituyó precozmente en el epítome del

daño neurocognitivo del sujeto infectado, incluso como factor predictivo para el desarrollo de la demencia asociada al SIDA (full blown AIDS), o la muerte. Comenzaron luego a publicarse trabajos sobre el impacto neuropsicológico de la HAART; así como su incidencia en la evolución de las lesiones observadas en las neuroimágenes, o el perfil licuoral, con sus marcadores virológicos de carga viral de HIV en LCR o de inmuno-activación (26, 27).

Los cambios inducidos a través de la infección productiva de macrófagos activados y de células de la glía, conduce a una serie de acontecimientos inmunoinflamatorios en el microambiente neuronal, que llevan a la apoptosis de estas células. El perfil metabólico in vivo que da la espectroscopia por resonancia magnética, con la amputación de la espiga correspondiente al metabolito cerebral N-acetil-aspartato (NAA), marcador de integridad neuronal, y el incremento de la relación mioinositol-colina (MI/CO), de activación glial, caracteriza el despliegue cerebral del HIV. Este no es un virus neuronal, sino mesodérmico, glial, con la particularidad de la pérdida indirecta de neuronas, observada sobre todo en la sustancia blanca del lóbulo frontal y en los ganglios de la base. Las curvas metabólicas, a pesar de ser subestimadas por los infectólogos, han probado ser más sensibles para el reconocimiento del daño cognitivo temprano que los estudios estructurales o las imágenes funcionales de tipo SPECT (28, 29).

### Modelo de cuarta generación (2007-2015)

*Desorden neurocognitivo asociado al HIV/Demencia asociada al HIV-Frascati*

En los últimos 10 años se han producido una serie de cambios significativos sobre el modelo anterior, denominado HAART temprano, vinculados a: 1)

una marcada prolongación en la supervivencia de los pacientes con complejo demencial, a pesar del aumento de la cifras de prevalencia de las formas más leves de deterioro neurocognitivo (30); 2) la aparición de nuevas formas clínicas de demencia por HIV, asociadas al largo tiempo de sobrevida asociada con la eficacia de la HAART y a condiciones vinculadas como la edad o la prevalencia de coinfección con el virus de la hepatitis C (31); 3) el desarrollo de una nueva versión de pruebas de tamizaje para DAH, conocida como International HIV Dementia Scale (IHDS), que ha tenido gran penetración en los lugares de escasos recursos (32); 4) un nuevo esquema de categorización nosológica, con un espectro de 3 entidades: deterioro neurocognitivo asintomático, desorden neurocognitivo leve/moderado y demencia asociada al HIV, conocidos como criterios de Frascati (33); 5) un algoritmo de diagnóstico consolidado, en el que se impone la interpretación conjunta de síntomas clínicos, pruebas neurocognitivas, neuroimágenes estructurales, funcionales y por espectroscopia y el uso de una combinación de marcadores obtenidos del LCR (8, 34, 35); 6) la configuración de una lista de factores de riesgo confiables, como la edad, el nadir de linfocitos T CD4+, anemia, trombocitopenia, o determinantes genéticos del virus o del huésped; así como el conocimiento preciso de comorbilidades o condiciones de interferencia -confounding conditions- como la coinfección con HCV, depresión o consumo excesivo de alcohol o de sustancias de abuso (36); 7) el establecimiento de un rango para estimar la capacidad de penetración de las drogas antirretrovirales en el SNC -el llamado CNS Penetration-Effectiveness (CPE) Rank-, y de ese modo diseñar esquemas racionales de HAART (neuro-HAART) para la población de pacientes con DNAH (37).

El Cuadro 3 muestra un esquema comparativo entre los dos últimos modelos descriptos.

**Cuadro 3.** Esquema comparativo entre los dos últimos modelos descriptos.

	<b>Modelo de 3ra generación</b>	<b>Modelo de 4ta generación</b>
<b>Período</b>	1996-2006	2007-2015
<b>Nosología</b>	Desorden neurocognitivo leve/ Demencia asociada al HIV.	Desórdenes neurocognitivos asociados al HIV/Demencia asociada al HIV/ Frascati.
<b>Virología</b>	HIV-1	HIV-1 [compartimiento cerebral/ subespecies].
<b>Clínica</b>	Deterioro cognitivo leve-moderado/ demencia.	Amplio espectro de desórdenes neurocognitivos. Nuevas formas de demencia (inactivas).
<b>Neuro-Cognición</b>	HDS. Batería Neuro- Psicológica. Enlentecimiento psicomotor [epítome].	IHDS. Batería Neuro-Psicológica
<b>Neuroimágenes</b>	Atrofia global. Lesiones de la sustancia blanca en la RM. NAA/MI/CO alterados en la espectroscopia	Anormalidades en la DTI/ alteración del flujo sanguíneo en la SPECT. Hipometabolismo en ganglios basales en la PET.
<b>LCR</b>	CV-LCR/TNF- $\alpha$ /MCP-1-CCL-2/ $\beta$ -2microglobulina/Neopterinina.	Neurofilamentos/proteína TAU/ Precursor de la proteína amiloide.



<b>Neuropatogénesis</b>	HIV/Neuro-inflamación/monocitos/células de la glía activados. Pérdida neuronal a predominio frontal y en ganglios basales.	Toxicidad de ARV/ Envejecimiento símil-Alzheimer/SIRI
<b>Tratamiento</b>	HAART precoz	Neuro-HAART (CPE)
<b>Bibliografía</b>	Sacktor et al. <i>J Neurovir</i> 1996 (24). Brew et al. <i>J Inf Dis</i> 1997 (27). Dore et al. <i>AIDS</i> 1999 (25).	Dore et al. 2003 (30). Brew 2004 (31). Sacktor et al. 2005 (32). Antinori et al. 2007 (33). Letendre et al. 2008 (37).

## Conclusión

Todos los avances descriptos en el conocimiento de la patogenia, diagnóstico y tratamiento de la encefalopatía por HIV conducen a la idea de que se trata de una entidad compartimentalizada, cuya causa debe buscarse en una patogénesis neuroviral indirecta. La dificultad en su abordaje terapéutico, se vincula con el rendimiento sesgado de los regímenes de HAART para la supresión de la replicación viral dentro del SNC por cuestiones de concentración en el parénquima cerebral y en el LCR, o bien por la resistencia

potencial de las subespecies neurotropas presentes en ese reservorio viral.

Las correlaciones establecidas, al momento de decidir los esquemas de HAART, entre la condición clínico-cognitiva, el daño estructural, funcional o metabólico que pueden mostrar las neuroimágenes, el uso predictivo de marcadores licuorales y los fenotipos híbridos con otras condiciones neurológicas degenerativas, debe hacernos pensar que el espectro de DNAH constituye una condición neuropsiquiátrica paralela de gran complejidad asociada con la infección HIV, que se debe enfocar de manera específica (38) ■

## Referencias bibliográficas

- Snider WD, Simpson DM, Nielsen S, Gold JW, Metroka, CE, Posner JB. Neurological complications of acquired immunodeficiency syndrome: analysis of 50 patients. *Ann Neurol* 1983; 14: 403-18.
- Price RW, Perry S. HIV-related neuropathology. In: Price RW, Perry S. editors. *HIV, AIDS and the Brain*. New York: Raven Press; 1994. p. 99-118.
- Zegans LS, Gerhard AL, Coates TJ. Psychotherapies for the person with HIV disease. In: Zegans LS, Coates TJ, editors. *Psychiatric manifestations of HIV disease*. The psychiatric clinics of North America. Philadelphia: WB Saunders Company; 1994. p. 149-162.
- Drew WL, Mintz L, Miner RC, Sands M, Ketterer B. Prevalence of cytomegalovirus infection in homosexual men. *J Infect Dis* 1981; 1143: 188-92.
- Horowitz SI, Benson DF, Gottlieb MS, et al. Neurological complications of gay-related immunodeficiency disorder (abstract). *Ann Neurol* 182; 12: 80.
- Britton CB, Marquardt MD, Koppel B, et al. Neurological complications of the gay immunosuppressed syndrome: cli-

- nical and pathological features (abstract). *Ann Neurol* 1982; 39: 95-8.
7. Neuenburg JK. The neuropathology of HIV Pre- and Post-HAART. In: Goodkin K, Shapshak P, Verma A, editors. The spectrum of neuro-AIDS disorders: pathophysiology, diagnosis and treatment. Washington DC: ASM Press; 2008. p. 181-199.
  8. Goodkin K, Aronow A, Baldwin G, Molina R, Zheng W, Hardy E. HIV-1-associated neurocognitive disorders in the HAART era. In: Goodkin K, Shapshak P, Verma A, editors. The spectrum of neuro-AIDS disorders: pathophysiology, diagnosis, and treatment. Washington DC: ASM Press; 2008. p. 3-27.
  9. Ho DD, Rota TR, Schooley RT, Kaplan JC, Allan JD, Groopman JE, et al. Isolation of HTLV-III from cerebrospinal fluid and neural tissues of patients with neurologic syndromes related to the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1985; 313: 1493-7.
  10. Navia BA, Jordan BD, Price RW. The AIDS dementia complex: I. Clinical features. *Ann Neurol* 1986; 19: 517-24.
  11. Navia BA, Cho E-S, Petito CK, Price RW. The AIDS dementia complex: II. Neuropathology. *Ann Neurol* 1986; 19: 525-35.
  12. Centers for Disease Control and Prevention. Classification system for human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infection. *Morb Mortal Weekly Rep (MMWR)* 1986; 35: 34-9.
  13. Mc Arthur JC, Kumar AJ, Johnson DW, Selnes OA, Becker JT, Herman C, et al. Incidental white matter hyperintensities on magnetic resonance imaging in HIV-1 infection. Multicenter AIDS cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990; 3: 252-9.
  14. Del Pan GJ, Mc Arthur JH, Aylward E, Selnes OA, Nance-Sproson TE, Kumar AJ, et al. Pattern of cerebral atrophy in HIV-1 infected individuals: results of a quantitative MRI analysis. *Neurology* 1992; 42: 212-30.
  15. Price RW, Epstein LG, Becker JT, Cinque P, Gisslen M, Pulliam L, et al. Biomarkers of HIV-1 CNS infection and injury. *Neurology* 2007; 69: 1781-8.
  16. Price RW, Brew B, Sidtis J, Rosenblum M, Scheck AC, Cleary P. The brain in AIDS: central nervous system HIV-1 infection and AIDS dementia complex. *Science* 1988; 239: 586-92.
  17. Giullian D, Vaca K, Noonan CA. Secretion of neurotoxins by mononuclear phagocytes infected with HIV-1. *Science* 1990; 250: 1593-6.
  18. Grant I, Heaton RK. Human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) and the brain. *J Consult Clin Psychol* 1990; 58: 22-30.
  19. Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations' of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. *Neurology* 1991; 41: 778.
  20. Cysque LA, Maruff P, Brew BJ. The neuropsychological profile of symptomatic AIDS and ADC patients in the pre-HAART era: a meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc* 2006; 12: 368-82.
  21. Power C, Selnes OA, Grim JA, Mc Arthur JC. HIV Dementia Scale: a rapid screening test. *J Acquir Immune Syndr Hum Retrov* 1995; 8: 273-8.
  22. Portegies P, de Gans J, Lange JM, Derix MM, Speelman H, Bakker M, et al. Declining incidence of AIDS dementia complex after zidovudine treatment. *Br Med J* 1989; 299: 819-21.
  23. Sidtis JJ, Gatsonis C, Price RW, Singer EJ, Collier AC, Richman DD, et al. Zidovudine treatment of the AIDS Dementia complex: results of a placebo-controlled trial. *AIDS Clinical Trials. Ann Neurol* 1993; 33: 343-9.
  24. Sacktor N, Lyles RH, Skolasky R, Kleeberger C, Selnes OA, Miller EN, et al. HIV-associated neurologic disease incidence changes: Multicenter AIDS Cohort Study, 1990-1998. *Neurology* 2001; 56: 257-60.
  25. Dore GJ, Correll PK, Li Y, Kaldor JM, Cooper DA, Brew B. Changes to AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13: 1249-53.
  26. Sacktor NC, Bacellar H, Hoover DR. Psychomotor slowing in HIV infection: a predictor of dementia, AIDS, and death. *J Neurovirol* 1996; 2: 404-10.
  27. Brew J, Pemberton L, Cunningham P, Law M. Levels of HIV-1 RNA correlate with AIDS dementia. *J Infect Dis* 1997; 175: 963-6.
  28. Ernst T, Itti L, Chang L. Changes in cerebral metabolism are detected prior to perfusion changes in early HIV-CMC: a coregistered MRS and SPECT study. *J Magn Reson Imaging* 2000; 12: 859-65.
  29. Corti M, Kasparas G. Comunicación al primer consenso argentino de trastornos neurocognitivos asociados al HIV/SIDA, 2013.
  30. Dore G, Mc Donald A, Li Y, Kaldor JM, Brew B, for the National HIV Surveillance Committee. Marked improvement in survival following AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17: 1539-45.
  31. Brew B. Evidence for a change in AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy and the possibility of new forms of AIDS dementia complex. *AIDS* 2004; 18 (suppl 1): S75-S78.
  32. Sacktor NC, Wong M, Nakasujja N, Skolasky RL, Selnes OA, Musisi S, et al. The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS* 2005; 19: 1367-74.
  33. Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, et al. Update research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007; 69: 1789-99.
  34. Price RW, Epstein LG, Becker JT, Cinque P, Gisslen M, Pulliam L, Mc Arthur JC. Biomarkers of HIV-1 CNS infection and injury. *Neurology* 2007; 69: 1781-8.
  35. Morris KA, Davies NWS, Brew B. A guide to interpretation of neuroimmunological biomarkers in the combined antiretroviral therapy-era of HIV central nervous system. *Neurobehavioral HIV Medicine* 2010; 2: 59-72.
  36. Schouten J, Cinque P, Gisslen M, Reiss P, Portegies P. HIV-1 infection and cognitive impairment in the cART-era: a review. *AIDS* 201;25:561-75.
  37. Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E. Validation of CNS Penetration-effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the CNS. *Arch Neurol* 2008; 65: 65-70.
  38. Zirulnik JL. Therapy recommendations for HIV-associated neurocognitive disorders. *JAMA* 2008; 300: 2482.

# Inhibidores de captación de serotonina y metabolismo óseo en pacientes VIH+ con tratamiento antirretroviral

**Martín J. Mazzoglio y Nabar**

*Médico Especialista en Psiquiatría, Servicio Penitenciario Federal, Ministerio de Justicia y Derechos Humanos; Docente Adscrito de la Facultad de Medicina, UBA (Departamentos de Anatomía, de Farmacología y de Psiquiatría y Salud Mental). Miembro Titular e Integrante de los Capítulos Neurociencia y Psiquiatras en Formación (PEF), Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA).  
E-mail: mazzoglioynabar@yahoo.com.ar*

**Milagros María Muñiz**

*Médica Especialista en Psiquiatría; Ministerio de Seguridad; Miembro Titular e Integrante del Capítulo Psiquiatras en Formación (PEF), Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA).*

**Alexis A. Mejías Delamano**

*Médico Especialista en Medicina Farmacéutica, UBA; Residente de Psiquiatría, Hospital General de Agudos "Manuel Belgrano" Docente Auxiliar de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA Integrante del Capítulo Psiquiatras en Formación (PEF), Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA).*

**Santiago Muñoz**

*Médico Residente de Psiquiatría, Hospital General de Agudos "Manuel Belgrano" Docente Auxiliar de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA Integrante del Capítulo Psiquiatras en Formación (PEF), Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA).*

**Nahuel Magrath Guimet**

*Médico Residente de Psiquiatría, Hospital General de Agudos "Manuel Belgrano"; Docente Auxiliar de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA Integrante del Capítulo Psiquiatras en Formación (PEF), Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA).*

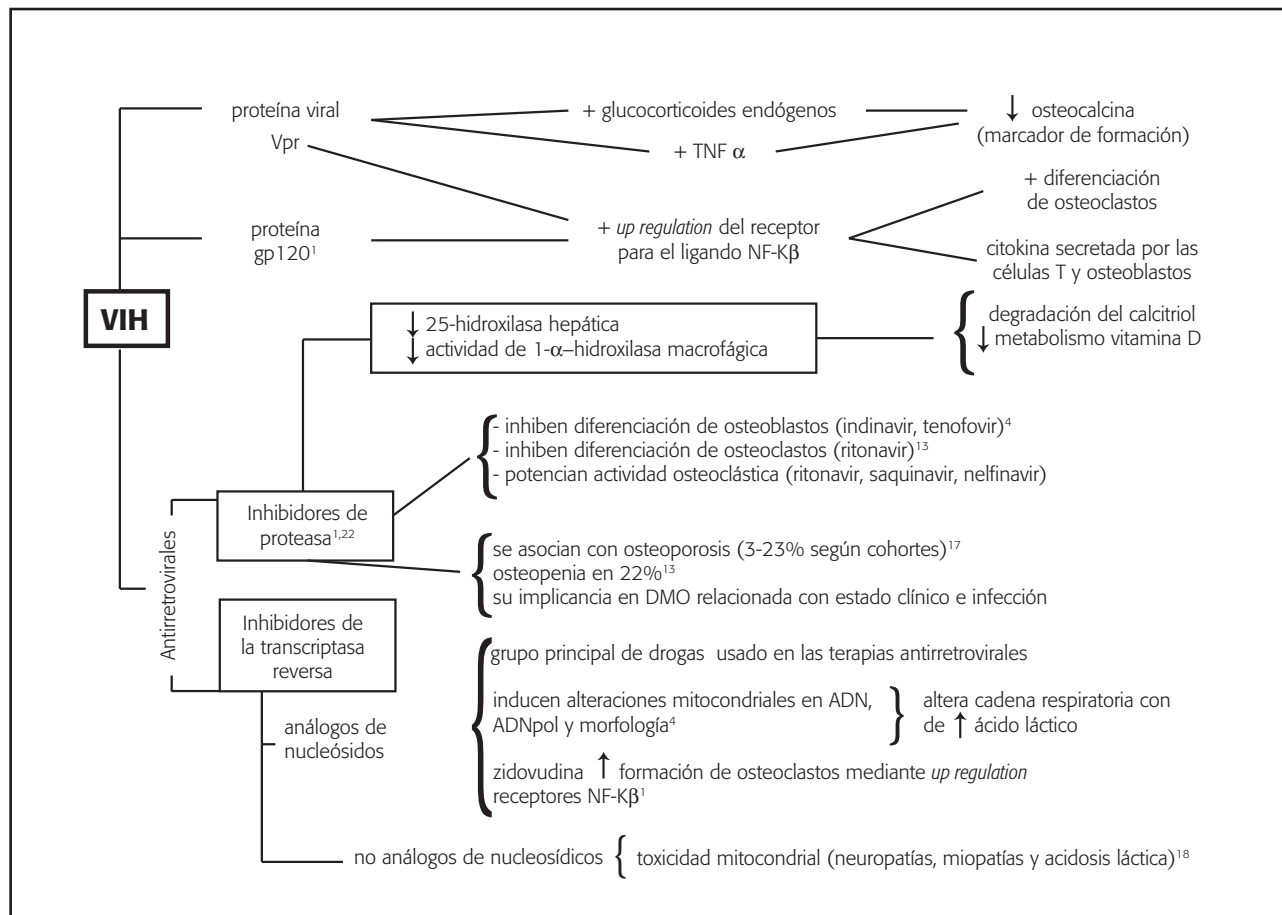
## Introducción

La depresión se asocia con discapacidades, peor funcionamiento físico, caídas y menor densidad mineral ósea (DMO), que incrementan la susceptibilidad a fracturas (1, 2, 3). Dicho riesgo clínico también puede aumentarse por los efectos de los antidepresivos (4, 5, 6, 7, 8, 9), ansiolíticos y la hipercortisolemia asociada al estrés que favorecería la resorción ósea (10, 11, 12, 13).

En pacientes VIH+ se reportó una alta prevalencia de disminución de la DMO (14, 15) relacionada con: el virus (14), carga viral alta o con bajos CD4, estadio avanzado de la enfermedad y algunos antirretrovirales (14, 15, 16) (Ver Esquema 1).

El remodelamiento óseo y su mantenimiento surgen del equilibrio entre la reabsorción por medio de

**Esquema 1.** Aspectos virológicos y farmacodinámicos implicados en la densidad mineral ósea.



**Resumen**

Reportamos una serie de 9 pacientes masculinos VIH+, edad promedio de 41.2 años, carga viral negativizada (<50 copias RNA/ml), en tratamiento con antirretrovirales (análogos de nucleósidos e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa), sin infecciones sistémicas, del SNC ni enfermedades marcadoras ni corticoideoterapia en curso. Fueron evaluados y admitidos mediante interconsulta de sus infectólogos durante el período de octubre 2008–octubre 2013 por síndrome depresivo. Se inició tratamiento psicoterapéutico y psiquiátrico con ISRS y clonazepam; se realizaron neuroimágenes de control y estudios bioquímicos de laboratorio al inicio y a los 2 meses del tratamiento. En el transcurso del tratamiento psicofarmacológico sufren fracturas no debidas a caídas y se detectaron alteraciones en marcadores del metabolismo óseo e imágenes. Se estudiaron interdisciplinariamente con endocrinología y clínica médica, se decidió retirar el ISRS con normalización de los valores bioquímicos y se continuó tratamiento psicoterapéutico. Plantearémos las asociaciones entre el uso de ISRS, alteraciones del metabolismo óseo con correlato clínico y las posibles interacciones farmacológicas entre el antidepresivo y los antirretrovirales.

**Palabras clave:** Antidepresivos ISRS - Densidad mineral ósea - Antirretrovirales.

SSRI AND BONE METABOLISM IN HIV + PATIENTS WITH ANTIRETROVIRAL THERAPY

**Abstract**

We report a series of 9 male HIV + patients, average age of 41.2 years, viral load negative (<50 copies RNA/ml), treated with antiretroviral (nucleoside and non-nucleoside inhibitors of reverse transcriptase) without systemic infections, the CNS diseases or marker or corticoidoterapia in progress. Were evaluated and supported by their infectologists interconsultation during the period October 2008–October 2013 by depressive syndrome. Psychotherapeutic and psychiatric treatment was initiated with SSRI and clonazepam; Neuroimaging control and biochemical laboratory studies at baseline and 2 months of treatment were conducted. In the course of psychopharmacological treatment not suffer fractures due to falls and alterations were detected in bone metabolism markers and images. He studied with endocrinology and interdisciplinary medical clinic, decided to withdraw the SSRI with normalization of biochemical values and psychotherapeutic treatment was continued. We will raise the associations between the use of SSRI, disturbances of bone metabolism with clinical correlation and possible drug interactions between antidepressants and antiretroviral.

**Key words:** SSRI antidepressants - Bone mineral density - Antiretrovirals.

los osteoclastos y la formación por los osteoblastos. La osteoporosis se caracteriza por la reducción de la masa ósea debido a una tasa de reabsorción superior; mientras su causa principal fue tradicionalmente atribuida a las variaciones hormonales, existe creciente evidencia que implica otros factores, en especial a componentes del sistema nervioso (10, 17, 18, 19).

## Objetivos

Reportar la posible interacción entre los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) con los antirretrovirales y su implicancia en el metabolismo óseo.

