

La calidad de la formulación de riesgo de violencia y un cuasi-experimento de entrenamiento en salud mental forense

Prevalencia del uso de antidepresivos en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa

Tercer Consenso Argentino sobre el manejo de los Trastornos Bipolares. Segunda Parte B

Criterios diagnósticos en la enfermedad demencial. ¿Qué hay de nuevo?

La ciencia psicodélica del siglo XXI

¿Existen alucinaciones verbales en el autismo? Revisión desde una perspectiva histórica y transparadigmática

Experiencias psicodélicas: fenomenología, potenciales terapéuticos y modelos explicativos

El carácter científico del psicoanálisis: Freud en la discusión actual

Empatía como eje de los cuidados. Repensando las políticas y prácticas de cuidado de la salud integral con perspectiva de género



REDACCIÓN

Director Juan Carlos Stagnaro (Universidad de Buenos Aires).

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

Directores asociados **América Latina:** Cora Luguercho (Asociación de Psiquiatras Argentinos, Argentina).
Europa: Dominique Wintrebert (Asociación Mundial de Psicoanálisis, Francia), Martín Reca (Association Psychanalytique de France, Francia), Eduardo Mahieu (Cercle d'études psychiatriques Henri Ey, Francia), Federico Ossola (Hôpital Psychiatrique Paul Guiraud, Francia).
EE. UU. y Canadá: Daniel Vigo. (University of British Columbia, Canadá).

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

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

Vertex Revista Argentina de Psiquiatría. (2023). 34(160): 7-139. Vertex Revista Argentina de Psiquiatría, es una publicación de Polemos SA. Los artículos firmados y las opiniones vertidas en entrevistas no representan necesariamente la opinión de la revista y son de exclusiva responsabilidad de sus autores. Esta revista y sus artículos se publican bajo la licencia Creative Commons BY-NC-ND 4.0



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

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

Imágenes de tapa: Cadena de bicicleta de metal - Foto creada por pvproductions - www.freepik.es

REDACCIÓN

Comité científico

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

Consejo de redacción

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

Comité de redacción

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

Corresponsales

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

EDITORIAL

En el examen único de residencias de medicina, enfermería y bioquímica, realizado el 28 de junio de este año, para cubrir 5848 vacantes en hospitales y centros privados de salud del país, se inscribieron 7312 postulantes, de los cuales 1042 correspondieron a las residencias de enfermería.

En 2022, de los 7170 inscriptos en la evaluación nacional para el ingreso a las residencias médicas de todas las especialidades, el 22% fueron colegas extranjeros; este año esa cifra ascendió al 31% (2280) del total de candidatos. Entre los 5028 profesionales argentinos, las especialidades en las que la demanda, aunque no de manera muy abundante, superó al número de vacantes fueron: enfermería, anestesiología, cirugía general, tocoginecología, cardiología, oftalmología y diagnóstico por imágenes.

Y en algunas categorías las cifras fueron alarmantes. Por ejemplo en clínica médica para cubrir 740 vacantes se inscribieron solo 470 médicos y en terapia intensiva para 288 el número de aspirantes a los cargos fue de 134; cifra que se torna dramática en la terapia intensiva infantil en la que de 15 vacantes ofrecidas el número de aspirantes fue 0.

Algo similar ocurrió con la pediatría y las especialidades pediátricas articuladas, como neonatología en la que sobre 837 ofertas hubo solamente 516 inscriptos, o en medicina general y/o de familia en la que las cifras fueron de 493 y 195, respectivamente.

En la especialidad de psiquiatría el sistema nacional de residencias ofreció este año 160 vacantes para las cuales se presentaron 188 aspirantes, 134 argentinos y 54 extranjeros, cifras decrecientes de vocaciones respecto de años anteriores, mientras que fue aún menor para psiquiatría infanto-juvenil, en la que para 30 lugares ofrecidos solo hubo 4 inscriptos.

Es evidente que los jóvenes médicos argentinos muestran cada vez menor interés en adquirir esa formación de postgrado, y nuestra especialidad sufre también ese fenómeno.

Si se proyectan esos datos en el tiempo, cabe preguntarse qué pasará en el futuro con la calidad formativa de nuestro cuerpo profesional de ciencias de la salud y, en particular, con los médicos, y cuál será la repercusión sanitaria de tal evolución.

Un panorama que exige pronta y urgente reflexión de las universidades, el sistema asistencial y las autoridades sanitarias para identificar las causas y proponer soluciones.

Sin lugar a dudas, es un fenómeno multicausal del que se pueden señalar varios componentes.

En primer lugar la proyección en las posibilidades laborales de quienes abrazan la profesión. Dedicar los seis años de estudio de grado más los tres, cuatro o más de especialización, calculando una formación sin tropiezos y en el menor lapso posible, hace que quien ingresa a estudiar medicina con diecinueve años de edad esté en condiciones de ejercer una

EDITORIAL

especialidad idóneamente cerca de sus treinta años. ¿Cuál será en ese momento su horizonte laboral? ¿El hospital público? ¿El trabajo en el sistema de obras sociales o en el de la medicina prepaga? ¿Un poco en cada uno para devenir un “médico taxi” que reúne tres ingresos al cabo de larguísimas jornadas o acumula guardias y otras tareas de altísima responsabilidad muy mal pagas?

El factor económico es un elemento principal, pero no es el único, el desaliento médico no se reduce, ni mucho menos, a una cuestión salarial porque, además, esas condiciones laborales solo ofrecen una tarea monótona, automatizada, paciente tras paciente, en agotadoras jornadas de trabajo que no dejan tiempo ni energía para el estímulo intelectual y la obligada actualización que exige una correcta formación continuada durante la vida profesional, tarea imprescindible y apreciada por todos los colegas. Ni hablar de ejercer la docencia, aún peor paga, como tampoco la investigación, indispensable en nuestro país, y la publicación científica necesaria para el desarrollo del pensamiento médico. Es decir, esa serie de actividades gratificantes que se requiere para una genuina realización personal y que redundan, como consecuencia, en la excelencia del trabajo profesional.

Además, los entornos de trabajo, muy deteriorados en muchas instituciones, incómodos y precarizados, incrementan el desánimo laboral médico. Mientras que el monto de las jubilaciones que esperan a los profesionales al final de sus vidas no permiten una existencia digna.

Todo ello contribuye a volver poco atractivo el ejercicio de la medicina, pero, lo que es tanto o más grave, contribuye a deteriorar la salud pública. Acceder a una buena, rápida y completa atención queda hoy supeditado, más que nunca, al tamaño del bolsillo de cada uno; la salud entendida perversamente como mercancía es cada vez más cara, inclusive para los sectores medios. Ya hay sistemas de prepagos que proponen a sus asociados pagar una cuota mensual suplementaria para obtener turnos en menor tiempo que las semanas o meses que tardan para dar una prestación con la cobertura habitual, de por sí cada vez más cara. Una situación que denuncia la cornisa que recorren los seguros privados entre el quiebre financiero y el beneficio capitalista al que obviamente no renuncian.

Para los pacientes del hospital público todas esas dificultades se agigantan. El estado del sistema de salud, particularmente en algunas regiones del país y en los estratos sociales más desprotegidos, es crítico. La obtención de turnos de consulta, la compra de prótesis y de medicamentos y el acceso a los demás tipos de prestaciones clínicas y quirúrgicas se vuelve lento, complicado e inalcanzable económicamente. ¿Cuántas vidas se malogran o se acortan por efecto de esas carencias? ¿Quién contabiliza las discapacidades y las muertes evitables producidas por esa injusticia social? Se argumentará que este no es un problema solamente argentino, que en la post pandemia la carencia de médicos generalistas y de especialidades



EDITORIAL

críticas es un fenómeno mundial que se verifica aún en países de Europa con sistemas de salud más robustos. Valga el consuelo con aroma a excusa. Es que en esos países a causa de la progresiva erosión del Estado de Bienestar por la implementación de políticas neoliberales también se fueron recortando recursos y salarios del personal sanitario y de sus instituciones. El fenómeno es el mismo, solo que en la Argentina partimos de un escalón más bajo y, por ende, la situación es más dramática.

Se impone de manera urgente un gran debate en torno a este tema. El problema es político y no admite dilaciones ni parches. La Argentina inicia un nuevo periodo electoral y esta es la ocasión de que quienes se proponen hacerse cargo del próximo gobierno encuentren soluciones urgentes y pongan negro sobre blanco un plan de salud integral, pormenorizado, preciso y adecuadamente financiado y que se comprometan a llevarlo a cabo, para el conjunto del campo de la salud, y en lo que nos atañe, más específicamente, para el de la psiquiatría y la salud mental. Es en ese contexto, que debe incluir la revalorización y jerarquización del trabajo médico digno, que se podrán convocar las vocaciones que, justificadamente, están mermando.

Juan Carlos Stagnaro



ÍNDICE

3 Editorial

Artículos

7 La calidad de la formulación de riesgo de violencia y un cuasi-experimento de entrenamiento en salud mental forense. *Débora Moyano, Alejandra Estrada, Arturo Klenner, Adolfo Méndez, Marlene Vidal Quinde, Jorge O. Folino*

20 Prevalencia del uso de antidepresivos en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa. *Mauro Damian Martini, Felipe Aníbal Gregalio, Fernando Javier Vázquez, María Lourdes Posadas Martínez, María Florencia Grande Ratti, Javier Alberto Pollan*

25 Tercer Consenso Argentino sobre el manejo de los Trastornos Bipolares. Segunda Parte B. *Marcelo Cetkovich-Bakmas, Andrea Abadi, Sebastián Camino, Gerardo García Bonetto, Luis Herbst, Eliana Marengo, Fernando Torrente, Tomás Maresca, Julián Bustin, Carlos Morra, Ricardo Corral, Daniel Sotelo, Sergio Strejilevich, Julián Pessio, Juan José Vilapriño, Manuel Vilapriño, Gustavo Vázquez, Alejo Corrales*

54 Criterios diagnósticos en la enfermedad demencial. ¿Qué hay de nuevo? *Edith Labos, Claudia Verónica Bavec, Diana Cristalli, Florencia Deschle, Cristian Isaac, Guido Dorman, Juan Ollari, Valeria Rubiño, María Julieta Russo*

79 La ciencia psicodélica del siglo XXI. *Nahuel Enrique Baca*

87 ¿Existen alucinaciones verbales en el autismo? Revisión desde una perspectiva histórica y transparadigmática. *Federico Pace, Georgina Callaghan*

100 Experiencias psicodélicas: fenomenología, potenciales terapéuticos y modelos explicativos. *Tamara Chernoff, Bruno Kliger, Dante Hernán Venturini*

113 El carácter científico del psicoanálisis: Freud en la discusión actual. *Daniel Leserre*

123 Empatía como eje de los cuidados. Repensando las políticas y prácticas de cuidado de la salud integral con perspectiva de género. *Mariela Verzera*

129 **El rescate y la memoria**
A 50 años de *Esquizofrenia y Ciclotimia*, resultados y problemas. *Norberto Aldo Conti*

138 **Lecturas**
El peligro de estar cuerda, Rosa Montero. *Nicole M. Moreno*

La calidad de la formulación de riesgo de violencia y un cuasi-experimento de entrenamiento en salud mental forense

The Quality of Violence Risk Formulation and a Quasi-Forensic Mental Health Training Experiment

Déborá Moyano¹, Alejandra Estrada², Arturo Klenner³, Adolfo Méndez⁴, Marlene Vidal Quinde⁵, Jorge O. Folino⁶

<https://doi.org/10.53680/vertex.v34i160.457>

Resumen

Objetivos: El estudio se propuso medir el impacto de un entrenamiento sobre formulación pericial del caso forense en salud mental y extender evidencias relacionadas con la confiabilidad de la TEC-F. **Método:** Nueve psiquiatras y seis psicólogos de diversos países latinoamericanos participaron de un cuasi-experimento pedagógico. Se midió independientemente y a ciegas la calidad de las formulaciones con la TEC-F pre y post intervención y también se manipuló aleatoriamente la asignación de dos viñetas estándares. Se calcularon diferencias de medias e indicadores de confiabilidad del instrumento. **Resultados:** Los valores de coeficientes de correlación intraclass fueron 0,92; 0,94; 0,83; 0,93 y 0,95 y los valores del coeficiente Alfa de Cronbach fueron 0,83; 0,94; 0,63; 0,77 y 0,93, para las dimensiones transparencia, especificidad, comunicación, fundamentación y para el total TEC-F respectivamente. Los resultados del test-retest a 19 días fueron excelentes. La media de calidad total TEC-F pre-curso fue 31,4 y la media post curso, 38,4 ($p = 0,003$ y $p = 0,001$ para prueba grupal y para prueba apareada respectivamente). **Conclusiones:** La intervención pedagógica produjo una significativa mejoría en la calidad de las formulaciones periciales. El estudio adicionó evidencias sosteniendo la confiabilidad de la TEC-F.

Palabras clave: Formulación de caso forense - Evaluación de riesgo de violencia - Informe pericial - Práctica forense - Confiabilidad - Salud mental.

Abstract

Objectives: The study was aimed at measuring the impact of training on forensic case formulation in mental health and to provide more evidence on the reliability of the TEC-F. **Method:** Nine psychiatrists and six psychologists from various Latin American countries participated in a quasi-pedagogical experiment. The quality of formulations was independently and blindly measured pre- and post-intervention with the TEC-F and the assignment of two standard vignettes was also randomly manipulated. Quality mean differences and instrument reliability indicators were calculated. **Results:** The values of intraclass correlation coefficients were 0.92; 0.94; 0.83; 0.93 and 0.95 and the values of Cronbach's alpha coefficient were 0.83; 0.94; 0.63; 0.77 and 0.93, for the dimensions transparency, specificity, communication, reasoning and for the total TEC-F respectively. The results of the 19-day test-retest were excellent. The mean

RECIBIDO 30/10/2022 - ACEPTADO 18/11/2023

¹Psiquiatra. Mag. (C) Salud Mental Forense, Universidad Nacional de La Plata. Perito Oficial, Poder Judicial de Córdoba, Argentina. ORCID 0000-0002-6762-1579

²Magister Psicología Jurídica y Forense, Universidad de la Frontera. Defensoría Penal Pública, Chile. ORCID 0000-0001-9027-4213

³Psicólogo. Abogado. Mag. (C) Salud Mental Forense, Universidad Nacional de La Plata. Poder Judicial de Chile, Chile. ORCID 0000-0002-0103-9869

⁴Psicólogo. Mag. (C) Salud Mental Forense, Universidad Nacional de La Plata. Gendarmería de Chile. ORCID 0000-0002-9925-2579

⁵Magister en Salud Mental Forense, Universidad Nacional de La Plata. Perito acreditada por el Consejo de la Judicatura, Ecuador. ORCID 0000-0003-0189-2461

⁶Doctor en Medicina. Universidad Nacional de La Plata, Argentina. Director de la Maestría en Salud Mental Forense. ORCID 0000-0001-5834-2212

Autor correspondiente:

Jorge O. Folino

folino@med.unlp.edu.ar



TEC-F total quality pre-course was 31.4 and the mean post-course, 38.4 ($p = 0.003$ and $p = 0.001$ for group test and paired test respectively). Conclusions: The pedagogical intervention produced a significant improvement in the quality of the expert's formulations. The study added evidence supporting the TEC-F reliability.

Keywords: Forensic case formulation - Violence risk assessment - Expert report - Forensic practice - Reliability - Mental health.

Introducción

La formulación del caso en salud mental forense es una explícita parte de la tarea pericial tendiente a exponer una fundada comprensión de las condiciones de la persona evaluada y su impacto con determinado estado o funcionalidad que le interesa al sistema judicial. La formulación eficiente contribuye al ejercicio de la justicia, pero cuando es deficiente y produce asesoramiento erróneo a los operadores judiciales puede impactar en eventos indeseables, como son la reincidencia delictiva, las injurias significativas y los traumas a terceros, el gran costo personal por privación de libertad o por tratamientos de largo plazo injustificados (Sturmey & McMurrin, 2011). La prueba pericial de baja confiabilidad, sin el suficiente sustento científico y los sesgos cognitivos de los expertos aumentan el riesgo de condenas erróneas (Duce, 2018).

Tanta trascendencia motivó la búsqueda de evidencias empíricas relacionada con la medición de la calidad de la formulación forense (Folino et al., 2022; McMurrin & Bruford, 2016), sin embargo aún permanecen poco explorados los modos de capacitación específica y sus impactos en las habilidades profesionales (Brown et al., 2018; Minoudis et al., 2013).

La adquisición de habilidades profesionales relacionadas con formulación del caso en salud mental, el ejercicio de prácticas basadas en evidencias y la eficiencia en el servicio pericial conforman una concatenada expresión del profesionalismo. Las acciones sistemáticas que tiendan a perfeccionar cualquiera de esos eslabones tienen su justificación en la búsqueda del mejor y más seguro servicio. En este artículo comunicamos los hallazgos de una intervención pedagógica destinada a la capacitación avanzada en formulación del caso forense, específicamente, en la formulación de riesgo de violencia, y de la confiabilidad de la TEC-F (Folino, 2022) para medir su calidad. A continuación, describimos el contexto legal, la práctica pericial, los antecedentes pedagógicos y la estrategia de medición de la calidad de la formulación.