## Materiales y método

Reporte de serie de 9 pacientes masculinos, promedio de edad 41.2 años, portadores del VIH con tiempo promedio de evolución de la enfermedad de 11 años, con cargas virales en sangre en rango de negativización (<50 copias RNA/ml) desde hace más de 5 años y sin cambios en su esquema antirretroviral (análogos

de nucleósidos e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa), y valores promedio de linfocitos CD4 de 29.9%. Ningún paciente presentó infecciones sistémicas o del sistema nervioso central ni enfermedades marcadoras ni corticoideoterapia en curso. Los pacientes fueron admitidos mediante interconsulta de sus médicos infectólogos durante el período de octubre 2008-octubre 2013 por presentar un síndrome depresivo (Ver Tabla 1). Concluida la primera evaluación por el equipo de Salud Mental, se indicó tratamiento psiquiátrico y psicológico. Fueron medicados con un antidepresivo ISRS con titulación lenta y un ansiolítico benzodiacepínico, sólo un paciente recibió además un inductor del sueño (zolpidem). La elección del antidepresivo se basó en la semiología y en la disponibilidad existente dada la carencia de recursos económicos de los pacientes. Los resultados fueron analizados con pruebas estadísticas y se realizaron gráficos para mejor visualización. El estudio cumplió con los reparos ético-legales vigentes (consentimiento informado, cumplimiento de requisitos estipulados por las GCP, Disposición ANMAT 6677/10 y adhesión a principios éticos con origen en la Declaración de Helsinki).

**Tabla 1.** Características poblacionales y tratamientos farmacológicos que recibían los pacientes.

Paciente	Edad (años)	Tiempo de enfermedad (años)	CV VIH	CD4 (%)	Tiempo sostenido negativización (años)	Medicación	
						Antirretroviral	Psicofarmacológica
1	34	12	<50	30,1	11	3TC + NVP	Fluoxetina 40 mg + clonazepam 2mg
2	41	11	<50	28,7	8	3TC + NVP	Sertralina 150mg + clonazepam 1,5mg + zolpidem 10mg
3	52	8	<50	32,1	5	3TC + NVP	Paroxetina 30mg + lorazepam 3mg
4	39	13	<50	28,5	7	3TC + EFV	Fluoxetina 30mg + zolpidem 5mg
5	50	13	<50	33,2	8	LMV+EFV+DLV	Fluoxetina 20mg + clonazepam 1,5mg
6	48	14	<50	26,4	12	3TC + EFV	Sertralina 100mg + clonazepam 1mg
7	29	9	<50	32	8	3TC + NVP	Fluoxetina 30mg + lorazepam 2mg
8	38	12	<50	28,3	5	LMV + EFV + DLV	Sertralina 75mg + lorazepam 1,5mg
9	40	7	<50	30	5	3TC + EFV	Fluoxetina 10mg + clonazepam 1mg
Promedio	41,22	11	<50	29,9	7,67		

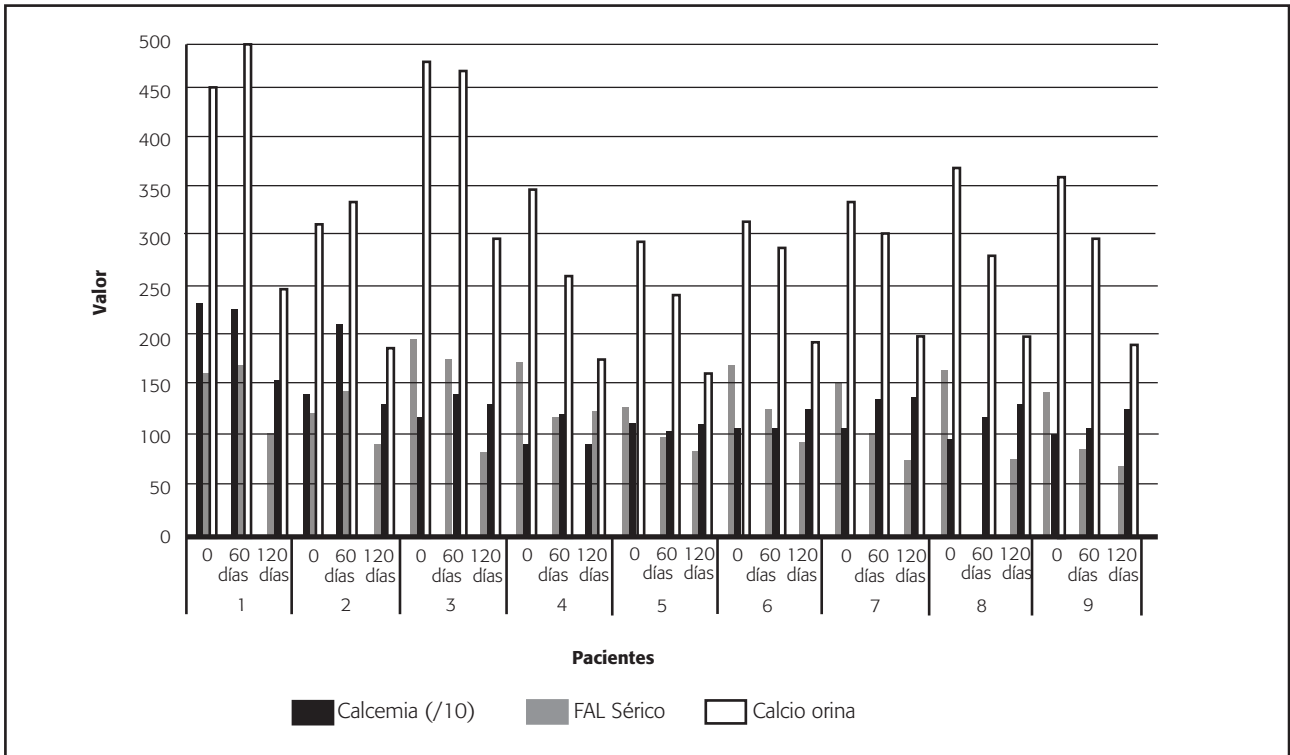
3TC= zidovudina + lamivudina; DLV= delavirdina; EFV= efavirenz; LMV= lamivudina; NVP= nevirapina

## Resultados

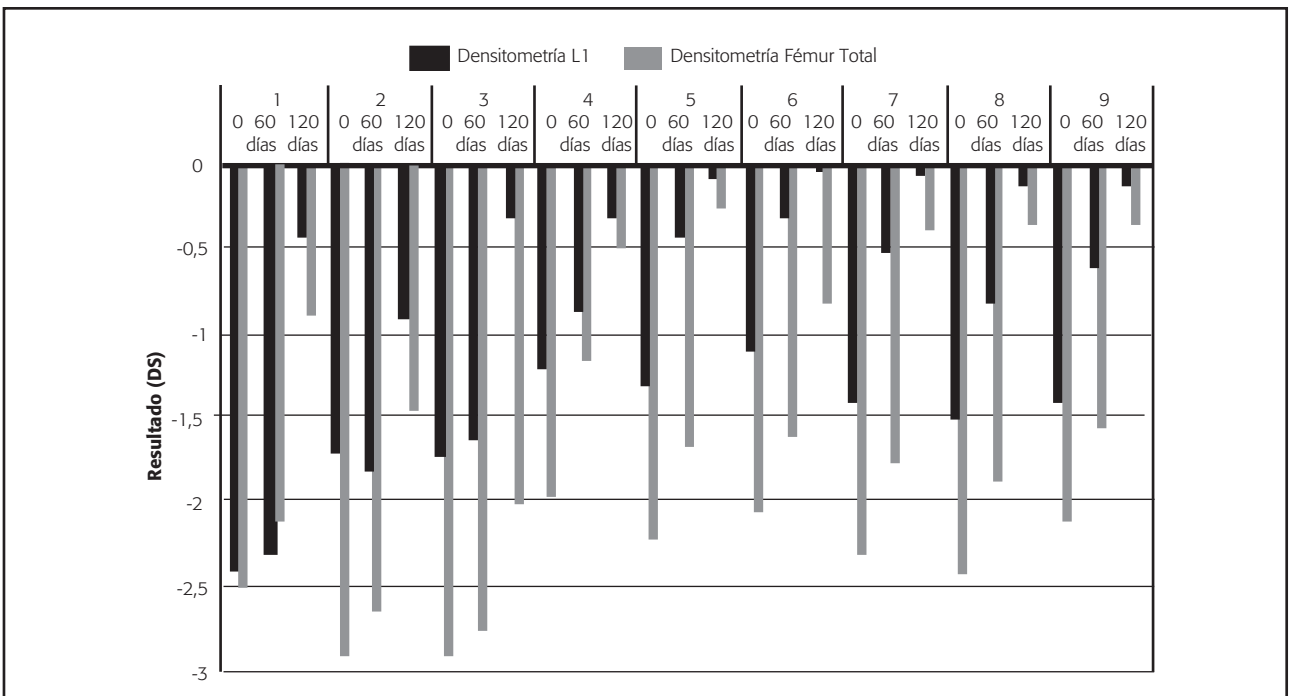
Al tiempo de comenzado el tratamiento psicofarmacológico, dos pacientes manifestaron dolor de espalda de inicio agudo y neuropatía. En conjunto con los infectólogos se pidió interconsulta con traumatología y reumatología quienes detectaron microfracturas en vértebras lumbares debidas a avulsiones en los cuerpos vertebrales. Se descartó: mieloma, osteomalacia, hiperparatiroidismo primario y metástasis. Los pacien-

tes negaron caídas o eventos traumáticos recientes y se realizaron estudios de laboratorio (rutina, fosfocálcico y gasimetría) e imágenes (radiografía lumbosacra y de pelvis, densitometría ósea), que se repitieron a los 60 y 120 días. Los otros 7 pacientes, con similares esquemas farmacológicos, refirieron dolor y neuropatía, negaron traumatismos recientes y se les realizaron los estudios mencionados objetivándose una disminución en la DMO y alteraciones bioquímicas compatibles con osteoporosis (Ver Gráficos 1 y 2).

**Gráfico 1.** Resultados de laboratorio bioquímico efectuados al comienzo de la sintomatología, a los 60 y 120 días.



**Gráfico 2.** Resultados de la densitometría ósea efectuados al comienzo de la sintomatología, a los 60 y 120 días.



Dado que el último esquema instaurado fue el psicofarmacológico se suspendió el ISRS y se reforzó la psicoterapia (3 veces/semana). Se suspendió el antidepresivo entre las semana 2 y 3 de evidenciados los síntomas y alteraciones en estudios. En 3 pacientes logramos la esta-

bilización del cuadro psicopatológico, manteniendo los ansiolíticos; en uno agregamos lamotrigina y ansiolíticos y en tres pacientes agregamos antidepresivos duales (bupropion y venlafaxina) que fueron costeados por el hospital. Los pacientes fueron medicados con bifosfo-

natos por el Servicio de Reumatología, luego de la suspensión del antidepressivo. La cronología de eventos, la terapéutica y los resultados bioquímicos se exponen en

los Gráficos 1 al 4 y la Tabla 2. No se determinaron correlaciones significativas entre la disminución de la DMO y el tiempo de infección.

**Tabla 2.** Cronología de eventos y decisiones farmacoterapéuticas aplicadas.

Paciente	0-30 días				31-60 días				61-90 días				91-120 días			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1						■		■		▨						
2								■	▨		▨					
3				■			▨		▨							
4				■		▨		▨		▨						
5				■		▨		▨		▨						
6					■	▨		▨		▨						
7			■							▨						
8				■	▨					▨						
9					■			▨		▨						

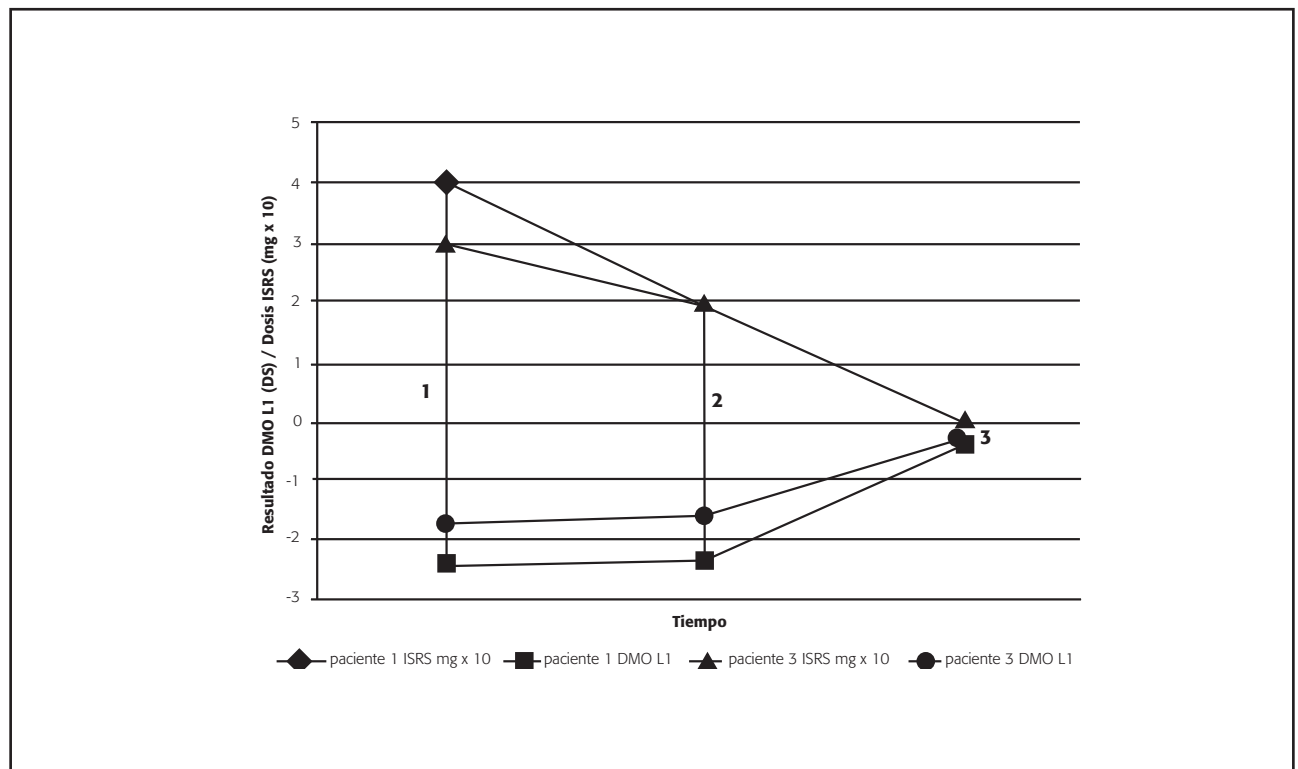
Comienzo síntomas

Suspensión tratamiento antidepressivo

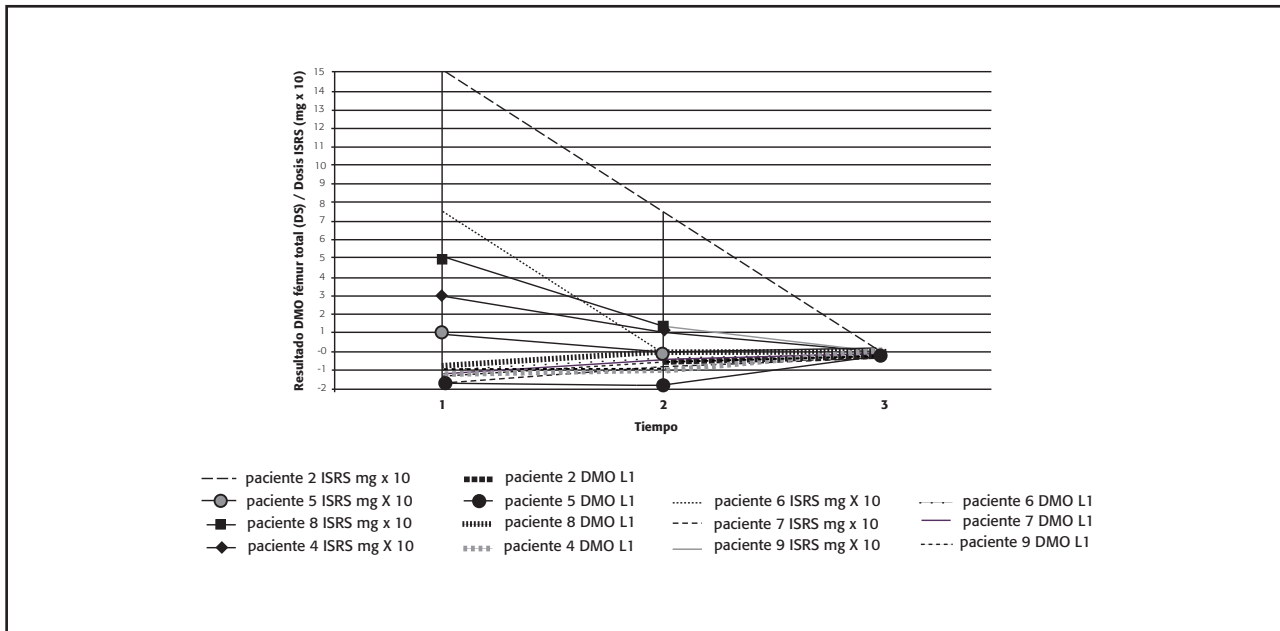
Inicio bifosfonatos

**Gráfico 3.** Dosis de ISRS y resultado de la densitometría ósea a nivel de la 1º vértebra lumbar a los 0 (t=1), 60 (t=2) y 120 (t=3) días.

**Pacientes con fracturas**

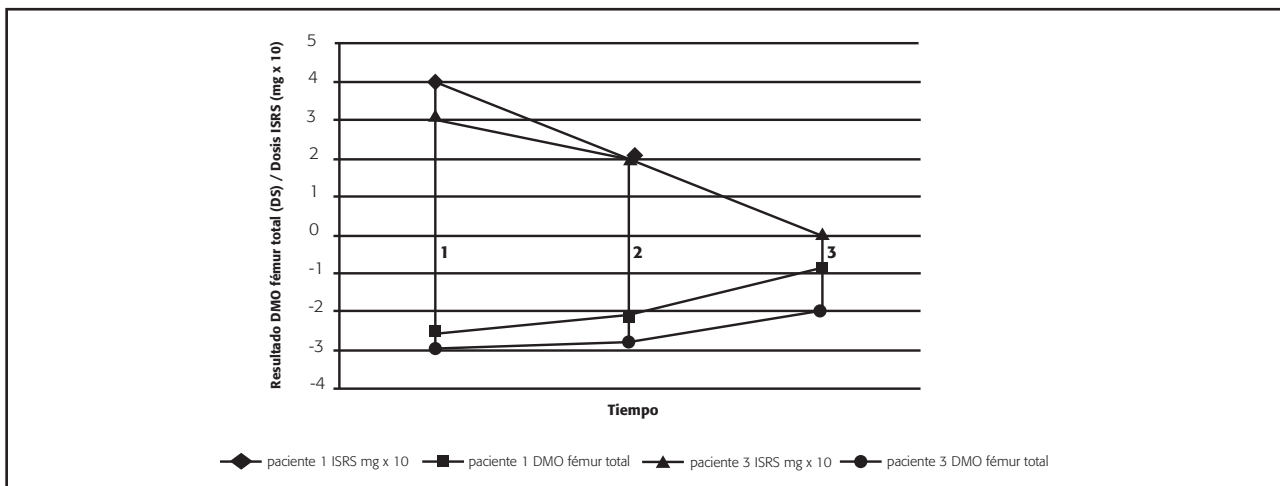


**Pacientes sin fracturas**

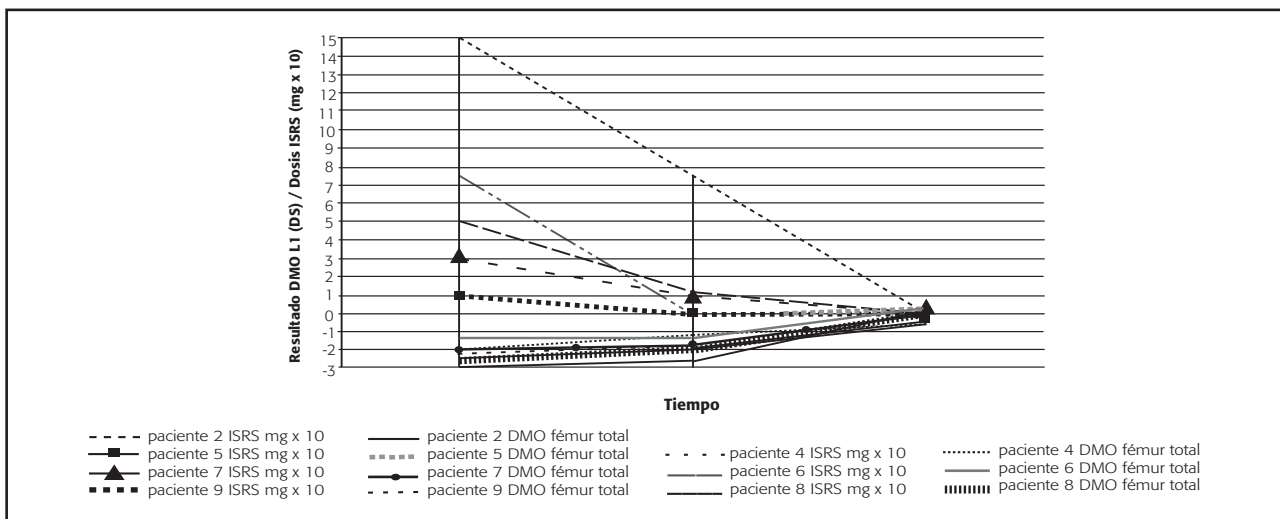


**Gráfico 4.** Dosis de ISRS y resultado de la densitometría ósea del fémur a los 0 (t=1), 60 (t=2) y 120 (t=3) días.

**Pacientes con fracturas**



**Pacientes sin fracturas**





## Discusión

### a) Depresión, antidepresivos y densidad mineral ósea

Distintos trabajos detectaron que los pacientes deprimidos poseían una disminución significativa de la DMO en relación con los no deprimidos (1, 3, 11).

Uno de los primeros trabajos que evaluó el riesgo de fractura asociado al uso de antidepresivos fue publicado en 1998 (2). Se destacó que los ISRS provocaban fractura de cadera al menos con la misma frecuencia que los antidepresivos tricíclicos, si bien se consideraban con un perfil de efectos adversos mucho más seguro. En trabajos posteriores la asociación fue confirmada y se detectó que tanto los antidepresivos tricíclicos como la fluoxetina (el ISRS más usado en los trabajos de investigación) aumentaban el riesgo de fractura de cadera en los primeros 15 días de su administración, siendo que en el caso del ISRS, ello no disminuía con el transcurso del tratamiento (2, 6, 8).

En un trabajo prospectivo de casi 5 años de duración, se detectó un incremento en el riesgo de fracturas en mujeres que recibían antidepresivos tricíclicos e ISRS, si bien el riesgo era mayor con benzodiazepinas y antiepilépticos, concordante con la biliografía (9).

En el 2007, se publicaron 2 trabajos que analizaban el efecto de los ISRS sobre la densidad ósea y el riesgo de fracturas en mujeres y hombres mayores; observaron que los ISRS aumentaban el riesgo de fracturas al doble en comparación con controles y objetivaron que el efecto era dosis dependiente. Asimismo, precisaron que el uso habitual de ISRS estaba asociado a disminución de la densidad ósea y que el riesgo de fractura por fragilidad ósea con los ISRS era similar al del uso con glucocorticoides (1, 5, 20). Estos hallazgos fueron confirmados por otros estudios de investigación.

La reciente descripción de receptores y transportadores de serotonina en osteoblastos, osteocitos, osteoclastos y fibroblastos del periostio (población que contiene las células precursoras de osteoblastos) (4, 19, 20) determinó la posibilidad que tuvieran un rol en el metabolismo óseo y que las drogas que los utilizan pudiesen afectar el hueso.