El contexto legal y la formulación pericial

Desde tiempos inmemoriales personas o "partes" en disputa han recurrido a un tercero, objetivo e imparcial, conocedor de la ley y el derecho: el juez; para resolver sus diferencias a través de reglas preestablecidas: el proceso. En muchos casos, por la naturaleza del conflicto, el objeto en que recae, la solicitud formulada -entre otros variados motivos-, ese conocimiento jurídico y legal especializado es insuficiente, por lo que se recurre a la opinión de otro tercero, experto en una ciencia, arte u oficio, en que el juez es lego: el perito.

El rol de los jurados, también como "terceros", consistió en aportar la experiencia del "sentido común" a la decisión jurisdiccional, fue cediendo terreno a los peritos, en la medida en que el conocimiento científico y tecnológico se fue consolidando y especializando. La regla general es que, tanto el jurado -en su conjunto, sin perjuicio del conocimiento experto de alguno de sus miembros- como el juez, son legos en todas las materias distintas de su quehacer profesional (Kiely, 2001; Mnookin, 2008; Shelton, 2011). La excepción a tal regla no es nueva. Hand documenta la existencia, en Gran Bretaña, de jurados expertos ya en el siglo XIV (Hand, 1900).

Desde siempre se ha reconocido, pues, una tensión en el proceso: por un lado, la inevitabilidad de que el lego juzgue la credibilidad de la opinión del experto y resuelva el conflicto en virtud de ella; y por otro, la necesidad de evitar que la opinión del experto, introducida para eliminar la o las incógnitas fácticas del caso, introduzca "el oscurantismo de la supuesta ciencia de un perito" (Nieva-Fenoll, 2018, p. 13). En otras palabras, la participación de un perito en un proceso judicial no es, por sí misma, garantía ni fuente de certeza de que se incorpore al juicio información con el mejor y más actualizado conocimiento de una ciencia, arte u oficio. Los motivos de la incertidumbre son múltiples y van desde la desconfianza y parcialidad que puede producir el pago de los servicios periciales, hasta cuestiones complejas de carácter epistemológico (Mnookin, 2008; Nieva, 2010; Niño & Marrero, 2015).

La ley, y con ella la jurisprudencia y la doctrina, incluso con independencia del sistema judicial en que nos encontremos en occidente, han procurado establecer múltiples exigencias, tanto para el juez como para el perito, que han decantado en el establecimiento de “estándares de prueba”. Lo anterior no es sinónimo de afirmar que la existencia de tales estándares y su cumplimiento sea la clave para la obtención de información atingente y de calidad, para formar convicción en el juez; ni mucho menos, que la ponderación de la prueba no pueda exigir más que los estándares, que suelen operar como requisitos o niveles mínimos, por debajo de los cuales, no es posible arribar a un juicio razonable. De hecho, por mucho que se aspira a contar con “estándares de prueba” y a cumplirlos, no están exentos de controversia en cuanto son un resabio de la prueba legal o tasada, que originalmente procuraba controlar las facultades jurisdiccionales, y que, en el sistema de jurados, intenta guiar a sus miembros. La anhelada certeza que descansa en los “estándares de prueba” no es, ni tan estándar, ni tan certeza (Nieva, 2020).

En este contexto es insoslayable -aunque inagotable en este artículo- el denominado “Caso Daubert” y las sentencias que han dado lugar, en Estados Unidos, a las “Federal Rules of Evidence”, particularmente a su artículo 702 (Kiely, 2001). Sin negar el aporte y los efectos de este caso -por controvertidos que han resultado-, particularmente en el debate de admisibilidad de la prueba (Dixon & Gill, 2002; Gatowski et al., 2001; Groscup et al., 2002; Jurs & Devito, 2013), se puede afirmar que la cuestión está muy lejos de estar zanjada (Bernstein & Lasker, 2015), mucho menos en cuanto a la ponderación de la prueba pericial, en sí y en relación con los otros medios de convicción jurisdiccional.

Eso no implica claudicar en la búsqueda de criterios que permitan estandarizar el rendimiento y la funcionalidad de la prueba pericial. Es así como en el contexto de la investigación empírica sobre formulación del caso forense, específicamente en el área de la salud mental, se han generado recientemente valiosos aportes (Bucci et al., 2016; Hart et al., 2011; Hopton et al., 2018; McMurrin & Bruford, 2016; Ryan, 2020; Wheable & Davies, 2020), aunque aún insuficientes para dar por cumplida la tarea de establecimiento de criterios de calidad del desempeño pericial, ampliamente consensuados y científicamente validados, que ofrezcan garantías a los intervinientes de cualquier proceso judicial, de que la opinión experta efectivamente lo es.

En el ámbito teórico, la cuestión se define conceptualmente en los textos procesales mediante las exigencias dirigidas a los peritos, de imparcialidad y objetividad, o conceptos afines. Determinar si estos criterios se cumplen y cómo, queda a criterio del juzgador del caso particular, con todas las dificultades teóricas y prácticas que ello conlleva y que se han esbozado previamente. En el ámbito práctico y casuístico, el dilema a resolver y el desafío a vencer son mucho mayores: no existe una regla de oro ni un baremo omnicompreensivo para ponderar la calidad y fiabilidad de las pericias; la ley no es ni el único criterio y muchas veces tampoco el más eficaz. La valoración del caso forense demanda múltiples tareas y las herramientas prácticas y epistemológicas son menos que escasas. De ahí que en el contexto forense cada aporte es bienvenido y celebrado.

Dicho lo anterior y conociendo, o a lo menos sospechando el mapa conceptual de la prueba pericial, la TEC-F resulta una herramienta novel y novedosa, que pretende facilitar el tránsito por la accidentada geografía real que corresponde al aludido mapa. De hecho, aspira a orientar al lector inexperto y enriquecer en su conocimiento al lector experimentado; espera, del mismo modo, guiar apropiadamente a quien pretenda examinar un producto pericial en términos de la calidad de su formulación.

En el contexto descrito, la Guía para la Valoración y Formulación del Caso en Salud mental forense, no establece estándares, aunque aporta valiosos elementos de juicio para ponderar si la formulación del caso forense o prueba pericial en salud mental forense satisface las dimensiones de transparencia; especificidad; comunicación y fundamentación (Folino, 2022). Estas dimensiones son plenamente coherentes con cualquier proceso judicial, en cuanto facilitan que la actuación del perito sea trazable, es decir transparente para todos los intervinientes; su intervención profesional responda a la pregunta psico-jurídica o psico-legal; tanto su informe escrito como su comparecencia ante estrado comunique con eficacia un contenido experto en un contexto lego; y, en todo este quehacer, fundamente las decisiones y actuaciones técnicas, los hallazgos, conclusiones y sugerencias, a fin de cumplir con los criterios previos y enmarcarse en la razonabilidad del procedimiento técnico y científico (Folino et al., 2022).

La formulación pericial sobre riesgo de violencia

El desarrollo de las estrategias para evaluar el riesgo de violencia y la disponibilidad de evidencias cientí-

ficas han mostrado un incremento notable a partir de fines del previo milenio en variadas regiones de mundo, incluyendo América del Sur (Ochoa Balarezo et al., 2016). Desde la teoría se reformuló la conceptualización del tema y se estimuló la exploración y manejo de los factores de riesgo dinámicos y protectores (Douglas & Kropp, 2002; Greer et al., 2020; Monahan & Steadman, 1994). Desde los emprendimientos empíricos se iniciaron líneas de investigación en Argentina (Folino et al., 2004), en Brasil (de Borba Telles et al., 2009; de Borba Telles et al., 2012), en Colombia (Escobar-Córdoba et al., 2015; Escobar-Córdoba, 2006; Escobar-Córdoba et al., 2015), en Chile (León-Mayer et al., 2014) y en Ecuador (Ochoa-Rosales, 2007). La creciente literatura de investigación suministró bases sólidas para el desarrollo de procedimientos de evaluación de riesgo basados en evidencia, de manera tal que los evaluadores disponen actualmente de sistemáticas para coleccionar, balancear y combinar la información acorde a la mejor práctica profesional (Hart & Logan, 2011).

En lo específico de la formulación pericial del riesgo de violencia diversos hitos han marcado una historia de perfeccionamiento. Hubo tempranos aportes relacionados con la relación entre factores individuales y ecológicos (Mulvey & Lidz, 1984; Silver et al., 1999) y con la necesidad de contemplar factores históricos, clínicos y medioambientales (Webster et al., 1995; Webster et al., 1997) y de integrar evidencias normotéticas y particularidades idiosincráticas a las condiciones medioambientales (Folino, 2004b, 2004a). Finalmente, las últimas versiones de guías de evaluación basadas en el juicio profesional estructurado ofrecieron modos explícitos para la formulación del caso sobre riesgo de violencia (Douglas et al., 2013; Kropp & Hart, 2015, 2021). La formulación del caso está actualmente reconocida como una práctica crítica para las tareas de evaluación, asesoramiento y prevención del riesgo de violencia (Ogloff & Davis, 2020).

Entrenamiento profesional sobre formulación pericial

El entrenamiento profesional relacionado con las evaluaciones periciales en salud mental ha sido tradicionalmente preocupación y foco de propuestas para las asociaciones científicas internacionales (Wettstein, 2005) e, incluso, para las instituciones académicas latinoamericanas (Folino & Raverta, 2006). Aunque en las dos últimas décadas hubo aumento de las oportunidades de entrenamiento, hay hallazgos latinoamericanos que indican la necesidad de mejorar la calidad del proceso de evaluación y de elaboración de los informes periciales (Beleño, 2016).

El interés en acondicionar habilidades para la valoración racional de los peritajes por parte de los operadores de justicia también ha crecido últimamente, pero aún mantiene un predominante estatus de aspiración. Gascón Abellán (2016) sostiene que la valoración que puede llevar a cabo el juez sobre una prueba científica dependerá si éste es capaz de entender cómo se han alcanzado los datos, es decir qué técnica se utilizó, cual es la validez científica de ésta, los análisis efectuados y cómo ha sido la cadena de custodia y, en consecuencia, qué fiabilidad posee la prueba presentada. También alerta que los vacíos cognoscitivos pueden llevar a error de parte del juez si las pruebas no se presentan en los términos apropiados y con las características anteriormente indicadas. Si bien el autor destaca que los jueces carecen de la formación necesaria para entender la base cognoscitiva de las pruebas que deben valorar, no ofrece evidencias relacionadas con la extensión de esa formación.

En el ámbito correccional, los entrenamientos focalizaron en la formulación del caso bajo el supuesto que la capacitación mejoraría la comprensión de los trastornos de personalidad y la gestión de las personas liberadas bajo condiciones (Minoudis et al., 2013; Radcliffe et al., 2018). Los entrenamientos a oficiales de gestión de casos de liberados duraron entre ocho horas y seis días; algunos tuvieron supervisión subsiguiente y utilizaron formulaciones de casos reales, mientras otros utilizaron viñetas ficticias (Wheable & Davies, 2020). Los hallazgos de esos estudios sobre entrenamiento fueron mixtos y para Wheable & Davies (2020) sería necesario suministrar una base firme de conocimientos a los oficiales a cargo de la gestión de personas liberadas bajo condiciones.

En la limitada producción de estudios educativos sobre evaluación de riesgo de violencia con medidas de su eficacia se destaca el realizado por McNiel et al. (2008), pero a diferencia del presente estudio que presenta una medida sofisticada de la calidad de la formulación, en aquel los autores utilizaron un sencillo índice de apreciación global de la calidad con rango 1 (pobre) a 7 (excelente). Consideramos que la actual disponibilidad de una medida como la TEC-F (Folino et al., 2022; Folino, 2022) facilitará la apreciación más minuciosa y sistemática del impacto de las intervenciones pedagógicas en el aprendizaje de formulación pericial.

La valoración de la calidad de la formulación con la TEC-F

En los últimos años ha habido un creciente interés en el campo forense por la formulación de casos pues es considerada una competencia central en la práctica

profesional (Hart & Logan, 2011; Wheable & Davies, 2020). La capacitación sobre la formulación es un camino para el avance en la investigación y en los servicios forenses, aunque aún, lamentablemente, no haya tenido la necesaria propagación. Actualmente se dispone de la Guía para la Valoración y Formulación del Caso en Salud Mental Forense – TEC-F (Folino, 2022), que orienta sistematizadamente a quien quiera examinar y valorar la calidad de la formulación del caso en un informe pericial relacionado con temas de salud mental y del comportamiento, sin perjuicio de que podría servir de marco de referencia más allá de esta materia. La guía ofrece también una avenida plena de sugerencias para que sea recorrida por quien construye su informe pericial o quiere revisarlo en búsqueda de debilidades susceptibles de fortalecimiento.

La TEC-F se utiliza como instrumento para valorar la calidad de la formulación del caso forense atendiendo a las dimensiones de transparencia, especificidad, comunicación y fundamentación. Si bien exige respetar sus definiciones operacionales expresadas en diversos criterios, permite el ejercicio del juicio profesional al estimular el descubrimiento de indicadores de calidad, además de orientar la verificación de otros indicadores sugeridos. Mayores detalles se describen en la sección de método, pero en este apartado destacamos la rápida asimilación que tuvo el instrumento en la comunidad forense. Desde la publicación de las primeras evidencias empíricas (Folino et al., 2022) se produjo rápida demanda de capacitación (Asociación Nacional de Consejeros/as Técnicos/as del Poder Judicial -ANCOT-, 2022; Poder Judicial República de Chile, 2022) y el desarrollo de nuevas investigaciones además de la que estamos informando en el presente artículo, precisamente con Consejeros Técnicos de los Tribunales de Familia chilenos; y con Jueces y funcionarios judiciales de Chile, Argentina y Ecuador.

El presente estudio

La información pertinente a la interfaz del derecho y la salud mental que hemos comentado arriba resalta la relevancia que tienen los programas de entrenamiento específicos sobre formulación y sobre riesgo de violencia y, especialmente, aquellos que permiten apreciar el impacto formativo. Asimismo, esa información pone de manifiesto la utilidad que tiene un instrumento como la TEC-F que guía el proceso de formulación y la medición de su calidad. En este estudio nos propusimos medir el impacto de un entrenamiento sobre formulación pericial del caso forense en general, y sobre riesgo de violencia en particular, y

extender las evidencias relacionadas con la confiabilidad de la TEC-F.

El intento tiene pocos antecedentes en América Latina y está llamado a construir conocimiento en áreas especialmente sensibles de las prácticas periciales y, consiguientemente, al ejercicio de la justicia. Tiene, además, un particular desafío que es la involucración de participantes de la psicología y de la psiquiatría provenientes de diversas tradiciones y de diversos países latinoamericanos. Ese aspecto es relevante pues hay antecedentes que alertan sobre influencias que pueden depender de algunas características de los evaluadores (de Vogel & de Ruiter, 2004), del contexto judicial (Miller et al., 2012), de las tradiciones profesionales (Folino et al., 2022) y de la experiencia y tipos de factores de riesgos evaluados (Penney et al., 2014). El presente estudio, al incorporar comparaciones entre profesionales según el procedimiento que se describe en la sección siguiente, aporta información pertinente a actuales prácticas interdisciplinarias que en diversos países están establecidas por ley o resoluciones de carácter reglamentario (i.e. Congreso de la Nación Argentina, 2010; Servicio Médico Legal - Ministerio de Justicia - República de Chile, 2021).

Material y método

Diseño y participantes

La investigación tuvo el diseño de cuasi-experimento pues se realizaron medidas pre y post intervención por investigadores independientes y a ciegas y se manipuló la asignación de determinadas condiciones aleatoriamente. Los participantes fueron quince profesionales de la psiquiatría (nueve) y de la psicología (seis) con domicilios laborales en diversos países latinoamericanos (Argentina, Bolivia, Chile, Colombia, Ecuador, Perú y Uruguay) y con experiencia en trabajo pericial forense.

Los evaluadores independientes fueron una profesional de la psiquiatría y otra de la psicología con experiencia en actividad pericial y estudios de postgrado relacionados con salud mental forense.

El grupo formó parte de la actividad académica de postgrado que fue dirigida por el último autor y diseñada para el entrenamiento avanzado en formulación del caso forense desde la perspectiva de la salud mental.

Viñetas

Se utilizaron dos viñetas ficticias como bases para las formulaciones periciales. Las viñetas fueron originalmente utilizadas en previa investigación en el Reino Unido, y construidas con información del tipo de la que es encontrada en los informes psicológicos y

psiquiátricos del Offender Assessment System (Minoudis et al., 2013). Ambas fueron suministradas por Philip Minoudis al último autor del presente artículo juntamente con la autorización para su uso en la investigación. Una de las viñetas representaba el caso de alguien con severos rasgos de personalidad antisocial y la otra, el caso de alguien con rasgos de trastorno borderline de la personalidad.

Instrumento de medición

Para valorar la calidad de las formulaciones se utilizó la TEC-F que orienta el procedimiento contemplando las dimensiones denominadas *Transparencia*, *Especificidad*, *Comunicación* y *Fundamentación* (Folino, 2022). La TEC-F cuenta con extensa descripción de las dimensiones y con detallada definición de quince criterios diseñados para ser contrastados con la formulación del caso y, subsiguientemente, valorar el grado de calidad con el que están satisfechos. Asimismo, expone diversos indicadores que ejemplifican detalles técnicos en los que se puede apreciar el grado de calidad. La guía suministra un minucioso manual explicativo que intenta superar los problemas emergentes de escuetas definiciones operativas de previos instrumentos (McMurrin & Bruford, 2016) y que debe ser estudiado para su correcto uso. Las descripciones abreviadas de cada dimensión son las siguientes:

- a. *Transparencia*: la formulación requiere ser pasible de examen; debe presentar información suficiente de tal manera que pueda ser puesta a prueba por las partes;
- b. *Especificidad*: la formulación está destinada a satisfacer una necesidad judicial determinada por quien requiere el servicio. Responde a puntos de pericia concretos;
- c. *Comunicación*: la formulación debe transmitir un mensaje eficaz, que llegue con claridad y significación al receptor extra disciplinar y
- d. *Fundamentación*: la formulación requiere estar sostenida en un razonamiento con bases fácticas y argumentos técnicos, propios del conocimiento científico aplicado. La lista de los criterios consta en la *Tabla 1*.

Los criterios se miden con una escala de tipo Likert con 4 categorías ordenadas. Las instrucciones indican que el evaluador seleccione en qué grado la formulación del caso revisada satisface cada criterio. Las opciones de elección son las siguientes: 0) No lo satisface en absoluto; 1) Lo satisface poco; 2) Lo satisface bastante; 3) Lo satisface completamente. Los indicadores, que no se exponen en el anexo, orientan de manera concreta a la verificación de los constructos y a su valoración. Esos indicadores no son exhaustivos y dejan oportunidad para que el evaluador aplique su juicio profesional si verificare algún otro.

Tabla 1. Lista de criterios de la TEC-F

Dimensión	Criterio
Transparencia	A. Expone las fuentes y la información utilizadas posibilitando su verificación
	B. Transmite los suficientes detalles que hacen posible el examen del procedimiento
	C. Explica los cuidados éticos de la práctica
Especificidad	A. Está focalizada en el requerimiento
	B. Ofrece una respuesta útil para la toma de decisión judicial
	C. Entrega conclusión que tiene la potencialidad de ser contrastable en el futuro
Comunicación	A. Entrega una narración ordenada y comprensible
	B. Está libre de detalles innecesarios
	C. Está expresada con un lenguaje natural e incluye explicación de los términos técnicos que pudieran ser ineludibles
	D. Adiciona estrategia para facilitar la interpretación
Fundamentación	A. Analiza las piezas de información pertinentes y necesarias
	B. Expone los argumentos con coherencia y sin contradicciones
	C. Respeta el principio de temporalidad, promoviendo la comprensión según la secuencia temporal de pasado, presente y futuro
	D. Aplica teorías o modelos con sostén empírico
	E. Expresa conclusiones de manera congruente con la argumentación y con el grado de certeza reconocido

Dado que la formulación pericial es una práctica profesional sumamente compleja que, dependiendo de múltiples circunstancias concretas, se presenta con amplias variaciones en su configuración y que, por otra parte, previos estudios empíricos no pudieron superar las dificultades de una ilustración exhaustiva (Wheable & Davies, 2020), la TEC-F no está diseñada con la pretensión de alcanzar propiedades métricas rigurosas que posibiliten conformar normas o baremos. Sin embargo, diversos aspectos de su confiabilidad han sido revisados empíricamente en difícil prueba con profesionales y formulaciones provenientes de diferentes disciplinas y diversas tradiciones latinoamericanas. Los hallazgos principales de esa investigación fueron valores de congruencia interna con un rango 0,34-0,81 para las dimensiones y con valor de 0,85 para el total de la TEC-F y, por otra parte, valores de coeficiente de correlación intraclase de acuerdo absoluto entre evaluadores con similar tradición de 0,72; 0,52; 0,76 y 0,77 para las respectivas dimensiones, y de 0,84 para el total (Folino et al., 2022).

Procedimiento

Las viñetas fueron distribuidas al grupo de participantes de manera aleatoria en el momento previo a la intervención pedagógica, y distribuidas de manera inversa posteriormente a la intervención. La consigna suministrada fue realizar una formulación de riesgo de recidiva violenta, considerando que los sujetos descriptos en la viñeta estaban cumpliendo condena privados de libertad y en tiempo de acceder a alguna forma de liberación anticipada.

La intervención didáctica consistió en cinco encuentros de entrenamiento sincrónico a través de plataforma de videoconferencia y en actividad práctica domiciliaria. El peso horario total fue de 12 h. Los contenidos didácticos abarcaron temas de formulación del caso forense en general y de riesgo de violencia, en particular. La intervención se realizó desde junio a julio de 2022.

Las formulaciones periciales pre y post intervención didácticas basadas en las viñetas fueron anonimadas de manera que no quedaran indicadores de sus autores y que pudieran ser valoradas a ciegas por dos investigadores independientes. Posteriormente a las valoraciones independientes, los investigadores hicieron valoraciones de consenso y, sobre una muestra aleatoria de 10 casos, hicieron nuevas valoraciones independientes de para estimar la estabilidad test-retest. Las puntuaciones individuales fueron cargadas en formulario Google con medidas de seguridad y luego integradas en base de dato para su análisis.

Plan de análisis

La calidad de las formulaciones consensuadas fue descripta mediante frecuencias y estadísticos de tendencia central y dispersión. Asimismo, se calcularon el coeficiente Alfa de Cronbach y las correlaciones ítem e ítem-total.

La confiabilidad pertinente al acuerdo entre evaluadores fue puesta a prueba con el cálculo de los coeficientes de correlación intraclase con modelo de efectos aleatorios de dos factores para los tipos A,1 (acuerdo absoluto de medidas únicas) y C,1 (consistencia de medidas únicas). La confiabilidad test-retest se estimó calculando correlaciones y coeficientes de correlación intraclase.

Las medias pre y post intervención fueron comparadas con la prueba de *t* computada grupalmente y con la prueba de Wilcoxon de manera apareada, incluyendo la estratificación por profesión. Se consideraron estadísticamente significativos los resultados con $p < 0,05$ y altamente significativos los resultados con $p < 0,001$.

Resultados

Inicialmente se exponen los resultados pertinentes a la descripción de calidad de las formulaciones periciales y a la confiabilidad de la TEC-F. Posteriormente se exponen los resultados comparativos de la calidad pre y post intervención pedagógica.

Descriptivos y confiabilidad de la TEC-F

Los estadísticos descriptivos fueron calculados con las valoraciones consensuadas (ver Tabla 2). De los hallazgos se destacan los desvíos estándar amplios, indicadores de variada calidad que resulta importante a los efectos de estimar la confiabilidad inter evaluadores. Los coeficientes de correlación intraclase se calcularon en base al modelo de efectos aleatorios de dos factores; se calculó el tipo A1 que es apropiado para diseños que utilizan una muestra de evaluadores seleccionada de una población de potenciales evaluadores y en los que cada evaluador puntúa los mismos casos (Fleiss, 1986). Con la excepción del valor obtenido para el criterio F_C, todos los valores de los coeficientes correspondientes a los criterios individuales se ubicaron entre las categorías de acuerdos bueno ($0,60 < CCI < 0,75$) y excelente ($\geq 0,75$). El $CCI_{C,1}$, que no considera las diferencias constantes como discordancia, tuvo valores prácticamente equivalentes. Ambos tipos de coeficientes para los totales de las dimensiones y para el total de la TEC-F se ubicaron en la categoría de excelente.

Las correlaciones ítem/total indican buena consistencia interna y que cada uno contribuye significativa-

Tabla 2. Estadísticos descriptivos de valoraciones consensuadas, correlación ítem-total y confiabilidad entre evaluadores para criterios y totales TEC-F

Criterio/escala	Frecuencia puntajes TEC-F				Descriptivos			Dos evaluadores	
	0	1	2	3	Media	Desvío estándar	r ítem/total	CCI _{A,I}	CCI _{C,I}
T_A	0	3	6	21	2,60	0,675	0,756**	0,937	0,935
T_B	1	3	5	21	2,53	0,819	0,889**	0,927	0,929
T_C	2	7	10	11	2,00	0,947	0,718**	0,724	0,733
E_A	1	4	5	20	2,47	0,860	0,872**	0,850	0,848
E_B	1	5	4	20	2,43	0,898	0,871**	0,881	0,878
E_C	2	4	7	17	2,30	0,952	0,824**	0,865	0,861
C_A	0	0	6	24	2,80	0,407	0,779**	0,659	0,665
C_B	0	0	5	25	2,83	0,379	0,500**	0,813	0,818
C_C	0	2	1	27	2,83	0,531	0,486**	0,627	0,634
C_D	4	7	12	7	1,73	0,980	0,648**	0,696	0,688
F_A	0	3	3	24	2,70	0,651	0,786**	0,891	0,887
F_B	0	2	4	24	2,73	0,583	0,667**	0,889	0,887
F_C	0	1	2	27	2,87	0,434	0,458*	0,261	0,273
F_D	5	4	5	16	2,07	1,172	0,698**	0,888	0,887
F_E	2	3	8	17	2,33	0,922	0,837**	0,884	0,882
T_total	-	-	-	-	7,13	2,129	-	0,924	0,930
E_total	-	-	-	-	7,20	2,565	-	0,944	0,943
C_total	-	-	-	-	10,20	1,710	-	0,827	0,823
F_total	-	-	-	-	10,37	2,125	-	0,926	0,924
TEC-F_total	-	-	-	-	34,90	7,554	-	0,948	0,947

Nota: N = 30. r: correlación de Pearson. *: significativa en el nivel 0,01 bilateral. **: significativa en el nivel 0,001 bilateral. CCI: Coeficiente de correlación intraclassa modelo de efectos aleatorios de dos factores. A, I: CCI tipo acuerdo absoluto de medidas únicas. C, I: CCI tipo consistencia de medidas únicas. Las siglas de cada criterio se conforman con la primera letra de cada dimensión (T de Transparencia; E de Especificidad; C de Comunicación y F de Fundamentación- y con letra de secuencia alfabética).

mente con la puntuación total; todos los valores fueron positivos, altos y estadísticamente significativos (Tabla 2). La menor correlación encontrada fue la del criterio F_C con el total y su valor fue 0,45 ($p < 0,05$). La media de las correlaciones inter ítem fue 0,49, resultado que está bien por encima del valor de 0,20 que es el umbral recomendado para considerar que una escala es homogénea (Green, Lissitz, & Mulaik, 1977). Los valores del coeficiente Alfa de Cronbach obtenidos fueron 0,83; 0,94; 0,63; 0,77 y 0,93 para las dimensiones Transparencia, Especificidad, Comunicación y Fundamentación y para la TEC-F total respectivamente.

Test-retest

Se seleccionaron al azar 10 casos que fueron reevaluados por los dos investigadores independientes luego de un período de 19 días en promedio. Los valores de las correlaciones en las valoraciones de los dos evaluadores conjuntamente fueron 1; 0,98; 0,93; 0,95 y

0,99, para las dimensiones T, E, C y F y para el total TEC-F respectivamente (todas $p < 0,01$ bilateral). Similares excelentes indicadores se obtuvieron en las correlaciones de las valoraciones individuales de cada evaluador; baste con mencionar que la correlación test-retest para el total de la TEC-F fue 0,98 para cada evaluador. Asimismo, se calculó el CCI_{A,I} con modelo aleatorio de dos factores obteniéndose como resultado 0,99 y 0,81 para las valoraciones del total TEC-F del evaluador A y del evaluador B, respectivamente. Con las valoraciones conjuntas, los resultados obtenidos para test-retest del total de la TEC-F fue 0,98 tanto para el CCI_{A,I} como para el CCI_{C,I}.

Valoración de las formulaciones con la TEC-F y grupos profesionales

Contemplando la hipótesis de que las profesiones de psiquiatría y de psicología constituyeran factores con influencias diferenciales en las valoraciones de calidad o en la capitalización de la intervención, comparamos

las medias de calidad estratificando por profesión, para todas las formulaciones, para las previas a la intervención y para las posteriores. Asimismo, comparamos las medias pre y post intervención para cada uno de los grupos con y sin apareamiento.

Al comparar todas las formulaciones de cada grupo profesional, encontramos que ambas medias fueron prácticamente idénticas y sólo tuvieron una diferencia no significativa de apenas 3 centésimos ($p = 0,98$). Tampoco hubo diferencias significativas entre psicólogos y psiquiatras en las medias pre intervención ni en las medias post intervención, consideradas grupalmente.

En cambio, al comparar las medias pre y post intervención separadamente para psicólogos y psiquiatras, emergieron algunas pequeñas diferencias en el patrón de capitalización de la experiencia. Grupalmente, entre los psicólogos, la mejoría más significativa se produjo en la dimensión de comunicación y entre los psiquiatras, en las dimensiones de comunicación y fundamentación y en el total TEC-F. Los resultados de la comparación más pertinente, que es la apareada, puso de manifiesto que mientras entre los psicólogos las mejorías más significativas se produjeron en las dimensiones de transparencia y comunicación ($p = 0,03$ para ambas), entre los psiquiatras se produjo en comunicación ($p = 0,03$).

Valoración y cantidad de palabras

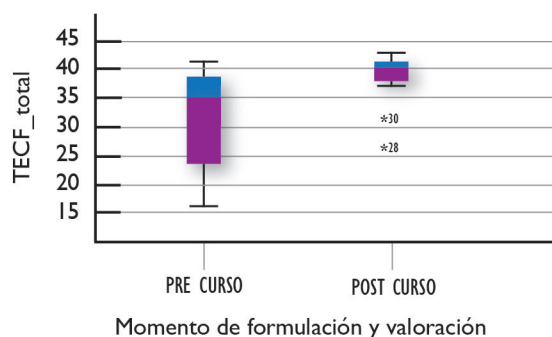
Partiendo de la hipótesis que la extensión de los informes se relacionara con la calidad de alguna de las dimensiones o de la formulación en general, exploramos la cantidad de palabras y las respectivas correlaciones. La media de palabras de los 30 informes fue 1918 (DE 1211,2; mínimo 818; máximo 5847). Las correlaciones entre la cantidad de palabras y la valoración, si bien fueron positivas no fueron ni fuertes ni estadísticamente significativas. Los valores fueron 0,34; 0,32; 0,27; 0,29 y 0,35 para las dimensiones T, E, C, F y para el total TEC-F respectivamente, todos con una p bilateral mayor que 0,05.

También exploramos las diferencias entre medias de cantidad de palabras para los grupos de psicólogos y de psiquiatras, para la viñeta 1 y la viñeta 2 y para los informes pre intervención y post intervención. Ninguna de las diferencias fue estadísticamente significativa.

Resultados pre y post intervención de entrenamiento

Los resultados de la intervención pedagógica indicaron que los participantes alcanzaron una relevante mejora en la calidad de la formulación, tanto a nivel grupal como a nivel individual. La media de los valores totales TEC-F pre-curso fue de 31,4 y la media post curso fue

Gráfico 1. Distribución de valores TEC-F totales pre y post intervención pedagógica



de 38,4; la diferencia entre las medias fue significativa tanto en la prueba de grupos independientes ($p = 0,003$) como en la prueba apareada ($p = 0,001$). En el Gráfico 1 se ilustra la amplia diferencia en las distribuciones pre y post intervención que se pone de manifiesto no sólo en el aumento del valor medio sino, también, en la disminución de la dispersión.

Discusión

La meta de este estudio fue medir el impacto de un entrenamiento sobre formulación pericial del caso forense desde la perspectiva de la salud mental y extender las evidencias relacionadas con la confiabilidad de la TEC-F. El estudio se desarrolló con un diseño de cuasi-experimento, con mediciones de la calidad pericial previas y posteriores a la intervención pedagógica y con cuidados para evitar sesgos anonimizando las formulaciones, asignando viñetas equivalentes y alternadas a los participantes y produciendo mediciones independientes y consensuadas. Los resultados pusieron de manifiesto una significativa mejora en la calidad de las formulaciones periciales posteriores a la intervención y permitieron sostener diversos indicadores de la confiabilidad de la TEC-F. A continuación, profundizamos en la discusión iniciando por la confiabilidad del instrumento.

Los instrumentos que intentan medir fenómenos complejos o que intentan guiar el juicio profesional estructurado requieren de acumulación de evidencias para que puedan ser considerados confiables. Mientras que previo estudio había ofrecido evidencias germinales en cuanto a la confiabilidad de la TEC-F (Folino et al., 2022), en el presente estudio encontramos que a nivel de los criterios, los indicadores de acuerdo inter evaluadores fueron, en general, entre buenos y excelentes. La excepción fue el hallazgo de un bajo acuerdo para el criterio C de la dimensión Comunicación. Es posible que ese criterio presente alguna

vulnerabilidad especial a la influencia de diferentes profesiones y tradiciones, pues este estudio, al igual que en parte de las valoraciones realizadas en el de Folino et al. (2022), los evaluadores independientes no sólo eran de profesiones diferentes sino, también, de países diferentes. Si bien mayores consideraciones se podrán hacer a partir de nuevos estudios con muestras que permitan análisis factorial, mientras tanto, cabe resaltar que ese bajo acuerdo a nivel de uno de los criterios se mejora notablemente cuando se considera a la dimensión comunicación en su totalidad. Más destacable aún es que el acuerdo se ubicó en la categoría de excelente para los totales de todas las dimensiones y de la TEC-F. En la investigación también se obtuvieron positivos resultados relacionados con la consistencia interna y con la homogeneidad.