### b) ISRS y densidad mineral ósea: fisiopatología

Las actividades de las células óseas son reguladas por distintos factores: humorales (hormona paratiroidea, 1.25-dihidroxitamina-D, estrógenos, calcitonina); locales (factores de crecimiento dependientes de insulina, factor de necrosis  $\alpha$ , prostaglandinas, factor de diferenciación osteoclástica, entre otros); y algunos neurotransmisores (péptido intestinal vasoactivo, transportador de glutamato/aspartato y transportador de serotonina); los que estarían relacionados con el metabolismo óseo (13, 18).

En el caso de los transportadores de serotonina, fueron estudiados en ratas sanas y otras con inhibición de la recaptación de serotonina (18), pero existen reportes que muestran la asociación entre el uso de ISRS, la disminución de la DMO (3.9% menor en fémur y 5.6% en

vértebras) y fracturas sin caídas o golpes en humanos (13).

La menor DMO debida al uso de ISRS está verificada mediante investigaciones *in vitro* en animales (4, 10, 18, 19). Los osteoblastos y osteocitos expresan un sistema de transporte de serotonina con mecanismos para responder y regular su recaptación. Ésta regula la actividad de la prostaglandina  $E_2$  en osteocitos e induce la proliferación de osteoblastos y la diferenciación de osteoclastos en estudios *in vitro*. En las células maduras, el receptor de serotonina  $5HT_{2B}$  actúa de forma autócrina en la diferenciación osteogénica (16). Los ratones con alteración en el gen del transportador de serotonina tienen reducida su masa ósea y alteraciones en la geometría del hueso (18).

Las investigaciones sobre señalización neurohormonal en el hueso son un área en crecimiento, pero los efectos de los transportadores de serotonina óseos no están dilucidados completamente. Un mecanismo para explicar la asociación entre ISRS y disminución de la densidad ósea (con o sin fracturas) es la reducción de la actividad de osteoblastos como resultado de la inhibición de su transportador (3, 10). Alternativamente, la reducción la tasa de remodelación ósea (actividad osteoclasto/osteoblasto) conduce a una disminución de la formación ósea por osteoblastos la cual se posibilita por los efectos negativos de los ISRS sobre la diferenciación de los osteoclastos (4), reportado *in vitro*.

Otro mecanismo alternativo, complementario y sinérgico, es la asociación entre la disminución de la DMO y la depresión *per se* o las comorbilidades de dicha enfermedad como el uso de tabaco, alcohol, pérdida de peso, menor actividad física. También se suman efectos indirectos sobre el hueso secundarios a alteraciones del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal que determinan alteraciones del metabolismo del cortisol y el *up regulation* de citoquinas proinflamatorias (interleukina 6 -IL 6- y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  -TNF  $\alpha$ -) (1), ambos reportados en pacientes depresivos.

Los efectos de los ISRS en el hueso, debido a alteraciones en su densidad o arquitectura, han sido investigados solamente en ratas tratadas con fluoxetina (5, 6). Dicho ISRS redujo significativamente las trabéculas óseas. *In vitro* se determinó que la fluoxetina inhibe la formación de osteoblastos y reduce la diferenciación de osteoclastos; estos hallazgos sugieren que la reducción en la actividad de osteoblastos o de la tasa de remodelamiento debida a la inhibición del transportador de serotonina sería el mecanismo por el cual los ISRS influyen en la densidad ósea. La fluoxetina se asoció con mayor incidencia de fracturas de fémur en comparación con paroxetina durante las dos primeras semanas de tratamiento (7, 8). El incremento de fracturas debidas a fluoxetina fue mayor en las primeras 6 semanas de tratamiento, pero se mantiene en las semanas posteriores (Ver Tabla 2).

### c) Antirretrovirales y densidad mineral ósea: fisiopatología

Múltiples estudios reportaron alta prevalencia de disminución en la mineralización ósea en pacientes VIH+

(14), aunque estudios longitudinales no validaron dichos hallazgos. La disminución mineral ósea en pacientes VIH+ se reporta en estadios avanzados, o con altas cargas virales o cantidades bajas de CD4. Sería secundaria a causas heterogéneas: virales, del metabolismo de la vitamina D y por algunos antirretrovirales reportados.

En relación con el virus (14), su proteína gp120 activa el *up regulation* del receptor para el ligando NF- $\kappa$ B, el cual es una citokina secretada por las células T y osteoblastos que estimulan la diferenciación de los osteoclastos. La proteína viral Vpr también aumenta dicho ligando junto con los glucocorticoides endógenos y reduciría la osteocalcina (marcador de formación) mediante la activación del TNF  $\alpha$ .

Estudios *in vitro* hallaron que algunos inhibidores de proteasa (ritonavir, indinavir, nelfinavir) disminuyen la 25-hidroxilasa hepática y la actividad de la 1- $\alpha$ -hidroxilasa de los macrófagos con degradación del calcitriol y afectación del metabolismo de la vitamina D.

Los inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos son el grupo principal de drogas usado en las terapias antirretrovirales. Por estudios *in vitro* han demostrado la inducción a nivel mitocondrial de alteraciones en su ADN, del ADN polimerasa y morfológicas (15). Dicho efecto altera la actividad de las enzimas de la cadena respiratoria y aumenta la producción de ácido láctico. También los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa mostraron efectos adversos debidos a la toxicidad mitocondrial que incluyeron neuropatías, miopatías y acidosis láctica (12). Existe evidencia, *in vitro* y en ratones, que la zidovudina aumenta la formación de osteoclastos mediante el *up regulation* de receptores NF- $\kappa$ B y generando disminución de la mineral ósea (14).

En relación con los inhibidores de proteasa (14), se evidenció que inhiben la diferenciación de osteoblastos (indinavir, tenofovir), de osteoclastos (ritonavir) o que potencian la actividad osteoclástica (ritonavir, saquinavir, nelfinavir). La osteoporosis se asoció con este tipo de drogas y fue reportada en el 3-23% según las cohortes, sin evidencia de asociación con la duración del tratamiento. Se publicaron casos de osteopenia en el 22% de los pacientes, pero actualmente se cuestiona la implican-

cia de los inhibidores de proteasa en la disminución ósea acorde con nuevos hallazgos y el estadio clínico en que dichas drogas son prescriptas.

#### *d) Aspectos farmacológicos implicados en la disminución de la densidad mineral ósea y fracturas de los casos reportados*

Los pacientes presentaron clínica de afectación osteorradicular luego de ser medicados con ISRS. Tenían carga viral indetectable hacía 7 años promedio, planes antirretrovirales sin inhibidores de proteasa, sin comorbilidades clínicas relevantes ni relacionadas con el metabolismo fosfocálcico, todas características que descartan la influencia del VIH como causante de los cuadros óseos acorde con los reportes. La sintomatología comenzó, en promedio, a las 5 semanas de instaurados los ISRS acorde con los reportes y se detectó disminución de la DMO en rango de osteopenia en columna lumbar y fémur (los casos de fracturas se clasifican como debidos a osteoporosis).

Es una limitación del presente trabajo no tener registro de la DMO anterior al uso de ISRS, pero acorde con la estabilidad clínico-bioquímica sostenida, la respuesta por suspensión del ISRS y la evidencia científica reportada, se verifica una asociación (no causante primaria) entre el antidepresivo y la sintomatología correlativa con los hallazgos en estudios. No se reportan interacciones entre los ISRS y los antirretrovirales utilizados.

## **Conclusiones**

Los ISRS alteraron la densidad mineral ósea en pacientes VIH+ tratados con antirretrovirales, con casos de fracturas. Su mecanismo pudo ser secundario al efecto del ISRS en el hueso bloqueando vías serotoninérgicas, como a la acción sinérgica con inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos.

## **Declaración de conflictos de intereses**

Los autores no declaran conflictos de interés ■

## Referencias bibliográficas

- Halbreich U, Rojansky N, Halbreich U, Rojansky N, et al. Decreased bone mineral density in medicated psychiatric patients. *Psychosom Med* 1995; 57: 485-491.
- Schweiger U, Deuschle M, Körner A, Lammers CH, Schmitter J, Gotthardt U, et al. Low lumbar bone mineral density in patients with major depression. *Am J Psychiatry*. 1994; 151: 1691-1693.
- Whooley MA, Kip KE, Cauley JA, Ensrud KE, Nevitt MC, Browner WS. Depression, falls and risk of fracture in older women. *Arch Intern Med* 1999; 159: 484-490.
- Battaglino R, Fu J, Ersoy U, Joe M, Sedaghat L, Stashenko P. Serotonin regulates osteoclast differentiation through its transporter. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1420-1431.
- Gustafsson BI, Thommesen L, Stunes AK, Tommeras K, Westbroek I, Waldum HL, et al. Serotonin and fluoxetine modulate bone cell function in vitro. *J Cell Biochem* 2006; 98: 139-151.
- Hubbard R, Farrington P, Smith C, Smeeth L, Tattersfield A. Exposure to tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of hip fracture. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 77-84.
- Liu B, Anderson G, Mittmann N, To T, Axcell T, Shear N. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors or tricyclic antidepressants and risk of hip fractures in elderly people. *Lancet* 1998; 351: 1303-7.
- Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, Joseph L, Whitson HE, Prior JC, et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fractures. *Arch Intern Med* 2007; 167: 188-194.
- Schneeweiss S, Wang PS. Association between SSRI use and hip fractures and the effect of residual confounding bias in claims database studies. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 632-638.
- Ensrud KE, Blackwell T, Zhang XW, Wiren KM. Central nervous system active medications and risk for fractures in older women. *Arch Intern Med* 2003; 163: 949-957.
- Furlan PM, Ten Have T, Cary M, Zemel B, Wehrli F, Katz IR, et al. The role of stress-induced cortisol in the relationship between depression and decreased bone mineral density. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 911-7.
- Warden SJ, Bliziotis MM, Wiren KM, Eshleman AJ, Turner CH. Neural regulation of bone and the skeletal effects of serotonin (5-hydroxytryptamine). *Mol Cell Endocrinol* 2005; 242: 1-9.
- Westbroek I, van der Plas A, de Rooij KE, Klein-Nulend J, Nijweide PJ. Expression of serotonin receptors in bone. *J Biol Chem* 2001; 276 (31): 28961-8.
- Amorosa V, Tebas P. Bone disease and HIV infection. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 108-14.
- Benbrik E, Chariot P, Bonavaud S, Ammi-Saïd M, Frisdal E, Rey C, et al. Cellular and mitochondrial toxicity of zidovudine (AZT), didanosine (ddI) and zalcitabine (ddC) on cultured human muscle cells. *Journal of Neurological Sciences* 1997; 149: 19-25.
- Tebas P, Powderly WG, Claxton S, Marin D, Tantisiriwat W, Teitelbaum SL, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14: F63-F67.
- Anderson IM. Meta-analytical studies on new antidepressants. *Br Med Bull* 2001; 57: 161-78.
- Bliziotis MM, Eshleman A, et al. Neurotransmitter action in osteoblasts: expression of a functional system for serotonin receptor activation and reuptake. *Bone* 2001; 29: 477-486.
- Bliziotis MM, Eshleman A, Zhang XW, Wiren KM. Serotonin transporter and receptor expression in osteocytic MLO-Y4 cells. *Bone* 2006; 39: 1313-1321.
- Miller RE, Shahmanesh M. Polyphenotypic expression of mitochondrial toxicity caused by nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antiviral Therapy* 8; 3: 253-257.

# Screening cognitivo en adultos jóvenes infectados con VIH-1 en Buenos Aires. Datos preliminares

**Romina Mauas**

*Médica infectóloga  
Helios Salud SA, Buenos Aires, Argentina.*

**Analía Espiño**

*Médica psiquiatra  
Helios Salud S.A, Buenos Aires, Argentina.*

**Victoria Marengo**

*Neuropsicóloga  
INECO, Buenos Aires, Argentina.*

**Pablo López**

*Psicólogo  
INECO, Buenos Aires, Argentina; Universidad Favaloro, Buenos Aires, Argentina.*

**Isabel Cassetti**

*Médica infectóloga  
Helios Salud SA, Buenos Aires, Argentina.*

**Pablo Richly**

*Médico psiquiatra  
Director de CESAL - Centro de Salud Cerebral  
Presidente del Capítulo de Neuropsiquiatría, Asociación de Psiquiatras Argentinos.  
E-mail: richlypablo@gmail.com*

## Introducción

El VIH es un virus neurotrópico que invade el sistema nervioso central tempranamente en el inicio de la infección, pudiéndose encontrar un desorden cognitivo en todas las etapas de la misma (1). Aun así, la infección por VIH es la causa prevenible y tratable más frecuente de deterioro cognitivo en individuos menores de 50 años de edad (2). En la epidemia temprana, la demencia asociada al SIDA constituía una secuela frecuente de la enfermedad avanzada, presentándose previo a la muerte en más del 50% de los pacientes (2). Durante los últimos años y en respuesta al tratamiento antirretroviral de alta eficacia (TARGA), la incidencia de demencia se ha reducido notablemente (3, 4, 5). Sin embargo, los trastornos neurocognitivos leves a moderados continúan siendo altamente prevalentes (6). En 2007 se realizó una revisión de la clasificación de dichos trastornos conocida como los Criterios de Frascati (7). Han quedado establecidos 2 nuevos términos: la alteración neurocognitiva asintomática (ANI) y el desorden neurocognitivo menor (MND). Estos junto a la demencia (HAD o trastorno neurocognitivo severo), constituyen los desórdenes neurocognitivos asociados al VIH o HAND, considerados en la actualidad como una de las complicaciones importantes a pesar del TARGA (8).

Los factores de riesgo para el deterioro cognitivo dependen de factores relacionados al huésped (genéticos, trastornos metabólicos, edad, sexo, enfermedad

vascular, anemia, desnutrición), al VIH (enfermedad avanzada, reconstitución inmune, subtipo viral, la neuroadaptación y la resistencia farmacológica) y comorbilidades (abuso de sustancias, hepatitis C, depresión) (9).

A diferencia de otros trastornos neurodegenerativos, como la enfermedad de Alzheimer, los HAND no son un diagnóstico invariablemente progresivo o inmutable. Pueden presentar gran variabilidad en su curso, con recuperación de las funciones cognitivas, empeoramiento, estabilidad o curso fluctuante (6). Por ello, existe una creciente preocupación sobre esta problemática dado que estos desórdenes pueden empeorar incluso en pacientes bajo TARGA con viremia indetectable (5), pero con baja carga viral detectable en LCR (10), neuroinflamación (11) y depósitos de amiloide en el cerebro (12). Cabe destacar que el deterioro cognitivo está asociado a mala adherencia al TARGA, a fallo virológico e incluso a un aumento de la mortalidad. Por todas estas razones, la detección temprana los mismos puede ayudar a mejorar la calidad de vida y el cumplimiento del tratamiento antirretroviral (13).

En cuanto a la incidencia y prevalencia de HAND, éstas son difíciles de determinar no sólo debido a la variedad de criterios usados en su definición, sino también por los múltiples instrumentos usados para su cuantificación. Según datos aportados por estudios de prevalencia en cohortes extranjeras (p. ej., CHARTER) se estima que los trastornos cognitivos asociados al VIH-1 son altamente prevalentes. Es posible que sean padecidos por

## Resumen

El deterioro cognitivo es altamente prevalente en pacientes infectados con VIH-1, aún en individuos jóvenes. Estos síntomas habitualmente no son reconocidos por los profesionales de la salud e incluso por los mismos pacientes. Sin embargo, pueden representar una causa importante de alteración funcional en la vida diaria y mala adherencia al tratamiento. En nuestro país carecemos de información epidemiológica suficiente sobre el verdadero impacto de estos síntomas y de pruebas de *screening* con la validación local necesaria para ser utilizadas por los profesionales de la salud durante la consulta. Por ello diseñamos un estudio prospectivo para comparar el rendimiento de 4 pruebas cognitivas breves y una nueva herramienta de *screening* llamada NEURA (cuyos componentes están validados en español) con la evaluación cognitiva completa (*gold standard*) en una población de adultos jóvenes infectados con VIH-1 en tratamiento, de habla hispana viviendo en Argentina, para determinar su sensibilidad y especificidad en nuestra cultura e idioma. Se analizaron los datos preliminares tras el enrolamiento de 19 sujetos. El *screening* NEURA correlacionó significativamente con el perfil cognitivo ( $\rho=0.496$ ;  $p=.031$ ). El rendimiento de NEURA, en cuanto a su sensibilidad y especificidad, fue superior a otros test de *screening* de uso habitual en nuestro país: IHDS (S 27%/E 75%), MMSE (S/E 0%), ACE (S 9%/E 100%) e IFS (S 36%/E 80%).

**Palabras clave:** VIH - Screening cognitivo - Deterioro cognitivo.

COGNITIVE SCREENING IN HIV-1 INFECTED YOUNG ADULTS AT BUENOS AIRES. PRELIMINARY DATA

## Abstract

Cognitive impairment is highly prevalent in HIV-1 infected patients, even in younger individuals. These symptoms usually are not recognized by health professionals or even patients themselves. However, they can represent a major cause of functional impairment and failure in treatment compliance. In our country we lack both sufficient epidemiological information on the true impact of these symptoms and screening tests with local validation needed to be used by health professionals during the medical assessment. Therefore we designed a prospective study to compare the performance of four brief cognitive tests and a new screening tool with the neuropsychological assessment (*gold standard*) in a population of young adults infected with HIV-1 in Argentina, in order to assess their sensitivity and specificity in our culture and language. Different confounding conditions were taken into account. Preliminary data were analyzed after the enrollment of 19 subjects. NEURA screening correlated significantly with the neuropsychological assessment ( $\rho = 0.496$ ,  $p = .031$ ). In terms of sensitivity and specificity, NEURA performance was superior to other screening tests routinely used in our country: IHDS (S 27% / E 5%), MMSE (S / E 0%), ACE (S 9% / E 100%) and IFS (S 36% / E 80%).

**Key words:** HIV - Cognitive screening - Cognitive impairment.

un 30% a 50% de los pacientes, especialmente aquellos que se encuentran en estadios asintomáticos o leves. En nuestro país, son escasos los estudios que evaluaron la prevalencia o la performance cognitiva en pacientes VIH reactivos. Es el caso del trabajo de G. Lopardo y colaboradores donde se incluyeron 260 pacientes con buen estado inmunológico y nivel educativo, de los cuales 158 se encontraban bajo TARGA y presentaban una viremia < 1000 c/ml. Los pacientes fueron evaluados mediante el IHDS (*International HIV Dementia Scale*) y presentaron una buena performance, con un score promedio de 10.9 (punto de corte  $\leq 10$ ). La edad fue la única variable independiente encontrada para menor performance cognitiva. Sus resultados están en congruencia con la mayoría de los estudios de cohorte extranjeros que demostraron que el incremento de la edad y un menor recuento de CD4 son factores de riesgo para padecer desórdenes cognitivos, pero la herramienta utilizada en este estudio está diseñada para la detección de HAD y no de los desórdenes leves o asintomáticos que son los más prevalentes en la actualidad (14). Es probable que utilizando una herramienta más sensible hubieren encontrado mayor compromiso en estadios más tempranos de la afección.

Justamente, un desafío importante es diagnosticar tempranamente el déficit cognitivo con el fin de establecer un pronóstico e instituir la terapéutica más adecuada. Pero varias dificultades se presentan aún para llegar al diagnóstico temprano. En la mayoría de los lugares de trabajo la evaluación neuropsicológica que evalúa diferentes dominios cognitivos no está disponible o es costosa y demanda 2 a 3 horas. Por lo cual, se necesitan de metodologías de *screening* rápidas y sensibles para determinar qué pacientes deben ser estudiados más exhaustivamente. Pero aún algunos métodos de *screening* no han sido validados en todos los idiomas o culturas (7). Otros métodos están validados para el diagnóstico de HAD, pero no tienen la sensibilidad suficiente para detectar trastornos leves o moderados (p. ej., *International HIV Dementia Scale*, *MOCA*) o han sido modificados para lograr mayor sensibilidad (*HIV Dementia Scale* ajustado). Recientemente, JA Muñoz-Moreno y colaboradores presentaron los resultados de una nueva herramienta de *screening* (*NEU screening*) que incluye el TMT (*Trail Making Test*) partes A y B y el COWAT (*Controlled oral Word association Test*). Su sensibilidad y especificidad fueron del 74.5% y 81.8% respectivamente cuando se aplicó a una población de pacientes de habla hispana en Europa Occidental (13), pero aún requiere de validación mediante una cohorte más amplia y algunos componentes del mismo no están validados en nuestro país (COWAT). Por su parte, el *Brief Neurocognitive Screen* (BNCS) que incluye el TMT (*Trail Making Test*) Partes A y B + Dígito Símbolo Test del WAIS presentó un 66% de sensibilidad y 85% de especificidad (15). Comparado con la batería cognitiva completa el área bajo la curva ROC era del 0.74 (16). Todos los componentes del test tienen puntos de corte validados en nuestro país. A pesar que en la población argentina la herramienta más utilizada para detectar deterioro cognitivo es el *Mini Mental State Examination* (MMSE), estudios previos han mostrado que

su utilidad es muy baja en este tipo de cuadros (17, 18).

Por lo tanto, al momento no existe evidencia suficiente para poder recomendar un test de *screening* cognitivo por sobre los demás (19).

## Objetivos

Como objetivo general o primario nos propusimos comparar el rendimiento de 4 pruebas de *screening* rápidas y una nueva herramienta de *screening* denominada NEURA (cuyos componentes están validados para la lengua española) entre sí y con la batería cognitiva completa (*gold standard*) en una cohorte de adultos jóvenes de habla hispana, infectados con VIH-1, bajo TARGA estable y viremia suprimida, para determinar su sensibilidad y especificidad en nuestra cultura e idioma. Como objetivos específicos o secundarios nos propusimos estimar la prevalencia de los trastornos neurocognitivos en la cohorte estudiada y evaluar su grado de severidad.

## Materiales y métodos

Se trata de un estudio piloto, observacional, prospectivo sobre una población de adultos jóvenes infectados con VIH-1 de habla hispana viviendo en Buenos Aires y que se encontraban bajo TARGA estable y con viremia suprimida.

El estudio fue llevado a cabo por 2 centros privados ambulatorios, entre agosto 2014 y febrero 2015. En Helios Salud, un centro especializado en la asistencia y cuidado de individuos viviendo con VIH-1 situado en la ciudad de Buenos Aires, se realizó la selección y reclutamiento de los pacientes, junto con las visitas clínico-infectológicas y las entrevistas psiquiátricas. Por otro lado, en INECO, una institución destinada a las neurociencias, tuvo lugar el *screening* cognitivo y el test neuropsicológico completo por profesionales con amplia formación académica y la experiencia necesaria para la interpretación de sus resultados.

Para determinar elegibilidad los pacientes cumplieron con todos los siguientes criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

### Criterios de inclusión

- Individuos entre 18 - 50 años de edad
- Elisa y estudio confirmatorio o Western Blott para VIH-1
- Nacionalidad argentina
- Fluente en español
- Residiendo en Argentina por un período  $\geq 12$  meses y que acuerda permanecer en Buenos Aires en términos de residencia
- Nivel educativo: educación formal > 12 años (secundario completo)
- Que acepten voluntariamente a participar del estudio y firmen el Consentimiento Informado con el compromiso de cumplir todos los requerimientos del estudio
- Comorbilidad confundidora para HAND: con o sin enfermedad mental o psiquiátrica (no grave)
- Bajo TARGA estable (mismo esquema durante  $\geq 12$  semanas) y con viremia suprimida (carga viral plasmática)

ca < 20 c/ml) en los últimos 12 meses o 2 últimas determinaciones

- Condición clínica estable según el investigador.