El presente estudio ofrece resultados indicadores de la estabilidad de la TEC-F. El instrumento hasta ahora no había sido sometido a la prueba de test-retest y en esta oportunidad se hizo midiendo la correlación individual y conjunta de las valoraciones y calculando dos tipos de coeficientes de correlación intraclase entre el test y el retest. Todos los hallazgos indicaron una excelente confiabilidad. Por otra parte, cabe destacar que el plazo intermedio entre la primera y la segunda valoración fue de casi 3 semanas, a diferencia de previo estudio con otro instrumento de medición de calidad que utilizó una semana (Minoudis et al., 2013).

En síntesis, esta investigación puso a prueba de manera sumamente exigente a la TEC-F porque tanto los evaluadores como los participantes tuvieron muy diferentes antecedentes y porque se utilizó un período prolongado entre test y retest. Por lo tanto, las evidencias que adicionan al sostén de la confiabilidad del instrumento pueden ser consideradas robustas.

La exploración de la relación entre cantidad de palabras y la valoración de calidad correspondientes a cada dimensión y al total de la TEC-F produjo resultados consistentes con previas investigaciones. Todo ello a pesar de que la muestra de formulaciones tuvo amplio desvío estándar y amplio rango tanto en la cantidad de palabras como en la valoración de la calidad, lo que constituía una oportunidad sensible para captar la eventual relación, si hubiera existido. Al igual que informaron Folino et al. (2022), con el mismo instrumento, en el presente estudio no se obtuvieron correlaciones significativas con la cantidad de palabras. El resultado también fue homólogo al que obtuvieran Hopton et al. (2018) con otro instrumento. Por lo tanto, los presentes hallazgos ratifican que la formulación pe-

ricial no es pasible de prescripciones estrictas en cuanto a su extensión y que, de alguna manera, refleja una resolución individualizada del caso en términos de la tensión entre complejidad y simplicidad (Eells, 2010). Estas consideraciones pueden ser relevantes para la práctica profesional pues orientan a buscar el apropiado balance entre ambas cualidades y a evitar, al mismo tiempo, omitir aspectos importantes del caso e interferir en su función comunicacional (Folino, 2022).

La discusión del aporte que este estudio hace a la educación en temas de salud mental forense y, específicamente, a la evaluación de riesgo de violencia, se enmarca en un campo de la pedagogía especializada plétórico de necesidades. Tempranamente se dudó que los programas de entrenamiento dispusieran del tiempo suficiente para cubrir las dimensiones implícitas en la elaboración y comunicación de un informe pericial (Griffith & Baranoski, 2007). Para la misma época también se llamaba la atención sobre las carencias que tenía la formación de los residentes de psiquiatría en evaluación de riesgo de violencia (Oldham, 2007) y sobre la disparidad de los servicios educativos disponibles en varios contextos internacionales (Folino & Pezzotti, 2008). Si bien en América Latina se contaba con algunos foros formativos específicos (Folino & Raverta, 2006), la difusión e implementación de estrategias de evaluación de riesgo de violencia basadas en evidencia seguía siendo dispar, lenta y dificultosa varios años después (Folino, Villaba, & Singh, 2016; Rettenberger et al., 2017; Singh et al., 2014; Singh, Condemarin, & Folino, 2013). Que el presente estudio haya vehiculizado el entrenamiento profesional de una manera altamente estructurada, involucrando a los participantes en un diseño cuasi-experimental y que haya podido producir y medir un gran impacto formativo es una muy buena noticia para la interfaz de la salud mental y el derecho. El impacto formativo quedó puesto de manifiesto en la significativa diferencia de la calidad registrada antes y después de la intervención pedagógica. Los hallazgos cuantitativos no sólo reflejaron la mejoría de calidad indicada por las medias, sino, también reflejaron una notable disminución en la dispersión de las valoraciones de la calidad. En la sección de resultados, ambas mejoras pueden ser fácilmente visualizadas en los gráficos de caja focalizando en las significativas diferencias de las medias, de las cajas y de los bigotes (Gráfico 1). Nuestros hallazgos suman evidencias a previos estudios que sostuvieron la utilidad de los entrenamientos específicos para mejorar la calidad de las formulaciones (Eells et al., 2015; Flinn et al., 2015) y, considerando el diseño

utilizado, estimula la generación de planificaciones que combinen entrenamiento e investigación.

Por otra parte, la comparación de valoraciones y de mejorías de las formulaciones según grupos profesionales suministró evidencias de muy parecidas performances. Los profesionales de ambas profesiones lograron diferencias positivas entre el antes y el después de la intervención, no obstante, se detectó que las diferencias más significativas entre los psicólogos se produjeron en las dimensiones de transparencia y de comunicación, y entre los psiquiatras, en la dimensión de comunicación. Estos resultados minuciosos, que por el momento resulta razonable considerarlos preliminares, orientan una heurística interesante: la acumulación de evidencias de este tipo podría configurar necesidades disciplinares diferenciales y, consiguientemente, la posibilidad de planificaciones curriculares más ajustadas.

El procedimiento de cuantificación de la calidad no impidió que los investigadores encargados de la valoración pudieran detectar algunas particularidades cualitativamente. Como apreciación cualitativa positiva se destacó que los profesionales aplicaron los aprendizajes del curso aún manteniendo características reconocibles de un estilo propio. La apreciación resulta interesante pues capta un efecto personalizado que tuvo la intervención didáctica y la adaptabilidad del funcionamiento de la TEC-F como medida de la calidad. La interpretación que hacemos del hallazgo es que, tanto en la planificación de la intervención como en el instrumento de medición, subyacen constructos esenciales, adaptables a eventuales peculiaridades de las evaluaciones de casos y a estilos individuales de comunicación de la formulación. Como apreciación negativa, se destacó la debilidad de la comunicación de cuidados éticos de la práctica y la escasa utilización de exposiciones que atendieran a lo estratégico y didáctico; ambos hallazgos cualitativos resultan completamente consistentes con los resúmenes cuantitativos de los correspondientes criterios. El impacto formativo que deriva de la utilización de la TEC-F responde a la necesidad de generar métodos que mejoren la confiabilidad y eviten sesgos profesionales (Guarnera et al., 2017).

El estudio tuvo la debilidad de no haber utilizado una medida de la satisfacción de los participantes para con el curso. Si bien la apreciación cualitativa de lo expresado al cierre del mismo dio cuenta de generalizada satisfacción, su apropiada cuantificación hubiera permitido explorar su relación con el rendimiento individual, entre otras variables.

Entre las fortalezas contamos los cuidados metodológicos, tales como las valoraciones independientes a ciegas y el uso cruzado de viñetas estándar.

Finalmente, más allá de los aportes específicos que el estudio pudo ofrecer y del intento de responder a la expectativa de promover mejores servicios periciales (Folino et al., 2022), queremos expresar nuestra aspiración a que el presente estudio también ilustre el beneficio que conlleva la integración de formación e investigación (Bloom, 2007; Wiese et al., 2010).

Conflicto de intereses: Jorge O. Folino cobra derechos de autor y Arturo Klenner es uno de los autores contribuyentes en la edición de la TEC-F Guía para la valoración y formulación del caso en salud mental forense: Transparencia; Especificidad; Comunicación y Fundamentación.

Agradecimiento: Los autores agradecen a los siguientes profesionales por su responsabilidad al ejecutar las formulaciones durante el periodo de estudio: Águila Zúñiga, Alejandro R.; Ambroggio, Daniel R.; Barrachina, Alicia; Benítez, Julián M.; da Silva, Sandra; Daneck Muñoz, María C.; Follado, Ana C.; Guillén, Ximena; Hinojosa, González Valeska A.; Huber Pérez, Anne M.; Julca Belloda, Rossana M.; Mendoza Arango, Catalina; Porteiro, María F.; Vega, Raúl; Vila, Atenas. Asimismo, a Philip Minoudis por compartir material de su investigación.

Referencias bibliográficas

- Asociación Nacional de Consejeros/as Técnicos/as del Poder Judicial -AN-COT-. (2022). Consejeras y Consejeros Técnicos se Capacitan en Uso de Guía de Salud Mental Forense. Retrieved October 7, 2022, <https://ne-np.facebook.com/296526407189552/posts/consejeras-y-consejeros-técnicos-se-capacitan-en-uso-de-guia-de-salud-mental-for/2271446893030817/>
- Beleño, M. (2016). *Análisis de la calidad de las pericias psicológicas realizadas a niños, niñas y adolescentes en un Centro Zonal ICBF-Regional Cesar*. Tesis de Maestría. Facultad de Psicología. Universidad Santo Tomás.
- Bernstein, D., & Lasker, E. (2015). Defending Daubert: It's time to amend federal Rule of Evidence 702. *William and Mary Law Review*, 57(1), 1–48. https://www.law.gmu.edu/assets/files/publications/working_papers/LS1529.pdf
- Bloom, J. D. (2007). Commentary: authorship and training in forensic psychiatry. *J Am Acad Psychiatry Law*, 35(1), 32–33.
- Brown, S., Beeley, C., Patel, G., & Völlm, B. (2018). Training probation officers in case formulation for personality disordered offenders. *Criminal Behaviour and Mental Health : CBMH*, 28(1), 50–60. <https://doi.org/10.1002/cbm.2006>
- Bucci, S., French, L., & Berry, K. (2016). Measures Assessing the Quality of Case Conceptualization: A Systematic Review. *Journal of Clinical Psychology*, 72(6), 517–533. <https://doi.org/10.1002/jclp.22280>
- Congreso de la Nación Argentina. Ley N° 26.657. Ley Nacional de Salud Mental. (2010). Argentina: Boletín Oficial de la Nación Argentina, 2010/12/03.
- de Borba Telles, L. E., Day, V. P., Folino, J. O., & Taborda, J. G. V. (2009). Reliability of the Brazilian version of HCR-20 Assessing Risk for Violence. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 31, 253–256.
- de Borba Telles, L. E., Folino, J. O., & Taborda, J. G. V. (2012). Accuracy of the Historical, Clinical and Risk Management Scale (HCR-20) in predicting violence and other offences in forensic psychiatric patients in Brazil. *International Journal of Law and Psychiatry*, 35, 427–431.

- de Vogel, V., & de Ruiter, C. (2004). Differences between clinicians and researchers in assessing risk of violence in forensic psychiatric patients. *Journal of Forensic Psychiatry and Psychology*, 15(1), 145–164. <https://doi.org/10.1080/14788940410001655916>
- Dixon, L., & Gill, B. (2002). Changes in the standards for admitting expert evidence in federal civil cases since the Daubert decision. *Psychology, Public Policy, and Law*, 8(3), 251–308. <https://doi.org/10.1037/1076-8971.8.3.251>
- Douglas, K. S., Hart, S. D., Webster, C. D., & Belfrage, H. (2013). HCR-20 v3 Assessing Risk for Violence. Mental Health, Law, and Policy Institute, Simon Fraser University.
- Douglas, K. S., & Kropp, P. R. (2002). A Prevention-Based Paradigm for Violence Risk Assessment - Clinical and Research Applications. *Criminal Justice and Behavior*, 29(5), 617–658.
- Duce J., M. (2018). Una aproximación empírica al uso y prácticas de la prueba pericial en el proceso penal chileno a la luz de su impacto en los errores del sistema. *Política Criminal*, 13(25), 42–103. http://www.politicacriminal.cl/Vol_13/n_25/Vol13N25A2.pdf
- Eells, T. D., Lombart, K. G., Kendjelic, E. M., Turner, L. C., & Lucas, C. P. (2005). The quality of psychotherapy case formulations: A comparison of expert, experienced, and novice cognitive-behavioral and psychodynamic therapists. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 73(4), 579–589. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.73.4.579>
- Escobar-Córdoba, F. (2006). *Riesgo para cometer homicidio en jóvenes bogotanos: Estudio multimétodo [Homicide risk in youth from Bogota: Multi-method study]*. Doctoral dissertation. Director Prof. J. O. Folino. Departamento de Postgrado Facultad de Ciencias Médicas; Universidad Nacional de La Plata.
- Escobar-Córdoba, F., Acero-González, A. R., & Folino, J. O. (2015). Homicidas juveniles en Bogotá, estudio de grupos focales. *Revista de La Facultad de Medicina*, 63(3), 389–398.
- Escobar-Córdoba, F., Acero-González, A. R., & Folino, J. O. (2015). Young murderers in Bogotá, a focus groups study. *Revista Facultad de Medicina*, 63(3). <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v63n3.50632>
- Fleiss, J. L. (1986). *The design and analysis of clinical experiments*. New York: Wiley.
- Flinn, L., Braham, L., & Das Nair, R. (2015). How reliable are case formulations? A systematic literature review. *British Journal of Clinical Psychology*, 54(3), 266–290. <https://doi.org/10.1111/bjc.12073>
- Folino, J. O. (2004a). La emergencia y el riesgo para terceros. En M. Suárez Richards (Ed.), *Psiquiatría en Medicina General* (pp. 367–378). Editorial Pólemos.
- Folino, J. O. (2004b). *Nuevos paradigmas en la evaluación de peligrosidad [New paradigms in dangerousness assessment]*. Doctrina Judicial - Editorial La Ley, XX, 871–876.
- Folino, J. O. (2022). *TEC-F Guía para la valoración y formulación del caso en salud mental forense: Transparencia; Especificidad; Comunicación y Fundamentación (eBook)*. La Plata: Amazon. Retrieved from https://www.amazon.com/dp/B0B4ZDXY6W/ref=sr_1_2?crid=18X8CJS8T7P-FI&keywords=jorge+folino&qid=1656070232&s=books&prefix=jorge+folino%2Cstripbooks%2C84&sr=1-2&asin=B0B4ZDXY6W&revision-Id=9562beb2&format=1&depth=1
- Folino, J. O., Castillo, J. L., De Borba Telles, L. E., Jiménez Jiménez, W. A., Klenner, A., León-Mayer, E. M., ... Velázquez Zilberberg, J. A. (2022). La calidad de la formulación del caso forense en salud mental. *Vertex Revista Argentina de Psiquiatría*, 33(156), 25–34. <https://doi.org/10.53680/vertex.v33i156.176>
- Folino, J. O., Marengo, C. M., Marchiano, S. E., & Ascazibar, M. (2004). The Risk Assessment Program and the Court of Penal Execution in the Province of Buenos Aires, Argentina. *International Journal of Offender Therapy and Comparative Criminology*, 48(1). <https://doi.org/10.1177/0306624X03257526>
- Folino, J. O., & Pezzotti, L. C. (2008). Education in forensic psychiatry. *Current Opinion in Psychiatry*, 21(5). <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e328305e46d>
- Folino, J. O., & Raverta, M. J. (2006). Forensic Psychiatry in Argentina: A Training Forum For Latin America. *American Academy of Psychiatry and the Law Newsletter*, 31, 28–29.
- Folino, J. O., Villaba, D. K., & Singh, J. P. (2016). Violence Risk Assessment in Latin America. In J. P. Singh, S. Bjørkly, & S. Fazel (Eds.), *International Perspectives on Violence Risk Assessment* (pp. 181–191). New York: Oxford University Press.
- Gascón Abellán, M. (2016). Conocimientos expertos y deferencia del juez (Apunte para la superación de un problema). *Doxa. Cuadernos de Filosofía Del Derecho*, 39, 347–365. <https://doi.org/10.14198/doxa2016.39.18>
- Gatowski, S., Dobbin, S., Richardson, J., Ginsburg, G., Merlino, M., & Dahir, V. (2001). Asking the Gatekeepers: A National Survey of Judges on Judging Expert Evidence in a Post-Daubert World. *Law and Human Behavior*, 25(5), 433–458. Retrieved from <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1012899030937>
- Green, S. B., Lissitz, R. W., & Mulaik, S. A. (1977). Limitations of coefficient alpha as an index of unidimensionality. *Educational and Psychological Measurement*, (37), 827–838.
- Greer, B., Taylor, R. W., Cella, M., Stott, R., & Wykes, T. (2020). The contribution of dynamic risk factors in predicting aggression: A systematic review including inpatient forensic and non-forensic mental health services. *Aggression and Violent Behavior*, 53(April), 101433. <https://doi.org/10.1016/j.avb.2020.101433>
- Griffith, E. E. H., & Baranoski, M. V. (2007). Commentary: The Place of Performative Writing in Forensic Psychiatry. *Bulletin of the American Academy of Psychiatry and the Law*, 35, 27–31.
- Groscup, J., Studebaker, C., Penrod, S., Huss, M., & O'Neil, K. (2002). The effects of Daubert on the admissibility of expert testimony in state and federal criminal cases. *Psychology, Public Policy, and Law*, 8(4), 339–372. <https://doi.org/10.1037/1076-8971.8.4.339>
- Guarnera, L. A., Murrie, D. C., & Boccaccini, M. T. (2017). Why do forensic experts disagree? Sources of unreliability and bias in forensic psychology evaluations. *Translational Issues in Psychological Science*, 3(2), 143–152. <https://doi.org/10.1037/tps0000114>
- Hand, L. (1900). *Historical and practical considerations regarding expert testimony* (Reprinted). Albany: Gale, Making of Modern Law.
- Hart, S. D., & Logan, C. (2011). Formulation of Violence Risk Using Evidence Based Assessment: The Structured Professional Judgment Approach. In P. Sturmey & M. McMurran (Eds.), *Forensic Case Formulation* (pp. 83–106). West Sussex, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Hart, S., Sturmey, P., Logan, C., & McMurran, M. (2011). Forensic case formulation. *International Journal of Forensic Mental Health*, 10(2), 118–126. <https://doi.org/10.1080/14999013.2011.577137>
- Hopton, J., Cree, A., Thompson, S., Jones, R., & Jones, R. (2018). An Evaluation of the Quality of HCR-20 Risk Formulations: A Comparison between HCR-20 Version 2 and HCR-20 Version 3. *International Journal of Forensic Mental Health*, 17(2), 195–201. <https://doi.org/10.1080/14999013.2018.1460424>
- Jurs, A., & Devito, S. (2013). Et Tu, Plaintiffs? An Empirical Analysis of Daubert's Effect on Plaintiffs, and Why Gatekeeping Standards Matter (a Lot). *Arkansas Law Review*, 66, 975–1005. https://heinonline.org/hol-cgi-bin/get_pdf.cgi?handle=hein.journals/arklr66§ion=39
- Kiely, T. (2001). *Forensic evidence: science and the criminal law*. Florida: CRC Press.
- Kropp, P. R., & Hart, S. D. (2015). *The Spousal Assault Risk Assessment Guide version 3 (SARA-V3)*. ProActive Resolutions Inc.
- Kropp, P. R., & Hart, S. D. (2021). *SARA V3- Guía de Valoración del Riesgo de Violencia Contra la Pareja - Versión 3* (1ra ed.; K. Arbach-Lucioni, I. Loinaz, & A. Andrés Pueyo, Eds.). Editorial Brujas.
- León-Mayer, E., Cortés Olavarría, M. S., & Folino, J. O. (2014). Descripción multidimensional de población carcelaria chilena. *Psicoperspectivas*, 13, 68–81.

- McMurran, M., & Bruford, S. (2016). Case formulation quality checklist: a revision based upon clinicians' views. *Journal of Forensic Practice*, 18(1), 31–38. <https://doi.org/10.1108/JFP-05-2015-0027>
- McNeil, D. E., Chamberlain, J. R., Weaver, C. M., Hall, S. E., Fordwood, S. R., & Binder, R. L. (2008). Impact of clinical training on violence risk assessment. *Am J Psychiatry*, 165(2), 195–200. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06081396>
- Miller, C. S., Kimonis, E. R., Otto, R. K., Kline, S. M., & Wasserman, A. L. (2012). Reliability of risk assessment measures used in sexually violent predator proceedings. *Psychological Assessment*, 24(4), 944–953. <https://doi.org/10.1037/a0028411>
- Minouidis, P., Craissati, J., Shaw, J., Mcmurran, M., Freestone, M., Chuan, S. J., & Leonard, A. (2013). An evaluation of case formulation training and consultation with probation officers. *Criminal Behaviour and Mental Health*, 23, 252–262. <https://doi.org/10.1002/cbm.1890>
- Mnookin, J. (2008). Expert Evidence, Partisanship, and Epistemic Competence. *Brook. L. Rev*, 73(3), 1009–1033. https://heinonline.org/hol/cgi-bin/get_pdf.cgi?handle=hein.journals/brklr73§ion=30
- Monahan, J., & Steadman, H. (1994). *Violence and Mental Disorder - Developments in Risk Assessment*. Chicago: The University of Chicago Press.
- Mulvey, E. P., & Lidz, C. W. (1984). Clinical considerations in the prediction of dangerousness in mental patients. *CLIN-PSYCHOL-REV*, 4, 379–401.
- Nieva-Fenoll, J. (2018). Repensando Daubert: La Paradoja de la Prueba Pericial. *Civil Procedure Review*, 9(1), 11–26. <https://civilprocedurereview.com/revista/article/view/156>
- Nieva, J. (2010). *La valoración de los deferentes medios de prueba*. In *La valoración de la prueba* (pp. 209–355). Madrid: Marcial Pons.
- Nieva, J. (2020). Carga de la prueba y estándares de prueba: dos reminiscencias del pasado. *InDret*, 3, 404–437. <https://doi.org/10.31009/indret.2020.i3.13>
- Niño, D., & Marrero, D. (2015). El testimonio de un experto. Una perspectiva argentina. In A. Páez (Ed.), *Hechos, evidencia y estándares de prueba: ensayos de epistemología jurídica* (pp. 185–203). Bogotá: Ediciones Uniandes.
- Ochoa-Rosales, M. (2007). *Factores de riesgo en la población carcelaria del Cantón Cuenca Ecuador [Risk factors of the prison population in Cuenca district, Ecuador]*. [Ms Cs dissertation] National University of La Plata, La Plata, Argentina.
- Ochoa Balarezo, J., Guillén, X., Ullauri, D., Narvaez, J., León-Mayer, E., & Folino, J. O. (2016). Relevancia de la evaluación del riesgo de violencia y de la psicopatía en el ámbito forense. *Juris*, 1(16), 113–127.
- Ogloff, J. R. P., & Davis, M. R. (2020). From Predicting Dangerousness to Assessing and Managing Risk for Violence: A Journey Across Four Generations. In J. S. Wormith, L. A. Craig, & T. E. Hogue (Eds.), *The Wiley Handbook of What Works in Violence Risk Management. Theory, Research and Practice*. West Sussex, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Oldham, J. (2007). Violent behavior. *J Psychiatr Pract*, 13(3), 139.
- Penney, S. R., McMaster, R., & Wilkie, T. (2014). Multirater reliability of the historical, clinical, and risk management-20. *Assessment*, 21(1), 15–27.
- Poder Judicial República de Chile. (2022). Jueces y juezas de Familia se capacitan en uso de guía de salud mental forense. *Prensa y Comunicaciones*. Retrieved from <https://www.pjud.cl/prensa-y-comunicaciones/noticias-del-poder-judicial/79798>
- Radcliffe, K., McMullan, E., & Ramsden, J. (2018). Developing offender manager competencies in completing case formulation: An evaluation of a training and supervision model. *Probation Journal*, 65(1), 27–38. <https://doi.org/10.1177/0264550517744272>
- Rettenberger, M., Eher, R., Desmarais, S. L., Hurducas, C., Arbach-Lucioni, K., Condemarin, C., ... Singh, J. P. (2017). Risk Assessment in clinical practice - Results of the international risk survey (IRiS) from Germany. *Diagnostica*, 63(1). <https://doi.org/10.1026/0012-1924/a000168>
- Ryan, T. J. (2020). *An Evaluation of the Reliability and Quality of Expert and Novice Forensic Case Formulations*. PhD Thesis. Department of Psychology; Simon Fraser University.
- Servicio Médico Legal - Ministerio de Justicia - República de Chile. (2021). *Resolución Exenta N° 2.981. Modifica Normativa Técnica de salud mental aprobada por Resolución Exenta N° 2.349, en el sentido que indica*. Promulgada: 15 de diciembre de 2020. D. O.: 20 de enero de 2021. <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?i=1154832&f=2021-01-20>
- Shelton, D. (2011). *Forensic Science in Court. Challenges in the twenty-first Century*. Maryland: Rowman & Littlefield Publishers, Inc.
- Silver, E., Mulvey, E. P., & Monahan, J. (1999). Assessing violence risk among discharged psychiatric patients: Toward an ecological approach. *Law and Human Behavior*, 23(2), 237–255. <https://doi.org/https://doi.org/10.1023/a:1022377003150>
- Singh, J. P., Condemarin, C., & Folino, J. O. (2013). El uso de instrumentos de evaluación de riesgo de violencia en Argentina y Chile [The use of violence risk assessment instruments in Argentina and Chile]. *Revista Criminalidad*, 55(3), 279–290.
- Singh, J. P., Desmarais, S. L., Hurducas, C., Arbach-Lucioni, K., Condemarin, C., Dean, K., ... Otto, R. K. (2014). International Perspectives on the Practical Application of Violence Risk Assessment: A Global Survey of 44 Countries. *International Journal of Forensic Mental Health*, 13(3). <https://doi.org/10.1080/14999013.2014.922141>
- Sturmey, P., & Mcmurran, M. (2011). *Forensic Case Formulation* (P. Sturmey & M. MacMurran, Eds.). West Sussex: John Wiley & Sons, Ltd.
- Webster, C. D., Douglas, K. S., Eaves, D., & Hart, S. D. (1997). *HCR - 20: Assessing Risk for Violence Version 2*. Burnaby: Mental Health, Law, and Policy Institute, Simon Fraser University.
- Webster, C. D., Eaves, D., Douglas, K. S., & Wintrup, A. (1995). *The HCR-20 scheme: The assessment of dangerousness and risk*. Burnaby, British Columbia: Simon Fraser University and Forensic Psychiatric Services Commission.
- Wettstein, R. M. (2005). Quality and quality improvement in forensic mental health evaluations. *Journal of the American Academy of Psychiatry and the Law*, 33(2), 158–175.
- Wheable, V., & Davies, J. (2020). Examining the Evidence Base for Forensic Case Formulation: An Integrative Review of Recent Research. *International Journal of Forensic Mental Health*, 19(3), 315–328. <https://doi.org/10.1080/14999013.2019.1707331>
- Wiese, R., Pujol, S., Fernández-Busse, A., Kuczinski, M., Hernández, A., Ruiz, V., ... Folino, J. O. (2010). Innovación didáctica en psiquiatría y evaluación de su impacto. *Tercera Época - Revista Científica de La Facultad de Ciencias Médicas*, 2(2), 1–1.

Prevalencia del uso de antidepresivos en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa

Prevalence of the use of antidepressants in patients with venous thromboembolism

Mauro Damian Martini¹, Felipe Aníbal Gregalio², Fernando Javier Vázquez³, María Lourdes Posadas Martínez⁴, María Florencia Grande Ratti⁵, Javier Alberto Pollan⁶

<https://doi.org/10.53680/vertex.v34i160.458>

Resumen

Objetivos: Estimar la prevalencia de consumo de fármacos antidepresivos en pacientes que hayan sufrido un evento tromboembólico venoso (TEV), describir esta población y las drogas más utilizadas. **Material y métodos:** Corte transversal que incluyó una muestra consecutiva de adultos incluidos en el Registro de Enfermedad Tromboembólica (RIET) del Hospital Italiano de Buenos Aires entre el 01/01/2014 y el 1/09/2018. Se consideraron los siguientes fármacos: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (IRSS), Inhibidores de la Recaptación de Dopamina y Noradrenalina (IRDN), Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina (IRSN), y Antidepresivos Tricíclicos (ATC). **Resultados:** De un total de 2373 pacientes, 472 se identificaron como usuarios activos de antidepresivos, arrojando una prevalencia de 19,9% (IC95% de 18,3-21,6). Según familia farmacológica, en orden de mayor a menor frecuencia, se indicaron: IRSS 83,9%, ATC 20,5%, IRS 14,6% e IRDN y IRDN 2,5%. Los pacientes bajo tratamiento con antidepresivos presentaron una mediana de edad de 76 años, mayoritariamente mujeres (71,4%), con alta carga de comorbilidad: 52,24% hipertensión arterial, 37,29% sobrepeso, 34,75% ex tabaquismo. Los antecedentes de mayor frecuencia resultaron enfermedad oncológica activa (29,03%), cirugía mayor en último mes (26,27%), y el 21,61% presentaba ETV previa. **Conclusiones:** La prevalencia de uso de antidepresivos en pacientes con ETV resultó 19,9%, superior a la población general. La depresión es una causa principal de enfermedad y discapacidad en todo el mundo, cuya prevalencia aumentó durante los últimos años.

Palabras clave: Antidepresivos - Depresión - Farmacología - Trombosis.

Abstract

Objective: To estimate the prevalence of Antidepressant use in patients with a history of venous thromboembolism (VTE). Describe the patient's characteristics and which drugs are the most prescribed. **Methods:** A cross-sectional study involving a consecutive sample of patients included in the Registro de Enfermedad Tromboembólica (RIET) from the Hospital Italiano de Buenos Aires in a period between 01/01/2014 to 01/09/2018. All patients presented symptomatic VTE and confirmed diagnosis. **Drugs considered included in this study were:** Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI), Dopamine and Norepinephrine Reuptake Inhibitors (NDRI), Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRI) and Tricyclic antidepressants (TCA). **Results:** From a total of 2373 patients with VTE, 472 were active users of antidepressants, showing a prevalence of antidepressant use of 19.9% (CI 95%). The most frequently prescribed drugs by drug classification were: SSRI 83.9%, TCA 20.5%, ISRN 14.6%, and NDRI 2.5%. Patients presented a median age of

RECIBIDO 15/10/2022 - ACEPTADO 25/11/2023

¹Médico. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina. ORCID: 0000-0002-6892-4707

²Médico. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina. ORCID: 0000-0003-3189-2382

³Médico. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina. ORCID: 0000-0003-1480-5101

⁴Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina. ORCID: 0000-0003-1403-7069

⁵Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina. ORCID: 0000-0001-8622-8230

⁶Médico. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina. ORCID: 0000-0002-7779-6831

Autor correspondiente:

Mauro D. Martini

mauro.martini@hospitalitaliano.org.ar

Lugar de la investigación: Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.



76 years, predominantly women (71.4%), with several comorbidities: 52.24% arterial hypertension, 37.29% overweight, and 34.75% history of smoking. Concerning relevant history, we observed: 29.03% active oncologic disease, 26.27% major surgery before the VTE, and 21.61% previous VTE. Conclusion: The prevalence of antidepressant use in patients with VTE is 19.9%, superior by far to that of the general population. Depression is a major cause of morbidity worldwide, and its prevalence is increasing over the years.

Keywords: Antidepressive Agents - Depression - Pharmacology - Thrombosis.

Introducción

El término Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV) es utilizado para describir la Trombosis Venosa Profunda (TVP) y el Tromboembolismo Pulmonar (TEP) (Greenall, 2017). El TEP representa la tercera causa de muerte cardiovascular (después del infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular) y es considerado una de las principales causas de muerte intrahospitalaria. Por ende, se asocia con elevada mortalidad, variando entre 5-30%, dependiendo de las fuentes (Consenso de Enfermedad Tromboembólica Aguda, n.d.).

Asimismo, la depresión es una de las principales causas de enfermedad y discapacidad en todo el mundo, alcanzando una tasa global de 322 millones durante el 2017, acorde a reportes de la Organización Mundial de la Salud. La población principalmente afectada corresponde al rango etario entre 55 y 74 años (7,5% y 5,5% de mujeres y hombres, respectivamente). Estas cifras demuestran un aumento en la prevalencia del trastorno depresivo del 18%, en comparación a las cifras históricas obtenidas durante el 2005 y 2015 (Depression and Other Common Mental Disorders, 2017).

Esta problemática de salud a nivel mundial, conlleva a un alto consumo de fármacos psicotrópicos. La prevalencia de uso de antidepresivos en la población general ronda entre el 11% de las mujeres y el 6% de los hombres mayores de 16 años, reportada en la *Health Survey of England* en el año 2013. Con respecto a reportes locales, un estudio realizado en Buenos Aires el 2017, reportó una prevalencia del uso de antidepresivos del 5.2% en la población general (Leiderman, 2019). Asimismo, otro estudio realizado previamente por el mismo grupo de investigadores informó una prevalencia del 3% durante el año 2005 (Leiderman, 2019). Según la Confederación Farmacéutica Argentina, la dispensa de antidepresivos, ha tenido un aumento del 105,6% en el período comprendido entre el 2004 y el 2014 en nuestro país.

Por otro lado, varios trabajos han intentado establecer una relación entre la ETV y el uso de fármacos antidepresivos, con resultados no concluyentes

(Kunutsor et al., 2018; Wang et al., 2019; Wu et al., 2013; Jick & Li, 2008; Parkin et al., 2017; Ray et al., 2002). El mecanismo de plausibilidad biológica de esta posible asociación sigue siendo desconocido. Sin embargo, estudios previos han reportado la relación entre antidepresivos y eventos cerebrovasculares arteriales (Chen et al., 2008; Wu et al., 2011). Bajo este argumento, y el potencial efecto antiagregante de los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS), se han descrito eventos hemorrágicos próximos a intervenciones, probablemente explicados a la disminución de la disponibilidad del neurotransmisor (Meijer et al., 2004; Wu et al., 2011).

Por todo lo antedicho, el presente trabajo se propuso estimar la prevalencia de uso de antidepresivos en pacientes con ETV, así como describir la clasificación farmacológica de estas drogas y las variables socio-demográficas de estos pacientes.

Materiales y métodos

Diseño

Se realizó un estudio observacional descriptivo de corte transversal, que incluyó el período comprendido entre el 1 de enero del 2014 y el 1 de septiembre del 2018.

Ámbito

El Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA) es un hospital de alta complejidad, ubicado en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, que presta atención sanitaria a una cartera de aproximadamente 150.000 afiliados y otras coberturas (prepagas, obras sociales y privados).

Cuenta con un Registro Institucional de Enfermedad Tromboembólica (RIET), con más de 10 años de experiencia (Vázquez et al. 2021), que incluye a todos los pacientes ambulatorios y/u hospitalizados (en salas generales y unidades de cuidados intensivos), en los que se detecta ETV aguda y aceptan participar (mediante consentimiento informado oral).