#### Crterios de exclusión

Presencia de otra condición al cual pueda atribuirse el deterioro cognitivo:

- Delirium
- Encefalopatía hepática
- Otra enfermedad neurodegenerativa (p. ej., enfermedad de Alzheimer)
- Enfermedad mental grave según clasificación del DSM-IV
- Infección oportunistas del SNC actual o pasada, u otro desorden activo con compromiso neurológico o sífilis (activa)
  - Enfermedad cerebrovascular presente o pasada
  - Abuso o dependencia de drogas ilícitas o alcohol
  - Uso actual de fármacos prescritos, pero que puedan afectar adversamente la cognición (opioides, anticolinérgicos, otros)
  - Otras enfermedades neurológicas crónicas: injuria cerebral traumática o convulsiones
  - Déficit vitamínicos u hormonales: folato, vitamina B-12, testosterona y hormonas tiroideas

#### Crterios de discontinuación del estudio

- Incumplimiento de los requerimientos del estudio
- Revocamiento voluntario del Consentimiento Informado

Los pacientes fueron incorporados al estudio a medida que concurrían a la consulta médica con sus médicos infectólogos de cabecera. Se instruyó a cada médico derivador para evitar distorsiones de selección (p. ej., selección de pacientes sólo por queja subjetiva) o sesgos (p. ej., inclusión mayoritaria de pacientes con largo período de infección). Se revisaron los posibles errores muestrales que pudieran afectar la confiabilidad del estudio. Posteriormente se llevaron a cabo todas las visitas correspondientes al estudio:

1. *Evaluación inicial y examen clínico-infectológico*: A cargo del investigador principal del estudio. Invitación a participar del estudio, revisión de criterios de inclusión y exclusión. Toma del consentimiento informado. En una ficha clínica se registraron las siguientes variables demográficas y clínicas: sexo (femenino, masculino o trans), edad (años), nivel educativo (en años, mínimo 12 o secundario completo), vía de transmisión del VIH (hetero o homosexual; transfusional; vertical; accidente laboral; desconocida), tiempo desde la infección (en años o fecha de diagnóstico), recuento de CD4 nadir y al momento de la evaluación (valor absoluto y relativo, células/mm<sup>3</sup>), carga viral basal y al momento de la evaluación (valor absoluto y logarítmico, ARN VIH-1 en copias/ml), estadio CDC (A, B o C; 1, 2 o 3), coinfección

HCV o HBV crónica (presencia o ausencia), serologías de Toxoplasmosis IGG, Chagas HAI o Elisa o IFI, VDRL actual (reactivas o no reactivas), esquema TARGA actual y pasados (descripción de los esquemas antirretrovirales), previas interrupciones del tratamiento antirretroviral ( $\geq 2$  semanas), score CPE del esquema actual (valor según versión de Letendre y colaboradores, 2010), antecedentes de déficit vitamínico u hormonal (ausencia o presencia). Examen físico general.

2. *Entrevista psiquiátrica* (dentro de los 0-14 días de la evaluación inicial): a cargo de un médico psiquiatra participante. El objetivo de esta entrevista fue evaluar la presencia de comorbilidades psiquiátricas que potencialmente pudieran impactar en la *performance* neurocognitiva (de acuerdo a criterios Frascati, incluyendo desórdenes psiquiátricos previos o actuales). La evaluación de la presencia de patología psiquiátrica presente o pasada se realizará con la *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI) plus en español versión 5.0.0.

3. *Screening cognitivo y Test neuropsicológico* (dentro de los 0-14 días de la evaluación psiquiátrica): a cargo de una neuropsicóloga experimentada. En todos los pacientes incluidos se aplicaron los 5 métodos de *screening* (IHDS o *International HIV DementiaScale*, MMSE o *MiniMental Examination Test*, ACE-R o *Addenbrooke Cognitive Examination Revised*, IFS o *INECO Frontal Screening* y un nuevo test de 5 ítems que denominamos NEURA (incluye TMT-A, TMT-B, Dígito símbolo, Fluencia fonológica y Dígitos hacia atrás) y, a su vez, fueron evaluados mediante un test neuropsicológico completo. La batería cognitiva completa incluyó el estudio de al menos 6 dominios cognitivos habitualmente afectados por el VIH: lenguaje, velocidad de procesamiento de la información, memoria, atención, funciones ejecutivas y habilidades visuoperceptuales. Se utilizaron los criterios de Frascati para clasificar a un ANI, MND o HAD. Cada paciente recibió un informe escrito con el resultado de la evaluación.

4. *Evaluación de funcionalidad* (al finalizar la evaluación cognitiva): mediante el Cuestionario de actividades instrumentales de la vida diaria (AIVDs) o FAQ. Permite medir el impacto del desorden en dichas actividades (20).

Las fichas con todos los datos recolectados fueron transcritos a una base de datos Excel de forma encriptada. El tamaño de la muestra necesario para determinar la sensibilidad y especificidad de cada herramienta de *screening* se estimó en 50 pacientes, y a fin de contemplar una eventual pérdida de pacientes del 20%, se estima incluir un total de 60 sujetos (21, 22). En esta fase se presentan los resultados de los primeros 20 pacientes incluidos (datos preliminares).

La precisión de cada prueba de *screening* en detectar los desórdenes cognitivos se evaluó en términos de sensibilidad y especificidad.

A fin de evaluar las asociaciones entre variables se calcularon correlaciones (Spearman o Pearson de acuerdo a la distribución de la variable). Se utilizó el paquete estadístico SPSS 20.0.

## Resultados

Se incluyeron en el estudio 19 sujetos (1 sujeto fue excluido por comorbilidad psiquiátrica). La edad promedio fue de 37.7 años (DS 7.46) con un predominio del sexo masculino (16 a 3) y una media de 13.9 años de educación (DS 2.34). Las características clínico-infectológicas de los sujetos se describen en las Tabla 1 a 3. El 58% de ellos (11/19) mostró un deterioro cognitivo leve-moderado de tipo atencional/ejecutivo en la evaluación cognitiva completa pero sin alteración funcional significativa (FAQ 0-1). Por lo tanto, tomando los casos con compromiso cognitivo, todos ellos correspondieron a ANI (Ver Figura 1). El scree-

ning NEURA obtuvo índices de sensibilidad (S) y especificidad (E) del 63% y 75% respectivamente, tomando como punto de corte el valor 1 para diferenciar los casos de deterioro cognitivo de los pacientes sin deterioro. La variable de estado fue medida a través de una evaluación cognitiva completa, que representa el gold standard actual para detectar casos de deterioro cognitivo. El *screening* NEURA correlacionó significativamente con el perfil cognitivo ( $\rho=0.496$ ;  $p=.031$ ). El rendimiento de NEURA, en cuanto a su sensibilidad y especificidad, fue superior a otros test de screening de uso habitual en nuestro país: IHDS (S 27%/E 75%), MMSE (S/E 0%), ACE (S 9%/E 100%) e IFS (S 36%/E 80%) (Ver Tabla 4).

**Tabla 1.** Variables clínico-infectológicas (medias).

	Media	D.S
Tiempo de infección (años)	10,7	6.19
Recuento nadir de CD4 (cel/mm <sup>3</sup> )	255	175
ARN VIH basal (c/ml)	313274	344797
Recuento de CD4 actual (cel/mm <sup>3</sup> )	772	223
Tiempo desde el inicio del TARGA (años)	7.7	5.37
Duración del TARGA actual (años)	2.3	1.07
Score de penetración del TARGA al SNC (CPE)	7.8	1.30

**Tabla 2.** Tabla de frecuencias - Variables clínico-infectológicas.

	N	%
SIDA al diagnóstico	10	53
Interrupciones del TARGA	4	21
Queja subjetiva	4	21
Coinfectados con HCV o HBV	0	0
Déficit hormonal/anemia crónica	1	5

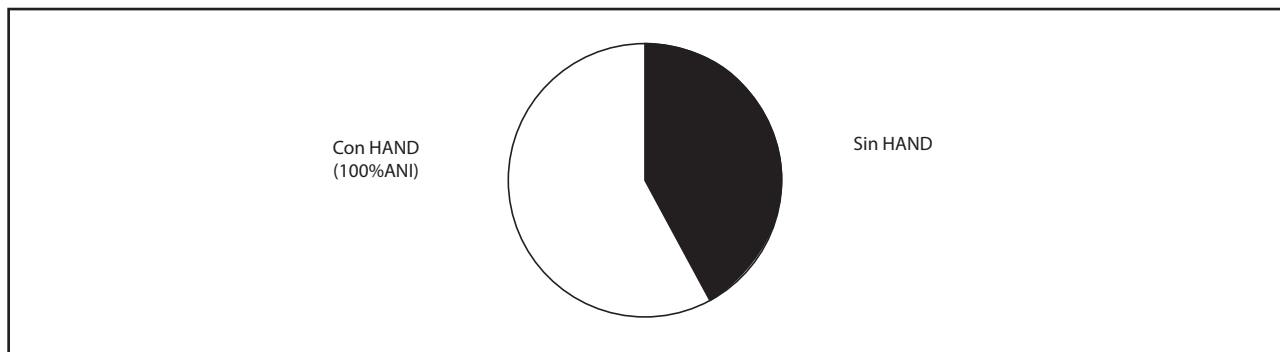
**Tabla 3.** Tabla de frecuencias - Vía de transmisión.

	N	%
Heterosexual	6	32
Homosexual	12	63
Transfusional	1	5

**Tabla 4.** Sensibilidad y especificidad de los métodos estudiados.

Método de Screening	Sensibilidad	Especificidad
IHDS	27	75
MMSE	0	0
ACE	9	100
IFS	36	89
<b>NEURA</b>	<b>63</b>	<b>75</b>



**Figura 1.** Proporción de pacientes con o sin HAND.

## Conclusiones

Los hallazgos de sensibilidad y especificidad para el test NEURA son promisorios, más aún teniendo en cuenta que todos los casos detectados correspondieron a ANI. Esta metodología, de validarse en una muestra más amplia, sería útil para la detección de estos trastornos aún en los estadios más tempranos de la afección.

Estas investigaciones favorecerán el diseño de estudios

futuros para evaluar la prevalencia de estos trastornos en nuestra población, y hacer diagnóstico de una situación o problema de salud hasta ahora no bien cuantificado. Plantear a partir de allí estrategias de estudio globales o algoritmos, ampliar las posibilidades de tratamiento particulares (p. ej., rehabilitación cognitiva, cambios en el TARGA, antidepresivos o nuevas alternativas de tratamiento) y también evaluar la necesidad de actividades de apoyo y educación a familiares o cuidadores ■

## Referencias bibliográficas

1. Braganca M, Palha A. HIV associated neurocognitive disorders. *Actas Esp Psiquiatr* 2011; 39 (6): 374-83.
2. Ances B, Ellis R. Dementia and neurocognitive disorders due to HIV-1 infection. *Semin Neurol* 2007; 27 (1): 86-91.
3. d'Arminio-Monforte A, Cinque P, Mocroft A, Goebel FD, Antunes F, Katlama C, et al. Changing incidence of central nervous system diseases in the EuroSIDA cohort. *Ann Neurol* 2004, 55 (3): 320-28.
4. Bhaskaran K, Mussini C, Antinori A, Walker AS, Dorrucchi M, Sabin C, et al. Changes in the incidence and predictors of human immunodeficiency virus-associated dementia in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ann Neurol* 2008, 63 (2): 213-21.
5. Lescure F, Omland L, Engsig F, Roed C, Gerstoft J, Pialoux G, et al. Incidence and impact on mortality of severe neurocognitive disorders in persons with and without HIV infection: a Danish nationwide cohort study. *Clin Infect Dis* 2011; 52 (2): 235-43.
6. Woods S, Moore D, Weber E. Cognitive neuropsychology of HIV associated neurocognitive disorders. *Neuropsychol Rev* 2009; 19: 152-68.
7. Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, et al. Updated research nosology for HIV associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007; 69: 1789-99.
8. Torti C, Foca E, Cesana B, Lescure FX. Asymptomatic neurocognitive disorders in patients infected by HIV: fact or fiction? *BMC Medicine* 2011; 9: 138.
9. Letendre S. Central nervous system complications in HIV disease: HIV associated neurocognitive disorders. *Top Antivir Med* 2011; 19 (4): 137-42.
10. Canestri A, Lescure F, Jaureguiberry S, Moulignier A, Amiel C, Marcelin AG, et al. Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2010, 50: 773-778.
11. Yilmaz A, Price RW, Spudich S, Fuchs D, Hagberg L, Gisslén M. Persistent intrathecal immune activation in HIV-1-infected individuals on antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47: 168-73.
12. Clifford DB, Fagan AM, Holtzman DM, Morris JC, Teshome M, Shah AR, et al. CSF biomarkers of Alzheimer disease in HIV-associated neurologic disease. *Neurology* 2009, 73: 1982-87.
13. Muñoz-Moreno J, Blanch-Andreu J. Trastornos neurocognitivos en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 2009; 132 (20): 787-91.
14. Lopardo GD, Bissio E, Iannella MC, Crespo AD, Garone DB, Cassetti LI. Good neurocognitive performance measured by the international HIV dementia scale in early HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009 Dec 1; 52 (4): 488-92.
15. Grupo de expertos del Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA) y de la Secretaría del Plan nacional sobre el Sida (SPNS). España; 2012.
16. Ellis RJ, Evans SR, Clifford DB, Moo LR, McArthur JC, Collier AC, et al. Clinical validation of the NeuroScreen. *J Neurovirol* 2005; 11: 503-511.
17. Lyon ME, McCarter R, D'Angelo LJ. Detecting HIV associated neurocognitive disorders in adolescents: what is the best screening tool? *J Adolesc Health* 2009 Feb; 44 (2): 133-5.
18. Oshinaike O, Akinbami AA, Ojo OO, Ojini IF, Okubadejo UN, Danesi AM. Comparison of the Mini Mental State Examination Scale and the International HIV Dementia Scale in assessing cognitive function in Nigerian HIV patients on antiretroviral therapy. *AIDS Res Treat* 2012; 58: 1531.
19. Zipursky AR, Gogolishvili D, Rueda S, Brunetta J, Carvalho A, McCombe JA, et al. Evaluation of brief screening tools for neurocognitive impairment in HIV/AIDS: a systematic review of the literature. *AIDS* 2013 Jun 6.
20. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH Jr, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol* 1982; 37 (3): 323-329.
21. Argimón-Pallas JM, Jiménez-Villa J. Métodos de investigación aplicados a la atención primaria de salud. Barcelona: Mosby-Doyma; 1994.
22. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Epidemiologic research. Principles and quantitative methods. Belmont: Lifetime Learning Publications; 1982.

# Actualización en el manejo de psicofármacos en pacientes VIH positivos

Jorge L. Zirulnik

*Psiquiatra de planta de la Unidad de Infectología y VIH, Hospital General de Agudos "J. A. Fernández", CABA  
Coordinador de EPID-Equipo de Psicopatología de la Inmunodeficiencia de la Fundación PROSAM  
Miembro de OAP (Organization of AIDS Psychiatrists)  
E-mail: jorzirulnik@gmail.com*

## Introducción

Los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y su consecuencia, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) constituyen un grupo más vulnerable a los desórdenes psiquiátricos en comparación con la población general. El diagnóstico temprano de esos trastornos, con el consiguiente potencial uso de psicofármacos, puede tornarse dificultoso en aquellos enfermos VIH positivos con marcado deterioro neurocognitivo; enfermedades mentales graves; dete-

rioro considerable de la calidad de vida; o pérdida de la adherencia al tratamiento antirretroviral (1).

En el presente artículo se efectúa una actualización sobre el manejo de psicofármacos en pacientes con enfermedad VIH/SIDA, sobre la base de una aproximación dimensional, más que nosológica. Para considerar el sustrato de aplicación de los psicofármacos elegidos, se clasificó a los desórdenes neuropsiquiátricos de esta población de la siguiente forma: depresión, ansiedad,

---

## Resumen

En este artículo se realiza una revisión sobre el tema del manejo racional de psicofármacos en los pacientes con VIH/SIDA. Utilizamos una aproximación dimensional para establecer el sustrato clínico sobre el que se suelen aplicar los psicotrópicos en este setting. En el espectro estudiado, aparecen las manifestaciones clínicas más prevalentes, como la depresión, los estados de ansiedad, psicosis, delirium, y los síntomas neuropsiquiátricos cognitivos y conductuales asociados a la demencia por VIH, o el abuso-dependencia de sustancias. Se analizan las barreras más frecuentes para el uso de los psicofármacos, como el escaso cuerpo de evidencia de primer grado (A) que respalde la aplicación de los mismos; o las interacciones droga-droga con los fármacos antirretrovirales de mayor indicación. La educación psicofarmacológica continua y el trabajo interdisciplinario, son los articuladores imprescindibles para la asistencia responsable de estos pacientes.

**Palabras clave:** Psicofármacos - Drogas antirretrovirales - Interacciones droga - Droga -VIH-SIDA.

MANAGEMENT OF PSYCHOTROPIC DRUGS IN HIV-INFECTED PATIENTS

## Abstract

Here we make a revision about the rational use of psychopharmacological drugs in HIV/AIDS patients. We revised the clinical use of psychotropic drugs in this setting. In the clinical spectrum, the most frequent clinical pictures are the depression, anxiety disorders, psychosis, delirium, and the cognitive and behavioral neuropsychiatric symptoms associated with the HIV/AIDS dementia and the substance abuse-dependence. Also, we analyzed the most important pharmacological interactions between psychotropic drugs and antiretrovirals. The medical education and the interdisciplinary work are the basic topics to an adequate clinical management of this kind of patients.

**Key words:** Psychotropics drugs - Antiretrovirals - Drug - Drug interactions - HIV-AIDS.

psicosis-delirium, manía, trastornos del sueño, complejo de síntomas psiquiátricos asociados al deterioro neurocognitivo y demencia por VIH y abuso de sustancias.

Antes de ingresar en cada una de las dimensiones enumeradas, debe quedar establecido que el manejo de los psicofármacos en estos pacientes requiere de cierta experiencia brindada por el trabajo interdisciplinario con los otros profesionales involucrados, fundamentalmente infectólogos, neurólogos y psicólogos. Incurcionar en un campo psicofarmacológico de frontera como es el *setting* VIH, en el que se presentan pacientes complejos, implica enfrentarse con frecuente superposición de comorbilidades como ansiedad vinculada con la enfermedad, infecciones oportunistas o tumores del SNC, hepatitis C, abuso de alcohol o uso de sustancias, toxicidad neuropsiquiátrica de los fármacos antirretrovirales, así como tener conocimiento de las potenciales interacciones farmacológicas entre los psicotrópicos y los anteriores (1, 2).

## Depresión

Los antidepresivos (AD) son los psicofármacos más frecuentemente usados en pacientes VIH positivos (3, 4). Vitiello y colaboradores en un estudio sobre prevalencia de uso de psicofármacos en estos pacientes en los EEUU, los AD fueron las drogas psicotrópicas más usadas (20.9%) en una serie de 2864 pacientes, seguidos de los ansiolíticos (16.7%), los neurolépticos (4.7%) y los psicoestimulantes (3%) (3).

Desde el primer ensayo clínico aleatorizado (ECA)

con el tricíclico imipramina, realizado en la era pre-TAR-GA (terapia antirretroviral de gran actividad) por Rabkin y su grupo, en New York (5), otros AD también fueron ensayados en pacientes VIH positivos en estudios abiertos o con diseño de ECA. Entre estos se incluyen la fluoxetina, paroxetina, sertralina, y el citalopram, como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Mirtazapina y bupropión han sido utilizados en el grupo de los AD serotoninérgicos atípicos, o dopaminérgicos. Todos han mostrado una eficacia similar, con respuesta superior al 50%. En realidad, su diferente aplicación radica sobre todo en el perfil de seguridad (efectos adversos); o en las diferentes interacciones farmacológicas que cada uno tiene en relación a las drogas antirretrovirales (ARV), involucrando al sistema de metabolización común para ambos, como es el complejo enzimático citocromo P 450 hepático (CYP 450), en especial en sus senderos enzimáticos 2D6 y 3A4 (4-12). Un ejemplo práctico de esta cuestión, es la serie presentada por De Silva y sus colaboradores, en la que 5 pacientes VIH seropositivos, que recibían fluoxetina a la dosis de 40mg/día desarrollaron un síndrome serotoninérgico asociado a las interacciones farmacológicas entre ese ISRS y los antirretrovirales del grupo de los inhibidores de la proteasa (IP), o de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR) (13). Entre los IP, el ritonavir, tanto en dosis plenas, como en niveles de *booster*, es un potente inhibidor del sistema enzimático citocromo P 450, con gran afectación 2D6 y 3A4, vías utilizadas por la fluoxetina y otros ISRS para metabolizarse (Ver Tabla 1).

**Tabla 1.** Interacción teórica entre AD/CYP/ARV.

ISRS/ nuevos AD	Inhibición CYP	Efecto sobre los niveles plasmáticos de ARV	Efecto sobre los niveles plasmáticos de AD
Fluoxetina/ norfluoxetina	Fuerte CYP 2D6 Débil CYP 3A4	Incrementan	Ninguno
Paroxetina	Fuerte CYP 2D6	Ninguno	Disminuyen
Sertralina	Débil CYP 2D6	Ninguno	Disminuyen
Citalopram	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Trazodone	Desconocido	Ninguno	Incrementan
Venlafaxina	Débil	Desconocido	Desconocido
Desvenlafaxina	Muy débil	Desconocido	Desconocido
Mirtazapina	Muy débil	Desconocido	Desconocido
Escitalopram	No claro	Desconocido	Desconocido

Modificado de Yanofski J, Croarkin P (14).

En el último consenso de la *Organization of AIDS Psychiatrists* (OAP) sobre el uso de psicofármacos, dado a conocer en 2010, los AD de primera línea -es decir los más votados por los 159 psiquiatras consultados- fueron el citalopram y su derivado, el enantiómero escitalopram. Ambos se toleran bien, sobre todo en uso prolongado. También la desvenlafaxina XR, metabolito

activo de la venlafaxina, aparece con un futuro prometededor en el contexto VIH, por su muy débil impacto sobre el CYP 450 y por su titulación simple en un paso. Tanto la mirtazapina como el trazodone son útiles en los cuadros de depresión e insomnio, ambos con perfil de interacciones farmacológicas aceptables con los ARV (15, 16).

## Ansiedad

En los pacientes VIH positivos son frecuentes los cuadros de ansiedad asociados al desajuste que provoca el cambio en el *status* serológico de reciente conocimiento, al deterioro inmunológico con la eventual aparición de una enfermedad oportunista o a la necesidad de comenzar con el tratamiento antiviral. Todos estos son eventos comunes en la vida de la persona que vive con VIH. La prevalencia del trastorno de ansiedad generalizada es mayor en sujetos VIH positivos que en la población general. En algunas series también resulta prevalente el trastorno por estrés postraumático.

Son escasos los estudios clínicos que han evaluado el uso de fármacos ansiolíticos en el contexto de la infección por VIH. Dos tercios de las medicaciones prescritas para la ansiedad en estos pacientes pertenecen a la familia de las benzodiacepinas. Se suele preferir el uso aquellas de vida media intermedia como el lorazepam o el clonazepam; el alprazolam se descarta por su potencial interacción tóxica con los antivirales, en especial con aquellos que se metabolizan por el sendero enzimático 3A4 del CYP 450. También son de uso frecuente los AD-ansiolíticos como escitalopram, trazodone o los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN), como la venlafaxina o su metabolito activo la desvenlafaxina. Los AD-ansiolíticos no inducen tolerancia, ni producen dependencia como las benzodiacepinas, pero su costo es mucho más elevado en los cursos prolongados de tratamiento (13-17).