Población

Se realizó un muestreo consecutivo de pacientes adultos (mayores de 18 años), afiliados a prepaga institucional (Plan de Salud), que habían sido incluidos en el RIET, es decir que presentaran antecedente de haber sufrido TVP y/o TEP, según las definiciones actuales (Schulman et al., 2017), durante la ventana temporal del estudio.

Variables

A los fines de la captura del dato, se consideró que el paciente era usuario del antidepresivo cuando éste lo hubiera retirado mensualmente de la farmacia durante los últimos 6 meses consecutivos previos al ETV, según los registros de consumos en la historia clínica electrónica.

Se seleccionaron los fármacos antidepresivos que actualmente se encuentran disponibles en Argentina. La clasificación farmacológica de estas drogas consiste en: a) Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (IRSS), que incluyen al citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina; b) Inhibidores de la Recaptación de Dopamina y Noradrenalina (IRDN), que incluyen bupropión; c) Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina (IRSN), que incluyen venlafaxina y desvenlafaxina; y d) Antidepresivos Tricíclicos (ATC), que incluyen amitriptilina, clomipramina, doxepina.

Análisis estadístico

Se presentan las variables numéricas continuas como medianas y rango intercuartílico, o media y desvío estándar, según distribución observada. Se reportan las variables categóricas como frecuencias absolutas y relativas (porcentajes).

Se estimó la prevalencia de consumo de fármacos antidepresivos con aproximación binomial, y se reporta como una proporción con su intervalo de confianza del 95% (IC95%).

Se consideró estadísticamente significativo un p-valor <0,05. Se utilizó el software STATA versión 13.

Consideraciones éticas

El protocolo del presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación institucional (CEPI#5304), y fue conducido de acuerdo con los principios éticos y normas regulatorias de investigación en salud humana a nivel nacional e internacional, en concordancia con la Resolución del Ministerio de la Nación, la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y todas sus enmiendas, y

respetando las Normas de Buenas Prácticas Clínicas ICH E6. Los datos del estudio fueron tratados con la máxima confidencialidad, con acceso restringido sólo para el personal autorizado a los fines del estudio. Todos los datos del estudio fueron tratados con máxima confidencialidad, de acuerdo con la normativa legal vigente Ley Nacional de Protección de Datos Personales 25.326 (Ley de Habeas data).

Resultados

Características basales de pacientes con ETV

Se incluyeron 2373 pacientes durante el periodo del estudio con ETV: 33% sólo TVP, 21,9% sólo TEP, y 6,9% combinado. El resto de las características se presentan en la *Tabla 1*.

Tabla 1. Características clínicas basales

	Global (n: 2373)
Edad, años (n: 1531) *	72 (62-81)
Mujeres (n: 1537)	59,08% (908)
Tipo ETV	
Sólo TVP, % (n)	33,04% (784)
Sólo TEP, % (n)	21,87% (519)
TVP/TEP, % (n)	6,91% (164)
No detallado	38,18% (906)
IMC (n: 1923) *	26,67 (23,50-30,43)
Hipertensión arterial % (n)	54,45% (1,292)
Ex tabaquismo % (n)	39,19% (930)
Enfermedad oncológica % (n)	36,16% (858)
Sobrepeso	29,29% (695)
Cirugía mayor % (n)	28,87% (685)
Obesidad	22,17% (526)
ETV previa % (n)	16,10% (382)
Diabetes mellitus % (n)	12,26% (291)
Fractura % (n)	9,06% (215)
Tabaquismo % (n)	6,74% (160)
Traumatismo mayor % (n)	2,91% (69)
Índice de Charlson (n: 2176) *	2 (0-4)

* Mediana (rango intercuartil)

Prevalencia de uso de antidepresivos

Un total de 472 personas se identificaron como usuarias de antidepresivos, arrojando una prevalencia de 19,89% (IC95% de 18,30 a 21,55). La familia de antidepresivos más utilizada fue la de los IRSS (83,90%), seguida por los ATC (20,55%). El resto de las familias se observan en la *Tabla 2*. Los detalles de cada fármaco se presentan en detalle en la *Tabla 3*.

Tabla 2. Proporción de uso de las familias de antidepresivos

Tipos de antidepresivo	% (n)	IC95
Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina	83,90 (396)	80,26-87,09
Antidepresivos tricíclicos	20,55 (97)	16,99-24,48
Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina	14,62 (69)	11,55-18,13
Inhibidores de la Recaptación de Dopamina y Noradrenalina	2,54 (12)	1,32-4,39

Tabla 3.

Descripción	n: 472	IC95%
Escitalopram	41,74% (197)	37,24-46,33
Sertralina	24,79% (117)	20,95-28,94
Amitriptilina	19,91% (94)	16,40-23,80
Citalopram	19,49% (92)	16,01-23,35
Paroxetina	14,83% (70)	11,74-18,36
Venlafaxina	13,56% (64)	10,60-16,98
Fluoxetina	12,71% (60)	9,84-16,05
Bupropion	2,54% (12)	1,32-4,39
Desvenlafaxina	1,69% (8)	0,73-3,31
Clomipramina	0,85% (4)	0,23-2,15

Características sociodemográficas pacientes con antidepresivos

Los pacientes bajo tratamiento con antidepresivos presentaron una mediana de edad de 76 años (RIC 67-84), siendo mayoritariamente mujeres (71,4%), siendo las comorbilidades más frecuentes: hipertensión arterial (52,24%), sobrepeso (37,29%), ex tabaquismo (34,75%). Los antecedentes de mayor frecuencia resultaron enfermedad oncológica activa (29,03%), cirugía mayor en último mes (26,27%), y el 21,61% presentaba ETV previo (recurrencia).

Discusión

En el presente trabajo, se observó una prevalencia de uso de antidepresivos de 19,89% en pacientes que sufrieron un evento tromboembólico, siendo los ISRS las drogas mayoritariamente prescritas.

Esta frecuencia resultó ampliamente mayor a un estudio realizado en Buenos Aires en 2017, que reportó una prevalencia del 5,2% de antidepresivos en un total de 899 participantes (Leiderman, 2019). Sin embargo, este último incluyó población general, encuestados en la vía pública (por autoreporte) y sujetos más jóvenes (con media de 38 años); mientras que nuestro estudio incluyó pacientes añosos con alta carga de comorbilidad. Este

mismo reporte, había evidenciado un 3% de prevalencia de antidepresivos durante el año 2005, reflejando así un aumento relativo del consumo de este tipo de fármacos con el correr de los años (Leiderman, 2019).

La prevalencia mayor en el consumo de antidepresivos en pacientes con ETV, comparado con la población general, plantea la incógnita sobre la potencial asociación de los mismos con el riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos.

Existen limitaciones a considerar, inherentes al diseño metodológico. En primer lugar, la recolección de datos fue desde bases de datos secundarias. Si bien se utilizaron registros electrónicos confiables (como la historia clínica electrónica y el RIET), el dato de la dispensación de farmacia podría estar subestimando el consumo real de los antidepresivos (por ejemplo: compras en farmacias externas). En segundo lugar, estos datos provienen de una única institución privada, atentando contra la validez externa y la representatividad de los resultados obtenidos. En tercer lugar, no está exento de sesgos y confundidores (ej.: sesgo de información). Por otro lado, hubiera sido interesante indagar sobre el motivo de indicación del antidepresivo, y/o el tiempo de consumo de las drogas, y explorar la temporalidad entre la prescripción y el evento trombótico venoso.

A pesar de todo esto, las fortalezas de este estudio están relacionadas al muestreo consecutivo (evitando así el sesgo de selección), y al aporte de datos de calidad desde el punto de vista local (validez interna y confiabilidad).

Creemos que aporta información local sobre una temática poco reportada en la actualidad. Serán necesarias futuras investigaciones con la intención de esclarecer el potencial riesgo de enfermedad tromboembólica venosa asociado al uso de antidepresivos, y/o eventualmente motivar la des-prescripción de estos fármacos en la población con mayor riesgo a sufrir eventos tromboembólicos.

Conclusión

La prevalencia de uso de antidepresivos en pacientes con ETV resultó 19,9%, ampliamente superior a la población general. Estos hallazgos podrían ser explicados por las características de los sujetos en esta población específica (añosos y con gran carga de enfermedad), y/o al aumento de la prevalencia de patología y discapacidad en todo el mundo en los últimos años. Entendemos que contar con esta información epidemiológica permitirá repensar el sobreuso o motivar a la des-prescripción.

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

Referencias bibliográficas

- Chen, Y., Guo, J. J., Li, H., Wulsin, L., & Patel, N. C. (2008). Risk of cerebrovascular events associated with antidepressant use in patients with depression: a population-based, nested case-control study. *The Annals of pharmacotherapy*, 42(2), 177–184. <https://doi.org/10.1345/aph.1K369>
- Consenso de Enfermedad Tromboembólica Aguda. (n.d.). Retrieved June 18, 2019, from <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2016/04/consenso-de-enfermedad-tromboembolica-aguda.pdf>
- Depression and Other Common Mental Disorders. (2017, February). <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf;jsessionid=6CC0975F81E31E5436D85DCD59CFB-6F6?sequence=1>
- Greenall, R. (2017). Prevention, diagnosis and treatment of venous thromboembolism. *Nursing Older People*, 29(1): 21–25. <https://doi.org/10.7748/nop.2017.e872>
- Jick, S. S., & Li, L. (2008). Antidepressant Drug Use and Risk of Venous Thromboembolism. *In Pharmacotherapy*, 28(2): 144–150. <https://doi.org/10.1592/phco.28.2.144>
- Kunutsor, S. K., Seidu, S., & Khunti, K. (2018). Depression, antidepressant use, and risk of venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis of published observational evidence. *Annals of Medicine*, 50(6): 529–537. <https://doi.org/10.1080/07853890.2018.1500703>
- Leiderman, E. A. (2018). Consumo de psicofármacos en la población general de la ciudad de Buenos Aires. Comparación 2005-2017. *Vertex Rev Arg de Psiquiatr*, 32(142): 313-318.
- McGuire, S., Shields, M., Carroll, M.D., Ogden, C.L. (2011). Adult Obesity Prevalence in Canada and the United States. NCHS Data Brief no. 56, Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 2011. *In Advances in Nutrition*, 2(4): 368–369. <https://doi.org/10.3945/an.111.000497>
- Meijer, W. E., Heerdink, E. R., Nolen, W. A., Herings, R. M., Leufkens, H. G., & Egberts, A. C. (2004). Association of risk of abnormal bleeding with degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants. *Archives of internal medicine*, 164(21), 2367–2370. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.21.2367>
- Parkin, L., Balkwill, A., Sweetland, S., Reeves, G. K., Green, J., Beral, V., & Million Women Study Collaborators. (2017). Antidepressants, Depression, and Venous Thromboembolism Risk: Large Prospective Study of UK Women. *Journal of the American Heart Association*, 6(5). <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005316>
- Ray, J. G., Mamdani, M. M., & Yeo, E. L. (2002). Antipsychotic and antidepressant drug use in the elderly and the risk of venous thromboembolism. *Thrombosis and Haemostasis*, 88(2), 205–209.
- Wang, Y., Ye, Z., Liu, L., & Cui, X. (2019). Antidepressant Use and Risk of Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *In Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, Vol. 22(1): 57. <https://doi.org/10.18433/jpps30129>
- Wu, C. S., Chang, C. M., Chen, C. Y., Wu, E. C., Wu, K. Y., Liang, H. Y., Chao, Y. L., Chung, W. S., & Tsai, H. J. (2013). Association between antidepressants and venous thromboembolism in Taiwan. *Journal of clinical psychopharmacology*, 33(1), 31–37. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3182777425>
- Wu, C. S., Wang, S. C., Cheng, Y. C., & Gau, S. S. (2011). Association of cerebrovascular events with antidepressant use: a case-crossover study. *The American journal of psychiatry*, 168(5), 511–521. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10071064>

Tercer Consenso Argentino sobre el manejo de los Trastornos Bipolares. Segunda Parte B

Third Argentine Consensus statement on management Bipolar Disorders. Section 2 B

Marcelo Cetkovich-Bakmas¹, Andrea Abadi², Sebastián Camino³, Gerardo García Bonetto⁴, Luis Herbst⁵, Eliana Marengo⁶, Fernando Torrente⁷, Tomás Maresca⁸, Julián Bustin⁹, Carlos Morra¹⁰, Ricardo Corral¹¹, Daniel Sotelo¹², Sergio Strejilevich¹³, Julián Pessio¹⁴, Juan José Vilapriño¹⁵, Manuel Vilapriño¹⁶, Gustavo Vázquez¹⁷, Alejo Corrales¹⁸

<https://doi.org/10.53680/vertex.v34i160.459>

Resumen

Este documento constituye la segunda parte B del Tercer Consenso Argentino sobre el Manejo de los Trastornos Bipolares llevada a cabo por la Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (AAPB). Siguiendo con el direccionamiento iniciado en el parte 2A sobre el tratamiento integral de los trastornos bipolares, esta sección se ha enfocado en sintetizar la evidencia más actualizada sobre abordajes terapéuticos para pacientes adultos. El alcance de esta sección es proporcionar recomendaciones terapéuticas para el manejo de los trastornos bipolares en adultos, (i) manía aguda, (ii) depresión bipolar, (iii) estado mixto, (iv) el suicidio en el trastorno bipolar, (v) intervenciones psicológicas. Además, el presente manuscrito aborda la evaluación y el manejo de los efectos secundarios de los tratamientos farmacoterapéuticos.

Palabras clave: Trastornos bipolares - Guías basadas en la evidencia - Consenso de expertos - Estabilizadores del ánimo - Litio - Antidepresivos - Antipsicóticos.

RECIBIDO 12/12/22 - ACEPTADO 20/2/23

¹Investigador del Instituto de Neurociencias Cognitivas y Traslacionales (INCYT), CONICET-Fundación INECO-Universidad Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

²Directora del Departamento de Psiquiatría infanto-juvenil de INECO. Docente de la Universidad Favaloro, Buenos Aires, Argentina.

³Área Asistencia e Investigación en Trastornos del Ánimo. Hospital "Braulio A. Moyano", Buenos Aires, Argentina.

⁴Director GCPS.A. Investigaciones Clínicas, Instituto Médico DAMIC, Hospital Neuropsiquiátrico Provincial, Córdoba, Argentina.

⁵Médico psiquiatra. Buenos Aires, Argentina.

⁶Área Asistencia e Investigación en Trastornos del Ánimo. Directora de área PRYMA.

⁷Investigador del Instituto de Neurociencias Cognitivas y Traslacionales (INCYT), CONICET-Fundación INECO-Universidad Favaloro, Buenos Aires, Argentina.

⁸Presidente de la Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (AAPB).

⁹Institute of Cognitive and Translational Neurosciences (INCYT), Fundación INECO-Universidad Favaloro, Buenos Aires, Argentina.

¹⁰Director del posgrado de Psiquiatría de la Universidad Nacional de Córdoba (UNC). Córdoba, Argentina.

¹¹Director de la Fundación para el Estudio y Tratamiento de las Enfermedades Mentales (FETEM). Jefe de Docencia e Investigación del Hospital de Salud Mental "J.T. Borda". Profesor de Psiquiatría, Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (UBA). Presidente de la Asociación Argentina de Psiquiatras (AAP). Buenos Aires, Argentina.

¹²Magíster en Psiconeurofarmacología. Área de Neurociencias, Centro Médico Luquez. Córdoba, Argentina.

¹³Área Asistencia e Investigación en Trastornos del Ánimo. Presidente del Capítulo Argentino de ISBD.

¹⁴Departamento de Psiquiatría de Instituto de Neurología INECO Cognitiva. Profesor de la Universidad Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

¹⁵Profesor adjunto de Psiquiatría, Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Cuyo (UNCUYO), Director médico de la Clínica Del Prado. Mendoza, Argentina.

¹⁶Presidente de la Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA).

¹⁷Department of Psychiatry, School of Medicine, Queen's University. Kingston, Ontario, Canadá.

¹⁸Magíster en Biología Molecular e Ingeniería Genética, Universidad Favaloro. Docente de la Universidad Nacional de Tucumán (UNT). Presidente del Capítulo de Psiquiatría genética (AAP), Buenos Aires, Argentina.

Autor correspondiente

Alejo Corrales

alejocorrales@hotmail.com

Lugar de realización del estudio: Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica.



Abstract

This document constitutes the second section B of the Third Argentine Consensus on the Management of Bipolar Disorders, focused on synthesizing the most updated evidence on therapeutic approaches for adult patients. The scope of this section is to provide therapeutic recommendations for managing bipolar disorders in adults, (i) acute mania (ii) bipolar depression (iii) mixed states (iv) suicidality and (vi) psychological interventions. In addition, the current manuscript outlines the assessment and management of side effects of pharmacotherapeutic treatments.

Keywords: Bipolar disorders - Evidence base guidelines - Experts consensus - Mood stabilizers - Antidepressants - Antipsychotics.