## Psicosis - Delirium

Las psicosis en los pacientes VIH positivos se clasifican en primarias, que incluyen la esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo, y secundarias, asociadas a la infección por el retrovirus. Lamentablemente, el uso de antipsicóticos (APS) en este contexto no ha sido tan bien estudiado como el que implica a los AD. A la falta de una evidencia clínica bien establecida, se agrega la mayor tendencia de los sujetos seropositivos para el VIH

al desarrollo de efectos extrapiramidales, debido a una menor oferta dopaminérgica secundaria al compromiso del SNC por el propio retrovirus (daño de los ganglios de la base). También debe considerarse como una barrera al uso de APS, al igual que en el caso de los AD, sus interacciones farmacológicas con los antirretrovirales, debido a su metabolismo común a través del sistema citocromo P450 y la potencial tendencia que presentan casi todos ellos a inducir hiperglucemia, hipercolesterolemia y aumento de peso, complicaciones que se agrupan bajo el nombre de síndrome metabólico (20, 21, 22).

Los modernos APS de segunda generación, como la risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, sertindol y aripiprazol, parecen representar un significativo avance sobre los de primera generación como la clorpromazina y el haloperidol, en el tratamiento de las psicosis en pacientes VIH positivos, tanto primarias como de aparición *new onset*, debido a su mucho menor incidencia de fenómenos extrapiramidales. La paliperidona, metabolito de salida hepático de la risperidona, resulta un neuroléptico de segunda generación de prometedor futuro, debido a su muy débil procesamiento en el CYP 450 (21, 22, 23).

La clozapina, fármaco de gran efectividad antipsicótica y sin inducción "parkinsonoide", ha demostrado ser eficaz en estos pacientes en un estudio piloto realizado en nuestro país. Su uso extendido se compromete por su potencial toxicidad hematológica (agranulocitosis), y su capacidad para causar convulsiones, ortostatismo y aumento de peso (26).

El haloperidol tiene vigencia en el tratamiento de los cuadros de delirium, de aparición frecuente en los pacientes con enfermedad VIH/SIDA hospitalizados; fue el antipsicótico más elegido en la encuesta de la OAP para el tratamiento de este síndrome. Su uso se vería limitado por el efecto "parkinsonoide" que tiene sobre todo en estos enfermos, con una oferta dopaminérgica disminuida. Podría ser reemplazado por la risperidona, la olanzapina o la ziprasidona inyectables; o la quetiapina tanto en monoterapia, como en asociación con lorazepam, en administración parenteral (23, 24, 25, 27) (Ver Tabla 2).

**Tabla 2.** Perfil metabólico: antipsicóticos de segunda generación para uso en VIH con ARV.

SGAps	Dosis sugerida	CYP mtb	Primera elección	Observaciones	Evidencia
Clozapina	25-200mg	2D6/ 3 A4 2C8/ 1 A2		Hematotoxicidad Riesgo de convulsiones	CS/ CR
Risperidona	0.5-2mg	2D6/ 3 A4	+	Prolactinemia Parkinsonismo	CS/ CR
Paliperidona	3-6mg	---	++	Prolactinemia Parkinsonismo	
Olanzapina	2.5-10mg	2D6/ 1 A2	+	Aumento de peso MTB-sd	CR
Asenapina	5-10mg	3 A4	+		
Quetiapina	25-400mg	3 A4	+	Aumento de peso	CS/ CR
Aripiprazol	5-30mg	2D6/ 3 A4	+		CR
Ziprasidona	40-80mg	3 A4	+	QT Tox.	CS/ CR

Abreviaturas: PK: Parkinsonismo; CS: series de casos; CR: reporte de caso. Tomado de Zirulnik J. *Presentación en Challenges in HIV Treatments-Antiretroviral Options & Patient Differences Symposium*. Mexico City; Feb 20-21, 2015.

## Manía

Los cuadros de manía en los pacientes con enfermedad VIH/SIDA son prevalentes y pueden acompañarse de mayor actividad sexual, incremento en la impulsividad o en el consumo de sustancias de abuso, con el consiguiente riesgo de incremento de la transmisión del retrovirus que eso conlleva. Pueden producirse en el contexto de una enfermedad bipolar coexistente; o bien de manera secundaria al uso de antivirales -como la zidovudina; o bien relacionarse con el daño del SNC producido por el mismo retrovirus o por agentes oportunistas. En ocasiones puede ser una manifestación prodrómica neuropsiquiátrica de la criptococosis meníngea (20, 28).

Entre los fármacos antimaniacos clásicos se incluyen el litio, el ácido valproico y la carbamazepina. El litio corre con la ventaja de su gran efectividad para los cuadros maniacos agudos, así como para el tratamiento de largo plazo; y en el contexto de la infección por VIH, por su perfil libre de interacciones con los ARV por su falta de metabolismo hepático. Su uso estaría limitado por su estrecha ventana terapéutica, y por causar eventos adversos que con frecuencia se superponen con síntomas atribuibles al VIH como náuseas, vómitos, diarrea, temblores, disfunción tiroidea y problemas renales en las dosis terapéuticas (15, 29).

El ácido valproico no parece tener un perfil de interacciones farmacológicas significativas con los ARV. El uso de este fármaco en pacientes VIH positivos se ha vinculado con aumento de la replicación viral, pero los resultados de los pocos estudios realizados hasta ahora son controversiales, y no se ha visto un impacto clínico significativo en las mediciones de la carga viral o en los niveles de linfocitos T CD4+ en aquellos pacientes que lo reciben. De todos modos, en una exhaustiva revisión de psicofarmacología y VIH publicada en el año 2008, se sugiere el monitoreo cercano de la carga viral y el nivel de CD4 de los pacientes que lo reciben (23). Podría agregarse, según nuestro criterio, que el ácido valproico debería evitarse en los pacientes VIH positivos con trastorno bipolar que no realizan tratamiento antirretroviral (23, 30, 31).

La carbamazepina mantiene complejas interacciones farmacológicas bidireccionales con los ARV a nivel del sistema citocromo P 450. Por un lado, el fármaco es un potente inductor de la vía 3A4, incrementando el metabolismo de los IP y de los INNTR. Por otro, el ritonavir -muy usado actualmente en los regímenes de terapia antiviral como potenciador de los IP- es un potente inhibidor de esa misma vía, incrementando la posibilidad de toxicidad inducida por la carbamazepina. De ese modo, el uso de esta droga se encuentra restringido en los pacientes VIH positivos. Requiere dosajes repetidos de sus niveles plasmáticos y monitoreo clínico estrecho para la detección de eventos adversos (32, 33).

Otro estabilizador en uso es el anticonvulsivante lamotrigina. Fue ensayado con éxito en pacientes VIH positivos para el tratamiento del dolor neuropático en 92 pacientes que recibían ARV. Interacciona con la com-

binación lopinavir-ritonavir, con el consiguiente descenso de los niveles de lamotrigina; su dosis debe ser cuidadosamente ajustada en los pacientes que reciben ese IP (34, 35).

## Desórdenes del sueño

Los clínicos recurren con mucha frecuencia a las benzodiazepinas para tratar los trastornos del sueño. Los pacientes VIH positivos no son una excepción a esta conducta terapéutica. Alprazolam, midazolam y triazolam dependen para su metabolismo del complejo CYP 450 3A4. Potentes inhibidores de esa vía como el ritonavir, pueden disminuir el *clearance* de esas drogas hipnóticas y provocar hipersedación, hasta llegar a la muerte en algunos casos. Clonazepam y lorazepam pueden indicarse con los cuidados de su uso (4).

Agentes hipnóticos no-benzodiazepínicos como eszopiclona, zolpidem y zaleplón pueden usarse sin riesgo de caer en la dependencia o en sedación diurna; aunque la eszopiclona y el zaleplón también se metabolizan por el sistema enzimático 3A4, con los inconvenientes mencionados (4).

Como alternativa a estos fármacos puede ser útil el uso de AD-hipnóticos como el trazodone o la mirtazapina, aunque con un estricto control de las interacciones farmacológicas con los ARV. El primero se procesa por el sistema CYP-2D6/3A4, complicando su perfil de seguridad por las interacciones con el ritonavir y los INNTR. El segundo ha sido ensayado con éxito en pacientes VIH positivos y también se metaboliza por el CYP 450 hepático. La agomelatina no se ha ensayado aún en el contexto de la problemática de los pacientes VIH positivos (4, 7, 18, 36).

## Síntomas psiquiátricos asociados al deterioro cognitivo y a la demencia por VIH

La invasión del SNC por el VIH conduce a una encefalopatía específica, en la era previa a la TARGA conocida como encefalopatía por VIH, y luego en el año 1986 como complejo SIDA-demencia. Ambas entidades son consideradas enfermedades marcadoras de SIDA. En la actualidad una nueva nosología consensuada la divide en 3 formas clínicas (criterios de Frascati): deterioro cognitivo asintomático, deterioro cognitivo leve a moderado asociado al VIH y demencia asociada al VIH (1).

Los síntomas psiquiátricos emergentes de las 2 últimas condiciones pueden agruparse en cognitivos y no cognitivos o conductuales. Entre los primeros sobresalen el déficit atencional, problemas con la memoria reciente, dificultades en la concentración y retardo psicomotor. Los no cognitivos más relevantes son: apatía, fatiga, irritabilidad/agresividad, agitación o psicosis -conocida como *HIV new onset psychosis* y manía (20).

Para el deterioro neurocognitivo, el tratamiento antirretroviral resulta la mejor opción. Desde la introducción de los regímenes HAART en 1996 -hoy en día nombrados como cART (*combined antirretroviral therapy*, por su sigla en inglés)- se observó un 50% de declina-

ción en la incidencia de demencia asociada al SIDA, en un estudio multicéntrico de cohortes realizado por el grupo de Sacktor (37). En la era HAART, la incidencia de demencia por VIH se redujo de 21.2 casos/1000 personas/año antes de su comienzo, a 10.5 casos/1000/año luego de su implementación y difusión -ver el artículo de Introducción a este número de Vertex. Drogas como la zidovudina (la primer droga ARV aprobada en 1986) o los inhibidores de la proteasa como la combinación lopinavir/ritonavir, han mostrado eficacia en el tratamiento de la encefalopatía por VIH. El grupo de Letendre ha realizado esfuerzos por mejorar la performance del tratamiento ARV dentro del cerebro, con el diseño de un *score* de penetración en el mismo para cada una de las drogas antirretrovirales. Esto ha dado lugar a una nueva perspectiva (*neuro-cART*) basada en la aplicación del llamado CPE (*CNS penetration effectiveness*, por su sigla en inglés) (38).

El inhibidor no competitivo del NMDA, memantina, aprobado por la FDA para su uso en enfermedad de Alzheimer o demencia vascular de grado moderado a grave, ha mostrado ser eficaz y seguro en los pacientes con deterioro cognitivo por VIH. Con su aplicación en el largo plazo, puede esperarse una cierta prevención/estabilización de la injuria neuronal inducida por la presencia del virus, o de sus proteínas en el cerebro; esto se ha objetivado en las evoluciones neuropsicológicas y en las curvas que muestra la resonancia magnética espectroscópica de los pacientes VIH positivos con daño neurocognitivo (39, 40).

El ácido valproico se ha sugerido también como fármaco adyuvante en el tratamiento del deterioro cognitivo asociado con el VIH, aunque su uso queda supeditado a las condiciones enumeradas más arriba (41).

Síntomas no cognitivos o conductuales como la apatía y la fatiga, pueden responder al uso de psicoestimulantes como el metilfenidato, la dextroanfetamina o la pemolina, más que a los AD. Los 3 han sido ensayados en pacientes VIH positivos con buena respuesta. Frente a su elección, deben considerarse eventos adversos, potencial abuso y su metabolismo por el CYP 450 hepático (42, 43, 44).

Los síntomas neuropsiquiátricos conductuales expansivos asociados con la demencia por VIH, pueden tratarse eficazmente con APS atípicos como la risperidona o la quetiapina; estos son los elegidos en primera línea por los psiquiatras de la OAP. La manía secundaria puede manejarse con quetiapina, valproato, risperidona, olanzapina o aripiprazol, según las mismas recomendaciones de la OAP. Para el uso de estos fármacos, valen las mismas consideraciones descritas líneas arriba (11, 15).

## Abuso de sustancias

Es muy frecuente la existencia de comorbilidades adictivas en los pacientes con infección VIH. Muchos de ellos, a su vez, se encuentran coinfectados con el virus de la hepatitis C, con el consiguiente daño hepático crónico. Aunque el alcohol es activo sobre el CYP 450, la ingestión aguda inhibe las vías 2D6 y 2C19, el consumo crónico induce 2E1 y 3A4, sin que se han registrado interacciones clínicamente significativas. El ARV abacavir se metaboliza por la vía de la alcohol deshidrogenasa, pero la interacción no ha mostrado ser clínicamente significativa. Los 2 problemas principales del abuso de alcohol en pacientes seropositivos para el VIH son la toxicidad hepática, en especial en los pacientes coinfectados con el virus C; y la pérdida de la adherencia al tratamiento antiviral que puede implicar. Muchos de estos pacientes, discontinúan las drogas antirretrovirales los fines de semana "para poder beber libremente" (45-48).

El uso de bupropión así como el de vareniciclina para la abstinencia nicotínica en los pacientes con VH se ha documentado en la literatura. Con el primero debe ajustarse su dosis con la combinación de IP lopinavir/ritonavir, y ante cualquier otro uso del ritonavir en dosis *booster* (50, 51). La vareniciclina ha mostrado su utilidad, sin la emergencia de eventos adversos serios, en un estudio en el que se comparó su eficacia con la terapia de sustitución nicotínica, en pacientes VIH con y sin ARV; la droga exhibe un metabolismo mínimo y el 92% se elimina intacta en la orina (52, 53).

El fármaco *anti-craving* naltrexona, también ha mostrado ser de uso factible en sujetos VIH con abuso-dependencia de alcohol y opioides, sin hepatotoxicidad, ni alteración de los parámetros virales e inmunológicos relacionados con la efectividad del tratamiento HAART (54).

## Conclusiones

El diseño de estrategias terapéuticas incluyendo psicofármacos en pacientes con infección por VIH resulta fascinante y complejo a la vez. La eventual combinación de abuso de sustancias, hepatitis C, enfermedad mental grave, coexistencia de drogas ARV, u otras comorbilidades, convierten el escenario de estos pacientes en un entramado de consideraciones para psiquiatras, neurólogos e infectólogos que se enfrentan con esta problemática. Resulta imprescindible, entonces, la educación médico-psiquiátrica continua de los profesionales intervinientes, dentro de un marco multidisciplinario de asistencia de esta clase de pacientes ■

## Referencias bibliográficas

- Batista SM, Goforth HW, Cohen MA. Diagnosis of psychiatric disorders. In: Cohen MA, Goforth HW, Lux JZ, Cozza KL. Handbook of AIDS psychiatry. Oxford: Oxford University Press, Inc; 2010. p. 113-146.
- Fernandez F, Ruiz P. Psychiatric aspects of HIV/AIDS. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 39-47.
- Vitiello B, Burnam MA, Bing EG, Beckman R, Shapiro MF. Use of psychiatric medications among HIV-infected patients in the United States. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 547-54.
- Thompson A, Silverman B, Dzung L, Treisman G. Psychotropic medications and HIV. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1305-10.
- Rabkin JG, Rabkin R, Harrison W, Wagner G. Effect on imipramine on mood and enumerative measures of immune status in depressed patients with HIV illness. *Am J Psychiatry* 1994; 15: 516-23.
- Caballero J, Nahata MC. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in the treatment of depression in adults with HIV. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 141-5.
- Elliot AJ, Roy-Byrne PP. Mirtazapine for depression in patients with human immunodeficiency virus. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 265-7.
- Currier MB, Molina G, Kato M. A prospective trial of sustained-release bupropion for depression in HIV-seropositive and AIDS patients. *Psychosomatics* 2003; 44: 120-5.
- Tseng AL, Foisy M. Significant interactions with new antiretrovirals and psychiatric drugs. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 461-73.
- Gallego L, Barreiro P, López-Ibor JJ. Psychopharmacological Treatments in HIV patients under antiretroviral therapy. *AIDS Rev* 2012; 14: 101-11.
- Hill L, Lee KC. Pharmacotherapy considerations in patients with HIV and psychiatric disorders: focus on antidepressants and antipsychotics. *Ann Pharmacotherapy* 2013; 47: 75-89.
- Hemeryck A, Belpaire FM. Selective serotonin reuptake inhibitors and cytochrome P-450 mediated drug-drug interaction: an update. *Curr Drug Metab* 2002; 3: 13-37.
- DeSilva KE, Le Flore DB, Martson BJ, Rimland D. Serotonin syndrome in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy and fluoxetine. *AIDS* 2001; 15: 1281-5.
- Yanofski J, Croarkin P. Choosing antidepressants for HIV/AIDS patients: insights on safety and side effects. *Psychiatry (Edgmont)* 2008; 5: 61-6.
- Freudenreich O, Goforth HW, Cozza KL, Mimiaga MJ, Safren SA, Bachmann G, et al. Psychiatric treatment of persons with HIV/AIDS: an HIV-psychiatry consensus survey of current practices. *Psychosomatics* 2010; 51: 480-8.
- Jann MW, Spratlin V, Momary K, Zhang H, Turner D, Penzak SR, et al. Lack of a pharmacokinetic drug-drug interaction with venlafaxine extended-release/indinavir and desvenlafaxine extended release. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 715-21.
- Sewell MC, Goggin KJ, Rabkin JG, Ferrando SJ, McElhiney MC, Evans S. Anxiety syndromes and symptoms among men with AIDS. *Psychosomatics* 2000; 41: 294-300.
- De Wit S, Cremers L, Hirsch D, Zulian C, Clumeck N, Kormoss N. Efficacy and safety of trazodone versus clorazepate in the treatment of HIV-positive subjects with adjustment disorders: a pilot study. *J Intern Med Res* 1999; 27: 223-32.
- Morrison MF, Petite JM, Ten Have T, Gettes DR, Chiappini MS, Weber AL, et al. Depressive and anxiety disorders in women with HIV infection. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 789-96.
- Owe-Larsson B, Säll L, Salomon E, Allgulander C. HIV infection and psychiatric illness. *African J Psychiatry* 2009; 12: 125-28.
- Hill L, Lee KC. Pharmacotherapy considerations in patients with HIV and psychiatric disorders: focus on antidepressants and antipsychotics. *Ann Pharmacother* 2013; 47: 75-89.
- Vergara-Rodriguez P, Vibhakar S, Watts J. Metabolic syndrome and cardiovascular risk factors in the treatment of persons with human immunodeficiency virus and severe mental illness. *Pharmacol Ther* 2009; 124 (3): 269-78.
- Repetto MJ, Petite JM. Psychopharmacology in HIV patients. *Psychosomatic Med* 2008; 70: 585-92.
- Hriso E, Khun T, Masdeu JC, Grundman M. Extrapyramidal symptoms due to dopamine blocking in agents in patients with AIDS encephalopathy. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1558-61.
- Dolder CR, Patterson TL, Jeste DV. HIV, psychosis and aging: past, present and future. *AIDS* 2004; 18 (supp 1): S35-S42.
- Lera G, Zirulnik J. Pilot study with clozapine in patients with HIV-associated psychosis and drug-induced parkinsonism. *Mod Disord* 1999; 14: 128-31.
- Breitbart W, Marotta R, Platt MM, Weisman H, Derevenco M, Grau C, et al. A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry* 1996; 153 (2): 231-7.
- Naquimuli-Mpunqu E, Musisi S, Mpunqu SK, Katabira E. Primary mania vs HIV-related secondary mania in Uganda. *Am J Psychiatry* 2006; 163 (8): 1349-54.
- Parenti DM, Simon GL, Scheib GL, Meyer WA 3rd, Szein MB, Paxton H, et al. Effect of lithium carbonate in HIV-infected patients with immune dysfunction. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1988; 1: 119-24.
- Maggi JD, Halman MH. The effect of divalproex sodium on viral load: a retrospective review of HIV-positive patients with manic syndromes. *Can J Psychiatry* 2001; 46: 359-62.
- Ances BM, Letendre S, Buzzell M, Marquie-Beck J, Lazaretto D, Marcotte TD, et al. Valproic acid does not affect markers of human immunodeficiency virus disease progression. *J Neurovirol* 2006; 12:403-6.
- Perez Martínez D, Siaz Díaz R, Toledo Heras M. Protease Inhibitor-induced carbamazepine toxicity. *Clinical Neuropharmacol* 2000;23:216-8.
- Hugen PW, Burger DM, Brinkman K, Hofstede HJ, Schuurman R, Koofmans PP, et al. Carbamazepine-indinavir interaction causes antiretroviral therapy failure. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 465-70.
- Simpson DM, McArthur JC, Olney R, Clifford D, So Y, Ross D, et al. Lamotrigine HIV Neuropathy Study Team. Lamotrigine for HIV-associated painful sensory neuropathies: a placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 1508-14.
- van der Lee MJ, Dawood L, ter Hofstede HJ, de Graaff-Teulen MJ, van Ewijk-Beneken Kolner EW, Caliskan-Yassen N, et al. Lopinavir/ritonavir reduces lamotrigine plasma concentrations in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 159-68.
- Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, Fogelman SM, Chen G, Graf JA, et al. Short-term exposure to low dose ritonavir impairs clearance and enhances adverse effects of trazodone. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 414-22.
- Sacktor N, Lyles RH, Skolasky R, Kleeberger C, Selnes OA, Miller EN, et al. HIV-associated neurologic disease incidence changes: Multicenter AIDS cohort study, 1990-1998. *Neurology* 2001; 56: 257-60.
- Letendre S, Marquie-Beck J, Caparelli E, Best B, Clifford D, Collier AC, et al. Validation of the CNS Penetration effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into central nervous system. *Arch Neurol* 2008; 65: 65-70.
- Schifitto G, Navia BA, Yiannoutsos CT, Marra CM, Chang L, Ernst T, et al. Memantine and HIV-associated cognitive impairment: a neuropsychological and proton magnetic resonance spectroscopy study. *AIDS* 2007; 21: 1877-86.
- Zhao Y, Navia BA, Marra CM, Singer EJ, Chang L, Berger J, et al. Memantine for AIDS dementia complex: open-label report of ACTG 301. *HIV Clinical Trials* 2010; 11: 59-67.
- Schifitto G, Peterson DR, Zhong J, Ni H, Cruttenden K, Gough M, et al. Valproic acid adjunctive therapy for HIV-asso-

- ciated cognitive impairment: a first report. *Neurology* 2006; 66: 919-21.
42. Fernandez F, Levy JK, Samley HR, Pirozzolo FJ, Lachar D, Crowley J, et al. Effects of methylphenidate in HIV-related depression: a comparative trial with desipramine. *Int J Psychiatry Med* 1995; 25: 53-67.
43. Wagner GJ, Rabkin JG, Rabkin R. Dextroamphetamine on depression and fatigue in men with HIV: a double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 436-40.
44. Breibart W, Rosenfeld B, Kaim M, Funesti-Esch J. A randomized, double blind, placebo-controlled trial of psychostimulants for the treatment of fatigue in ambulatory patients with human immunodeficiency virus. *Arch Inter Med* 2001; 161: 411-20.
45. Wynn G, Gozza K, Zapor M, Wortmann G, Armstrong S. Antiretrovirals, part III: antiretrovirals and drugs of abuse. *Psychosomatics* 2005; 46: 79-87.
46. Kresina TF, Flexner CW, Sinclair J, Correia MA, Stapleton JT, Adeniyi-Jones S, Cargill V, et al. Alcohol use and HIV pharmacotherapy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002; 18: 757-70.
47. Lowry F. HIV positive drinkers choose alcohol over ART [Internet]. Medscape Medical News; 2012. Available from: [www.medscape.com](http://www.medscape.com).
48. Antoniou T, Tseng AL. Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1598-613.
49. Kumar S, Rao PS, Earla R, Kumar A. Drug-drug interactions between ant-retroviral therapies and drugs of abuse in HIV systems. *Expert opinions Drug Metab Toxicol* 2015; 11 (13): 343-55.
50. Park J, Vousden M, Brittain C, Mc Conn DJ, Iavarone L, Ascher J, Sutherland SM, Muir KT. Dose-related reduction in bupropion plasma concentration by ritonavir. *J Clin Pharmacology* 2010; 50 (10): 1180-7.
51. Hogeland GB, Swindelis S, Mc Nabb JC, Kashuba AD, Yee GC, Lindley CM. Lopinavir/ritonavir reduces bupropion concentrations in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81 (1): 69-75.
52. Ferketich AK, Díaz P, Browning KK, Lu B, Koletar SI, Reynolds NR, Wewers ME. Safety of varenicline among smokers enrolled in the lung HIV study. *Nicotine Tob Res* 2013; 15 (1): 247-54.
53. CHAMPIX. Vareniciclina. Prospecto de referencia. Lab Pfizer SA.
54. Tetrault JM, Tate JP, McGinnis K, Goulet JL, Sullivan LE, Bryant K, Justice AC, Fiellin DA, For the Veterans Ageing Cohort Study Team. Hepatic safety and antiretroviral effectiveness in HIV-infected patients receiving naltrexone. *Alcohol Clin Exp Res* 2012; 36 (2): 318-24.



# Directrices generales para la asistencia psiquiátrica de pacientes VIH/SIDA

Los problemas de salud mental relacionados con la infección por el VIH son muy frecuentes y una proporción importante pueden presentar problemas psicológicos y alteraciones patológicas persistentes. Por otra parte, la patología mental incrementa las conductas de riesgo, aumentando la posibilidad de nuevos contagios, y tiene efectos negativos sobre el seguimiento del tratamiento. En ocasiones estas patologías están desatendidas, principalmente por subdiagnóstico y falta de formación de los médicos. A esto debemos añadirle circunstancias de los pacientes como son su precariedad social, económica y su pertenencia a poblaciones vulnerables. Por otro lado la presencia de un trastorno psiquiátrico empeora la adherencia al tratamiento y el pronóstico de la enfermedad.

A la hora de proporcionarles atención se debe implicar no sólo a especialistas en salud mental e infectólogos sino también a diversos servicios de apoyo. Se debe partir de unas directrices generales, que deberán adaptarse a cada contexto asistencial.

El concepto de "Sistema Terapéutico Extenso" presentado en "Recomendaciones de la SPNS/SEP/SENP/SEIP/GESIDA sobre aspectos psiquiátricos y psicológicos en la infección por el VIH en octubre de 2008" está constituido por:

FAMILIA  
PACIENTE  
PROFESIONALES HOSPITALARIOS  
PROFESIONALES EXTRAHOSPITALARIOS

entre los cuales de debe conseguir un abordaje interdisciplinar y básicamente interrelacional.

La relación que se establece entre el equipo asistencial, paciente y familia es de suma importancia. El profesional en salud mental deberá prestar atención a cada uno de estos niveles así como las relaciones que se establecen entre ellos. El equipo debe tener su eje en el infectólogo/internista. La confianza, continuidad, accesibilidad, flexibilidad y confidencialidad son facto-

res que influyen favorablemente. En contraposición, las dificultades que aparecen en estas relaciones influyen de forma negativa en el tratamiento individual (baja adherencia al tratamiento, incumplimientos terapéuticos, no reducción de conductas de riesgo...).

El mismo grupo de expertos adhiere a las Guías para el Tratamiento de la *American Psychiatric Association*, establecidas en 2006, que se transcriben a continuación:

## **DIRECTRICES GENERALES** **Practice guidelines for the treatment** **of Psychiatric Disorders**

*American Psychiatric Association, 2006*

- Establecer un vínculo terapéutico.
- Coordinar entre facultativos.
- Diagnosticar patología psiquiátrica asociada.
- Psicoeducar como parte integrante del tratamiento respecto a trastornos psicológicos, neuropsiquiátricos y VIH.
- Proporcionar estrategias de reducción de conductas de riesgo.
- Trabajar la adaptación psicológica y social.
- Trabajar sobre la incapacidad, agonía y muerte.
- Asesorar e informar a familia y/o allegados.
- Garantizar la confidencialidad.
- Utilizar un enfoque biopsicosocial.
- Facilitar la educación emocional y la resolución de conflictos.
- Adaptar el trabajo sanitario a las condiciones culturales diferentes de los usuarios.
- Proporcionar un adecuado tratamiento psiquiátrico.

### *a) Contextos de actuación y abordaje específico*

1. Atención primaria.
2. Atención especializada ambulatoria (Salud Mental y Drogodependencias).

3. Atención hospitalaria (Infecciosas, Medicina Interna, Psiquiatría).

4. Atención hospitalaria de larga estancia y Cuidados paliativos.

5. Servicios sociales.

6. Grupos de apoyo, casas de acogida, albergues, ONGs.

7. Familia, pareja e hijos.

8. Instituciones Penitenciarias.

9. Urgencias.

### 1. ATENCIÓN PRIMARIA

Teniendo en cuenta que los pacientes con infección por VIH realizan su seguimiento en las unidades de enfermedades infecciosas de los hospitales, en el primer nivel de la estrategia de atención primaria se debería realizar una parte importante del cuidado psicológico y psiquiátrico de los pacientes a través de funciones como:

- Educación sanitaria sobre la infección VIH/Sida – Trastorno mental.

- Prevención. Programas informativos sobre conductas de riesgo que favorecen la aparición de problemas psicológicos o psiquiátricos asociados a la infección por VIH.

- Despistaje inicial de la aparición de alteración mental asociada a la infección.

- Psicoeducación o *counselling*:

- Permitirá al enfermo afrontar, resolver o adaptarse a los acontecimientos vitales estresantes asociados a su condición de seropositivo, mantener su funcionamiento psicosocial para reducir el impacto de la infección por VIH y sus repercusiones a largo plazo mejorando su calidad de vida.
- Mejorará la adherencia al tratamiento.

- Control de los tratamientos psiquiátricos instaurados.

- Apoyo a pacientes terminales en su domicilio.

Para la correcta ejecución de estas funciones por parte del médico de atención primaria es importante el apoyo de los profesionales de atención especializada.

### 2. ATENCIÓN ESPECIALIZADA AMBULATORIA

Sus funciones serán:

- Tratamiento Psicoterapéutico especializado (terapia cognitivo-conductual, psicoterapia interpersonal, terapia familiar sistémica, psicoterapia de orientación psicoanalítica o psicoterapia de apoyo).

- Colaboración y coordinación con otros facultativos involucrados en el caso a tratar.

- Garantizar la continuidad de los cuidados necesarios para el paciente.

A este nivel se dispone como herramienta de actuación de la interconsulta, sistema de comunicación entre especialistas involucrados en un mismo caso.

La interconsulta debe asumir implícitamente otras tareas:

- Alertar e informar a otros clínicos sobre las com-

plicaciones neuropsiquiátricas de la infección por VIH, para poder iniciar el tratamiento de los trastornos que requieran una intervención psiquiátrica específica.

- Facilitar el cumplimiento del plan terapéutico global.

- Garantizar una continuidad en la atención en otros contextos asistenciales.

En la atención especializada las dificultades de coordinación son mayores cuanto más complejo es el caso y/o mayor es el número de profesionales que intervienen. Debe superarse esta dificultad buscando cauces de comunicación interdisciplinar utilizando instrumentos como:

1. La realización de sesiones clínicas conjuntas.

2. Nombrar un responsable terapéutico del paciente, que centralice toda la información y dirija las distintas actuaciones.

### 3. ATENCIÓN HOSPITALARIA

Su función básica es el tratamiento de la infección por VIH en situaciones en las que la atención ambulatoria no puede garantizar una atención adecuada:

- Necesidad de pruebas diagnósticas complejas.

- Efectos secundarios del tratamiento.

- Complicaciones médicas o psiquiátricas.

La interconsulta, es la herramienta básica de comunicación entre los distintos profesionales tanto en la atención hospitalaria como en la atención especializada.

### 4. ATENCIÓN HOSPITALARIA DE LARGA ESTANCIA Y CUIDADOS PALIATIVOS

La atención a los enfermos terminales es una de las actuaciones más importantes a realizar por el psiquiatra/ psicólogo, quien proporciona una atención psicoterapéutica perfectamente estructurada, siempre en colaboración y con ayuda del resto de los profesionales sanitarios.

Son cuidados no restauradores, por lo que el abordaje del paciente VIH-Trastorno mental en este momento difiere bastante de los vistos hasta el momento.

En este nivel se busca:

- Evitar la agresividad terapéutica, es decir la utilización de recursos terapéuticos sin evaluar el grado de efectividad, en función del estado terminal del paciente.

- Informar a los profesionales sanitarios sobre las conductas y emociones que se presentan en los enfermos terminales.

- Facilitar apoyo emocional.

- Informar sobre los recursos sociales disponibles y las formas de acceso.

- Instaurar programas de apoyo y asesoramiento para profesionales en el manejo de las propias emociones con el fin de evitar el *burn-out*.

5. SERVICIOS SOCIALES, GRUPOS DE AYUDA, ONG's.

Los problemas sociales son frecuentes en estos pacientes, ligados bien a abuso/dependencia de tóxicos, bien a una posible historia psiquiátrica previa ó a la propia infección por VIH.

Nos enfrentamos a enfermos crónicos y la cronicidad es una fuente mantenida de estrés. El estrés crónico a su vez tiene repercusiones físicas, psíquicas y sociales con una reducción y pérdida de la red social. La adaptación a la enfermedad comportará mayor comorbilidad psiquiátrica en los sujetos con menor apoyo familiar o social. A su vez esta pérdida de red social es un factor de estrés que realimenta el ya existente. De ahí la importancia de las intervenciones de los servicios sociales sanitarios, comunitarios, de los grupos de ayuda, ONGs, etc.

La exploración del grado de apoyo social que tiene un paciente es básica para garantizar una adaptación a la enfermedad y un adecuado tratamiento. Las primeras indagaciones se harán por parte del personal sanitario (el enfermo viene sólo o acompañado, con quién se puede contactar si se necesita. Se preguntará qué relaciones tiene con su pareja, familia, si está integrado o no en algún grupo de ayuda).

Se deberá solicitar la colaboración de los trabajadores sociales ante cualquier duda o sospecha de que el paciente no tenga cobertura social (situación económica, vivienda, etc).

La regeneración de los contextos sociales es una de las misiones de las organizaciones de voluntariado, que permite trabajar desde primera línea la prevención y la

atención con el individuo y la comunidad. La colaboración de los profesionales sanitarios con dichas organizaciones debe ser fluida: asesorar en temas relacionados con el tratamiento, enseñar estrategias para mejorar el cumplimiento terapéutico y facilitar el acceso de los pacientes a los servicios sanitarios.

6. MEDIO PENITENCIARIO

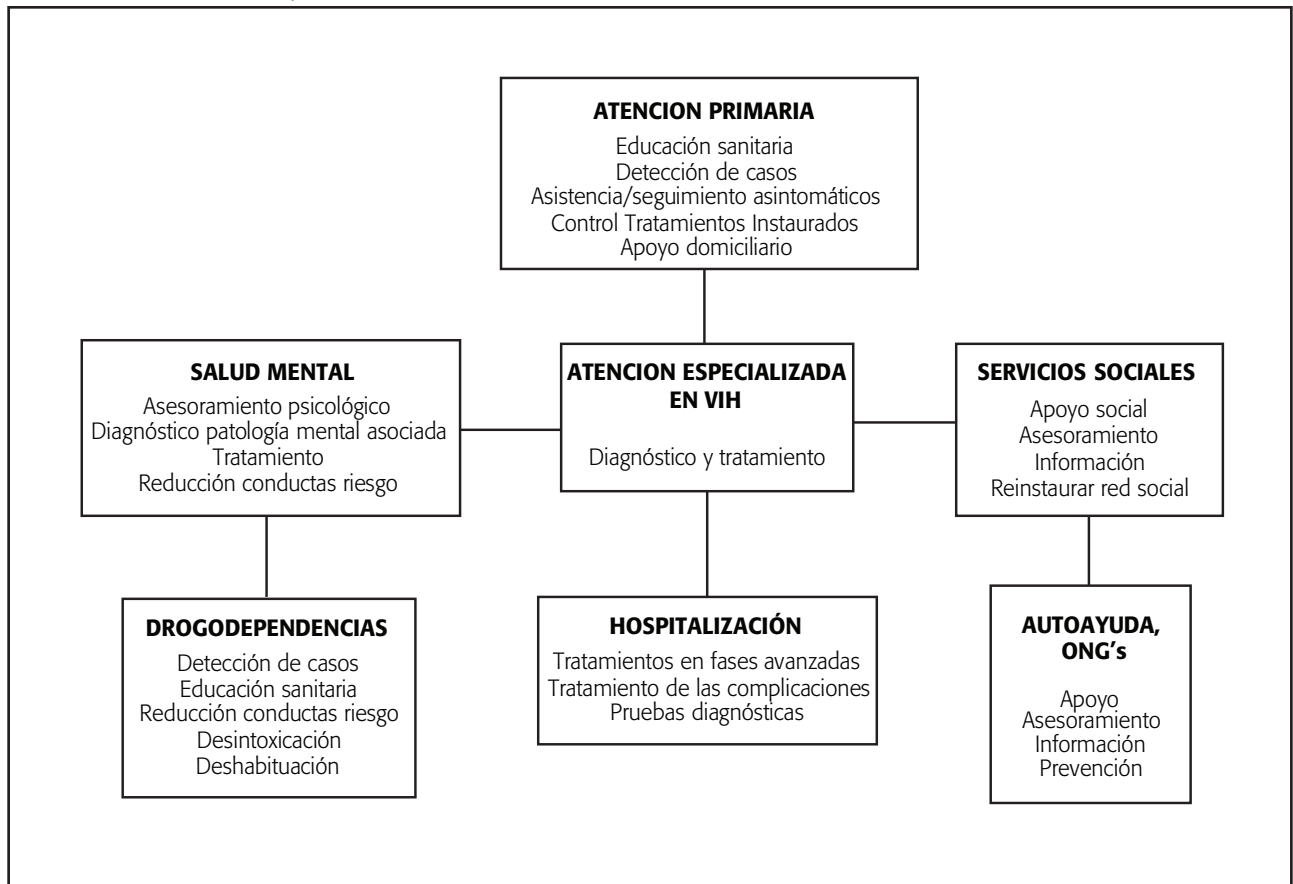
La prevalencia de VIH-Trastorno mental (VIH-TM) en reclusos es lo suficientemente significativa como para resaltar este contexto institucional.

Las instituciones dedicadas a la custodia de los individuos, tienen la responsabilidad de ocuparse, a través de sus servicios médicos y sociales de la educación, prevención, y cuidados clínicos de los pacientes VIH con enfermedad mental asociada. Quizás la principal misión de los profesionales sanitarios de instituciones penitenciarias, sea la prevención.

¿Qué hacer en prisión con los VIH-TM?:

1. Programas de reducción de riesgo (sexo seguro, suministro de jeringuillas estériles)
2. Atención primaria de salud, detectando grupos susceptibles de riesgo y facilitando las pruebas VIH
3. Atención especializada, (a cargo de profesionales sanitarios de instituciones) solicitando interconsulta a otros especialistas

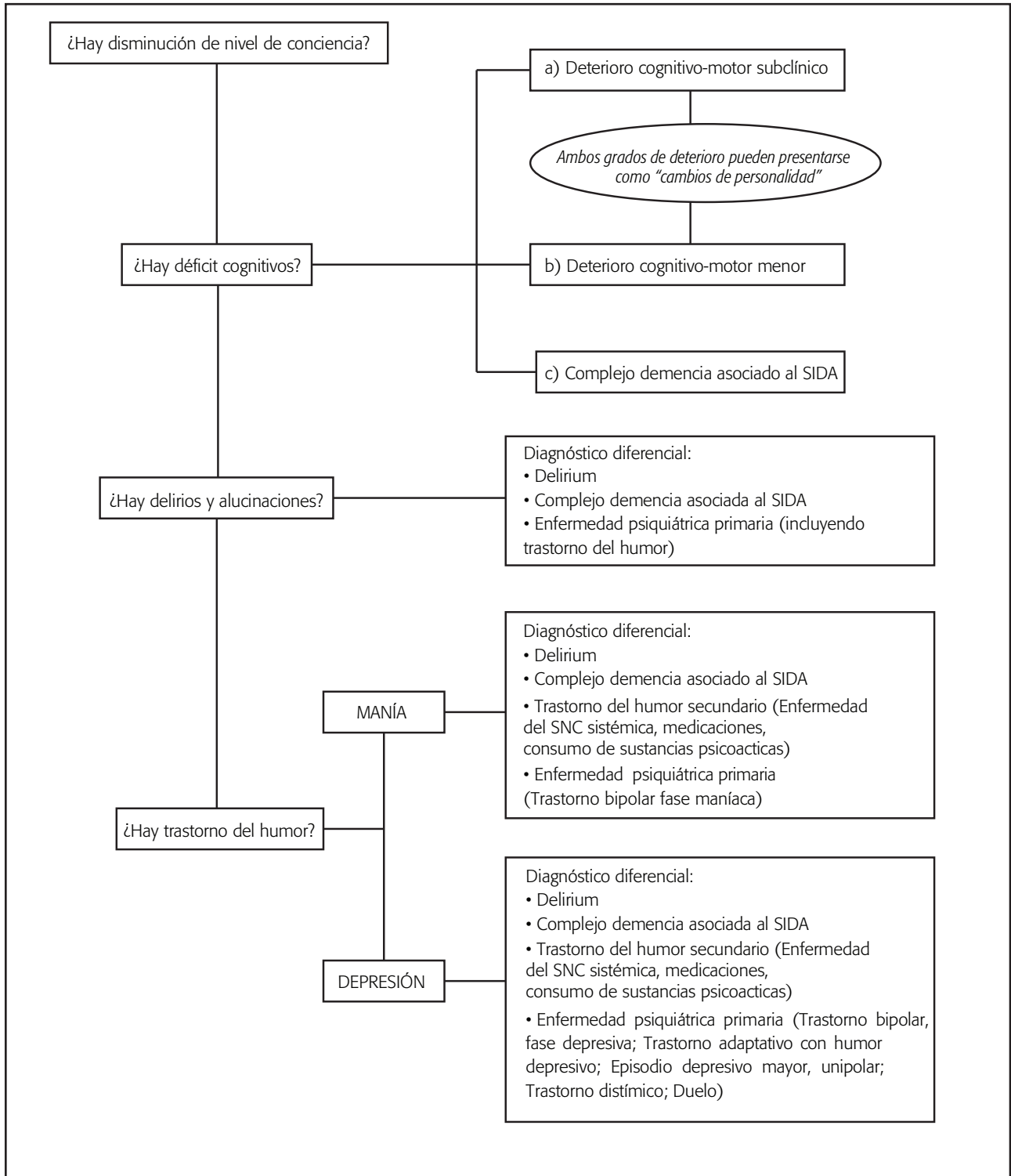
Gráfico 1. Coordinación y derivaciones



**Recomendaciones**

- La atención al paciente VIH debe incluir la atención psicológica y psiquiátrica (Nivel B).
- Los principios fundamentales de dicha atención son: escucha y apoyo, confidencialidad, psicoeducación, coordinación y adaptación en los distintos contextos asistenciales (Nivel C).
- Es necesario detectar y tratar precozmente los trastornos psiquiátricos y psicológicos (Nivel C).

**Gráfico 2.**



4. Garantizar el cumplimiento y la continuidad de los tratamientos (sobre todo en individuos en aislamiento y en pacientes con patología mental grave).

5. Las unidades que dispongan de servicio de psiquiatría/psicología, deberían hacer una primera evaluación psicopatológica de los individuos de grupos de riesgo.

En resumen, la profilaxis y la detección de casos sería el eje central en este contexto.

### **Síndromes Psicopatológicos**

Al VIH se le ha llamado el “nuevo gran imitador”, porque, como la neurosífilis, su impacto en el cerebro podría dar lugar a confundirlo con enfermedades psiquiátricas primarias. Por otra parte son frecuentes los problemas psiquiátricos previos a la infección por

el virus, que es conveniente distinguir de los directamente relacionados con la infección o los derivados del TAR. Una exploración bien dirigida puede ser de gran ayuda.

### **Aproximación jerárquica en la primera entrevista psiquiátrica ante el paciente VIH/SIDA**

Ante un síntoma psiquiátrico en un paciente con infección por VIH, hay una jerarquía de diagnóstico diferencial que se debe tener presente. El orden de preguntas que se debe hacer es el del Gráfico 2.

En los pacientes con infección por el VIH hospitalizados la secuencia debe ser: 1º) pensar en delirium, 2º) patología relacionada con consumo de sustancias, 3º) complejo demencia-sida, 4º) enfermedad médica, y por último, enfermedad psiquiátrica primaria ■



# *confrontaciones*



## Psiquiatría en debate. Una revisión de tendencias críticas actuales en la literatura de origen anglosajón

Elena Levy Yeyati

*Doctora de la Universidad de Buenos Aires.  
Especialista en psiquiatría; Psicoanalista.  
E-mail: elyeyati@intramed.net*

---

### **Resumen**

Se realiza una revisión de las principales críticas y reacciones a propósito del lanzamiento del DSM-5 en el ámbito anglosajón de la salud mental hasta el presente. Se ordenan las mismas teniendo en cuenta los ejes siguientes: sistemas diagnósticos vigentes; validez de los diagnósticos psiquiátricos; límites de la eficacia de los tratamientos psiquiátricos (sobre todo de los fármacos y los conflictos de interés); imagen de la psiquiatría en las redes de usuarios. En los extremos la discusión se polariza entre medicalización de la vida y antipsiquiatría. Sin embargo, si se toleran los impasses reconocidos y la desconfianza que suscitan, se puede hacer un uso clínico de las críticas y reacciones.

**Palabras clave:** Sistemas clasificatorios - DSM - CIE - Límites del modelo biomédico - Medicalización - Antipsiquiatría.

DEBATING PSYCHIATRY: A CRITICAL REVIEW OF SOME RECENT DISCUSSIONS

### **Abstract**

This paper reviews the principal critiques and reactions stated regarding the launching of DSM-5 up to the present days in Anglo-Saxon's mental health domain. The arguments are gathered as follows: current diagnoses systems; validity of psychiatric diagnoses; limits of the efficacy of psychiatric treatments (especially medications and conflict of interests); the image of psychiatry in user's networks. In the end controversies get polarized between medicalization of ordinary life and antipsychiatry. However, if acknowledged impasses and benevolent distrust are tolerated, it is possible to make a clinical use of the critiques and reactions.

**Key words:** Classificatory systems - DSM - ICD - Limits of biomedical model - Medicalization - Antipsychiatry.

## Introducción

Ian Hacking sostiene que en el fondo, el problema del DSM es lógico, no médico (1). Se debe a la persistencia del modo linneano de concebir las clasificaciones de los trastornos mentales, según jerarquías ordenadas por género y especie. El enfoque biomédico de categorización diagnóstica procede de este modo y olvida así, dice Hacking, la lección darwiniana: una verdadera clasificación es genealógica (lo que sólo puede aplicarse a seres vivientes que tienen descendencia, pero no a objetos no naturales). El otro gran problema del DSM, siguiendo a Hacking, es su empleo administrativo y burocrático, carente de utilidad clínica (aunque se refleja en ella). La mayoría de consultas que recibe un psiquiatra excede ampliamente el campo de lo que clásicamente se denominó locura propiamente dicha o psicosis. Una *clínica* de la infelicidad, la insatisfacción, el desencanto laboral, el fracaso amoroso, el duelo, las dificultades de los niños, el envejecimiento, en fin, efectos diversos del malestar en la civilización contemporánea, resultan diagnosticados como enfermedades y medicados; que en cada nueva edición del manual el número de diagnósticos aumente, nunca se reduzca ¿es causa o efecto de ese estado de cosas?