I. Tratamiento del episodio maníaco e hipomaníaco

I.1. Tratamiento del episodio maníaco

El episodio maníaco constituye una urgencia médica que debe ser tratada en un contexto adecuado, por personal entrenado, que cuente con experiencia. El paciente, producto de su estado, se distingue por un predominio de la impulsividad, la hiperactividad y la minimización de los riesgos, y puede incurrir en conductas peligrosas no solo para sí sino también para su entorno (Grande et al., 2016; McIntyre et al., 2020; Pacchiarotti et al., 2020; Kishi et al., 2022). Por tanto, es frecuente que requiera hospitalización para su tratamiento (Pacchiarotti et al., 2020; Marzani y Price Neff, 2021).

Los objetivos del tratamiento del episodio maníaco se centran en la reducción sintomática y el regreso al funcionamiento previo al episodio (Pacchiarotti et al., 2020). En este sentido, es menester un rápido control de la agitación, la agresividad y la impulsividad. Para ello, es conveniente que el paciente permanezca en un entorno que ofrezca calma y serenidad, y que reduzca la estimulación y la interacción personal innecesaria.

De este modo, la farmacoterapia es el pilar del tratamiento para la manía bipolar aguda (McIntyre et al., 2020; Kishi et al., 2022). Esta terapia, a su vez, puede subdividirse en tres etapas diferenciales de acuerdo con la severidad sintomática y el estadio del episodio:

- a. el manejo de la agitación;
- b. el tratamiento de la manía aguda; y finalmente,
- c. la terapia de mantenimiento posterior al episodio agudo (Pacchiarotti et al., 2020).

La agitación debe ser asistida de forma urgente debido al peligro potencial que entraña. Además, se debe valorar y, eventualmente, tratar la manía que la provoca (Yatham et al., 2018). Es necesaria una evaluación integral del paciente agitado (es decir, se deben tener presentes las condiciones médicas, los tratamientos, las drogas, posibles intoxicaciones previas, etc.) para

determinar tanto el tipo de fármaco que se debe utilizar así como la indicación de una dosis segura y adecuada.

Cuando el paciente lo acepte, el tratamiento puede dirigirse al manejo de la afectividad maníaca con psicofarmacoterapia administrada en forma oral. En efecto, es posible que muchos pacientes con agitación y manía aguda puedan responder a esta vía de administración. En este caso, se podrá utilizar divalproato, antipsicóticos atípicos, antipsicóticos típicos y/o benzodiazepinas (Yatham et al., 2018). Sin embargo, en el caso de que los antimaníacos o la vía oral sean insuficientes para la severidad del cuadro –o bien si la administración oral no es segura y confiable– puede ser preciso la utilización de una farmacoterapia adicional de acción rápida por otras vías (Garriga et al., 2016).

Respecto de los medicamentos administrados parenteralmente, la primera línea del tratamiento recomendada queda configurada por los siguientes fármacos: a) aripiprazol IM (Zimbroy et al., 2007; De Filippis et al., 2013); b) lorazepam IM (Meehan et al., 2001; Zimbroy et al., 2007); c) loxapina inhalada (Citrome, 2012; Kwentus et al., 2012); o d) olanzapina IM (Battaglia et al., 2003; Baldaçara et al., 2011; Perrin et al., 2012). Por otro lado, en una segunda línea de recomendación se incluyen: a) haloperidol IM en monoterapia (Lenox et al., 1992; Lim et al., 2010; Baldaçara et al., 2011); o b) haloperidol en combinación con otros fármacos como midazolam (Baldaçara et al., 2011; Mantovani et al., 2013) o prometazina (Raveendran et al., 2007; Baldaçara et al., 2011; Mantovani et al., 2013).

I.2. Tratamiento de la manía aguda

I.2.1. Evaluación general del paciente

Previo a la instauración de cualquier tratamiento, es necesario realizar una precisa evaluación del estado general del paciente. En primer lugar, se debe analizar la posibilidad de emergencia de conductas de riesgo para sí o para el entorno (esto es, comportamiento agresivo, violencia y amenazas a la seguridad de los

demás y riesgo de suicidio, especialmente en aquellos pacientes con cuadros de características mixtas) (Yhatam et al., 2018). En la medida que el estado del paciente lo permita, se debe realizar un examen médico general, físico y de laboratorio, para detectar o descartar comorbilidades clínicas, neurológicas, toxicológicas y, principalmente, manifestaciones propias del abuso de sustancias con el objetivo de evitar posibles síntomas de abstinencia (Yhatam et al., 2018).

Es importante contar con información acerca de los antecedentes de los tratamientos y su respuesta, el grado de *insight* del paciente y las características del entorno psicosocial para determinar no solo el tipo de tratamiento farmacológico sino también si este debe realizarse en forma ambulatoria o en el contexto de una hospitalización.

1.2.2. Tratamiento farmacológico de la manía

Existen diferentes fármacos con evidencia de eficacia para el tratamiento de los estados maníacos, especialmente el litio, el valproato, la carbamazepina y los antipsicóticos (McIntyre et al., 2020). Para el tratamiento de la manía aguda, la FDA ha aprobado los siguientes fármacos: litio, valproato, carbamazepina, clorpromazina, olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprazidona, aripiprazol, asenapina y cariprazina (López-Muñoz et al., 2018).

La elección de uno u otro tratamiento, además de basarse en la propia efectividad antimaniaca, puede incluir otras características tales como la capacidad de prevenir episodios de manía o depresión, la aptitud para tratar la depresión bipolar aguda, la disminución del riesgo de *switch* o bien la contemplación de aspectos relacionados con la seguridad y la tolerabilidad (Yhatam et al., 2018).

La decisión de utilizar monoterapia o una combinación de fármacos surge del análisis cuidadoso de la historia clínica del paciente que tenga en cuenta el estado actual, la gravedad de los síntomas, la aceptación de utilizar tratamientos combinados, los antecedentes, las comorbilidades y la posibilidad de que ocurran interacciones medicamentosas que comprometan su estado de salud (Yhatam et al., 2018; Marzani, 2021).

Es necesario que se establezca un tratamiento personalizado, acorde con las manifestaciones predominantes y las diversas presentaciones clínicas, teniendo como objetivo no solo el control de los síntomas sino también la consideración de la recuperación funcional a largo plazo (Pacchiarotti et al., 2020).

Tomando como referencia la clasificación jerárquica de los tratamientos realizadas por la Canadian Ne-

twork for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) en asociación con la International Society of Bipolar Disorders (ISBD) y el Segundo Consenso Argentino sobre el Tratamiento de los TB (Strejilevich et al., 2010), se sugiere utilizar fármacos que estén en primera línea de recomendación en función de la calidad de su evidencia de efectividad y el mejor perfil de tolerabilidad (Tabla 1).

1.2.2.1. La monoterapia como primera línea de tratamiento

Para el tratamiento en monoterapia se recomiendan litio, quetiapina, divalproato, asenapina, aripiprazol, paliperidona, risperidona y cariprazina (Yhatam et al., 2018).

Si bien existen tratamientos con primer nivel de evidencia de efectividad –como los que incluyen carbamazepina, olanzapina, ziprazidona y haloperidol–, estos fármacos ocupan un segundo nivel de recomendación dentro de las opciones terapéuticas debido a su perfil de seguridad y tolerabilidad.

El litio se considera el *gold standard* en el tratamiento del TB y tiene el nivel más alto de recomendación porque, además de sus efectos antimaniacos, tiene propiedades como estabilizador del humor y es efectivo en los estados depresivos (McIntyre et al., 2020). A este respecto, predicen su buena respuesta:

- a. los episodios bien definidos de manía y depresión, separados por períodos de remisión completa;
- b. la ausencia de ciclados rápidos;
- c. los antecedentes familiares de TB;
- d. la corta duración de la enfermedad antes de la administración de litio;
- e. la edad de inicio tardía; y
- f. el bajo índice de masa corporal (Hui et al., 2019).

Se lo prefiere, además, cuando existe ideación suicida (Pacchiarotti et al., 2020).

Se lo debe considerar en primer lugar para la manía aguda, a menos que específicamente existan razones para no hacerlo, tales como la presencia de características mixtas, el uso concomitante de sustancias o antecedentes de falta de respuesta (Yhatam et al., 2018).

Por otra parte, el divalproato es efectivo en pacientes con manía clásica y disfórica. Es recomendado en pacientes con episodios múltiples, con estados de ánimo donde predomine la irritabilidad o la disforia, con historia de abuso de sustancias y con antecedentes de traumatismo craneoencefálico (Swann et al., 1997; Swann et al., 2002; Keck et al., 1998a; McIntyre y Yoon, 2012). No obstante, del mismo modo que la carbamazepina, debe evitarse en mujeres en edad fér-

til y está contraindicado en el embarazo (Pacchiarotti et al., 2020).

La frecuente presencia de síntomas psicóticos y de trastornos en el sueño pueden inclinar inicialmente la decisión del profesional de la salud hacia los antipsicóticos que ofrecen alguna ventaja respecto de los estabilizadores, sobre todo si se tiene en cuenta el tiempo que demanda la reducción de estas manifestaciones (Cipriani et al., 2011; Kishi et al., 2022). Sin embargo, su uso prolongado puede generar problemas de tolerancia tales como aumento de peso, hiperprolactinemia, sedación, síntomas extrapiramidales y prolongación del intervalo QT (Yildiz et al., 2015).

1.2.2.2. Las combinaciones de fármacos como primera línea de tratamiento

Respecto de las combinaciones farmacoterapéuticas, la primera línea de opciones es la adición de antipsicóticos atípicos –tales como quetiapina, aripiprazol, risperidona o asenapina– al litio o al divalproato (McIntyre et al., 2020a). Es posible que la combinación de fármacos ofrezca una acción más rápida, más efectiva y sea una mejor opción en cuadros de mayor severidad (Lin et al., 2006; Ketter, 2008; Strejilevich et al., 2010; Geoffroy et al., 2012; Ogawa et al., 2014; Yhatam et al., 2018). Por lo tanto, los episodios maníacos generalmente requieren de tratamientos combinados de antipsicóticos más estabilizadores del estado de ánimo (Pacchiarotti et al., 2020).

Además, el uso de terapia combinada de litio o divalproato con un antipsicótico atípico puede ser más apropiada para pacientes maníacos con características psicóticas (Pacchiarotti et al., 2020).

En todos los casos, será el médico tratante, consensuando con el paciente y su entorno, y en función de la revisión de las características del cuadro actual y de los antecedentes, quien tome la decisión de instaurar un tratamiento de monoterapia o uno combinado.

1.2.2.3. Tratamientos de segunda y tercera línea

La cantidad de fármacos considerados de primera línea de recomendación –y sus posibles combinaciones– hace que la mayoría de los pacientes puedan ser tratados con este grupo de medicamentos. Sin embargo, en el caso de agotar este recurso, se pueden utilizar estrategias de segunda o tercera línea.

Entre los tratamientos de segunda línea se encuentran, en orden decreciente de recomendación:

- monoterapia con olanzapina, carbamazepina, ziprasidona o haloperidol (Yildiz et al., 2015);
- terapia combinada con olanzapina más litio o divalproato (Yhatam et al., 2018);

- combinación de litio con divalproato (Sharma et al., 1993; Granneman et al., 1996; Reischies et al., 2002a; Reischies et al., 2002b) y terapia electroconvulsiva (Small et al., 1988; Perugi et al., 2017; Pacchiarotti et al., 2020).

Solo la falta de respuesta a sucesivos tratamientos en monoterapia o en combinación de agentes de primera y segunda línea habilita el uso de fármacos ubicados en la tercera línea de tratamiento tales como: a) monoterapia con clozapina, clonazepam, clorpromazina o tamoxifeno (Yhatam et al., 2018), o combinación de litio o divalproato con haloperidol (Ogawa et al., 2014; Yhatam et al., 2018), litio o divalproato con clozapina (Calabrese et al., 1996; Kimmel et al., 1994; Suppes et al., 1999; Yhatam et al., 2018), litio o divalproato con carbamazepina u oxcarbazepina (Yhatam et al., 2018) o estimulación magnética transcraneal (Praharaj et al., 2009; Yhatam et al., 2018; Pacchiarotti et al., 2020).

Si existe evidencia de falta de adherencia al tratamiento oral, pueden utilizarse antipsicóticos de larga

Tabla I. Tratamiento del episodio maníaco agudo

Nivel de Recomendación	Monoterapia	Combinación
Primer nivel	Litio ^a	Litio o divalproato + quetiapina o aripiprazol o risperidona o asenapina ^c
	Quetiapina ^a	
	Divalproato ^a	
	Asenapina ^{a,c}	
	Aripiprazol ^a	
	Paliperidona ^a	
	Risperidona ^a	
Segundo nivel	Cariprazina ^a	Litio o divalproato + olanzapina Litio + divalproato TEC
	Olanzapina ^b	
	Carbamazepina ^b	
	Ziprazidona ^b	
Tercer Nivel	Haloperidol ^b	Litio o divalproato + carbamazepina u oxcarbazepina Litio o divalproato + clozapina Litio o divalproato + haloperidol Litio o divalproato + tamoxifeno Estimulación magnética transcraneal
	Clonazepam	
	Clorpromazina	
	Clozapina	
	Tamoxifeno	

Nota: ^aTratamientos con primer nivel de evidencia, ordenados de mayor a menor nivel de evidencia; ^bTratamientos con primer nivel de evidencia de efectividad, pero segundo nivel de recomendación por razones de seguridad/tolerabilidad; ^c En la actualidad, no disponible en nuestro país.

duración, sobre todo en aquellos pacientes con polaridad predominantemente maníaca (Pacchiarotti et al., 2019; Pacchiarotti et al., 2020).

Una vez lograda la remisión de los síntomas de la manía aguda, se debe promover la adherencia a través de estrategias psicoeducativas con el fin de identificar signos de posibles recidivas, reducir los síntomas residuales y mejorar el funcionamiento global, con lo cual comenzaría progresivamente la etapa de mantenimiento.

1.2.2.4. Tratamiento del episodio maniaco en cicladores rápidos

El ciclado rápido es un tipo de curso de la enfermedad que tiene como condición la ocurrencia de cuatro o más episodios anímicos al año y que afecta a un tercio de los pacientes que padecen trastorno bipolar.

Frecuentemente los cicladores rápidos se asocian a hipotiroidismo y abuso de sustancias por lo que es imperativo evaluar la función tiroidea y suspender los agentes psicotrópicos, los estimulantes y los anti-depresivos, si los hubiera, debido a que podrían contribuir con el ciclado.

No habiendo evidencia de superioridad de ningún tratamiento de primera línea sobre otro para abordar los síntomas maniacos agudos en los pacientes con ciclado rápido, la farmacoterapia adecuada debe seleccionarse, principalmente, en función de la eficacia en la fase de mantenimiento, si se conoce. Es probable que las combinaciones de fármacos estabilizadores del estado de ánimo sean necesarias con mayor frecuencia que las monoterapias cuando se trate de pacientes que presentan cicladores rápidos (Yatham et al., 2021).

1.2.3. Manejo agudo de la hipomanía

Respecto de la hipomanía, es primordial la evaluación general del paciente y, en caso de estar realizando un tratamiento, valorar la medicación que ha sido prescrita. Deben suspenderse, en primer término, aquellos agentes asociados a la producción de hipomanía tales como antidepresivos o estimulantes (Yatham et al., 2018).

La evidencia actual para el tratamiento de la hipomanía ha sido escasamente replicada, y los pocos estudios disponibles resultan limitados y, con regularidad, son objeto de cuestionamientos metodológicos (Yatham et al., 2018). La experiencia clínica sugiere que todos los medicamentos antimaníacos también son eficaces en la hipomanía (Yatham et al., 2018). Frente a un paciente con un estado hipomaniaco agudo, las consideraciones terapéuticas deben limitarse a la utilización de estabilizadores como el litio o el divalproato, o los antipsicóticos atípicos con evidencia en manía (Yatham, 2018).

Abordajes psicosociales del tratamiento de los episodios maníacos

Cinco metaanálisis reportan los resultados de intervenciones psicológicas sobre los síntomas de manía. Tres revisiones generales evalúan el efecto de diversas modalidades de intervención (Chatterton et al., 2017; Miklowitz et al., 2021; Oud et al., 2016) y dos evalúan los efectos de la terapia cognitivo-conductual en particular (Chiang et al., 2017; Ye et al., 2016).

En conjunto, la evidencia relativa a la efectividad de las intervenciones psicológicas sobre los síntomas de manía es débil: los efectos observados son de corto plazo, se basan en un número reducido de estudios y no resulta claro el punto de partida de muchos ensayos. En efecto, algunos estudios inician con pacientes en estado de eutimia, mientras otros admiten pacientes sintomáticos. Esta última característica de la literatura revisada impide afirmar que la psicoterapia pueda ser efectiva durante los episodios de manía, ya que la mejoría observada –en términos de puntajes– podría corresponder a reducciones en la sintomatología residual interepisódica.

II. Tratamiento de la depresión bipolar

I. Introducción

El tratamiento de la depresión bipolar constituye un verdadero desafío para los profesionales de la salud y genera una controversia –aún vigente en la actualidad– entre quienes la investigan (Baldessarini et al., 2020). No obstante, algunos principios farmacoterapéuticos son indiscutibles: a) deberá indicarse un tratamiento estabilizante de probada eficacia (es decir, con anticonvulsivantes, litio o antipsicóticos de segunda generación) en todos los casos; b) nunca deben administrarse antidepresivos en monoterapia; c) los antidepresivos deberán indicarse durante el menor tiempo posible; y d) deberán prescribirse los fármacos con menor evidencia de producción de *switch* o viraje a la manía o hipomanía (Tondo et al., 2010; Vázquez et al., 2013; Pacchiarotti et al., 2013).