Desde la década de 1990 existen tendencias de pensamiento crítico de la psiquiatría dominante, aunque no homogéneas en cuanto a procedencias y alcances. Más recientemente, entre el lanzamiento del DSM-5 y la actualidad, se han producido tantas reacciones y críticas que lo que había sido el trasfondo, cuestionador de la medicalización de la vida, merece ser colocado en el centro para su revisión. La prensa especializada no elude el problema y le dedica editoriales. Mario Maj, Presidente saliente de *World Psychiatric Association* (WPA), escribió: *“En más de 30 años de trabajar a nivel internacional, nunca he visto tal campaña masiva en tantos países en contra de la validez de los diagnósticos psiquiátricos y la eficacia de los tratamientos psiquiátricos, sobre todo los fármacos, y nunca he experimentado una respuesta tan débil y ambigua de parte de nuestra especialidad, en la que personajes tan destacados en el campo simplemente discuten entre sí y en realidad sólo refuerzan la mala imagen de la psiquiatría ante el público. No hay duda de que los pacientes y las familias están vigilando todo esto y que la repercusión en la adherencia a nuestros tratamientos va a ser perceptible...”* (2).

Y un año después matiza Maj: *“...se ha de reconocer que es difícil trazar el límite entre la psicopatología genuina y el malestar ordinario y que en la actualidad es debatido el valor agregado de agrupar fenómenos psicopatológicos en categorías diagnósticas... ¿Implica todo esto que el “modelo psicopatológico dominante” o “lenguaje técnico” y “la forma en que define los problemas de los usuarios a través de un vocabulario y lógica de experto” se debiera rechazar como inútil, obsoleto o incluso perjudicial?... Ciertamente, nuestras farmacoterapias y psicoterapias actuales tienen sus limitaciones, y es apropiado resaltarlas...”* (3).

La puesta en cuestión del saber psiquiátrico a propósito del lanzamiento del DSM-5 ¿es efecto de una campaña de desprestigio masivo o la oportunidad para indicar

los impasses de su modo de categorización? El panorama no es sencillo de desentrañar.

Si bien muchas opiniones de tono crítico son comunes entre nosotros, los contenidos de los debates, sus referentes, declaraciones y propuestas surgidas en el ámbito de la psiquiatría angloparlante no se han difundido de manera sistemática. Con el objetivo de presentar una revisión del estado actual de las principales voces, y siguiendo el texto de Maj antes citado, se agruparán las controversias según en qué aspectos se centren.

## Controversias

### *Los modos vigentes de concebir los sistemas diagnósticos*

#### *DSM versus CIE: ¿criterios operacionalizados o prototipos?*

El Comité internacional de revisión de la CIE-10 está preparando el establecimiento de la 11ª edición para ser aprobada en 2017 (4). La prioridad que se ha dado el Comité para mejorar las definiciones diagnósticas se funda en su “utilidad clínica”, haciendo especial hincapié en los diagnósticos diferenciales. Si tenemos en cuenta que existe una colaboración entre el modo de razonamiento clínico y la escritura explícita en que se proveen los diagnósticos, debemos admitir que existe una diferencia importante entre los criterios diagnósticos del DSM y los prototipos descriptivos de la CIE (diferencia presente en la CIE-10 si se la compara con el DSM-IV, pero el informe para la CIE-11 señala que será profundizada).

La oposición de enfoques diagnósticos entre la CIE y el DSM puede resumirse en la distinción “prototipos” versus “criterios operacionalizados” (5) donde debe subrayarse la diferencia de perspectiva. Mientras que los prototipos son concebidos como descripciones que dan cuenta de la idea general que se tiene sobre cómo es un tipo determinado de enfermedad o de enfermo, las definiciones operacionalizadas reúnen -como en una definición- una lista de rasgos o criterios que deben estar total o parcialmente presentes en un caso para hacer un diagnóstico determinado. La CIE conserva el contenido que se quiere describir como una narración o prosa; el DSM se escribe como una lista desagregada, sin narrativa, sin contexto.

#### *La validez de los diagnósticos psiquiátricos*

##### *NIMH versus APA*

Mucho se ha dicho y escrito sobre la polémica que desató Insel a propósito del DSM-5 (6, 7). Sólo se subrayarán aquí algunas de las principales ideas en discusión. Según Insel, la falta de validez científica de las definiciones de los trastornos del DSM se deben: a la ausencia de biomarcadores, el consenso entre clínicos funda su validación, que otras especialidades ya abandonaron el diagnóstico fundado sólo en agrupamientos de síntomas, los síntomas mentales expresan alteraciones cere-

brales. Insel propone Research Domain Criteria (RDoC) como una nueva nosología para ser investigada<sup>1</sup>.

### **La reacción frente a los sistemas diagnósticos vigentes y sus consecuencias en la medicalización de la vida**

#### *La rebelión de los antiguos líderes del DSM*

Jefes y ex editores de antiguas versiones del DSM, disidentes del modelo, denunciaron la fuerte corriente biológica de la agenda para el DSM-5, la medicalización de la vida cotidiana y los serios conflictos de interés planteados por los nexos de miembros de la APA con la industria farmacéutica. Probablemente el más conocido de estos críticos sea A. Frances<sup>2</sup> quien acaba de publicar un libro donde reúne muchas de sus críticas (8). En su momento, propuso no reeditar la quinta versión del DSM hasta tener una revisión independiente de las evidencias en que se basaban. También alertó sobre diagnósticos de moda o “epidémicos” (engendrados por una fuerte influencia de Big Pharma, la pobreza clínica y el ansia expansionista de cada grupo de trabajo del manual) y la inflación diagnóstica que asedia la idea de “normalidad”. Los diagnósticos más cuestionados por Frances varían la versión del manual que revise. En el DSM-5 denuncia la desaparición del duelo como criterio de exclusión para diagnosticar trastorno depresivo mayor; la medicalización de los caprichos infantiles; del uso de Internet; de los olvidos de la vejez; la expansión del espectro autista; el riesgo de psicosis.

#### *Respuestas de instituciones de profesionales*

Las críticas del *Royal College of Psychiatrists* (RCP) y de la *British Psychological Society's Division of Clinical Psychology* (DCP) se volvieron más evidentes en el momento del lanzamiento del DSM-5, sin embargo, trabajos críticos importantes habían sido publicados con anterioridad.

#### Royal College of Psychiatrists (RCP)

En 2012 el *British Journal of Psychiatry* publica un artículo especial firmado por 29 miembros del RCP: “*La Psiquiatría más allá del paradigma actual*” (12)<sup>3</sup>. El artículo es una suerte de manifiesto que contraría creencias actuales de muchos profesionales que forman parte de la corriente principal que publica a menudo en el *British Journal*. Los autores proponen una perspectiva hermenéutica para responder a la “crisis de confianza” que atraviesa la psiquiatría y el “paradigma tecnológico” dominante. Los indicadores de la crisis tenidos en cuenta son: las dudas para el lanzamiento de una quinta versión del DSM; los

serios conflictos de interés derivados de la asociación de prestigiosos psiquiatras con la industria farmacéutica y la consecuente corrupción de la “medicina basada en evidencias”; los contradictorios resultados en los avances en farmacología antipsicótica; la tentativa de la psiquiatría académica de transformarse en “neurociencia aplicada”, que insumió enormes recursos a cambio de escasos beneficios para los paciente; el resultado observado en los EE.UU., donde el ejercicio de la psiquiatría dominado por el DSM, la neurociencia y la industria farmacéutica ha equiparado a la investigación clínica con la prescripción de fármacos. Para los autores debe realizarse una revisión partiendo de una evaluación epistemológica que se funde en la idea de que la psiquiatría no puede ser concebida como una ciencia natural; que debe operarse un desplazamiento del reduccionismo tecno-científico a la hermenéutica. Los autores son críticos de las formas actuales de clasificación diagnóstica, e incluso proponen la abolición de los sistemas DSM y CIE (14). Su evaluación se basa en dos puntos decisivos: 1) la existencia de evidencia empírica creciente acerca de la importancia de aspectos “no tecnológicos” de la atención (importancia del efecto placebo, escasa evidencia de mejoras debidas a tratamientos cognitivo-conductuales, meta-análisis de ensayos controlados empleando antipsicóticos que revelan mejoras limitadas y el reconocimiento de eventos adversos desatendidos); 2) la necesidad de colaborar con los movimientos de usuarios de servicios.

#### British Psychological Society's Division of Clinical Psychology (DCP)

En mayo de 2013 la DCP lanzó la declaración de su posición sobre la clasificación diagnóstica en psiquiatría. La DCP denuncia las insuficiencias conceptuales y empíricas demostradas por el DSM y la CIE con respecto a los diagnósticos psiquiátricos funcionales, por lo que concluye que resulta necesario un cambio de paradigma para conceptualizar tales problemas que no se funde en el modelo de la enfermedad médica (15). La DCP señala el lenguaje médico de toda clasificación psiquiátrica vigente: “síntomas”, “enfermedades psiquiátricas”, “enfermedades mentales”. Recalcan la evidencia de factores etiológicos psicosociales, que no son tenidos en cuenta cuando se abraza un modelo médico y coincide en varios puntos con las manifestaciones de sus colegas del RCP. Frente al rechazo de los diagnósticos tradicionales el problema que se plantea es qué criterios tener en cuenta para desarrollar nuevos modos de clasificación: ¿especificidad de experiencias y comportamientos?, ¿estrategias funcionales defensivas?, ¿ambos? Propugnan la incorporación de estudios culturales, y la evaluación del rol de la desigualdad social para dar cuenta del

<sup>1</sup> El punto de vista de Insel no se deja catalogar con facilidad. Por un lado, extrema su apuesta por una perspectiva ultrabiologista. Por el otro, advierte sobre sus consecuencias: la sobremedicación de los niños o el uso abusivo de antipsicóticos. Sus *post* están disponibles en: <http://www.nimh.nih.gov/about/director/index.shtml>. Algunos de sus enfoques gozan del reconocimiento de críticos *top*, véase p. ej., el debate entre Frances y Whitaker, disponible en: <http://www.madinamerica.com/2014/12/debate-allen-frances-robert-whitaker/>.

<sup>2</sup> El lector interesado también puede revisar el material crítico publicado por R. Spitzer (9) y N. Andreasen (10; 11).

<sup>3</sup> Con un enfoque semejante, dos de ellos, Bracken y Thomas, ya habían publicado *Postpsychiatry* (13).



malestar contemporáneo (16). A fines de 2014 la DCP publica un informe reseñando sus ideas centrales acerca de las psicosis (17)<sup>4</sup>.

Los grupos comentados hasta aquí han conformado otras instancias en el Reino Unido:

- *Critical Psychiatry Network* (CPN) creada en 1999, mantiene lazos estrechos con organizaciones de usuarios de servicios tales como *Hearing Voices Network* y *Soteria*.

- *Council for Evidence Based Psychiatry* (CEP) organización multidisciplinaria para comunicar evidencias existentes de los efectos potencialmente nocivos de los fármacos.

### ***Los límites de la eficacia de los tratamientos psiquiátricos, sobre todo de los fármacos y los conflictos de interés de los investigadores***<sup>5</sup>

#### *“Psiquiatría viciada de evidencia”*

Aunque no disponemos de ninguna traducción de sus libros o artículos, desde hace años se difunde entre nosotros el trabajo de D. Healy, psiquiatra e historiador. Healy demostró el modo en que la industria farmacéutica trata los ensayos clínicos según su conveniencia; cómo se logró que algunos fármacos (y no otros) sólo se vendan bajo receta; y propuso revisar el sistema de medicina basada en evidencia (que considera viciado y corrupto) para lo cual ha co-fundado *Data Based Medicine* instancia encargada de publicar información sobre efectos secundarios de los fármacos desde su sitio web (19).

#### *Periodismo de investigación en medicina, ciencia e industria*

El trabajo de R. Whitaker surgió de la contradicción que encontraba entre los resultados publicados por un autor de la Harvard Medical School (según el cual, en EEUU, los enfermos con esquizofrenia habían empeorado en los últimos veinte años) y un trabajo publicado por la OMS que afirmaba que los enfermos psicóticos evolucionaban mejor en los países pobres que en EEUU. Notablemente, en aquellos sólo se mantenía medicado un muy bajo porcentaje de pacientes. Whitaker se basa en evidencias para establecer porqué en las últimas décadas el número de los llamados “enfermos mentales” se triplicó en los EEUU, examinando evidencias que demuestran el daño que podría causar el uso prolongado de psicofármacos (20). Para Whitaker el DSM contribuye al crecimiento epidémico de los “enfermos” o “anormales”. Su trabajo se basa también en la investigación de los conflictos de interés económicos que reconoció la investigación del Senador Grassley en 2008<sup>6</sup>. Whitaker

mantiene lazos estrechos con movimientos y redes de usuarios que no defienden el modelo biomédico. En 2015 publicará una investigación sobre corrupción institucional en psiquiatría (21).

### ***La imagen de la psiquiatría ante el público y los usuarios***

#### *Movimientos y redes de usuarios disidentes del paradigma dominante*

“Usuarios” y “sobrevivientes” de servicios es una auto-denominación surgida en el mundo angloparlante de personas en tratamiento *psi* que tuvieron sus primeras formas de organización institucional alrededor de la década de 1980. El énfasis se desplaza del tipo de padecimiento a la experiencia de quienes, por haber sido diagnosticados, tienen derecho a participar de la discusión en torno a los sistemas diagnósticos en uso. Aunque consultan comités de expertos, asumen un saber sobre lo que necesitan y las mejoras requeridas. Cada vez más artículos (en especial, periodísticos y de divulgación) cuentan con testimonios de usuarios. Vale decir, se trata del empoderamiento de individuos tratados o aquejados de algún malestar que, con su testimonio, se ofrecen tanto a la identificación con pares (principio básico de los grupos de auto-ayuda) como a la orientación general. La expansión de los movimientos y redes de usuarios es mundial y algunos de ellos son consultados por organismos tales como la ONU, la OMS y la WPA. Solamente en el Reino Unido hay alrededor de 300 grupos que reúnen unos 9000 miembros (12). Los movimientos y organizaciones de usuarios y/o ex-pacientes psiquiátricos son muy heterogéneos en cuanto a ideologías, yendo desde los que tienen puntos de vista conservadores en relación con el tratamiento psiquiátrico a los más radicales antipsiquiatras. De tal modo que, mientras que muchas redes definen sus problemas en términos del paradigma biomédico, otras tales como *Hearing Voices Network*, *MindFreedom* o *Soteria* buscan modos alternativos de dar cuenta de la alienación y el malestar.

#### *Hearing Voices Network*

*Hearing Voices Network* (HVN) surgió en Holanda a fines de 1980 para extenderse luego al resto de Europa -especialmente Gran Bretaña- y Norteamérica. En Inglaterra, en 2013, emitió una declaración que da cuenta de su rechazo de los sistemas diagnósticos DSM-5 y CIE, sumándose así a los miembros de DCP y de CPN<sup>7</sup>.

<sup>4</sup> El Consejo General de Psicología de España también se manifestó en el mismo sentido y emitieron una declaración pública de preocupación por la publicación del DSM-5. Más tarde el Consejo aprobó y reseñó el informe de la DCP. Material disponible en <http://www.cop.es/>.

<sup>5</sup> La industria se considera excesivamente influyente aun cuando hoy esté dando muestras de un desinterés creciente por invertir en psiquiatría. En 2013 se hace evidente el desfinanciamiento de sus investigaciones en psicofármacos: GlaxoSmithKline cerró su laboratorio de psiquiatría; Pfizer disminuyó los programas de investigación; Astra Zeneca terceriza la investigación (18).

<sup>6</sup> En 2008 el Senador Grassley condujo una investigación del Congreso estadounidense que mostró que psiquiatras de universidades prestigiosas que promovían el uso de psicofármacos, habían violado reglas federales y universitarias al recibir grandes sumas de dinero de las compañías farmacéuticas. Grassley solicitó a la APA que revele cuanto de su presupuesto anual provenía de la industria (22).

<sup>7</sup> *Hearing voices network England's Position Statement on DSM-5 & Psychiatric Diagnoses*. Disponible en: <http://www.hearing-voices.org/about-us/position-statement-on-dsm-5/>.

## MindFreedom

MindFreedom surgió en EEUU en la década de 1990 como grupo de auto-ayuda de sobrevivientes de la psiquiatría. En la actualidad es considerado por la ONU como una organización-no gubernamental de consulta. No acuerda con los modelos diagnósticos vigentes y busca enmarcar de otro modo las experiencias de malestar y alienación.

## Soteria

En 1971 L. Mosher diseñó el Proyecto Soteria<sup>8</sup>, consistía en proponer a los pacientes diagnosticados como esquizofrénicos ser tratados por no profesionales, en hogares comunes, sin medicamentos (tratamientos comunitarios) para comparar sus resultados con abordajes de tipo médico. Aunque el proyecto fue evaluado positivamente por el NIMH éste nunca le otorgó fondos (20). En la actualidad existen casas basadas en el método Soteria en distintas ciudades del mundo.

## Conclusiones

Si queremos enriquecer una indagación moderna sobre la clínica, que limite los estragos de la medicalización, será necesario incorporar las discusiones críticas en nuestra formación. Pero hay que ser cautos, conocemos el frenesí mesiánico de la antipsiquiatría. Las críticas actuales en tor-

no a los diagnósticos comprenden diversos aspectos. Estos van desde la discusión de la lógica de las clasificaciones hasta la negación del concepto de psicopatología como objeto de investigación de la psiquiatría. Y, así como sostenemos que el reduccionismo biomédico empobrece el juicio clínico, así, es posible decir que los estudios culturales (que nos tornan más sensibles al contexto donde hoy se enmarca la comprensión de *lo mental*) no deberían reemplazar los conceptos que organizan nuestras prácticas sino complementarlos.

Las críticas, que surgieron tanto de especialistas como de pacientes, pueden interpretarse como un modo de transferencia negativa, resorte esencial del progreso de la cura si se soporta su manejo. La psiquiatría adquiere una perspectiva más humanística cuando hace lugar a una "desconfianza benevolente" hacia sus propias herramientas y pone en cuestión ideales cientificistas. No por azar la literatura crítica es bien acogida en nuestro medio por psiquiatras con esa orientación y por psicoanalistas, mientras que la rechazan, mayoritariamente, los que no se cuentan entre ellos.

En síntesis, es posible hacer un buen uso de los aportes críticos para poder dar cuenta de cómo se conecta lo que se dice con lo que se hace, sirviéndonos de las evidencias de una manera flexible y sin tener que recurrir a una práctica defensiva.

## Declaración de conflictos de intereses

No existen conflictos de interés que declarar ■

## Referencias bibliográficas

- Hacking I. Lost in the forest. *London Review of Books* 2013; 35:7-8.
- Maj M. Adherence to psychiatric treatments and the public image of psychiatry. *World Psychiatry* 2013; 12: 185-6.
- Maj M. Technical and non-technical aspects of psychiatric care: the need for a balanced view. *World Psychiatry* 2014; 13: 209-10.
- First M, Reed G, Hyman S, Saxena S. The development of the ICD-11 clinical descriptions and diagnostic guidelines for mental and behavioral disorders. *World Psychiatry* 2015; 14: 82-90.
- Maj M. Psychiatric diagnoses: pros and cons of prototypes vs. operational criteria. *World Psychiatry* 2011; 10: 81-82.
- Insel T. Transforming diagnoses [Internet]. Posted april 29 2013. Available from: <http://www.nimh.nih.gov/about/director/2013/transforming-diagnosis.shtml>.
- Levy Yeyati E, Goldchluk A. RDoC. Marco político y contenidos. *Vertex* 2014; 25: 27-32.
- Frances A. Saving normal: an insider's revolt against out-of-control psychiatric diagnosis, DSM-5, Big Pharma, and the medicalization of ordinary life. New Cork: William Morrow; 2013.
- Spitzer R, Williams J, Endicott J. Standards for DSM-5 reliability. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 537.
- Andreasen N. DSM and the death of phenomenology in America: an example of unintended consequences. *Schizophr Bull* 2007; 33: 108-12.
- Andreasen N, Nopoulos P, Magnotta V, Pierson R, Ziebell S, Ho BC. Progressive brain change in schizophrenia: a prospective longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2011; 70: 672-9.
- Bracken P, Thomas Ph, Timimi S, Asen E, Behr G, Beuster C, et al. Psychiatry beyond the current paradigm. *Br J Psychiatry* 2012; 201: 430-34.
- Bracken P, Thomas Ph. Postpsychiatry: mental health in a post-modern world. Oxford: Oxford University Press; 2006.
- Bracken P. Towards a hermeneutic shift in psychiatry. *World Psychiatry* 2014; 13: 241-243.
- British Psychological Society. Classification of behavior and experience in relation to functional psychiatric diagnoses: time for a paradigm shift. DCP Position Statement [Internet]. Available from: <http://www.bps.org.uk/system/files/Public%20files/cat-1325.pdf>.
- Boyle M, Johnstone L. Alternatives to psychiatric diagnosis [Internet]. *Lancet Psychiatry* 2014. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)70359-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(14)70359-1).
- Cooke A. Understanding Psychoses and Schizophrenia. A report by Division of Clinical Psychology. Leicester: British Psychological Society; 2014.
- Hyman S. Psychiatric drug development: diagnosing a crisis [Internet]. Cerebrum 2013. Available from: <http://www.dana.org/Cerebrum/Default.aspx?id=39489>.
- Healy D. Pharmageddon. Los Angeles: University of California Press; 2012.
- Whitaker R. Anatomy of an epidemic. New York: Crown Publishers; 2010.
- Whitaker R, Cosgrove L. Psychiatry under the influence: institutional corruption, social injury and prescriptions for reform. Palgrave Macmillan. In press, 2015.
- Davies J. Cracked: Why psychiatry is doing more harm than good. London: Icon Books; 2013.

<sup>8</sup> Mosher fundó Schizophrenia Bulletin y formó parte del comité editorial durante 10 años; dirigió el Centro de estudios de esquizofrenia en el NIMH entre 1969-1980, y renunció a la APA en 1998 a causa de las sospechosas relaciones de ésta con la industria farmacéutica.



## *el rescate y la memoria*

# Jean-Pierre Falret: las alucinaciones como problema clínico y semiológico

*Jean-Pierre Falret (1794-1870), heredero de la tradición de Pinel y de las enseñanzas de Esquirol, de quien fuera un discípulo dilecto, médico de la Salpêtrière en 1831 y Miembro de la Academia de Medicina de París en 1835, desarrolló una intensa actividad clínica y un cuidadoso análisis semiológico de los enfermos mentales en los albores mismos de la constitución de la disciplina psiquiátrica. Fruto de ese trabajo son sus Lecciones Clínicas de Medicina Mental publicadas en 1854, obra de la que hemos seleccionado el fragmento sobre la clínica y semiología de las alucinaciones, que presentamos en esta oportunidad. El lector interesado encontrará una introducción al pensamiento del autor en Conti, NA. Jean-Pierre Falret, Vertex, 1996, Vol. VII, 226-227.*

## Sobre las Alucinaciones (1854)

Esquirol opina que al menos ochenta de cada cien alienados sufren alucinaciones. Esta evaluación, aunque generalmente admitida, está lejos de ser verificada por nuestra investigación particular. Mi opinión a este respecto ha sido reforzada por el análisis de las observaciones citadas por Esquirol y por las estadísticas que, en repetidas ocasiones y en diferentes momentos, he llevado a cabo en el servicio que me ha sido confiado en la Salpêtrière.

Me limitaré a mencionar aquí la relación del último año: de 103 enfermos de todas las edades, que presentan todas las formas de enfermedad mental, cuya estancia en mi servicio se prolonga de los 14 días a los

5 años, con una media de 18 meses, sólo he encontrado 32 alienados que padezcan alucinaciones, sean éstas simples o complejas. En el establecimiento de Vanves, que fundé junto con el doctor Voisin, de 110 alienados de ambos sexos y de clases sociales acomodadas pero en las mismas condiciones de edad y enfermedad que en la Salpêtrière, el número de alucinados era de 34, es decir, similar. Los casos dudosos han sido interpretados en favor de las alucinaciones.

Dos causas principales concurren para exagerar el número de alucinados: la interpretación que suele hacerse del lenguaje de los enfermos y la dificultad para distinguir las ilusiones de las alucinaciones. En efecto,

estamos expuestos a muchas ocasiones de error si nos limitamos al testimonio de los alienados, que dicen oír sonidos o ver con absoluta claridad imágenes que sabemos perfectamente que no han estado al alcance de sus sentidos. Puede ser que los enfermos no hayan experimentado estas percepciones fantásticas y que no hablen de ellas más que por irreflexión o por motivar sus pensamientos, sus sentimientos y sus acciones.

En nuestro caso, es probable que hayamos caído a menudo en el error al admitir, tan sólo por el relato de los alienados, las alucinaciones que ellos decían haber experimentado. Estos enfermos también fantasean, con o sin intención, y cabe la posibilidad de que no hayan tenido las percepciones que cuentan. Por lo tanto, no basta escuchar a un alienado el relato de las percepciones fantásticas que ha sentido para creerle al pie de la letra. El simple hecho de que un alienado pueda tomar sus sueños por realidades, bastaría ya para ponerse en guardia contra esos engañosos relatos que casi siempre se realizan con un aplomo y una sangre fría imperturbables.

Las alucinaciones, al contrario, se convierten en muy verosímiles cuando los alienados se complacen en la narración de falsas percepciones, cuando las relacionan siempre con los mismos sentidos y con los mismos objetos, cuando hablan de ellas con un tono de convencimiento que redoblan ante la controversia y cuando describen un cuadro detallado, vivo, animado, de las personas y de las cosas que dicen haber oído o entendido.

Por último, la alucinación parece cierta cuando se puede observar directamente al paciente en el momento en que la está experimentando y que, ajeno a todo aquello que le rodea, se muestra en perfecta armonía, tanto por su lenguaje como por su mímica, con la situación. Cuando se contempla al enfermo que, con la mirada fija o el oído atento, arenga a los fantasmas que se le aparecen o le hablan, que se arrodilla y suplica, que cae en adoración o se transporta en el éxtasis, que se lanza furioso o que huye espantado, según los variados caracteres de los objetos fantásticos que engañan sus sentidos fascinados y se añaden a la perturbación de su espíritu, la alucinación puede considerarse como cierta.

Por todo ello, la interpretación de las palabras y de los actos de los alienados debe estar presidida por la mayor circunspección, que es igualmente imprescindible a la hora de distinguir si los fenómenos que se observan corresponden a la ilusión o a la alucinación.

En muchos casos, la duda a este respecto no se disipa más que con las narraciones de los enfermos durante los períodos en que la enfermedad remite o después de su restablecimiento. La primera causa de error en el diagnóstico se debe al desarrollo de la susceptibilidad de los sentidos en algunos alienados. El ruido más ligero, por ejemplo, afecta terriblemente a sus oídos y, como al ruido exterior se suman con mucha frecuencia zumbidos y pulsaciones y teniendo en cuenta que, al fin y al cabo, la inteligencia está

alterada, esta impresión, por ligera que sea puede, según las circunstancias, traducirse en gemidos, en gritos de lamento, en espantosos bramidos, o bien imitar el sonido de la voz de una persona tiernamente amada, en pocas palabras, revestir todas las formas de las ideas y de los sentimientos.

La segunda causa de error es que el alienado se convierte habitualmente en el centro de todos los movimientos del exterior. El alienado interpreta todo a través del prisma de sus preocupaciones. Entonces se comprende que las cosas que parecen y que son realmente indiferentes para el observador tengan, en cambio, para el enfermo todo el interés de la personalidad, y que su imaginación y su juicio le hagan asumir toda clase de transformaciones.

En resumen, el espíritu del alienado se asimila a las numerosas impresiones que le aporta aquél de sus sentidos cuya actividad esté exaltada. Esta asimilación es variada, como todos los modos del pensamiento. Las impresiones son huidizas para el observador porque no les prestan interés; pero, absorben, en cambio, las facultades del alienado, porque todas son transformadas en su propio delirio.

¿Cómo es posible que, en una situación semejante, el médico pueda llegar a distinguir el fenómeno de la ilusión del de la alucinación? Es imposible llegar a calcular el grado de vivacidad patológica de los sentidos; un sonido, por ejemplo, es perfectamente capaz de impresionar a un alienado, cuando el médico cree estar en el silencio más completo. Por otra parte, tampoco poseemos ningún medio para evaluar la interpretación que el alienado hace de la impresión que recibe. Esta duda que acabamos de exponer, por lo demás, constituye una verdad extraída de la observación.

A menudo, hemos diagnosticado alucinaciones y un examen posterior más minucioso o con el concurso de circunstancias más favorables, nos ha demostrado más tarde que el fenómeno del que éramos testigos tenía su causa primera en el mundo exterior.

En los manicomios públicos, estos errores suelen estar producidos por la multiplicidad de personas que rodea a los alienados. La variedad, muchas veces tan extraña, de sus formas de hablar y de sus actos impresionan profundamente a algunos de estos enfermos, ya muy impresionables por sí mismos y cuya sensibilidad está aún más avivada por el aspecto del nuevo lugar y de un nuevo entorno.

Acabamos de estudiar las alucinaciones de una manera general; pasemos a examinarlas ahora según cada uno de los sentidos en particular, aunque sigamos adoptando siempre un punto de vista general.

Ya hemos explicado cuan difíciles de constatar resultan las alucinaciones del oído, a pesar de ser las más frecuentes, y cuánto cuesta distinguir las de las ilusiones. La frecuencia de las alucinaciones de oído se debe, en nuestra opinión, a la estrecha vinculación que existe entre el pensamiento y su expresión a través del habla. En efecto, parece que, muy preocupado por sus ideas, el enfermo formula sus pensamientos en su cabeza por medio de las palabras; es suficiente, entonces, que

parezca que estas palabras resuenan en sus oídos para que den origen a alucinaciones.

Hemos comprobado por qué gradación pasan comúnmente los alienados antes de oír de una forma clara las voces que más adelante les acusan o les halagan, y con las cuales mantienen continuadas conversaciones, como si las voces fuesen reales. Antes de empezar a oír los conciertos, las armonías celestiales o el canto de los pájaros, los alienados habían oído murmullos, zumbidos, repique de campanas.

Ya hemos explicado también a qué suposiciones se entregan los pacientes para dar cuenta de un fenómeno tan contrario al estado normal. Las alucinaciones de oído son las que más a menudo impulsan a la acción y se comprende fácilmente que entrañan con más frecuencia que las otras alucinaciones decisiones y actos, ya que las voces llevan con ellas la injuria, la amenaza o la orden, en tanto que las demás alucinaciones están, en cierto sentido, limitadas a su objeto.

La invitación a actuar en las alucinaciones del oído es todavía más imperiosa que cuando se trata del delirio místico. En esos momentos, la obediencia pasiva está ordenada no sólo por la naturaleza de la alucinación, sino por todas las ideas y por todos los sentimientos del enfermo. Los alucinados del oído están, además, poderosamente impulsados a la acción, cuando las palabras que ellos creen oír les son dirigidas por sus enemigos o por sus perseguidores imaginarios.

No daremos una relación de ejemplos de las diversas clases de alucinaciones del oído, pues son muy numerosos los casos que ya hemos explicado en la parte clínica de este curso, y aún tendremos ocasión de observarlas en conjunto.

Iguales reflexiones pueden aplicarse a las alucinaciones de la vista. Son menos frecuentes que las del oído, pero son también difíciles de deslindar de las ilusiones. Es esto tan cierto que al lado de un verdadero hecho de alucinación, los mejores autores creen citar un hecho idéntico, cuando, en realidad, están refiriendo un ejemplo de ilusión.

En efecto, es complicado en muchos casos, confirmar de una manera positiva que un objeto cualquiera no impresiona la vista de un alienado y no produce así las asociaciones de ideas más extrañas, que, sometidas seguidamente a la influencia de la imaginación, operan el cambio en el verdadero carácter del fenómeno producido. En muchos casos de este tipo, lo prudente es dejar en suspenso el diagnóstico, someter la primera opinión al control de un examen riguroso y profundo, e incluso con estas precauciones, en algunas ocasiones no se sabe la verdad más que del propio enfermo, durante las épocas en que la enfermedad remite o durante la convalecencia.

Como ejemplos de alucinaciones de la vista, podemos citar la aparición de horribles fantasmas, de precipicios, de animales peligrosos, de bolas en llamas, de trofeos emblemáticos más o menos terribles, o bien las más agradables escenas y espectáculos, etc., etc. La más sencilla alucinación de la vista, la que, en cierto modo, consideramos más elemental es la que

hace referencia a la aparición de fuegos o de llamas, que adoptan el aspecto de relámpagos, de gavillas o de bolas. Esta alucinación es previa o posterior al delirio que experimentan los enfermos. Los pacientes, por lo general, deducen de esta alucinación la idea de que están siendo testigos de un incendio o bien que se encuentran en medio de las llamas del infierno. Otras veces, al contrario, bajo la influencia de la misma alucinación, pero con una diferente disposición de espíritu, extraen la consecuencia de que se hallan en las regiones celestes, en medio de haces de fuego: creen ver la aureola que rodea la majestad divina.

Las alucinaciones de la vista son, en ciertas ocasiones, muy complejas, aunque permanezcan restringidas a la esfera de un solo sentido. Forman, entonces, una especie de cuadro: varios objetos, varias personas se muestran agrupados y reunidos según el orden lógico; los elementos del cuadro parecen atraerse de la forma más natural, según el carácter particular de la aparición.

Y así, un asceta, lleno de imaginación, no verá solo al Hijo de Dios; verá una nube, una cruz, ángeles y todo aquello que forma el cortejo celestial de una aparición semejante en la mente de un hombre que conoce la religión cristiana. La riqueza del cuadro estará habitualmente en relación directa con la potencia de la imaginación innata y con el nivel de instrucción de aquél que experimenta la alucinación. Sólo algunas veces esta riqueza estará en relación con la intensidad misma de la alucinación y con las circunstancias en las que se encuentra situado en ese momento el alucinado.

¿Cómo podemos explicarnos que escenas tan vivas y animadas sean a menudo mudas? La abrumadora vivacidad de la alucinación de la vista no deja lugar alguno para la alucinación del oído. Todas las facultades resultan absorbidas por la esfera de actividad del sentido de la vista. Y, sin embargo, la participación del sentido del oído parece tan natural que el espíritu del enfermo aprovecha cualquier circunstancia para reemplazar la influencia de éste: hace de la alucinación de la vista una escena hablada; las imágenes que ve en el cielo son para él la propia palabra de Dios y se apresura a obedecerle como si la orden hubiera sido formalmente expresada.

Las alucinaciones del tacto son muy difíciles de constatar a causa de la movilidad de sus características y de la multiplicidad de sus formas. Ciertos enfermos, cómodamente acostados en blando, sienten asperezas y puntas que les hieren. Otros creen ser devorados por bestias feroces o ser arrojados a las llamas o estar aprisionados por serpientes. Otros se imaginan que máquinas eléctricas, cuidadosamente escondidas, les propinan descargas en los brazos y en las piernas. Hay que señalar, de todas maneras, que estas descargas eléctricas que los enfermos dicen sufrir constituyen frecuentemente una de las numerosas lesiones de la motilidad que los médicos no observan, engañados, sin duda, por la falsa y extravagante interpretación que les ofrecen los enfermos.

Por último, hay otros alienados que se creen golpeados, heridos, y otros que se engañan sobre el volumen, la forma y el peso de los cuerpos que tocan, o creen tener en sus manos objetos que no existen.

¿Se pueden relacionar con las alucinaciones del tacto los casos en los que los pacientes emiten gritos desaforados en cuanto se les roza y aquellos en los que se sienten crecer o acortarse varios pies? Esta misma duda no puede producirse en lo referente a los alienados que se sienten transportados por los aires o arrojados al agua.

Las alucinaciones del olfato y sobre todo las del gusto son extremadamente difíciles de reconocer. En efecto, ¿cómo constatar si el estado de la boca, de la faringe o del estómago no es la causa ocasional del fenómeno? El más ligero arañazo en la membrana mucosa de la boca, las aftas, las ulceraciones, un empacho, es suficiente para provocarlo en un alienado. Otro tanto se puede decir, aunque en menor grado, del sentido del olfato.

Sin embargo, existen auténticas alucinaciones relativas a uno y otro sentido. Pero, ¿es cierto que son frecuentes al principio de todas las locuras, sobre todo en la locura parcial, tal como dice Esquirol?

Aún admitiendo que las alucinaciones del olfato y del gusto son mucho más habituales en los comienzos que durante el desarrollo de las enfermedades mentales, no puedo admitir que se constaten con mucha frecuencia. Las grandes dificultades que hay que vencer para constatar la existencia de alucinaciones y diferenciarlas de las ilusiones deberían bastar para legitimar esta conclusión que hemos extraído de nuestras propias observaciones directas.

Las alucinaciones del olfato son mucho más raras que las del oído o las de la vista. Por lo general, se refieren a los malos olores, como por ejemplo los olores del azufre, los vapores del carbón, o el olor de los cadáveres.

Ya han podido ver en mi servicio a una mujer afectada de manía intermitente (sufre tres o cuatro ataques al año, de algunos días de duración) que se ve atormentada por olores, según ella, envenenados. En uno de sus últimos ataques, estaba profundamente alterada por el olor a cadáver; la propia alucinación resultaba provocada por los diversos lugares donde la enferma se encontraba. Las paredes del chalet que ocupaba la enferma estaban recubiertas de madera y en esta madera se había ordenado abrir una doble puerta, con el específico fin de la vigilancia. El sonido hueco que resultaba de los golpes dados por la enferma en las maderas y en la doble puerta hacía surgir en el espíritu de ésta la idea de la mazmorra y esta idea, a su vez, implicaba la alucinación referente al olor a cadáver.

Las alucinaciones del gusto son casi imposibles de separar de las ilusiones relativas a este sentido, por una parte, a causa del estado saburral de las vías digestivas y, por otra parte, a causa de la presencia de los alimentos. Solamente pueden considerarse como tales los casos poco numerosos en que los enfermos

creen saborear un manjar, un licor, o bien sienten un desagradable regusto peculiar, cuando ni se manifiesta estado saburral ni hay presencia de alimentos. Pero, incluso en estos casos, no se puede afirmar que el fenómeno observado sea una alucinación, porque una manifestación semejante muy bien puede no ser más que un delirio común, una concepción delirante.

Cuando tienen lugar las alucinaciones del sentido del gusto, suelen ser relativas a los malos sabores mucho más que a los buenos. Es muy raro que los alucinados del sentido del gusto sientan sabores suaves: todo les parece metálico, terroso, putrefacto, etc.

Las alucinaciones del gusto pueden entrañar la idea delirante del envenenamiento, pero es una idea mucho más rara de lo que se piensa. Es más exacto decir que es el delirio del envenenamiento el que da lugar a la alucinación del gusto y lo que sucede en los otros sentidos es una prueba convincente de ello.

En cuanto a la gravedad de las alucinaciones del olfato y del gusto en las enfermedades mentales, debemos afirmar que, por lo general, es menos grave que la de las alucinaciones relativas al oído e, incluso, a otros sentidos.

Las dificultades que hemos tenido que superar para deslindar las alucinaciones de los sentidos de las ilusiones son todavía mayores cuando se trata de decidir si un fenómeno psíquico, que ha sido constatado en un alienado, tiene su causa en un órgano más o menos alejado del cerebro o si bien el dolor que el enfermo dice experimentar y las consecuencias que se desprenden de él, dependen de la acción primitiva del cerebro y de la inteligencia.

De todas formas, los obstáculos que se encuentran en la práctica no deben impedir que se admitan, en principio, las alucinaciones internas. De la misma manera que la imaginación sobreexcitada reproduce las sensaciones externas y las localiza en los sentidos, así mismo la imaginación reproduce y vuelve a llevar a las partes que han sido sus sedes los dolores que antaño se sintieron.

Encontramos un ejemplo de este tipo en los dolores que creen sentir los amputados en los miembros que ya no tienen. Éste es también el caso de las mujeres que creen sentir reproducidos en ocasiones todos los dolores del parto, o bien experimentan todavía las sensaciones que padecían antes de la extirpación del cuello del útero; también es éste, por último, el caso de algunos pacientes de cálculos que, cuando el cateterismo ha probado la ausencia total de cálculos, todavía acusan en ciertos momentos los mismos dolores que les atormentaban antes de la operación.

En resumen, las sensaciones que los alienados dicen experimentar en las cavidades esplánicas o en los tegumentos pueden ser reales pero, transformadas por el delirio, se convierten en ilusiones; también pueden no existir las sensaciones y entonces constituir así o bien una alucinación o bien una simple concepción delirante.

Este análisis, cuya exactitud como deducción general de los hechos parece incontestable, es a menudo de

una oscuridad extrema cuando se trata de un hecho particular, sometido a nuestra observación actual; hasta tal punto es difícil de constatar la ausencia de toda causa de impresión real.

Hemos explicado que las alucinaciones se manifiestan en varios sentidos de un mismo individuo y que, de alguna manera, existe comunicación entre unas y otras.

Debemos añadir que hay enfermos que presentan alucinaciones de todos los sentidos. El delirio al que

dan lugar tantas alucinaciones sólo puede ser complejo, mucho más, incluso, de lo que han venido afirmando, en general, los especialistas.

En efecto, la atención de estos especialistas parece haber sido absorbida por el delirio de las alucinaciones y no han prestado atención, o al menos lo han silenciado en los estudios que han publicado, los otros delirios que constituyen el fondo de la enfermedad mental, en la que las alucinaciones representan únicamente la consecuencia y el punto álgido ■

# Lecturas y señales



## Desarticulaciones

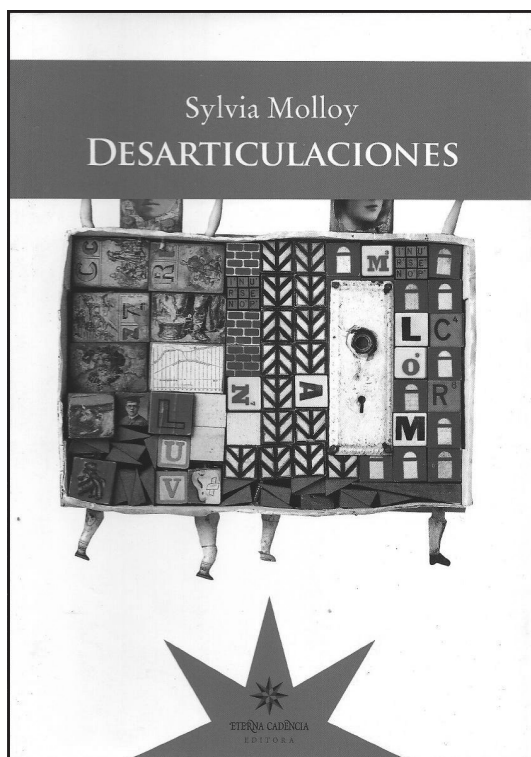
Daniel Matusevich

*“Toda escritura es memoria, siempre estamos contando lo que pasó o pudo haber pasado, así que la memoria trabaja con todos los géneros.”*

Silvia Molloy, 2011

*“Tengo que escribir estos textos mientras ella está viva, mientras no haya muerte o clausura, para tratar de entender este estar/no estar de una persona que se desarticula ante mis ojos. Tengo que hacerlo así para seguir adelante, para hacer durar una relación que continúa pese a la ruina, que subsiste aunque apenas queden palabras.”*

Silvia Molloy, 2010



**Autora: Silvia Molloy**  
Editorial Eterna Cadencia, 2010.

Este inclasificable texto de Silvia Molloy nos abre las puertas a la posibilidad de echar una mirada diferente sobre la vida de aquellas personas que están perdiendo la memoria. La narradora visita casi diariamente a una amiga aquejada de mal de Alzheimer e intenta, día tras día, establecer un mapa acerca de cómo se va descomponiendo una mente sumergida en los océanos del olvido.

El relato está estructurado en micro-capítulos que se suceden sin una lógica interna, desarrollando diferentes facetas de una relación que inevitablemente no va a volver a ser la misma. Una vez avanzado en el relato, el lector puede elegir leer cualquier capítulo al azar pudiendo comprobar la exquisita lógica interna que desarrolló la autora a través de una prosa exacta, casi quirúrgica, pero atravesada por cuotas de riquísima sensibilidad.

Molloy, que actualmente está a cargo del Departamento de Escritura Creativa de la Universidad de New York, ha buceado previamente en la cuestión de la memoria en un par de novelas anteriores, pero nunca, creemos nosotros, llegó a los límites que quedan configurados en *Desarticulaciones*. Esos límites son explorados a fondo, con frases que quedan resonando entre el misterio y la inquietud: “...no ha olvidado la estructura de la lengua, hasta se diría que la tiene más presente que nunca ahora que anochece en su mente (...) cómo dice yo el que no recuerda, cuál es el lugar de su enunciación



cuando se ha destejado la memoria? (...) hablar con un desmemoriado es como hablar con un ciego y contarle lo que uno ve: el otro no es testigo y, sobre todo, no puede contradecir”.

La turbación que produce la lectura de las páginas de Molloy son muy apropiadas para aquellos clínicos que se atrevan a acompañar a sus pacientes en la larga jornada a través del olvido, ya que pueden hacer las veces de bitácora en un mundo que se transmuta cada segundo que pasa, sin puntos de referencia seguros.

Como complemento de este texto sugerimos al lector que no deje pasar el libro de poemas de Tamara Kamenszain *El eco de mi madre*, diario de vida de una madre con Alzheimer que se va muriendo y una hija que da testimonio poético de ese pasaje. El diálogo establecido entre ambas obras se ha transformado en un punto de referencia ineludible para nuestra literatura, en palabras de la

propia Molloy: “...nuestros libros fueron paralelos, en el sentido de que fueron escritos en la misma época y publicados el mismo año. Y, en efecto, hablamos con Tamara de lo que estábamos haciendo, o mejor, de lo que no podíamos dejar de hacer: las dos sentíamos el mismo desamparo ante la persona querida que se nos va y la misma urgencia de escritura. *El eco de mi madre* es un libro único, ya a partir del título mismo que recuerda precisamente el remanente, lo que queda de la persona que se está yendo, esa voz que ya es eco, que se confunde con el silencio sin por ello dejar de decir: ‘escucha lo que no dice’. La poesía de Tamara recupera el asombro y el vértigo ante lo que se está yendo como no lo logra otro texto.”

En resumen en solo setenta y seis páginas queda configurada una de las búsquedas más interesantes que se recuerde en torno a estos temas, vale la pena dejarse llevar por una prosa muy difícil de olvidar ■

#### *Interrupción*

*“Siento que dejar este relato es dejarla, que al no registrar más mis encuentros le estoy negando algo, una continuidad de la que solo yo, en esas visitas, puedo dar fe. Siento que la estoy abandonando. Pero de algún modo ella misma se está abandonando, así que no me siento culpable. Casi.”*