Al momento de iniciar el tratamiento, es de suma importancia distinguir entre la depresión bipolar de tipo I y la de tipo II, ya que la posibilidad de viraje en los pacientes diagnosticados con TB II es menor que en aquellos con TB I. Además, por definición, el cuadro de manía es más grave que el de hipomanía.

Los antidepresivos que han demostrado ser más seguros –es decir, con menor tasa de inducción de virajes– son bupropion, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de

la monoaminoxidasa (MAO), debiendo evitarse la administración de antidepresivos tricíclicos y de los duales (Tondo et al., 2010; Pachiarotti et al., 2013). El tiempo de administración de los fármacos antidepresivos también es un punto crítico en el tratamiento de la depresión bipolar ya que, en la medida que aumenta el tiempo de su utilización, tanto mayor será el riesgo de viraje (Ghaemi et al., 2008). Por otro lado, los antidepresivos han demostrado generar un elevado riesgo de ciclación rápida (Wehr y Goodwin, 1979), especialmente entre los pacientes con antecedentes de ciclado rápido (Ghaemi et al., 2004) y aparición de cuadros mixtos (Tondo et al., 2013). Sin embargo, hay evidencia publicada –pero discutible– respecto de la existencia de un pequeño subgrupo de pacientes depresivos bipolares que recaen al suspender el tratamiento antidepresivo (Altshuler et al., 2003). Finalmente, en los últimos años, algunos antipsicóticos atípicos (hasta el presente, olanzapina, quetiapina y lurasidona) han demostrado eficacia contra placebo para el tratamiento de la depresión bipolar cuando son administrados en monoterapia (Calabrese et al., 2005; Tohen et al., 2012; Loebel et al., 2014).

2. Tratamiento de la depresión bipolar

En los consensos previos sobre el tratamiento de los TB (Vázquez et al., 2005; Strejilevich et al., 2010), el grupo de expertos argentinos acordó recomendar una evaluación diferencial cuidadosa en relación al abordaje farmacológico de los episodios depresivos bipolares que ocurren en el marco de un TB I respecto de aquellos que acontecen en un TB II, dado el mayor riesgo de viraje anímico y la mayor severidad de los síntomas maníacos en los casos tipo I, y la mayor carga de síntomas depresivos y riesgo de suicidio en los casos tipo II (Post et al., 2003; Forte et al., 2015).

Para aquellos pacientes con diagnóstico de TB que, a pesar de estar recibiendo un tratamiento farmacológico de mantenimiento, sufren un episodio depresivo, la intervención de primera línea debería ser optimizar la dosis de mantenimiento. De todas maneras, cabe mencionar aquí que el tratamiento de los cuadros depresivos bipolares agudos con estabilizadores del ánimo parece tener sus limitaciones (Reinares et al., 2012; Selle et al., 2014). Por su parte, en los cuadros depresivos en los que se exhiben rasgos psicóticos marcados, riesgo suicida manifiesto o sintomatología catatónica, la terapia electroconvulsiva (TEC) debería ser considerada como la opción principal.

Ante un episodio depresivo bipolar tipo I o tipo II en presencia de ciclado rápido, es prioritario lograr la

estabilización del cuadro de base, por lo que, en estos casos específicos, se indica el retiro de los medicamentos antidepresivos o aquellos psicoestimulantes si el paciente los estuviera tomando.

Hasta la fecha, los únicos fármacos que han sido aprobados por la FDA para el tratamiento del episodio depresivo agudo en el contexto del TB son: a) quetiapina (Calabrese et al., 2005; Thase et al., 2006; Young et al., 2010; McElroy et al., 2010); b) la combinación de fluoxetina con olanzapina (Tohen et al., 2003); y c) más recientemente lurasidona (Loebel et al., 2014).

Los estudios con quetiapina no encontraron diferencias en la eficacia entre las dosis administradas (300 versus 600 mg/día), por lo que solo la dosis más baja ha sido aprobada para el tratamiento de la depresión bipolar. Aunque la combinación de olanzapina con fluoxetina ha resultado tener mayor eficacia que olanzapina en monoterapia para el tratamiento de la depresión bipolar hace ya más de 10 años (Tohen et al., 2003), dos estudios recientes han demostrado que la acción antidepresiva de olanzapina sería levemente superior a la del placebo, logrando alcanzar incluso la aprobación regulatoria para esta indicación en algunos países (Tohen et al., 2012; Tohen et al., 2013). Así, no debe sorprender que estos tres agentes antipsicóticos atípicos (olanzapina, quetiapina y lurasidona) hayan demostrado un menor riesgo de viraje a la manía que los pacientes depresivos bipolares tratados con placebo (Selle et al., 2014). Por otra parte, no todos los agentes antipsicóticos atípicos parecen ser capaces de reducir la sintomatología depresiva en el TB, por lo que esta respuesta evidentemente no constituye un efecto de clase para este grupo farmacológico (Selle et al., 2014). Por ejemplo, aunque aripiprazol ha sido recomendado como medicamento coadyuvante para el tratamiento de la depresión mayor, no ha demostrado ser eficaz contra placebo para el tratamiento de la depresión bipolar (Yatham et al., 2018).

El número necesario para tratar (NNT, por sus siglas en inglés) de los fármacos aprobados para el tratamiento de la depresión bipolar es similar (es decir, menor a 6 en todos los casos), por lo que los tres fármacos comparten la misma eficacia en la reducción de los síntomas anímicos del episodio depresivo bipolar agudo. Sin embargo, el perfil de efectos colaterales de cada uno de ellos es particularmente diferente. Olanzapina (combinada con fluoxetina) y quetiapina (a dosis efectivas antidepresivas) suelen producir somnolencia, aumento de peso y síndrome metabólico como efectos colaterales más frecuentes. En ambos casos, el

Tabla 2. Niveles de evidencia para el tratamiento del episodio depresivo bipolar I

Nivel 1	Monoterapia	
	Quetiapina	
	Lurasidona	
	Cariprazina	
	Lumateperona	
	Olanzapina	
	Combinación	
	Fluoxetina + olanzapina	
Nivel 2	Monoterapia	
	Litio	
	Lamotrigina	
	Divalproato	
	Carbamazepina	
	Quetiapina XR	
	TEC	
	Combinación	
	Lamotrigina + litio	
	ISRS o bupropion + divalproato o litio	
	IMAO o ISRS + divalproato o litio	
	Modafinilo (adj)	
	Estimulación magnética transcraneal (adj)	
	Nivel 3	Pramipexol (adj)
		Ketamina (adj)
		N-acetilcisteína (adj)
Nivel 4	Aripiprazol (adj)	
	Armodafinilo (adj)	
	Asenapina (adj)	

Nota: adj: Tratamiento adjunto

Tabla 3. Niveles de recomendación para el tratamiento del episodio depresivo bipolar I

Nivel 1	Monoterapia
	Quetiapina
	Litio
	Lamotrigina
	Lurasidona
	Cariprazina
	Lumateperona
	Combinación
Lamotrigina + litio	
Nivel 2	Monoterapia
	Divalproato
	TEC
	Combinación
	ISRS o bupropion + divalproato o litio
	Olanzapina + fluoxetina
	Armodafinilo (adj)
	Modafinilo (adj)
	Pramipexol (adj)
	Nivel 3
T3/T4 (adj)	
Aripiprazol (adj)	
Asenapina (adj)	
Olanzapina	
IMAO o antidepresivo dual + litio o divalproato	
Estimulación magnética transcraneal	
N-acetilcisteína (adj)	

Nota: adj: Tratamiento adjunto

número necesario para dañar (NNH, por sus siglas en inglés), es decir el número necesario para generar el efecto colateral, es igual a 4. Por su parte, lurasidona produce náuseas como efecto colateral más reportado en los estudios clínicos en pacientes con depresión bipolar; no obstante, su NNH es igual a 20. En otras palabras, lurasidona tiene una eficacia similar a olanzapina combinada con fluoxetina y a quetiapina, pero ha demostrado ser mejor tolerada por los pacientes con depresión bipolar ya que genera una menor incidencia de aumento de peso, sedación y acatisia (Vázquez et al., 2015) (ver Tablas 2, 3 y 4).

3. Uso de antidepresivos en la depresión bipolar

Existe una sólida evidencia que apoya la eficacia de los diferentes grupos de antidepresivos en el tratamiento de la depresión unipolar, incluso en los pacientes refractarios (Undurraga & Baldessarini, 2012). Sin embargo, la eficacia aguda de los antidepresivos para el tratamiento de la depresión bipolar se encuentra aún en debate (Gijsman et al., 2004; Vázquez et al., 2011; El-Mallakh et al., 2015).

En la actualidad, los antidepresivos son recomendados como fármacos de primera línea en el tratamiento del episodio depresivo del TB siempre y cuando sean administrados conjuntamente con un estabilizante del

Tabla 4. Niveles de evidencia para el tratamiento del episodio depresivo bipolar II

Nivel 1	Monoterapia
	Quetiapina
	Lumateperona
Nivel 2	Monoterapia
	Litio
	Lamotrigina
	Quetiapina XR
	Sertralina
	Venlafaxina
	Combinación
	Bupropion (adj)
	Ketamina (adj)
Nivel 3	TEC
	Fluoxetina
	Pramipexol (adj)
	Ziprasidona
	IMAO
Nivel 4	Agomelatina (adj)
	Bupropion (adj)
	Divalproato
	N-acetilcisteína (adj)
	T3/T4 (adj)

Nota: adj: Tratamiento adjunto

ánimo (Yatham et al., 2018; Pacchiarotti et al., 2013). Por su parte, es importante tener en cuenta que los antidepresivos duales y los tricíclicos conllevan más riesgo de inducción de viraje o *switch* anímico hacia la manía o hipomanía que los ISRS, el bupropion y los IMAO (Tondo et al., 2010).

La probabilidad de que el tratamiento con antidepresivos provoque un viraje anímico hacia un episodio hipomaniaco o maniaco es más baja en pacientes con depresión bipolar tipo II que en la de tipo I (Tondo et al., 2010). Asimismo, la sintomatología depresiva es mucho más frecuente entre los pacientes bipolares tipo II que tipo I (Forte et al., 2015). Por estas razones, los médicos suelen inclinarse hacia la recomendación de iniciar un tratamiento con fármacos antidepresivos más tempranamente en pacientes con TB II (Heeren et al., 2011).

En los pacientes con depresión unipolar existe un consenso general, avalado por la evidencia, en donde se establece que el tratamiento a largo plazo con medicamentos antidepresivos previene las recaídas en la gran mayoría de los casos. Por el contrario, en el TB,

el uso prolongado de los fármacos antidepresivos podría estar asociado con un viraje tardío hacia la manía (El-Mallakh et al., 2015) y en algunos casos –especialmente con la utilización de antidepresivos tricíclicos y en pacientes con antecedentes de ciclación rápida– con el aumento de la frecuencia de los episodios (o, dicho de otro modo, con la inducción de ciclado rápido) (Wehr y Goodwin, 1979; Ghaemi et al., 2008), empeorando el curso clínico de la enfermedad. Por tanto, se recomienda un seguimiento más estrecho de los pacientes a los que se les ha indicado un tratamiento con antidepresivos para poder detectar precozmente posibles virajes y hacer un diagrama vital para evaluar y detectar la posible inducción de ciclado rápido.

En la clínica también pueden aparecer cuadros depresivos con síntomas mixtos como consecuencia de la utilización de antidepresivos, los que pueden ser confundidos con reacciones propias del eje II (disforia, irritabilidad) y no como producto del tratamiento farmacológico. De todas maneras, el tratamiento con antidepresivos en el largo plazo sigue siendo una práctica habitual, incluso en nuestro medio (Lorenzo et al., 2012) (ver Tabla 5).

Tabla 5. Niveles de recomendación para el tratamiento del episodio depresivo bipolar II

Nivel 1	Monoterapia
	Quetiapina
	Lumateperona
Nivel 2	Monoterapia
	Litio
	Lamotrigina
	Quetiapina XR
	Sertralina
	Venlafaxina
	TEC
	Combinación
	Bupropion (adj)
	Ketamina (adj)
Nivel 3	Monoterapia
	Divalproato
	Fluoxetina
	IMAO
	Combinación
Agomelatina (adj)	
T3/T4 (adj)	

Nota: adj: Tratamiento adjunto

4. Tratamiento del episodio depresivo con síntomas mixtos

De acuerdo con los criterios diagnósticos tradicionales incluidos hasta el DSM-IV, los episodios mixtos son cuadros en los que se presentan, de manera simultánea, síntomas de un episodio maníaco y síntomas de un episodio depresivo mayor completos. Estos criterios tan estrictos han sido revisados por varios de los expertos en el área de los trastornos del ánimo y han dificultado enormemente obtener datos controlados respecto de un tratamiento efectivo (Kruger et al., 2005; Goldberg et al., 2009). A pesar de las controversias, el DSM-5 ha eliminado esta denominación clínica de “episodio” mixto y ha incorporado a la nomenclatura el término “especificador” –en este caso, con características mixtas– para aquellos cuadros depresivos (unipolares o bipolares), que se presenten con al menos tres síntomas maníacos. Aunque este cambio constituye un verdadero avance en relación a la versión anterior del DSM, ya que permite reflejar con mayor precisión la realidad clínica, algunos de los síntomas más característicos de los cuadros mixtos (como la agitación psicomotora y la distractibilidad), que están presentes en ambos polos anímicos, no deben ser tomados en cuenta como síntomas maníacos y, por lo tanto, no pueden ser considerados para el diagnóstico de características mixtas (Yatham et al., 2018; Yatham et al., 2021). Es decir que, de acuerdo con esta última versión del DSM, aquellos síntomas que pueden aparecer tanto en la depresión como en la manía o hipomanía no pueden considerarse como síntomas maníacos. En el caso de presentarse un episodio depresivo mayor, en donde además se cumplieran todos los criterios para un episodio maníaco o hipomaníaco, debe hacerse el diagnóstico de TB I (episodio maníaco) o TB II (hipomaníaco) y, en ese caso, la especificación de características mixtas queda de lado.

En el Segundo Consenso Argentino de Tratamiento de los TB se decidió, siguiendo el criterio clínico más moderno, dividir el tratamiento específico de los cuadros mixtos según la predominancia maníaca o depresiva del cuadro afectivo (Strejilevich et al., 2010). De esta manera, se recomienda para el tratamiento inicial de la manía con síntomas depresivos (manía “disfórica”) la monoterapia con valproato o con un antipsicótico de segunda generación o la combinación de ambos. Por su parte, ante la presencia de un cuadro de depresión con características mixtas, se recomienda el inicio del tratamiento con quetiapina XR en monoterapia o su combinación con carbonato de litio como coadyuvante,

con la posibilidad de incorporar lamotrigina en una segunda instancia terapéutica.

A continuación se detallan algunas recomendaciones generales para el tratamiento de un episodio mixto del TB. Ante la presencia de cuadros afectivos mixtos debe tenerse en cuenta que:

- a. el riesgo suicida es mayor que en otros episodios anímicos;
- b. los antidepresivos, cuando son utilizados en el tratamiento de los episodios mixtos, pueden incrementar la agitación, la disforia, e incluso la ideación suicida, en lugar de aliviar los síntomas depresivos;
- c. si bien los datos disponibles no permiten una recomendación tácita, se suele aconsejar el uso de valproato como droga de primera elección para el manejo de estos cuadros;
- d. se recomienda evitar el uso de antipsicóticos típicos en el episodio mixto ya que, a dosis altas, pueden exacerbar la sintomatología disfórica o depresiva; y
- e. se debe priorizar el uso de los antipsicóticos atípicos ya que cuentan con un mayor nivel de evidencia de acción en ambas fases de la enfermedad (Strakowski et al., 1996; Kukoupulos et al., 1983; Grunze et al., 2004; Vázquez et al., 2005; Strejilevich et al., 2010; Frye et al., 2011; Goikolea et al., 2013).

Las últimas guías publicadas para el tratamiento farmacológico de la depresión mayor confirman que existen muy pocos estudios publicados sobre el tratamiento de la depresión con especificador de características mixtas y, que a la fecha, solo lurasidona, quetiapina y olanzapina combinada con fluoxetina cuentan con eficacia relativa demostrada en el abordaje farmacológico de estos cuadros clínicos particulares (Pompili & Baldessarini, 2020; Yatham et al., 2021).

5. Tratamiento del episodio depresivo bipolar en cicladores rápidos

Como se describió en la sección sobre manejo de la manía aguda en cicladores rápidos, el hipotiroidismo y el abuso de sustancias a menudo se asociaron con los cicladores rápidos, por lo tanto es imperativo evaluar la función tiroidea, suspender los antidepresivos, estimulantes y otros agentes psicotrópicos que contribuyen al ciclado. Dado que no hay pruebas que respalden la eficacia de algún agente específico para tratar la depresión aguda durante una fase del ciclado rápido, se debe seleccionar la farmacoterapia en función de la eficacia en las fases agudas y de mantenimiento. El litio, valproato, olanzapina y quetiapina parecen tener eficacia comparable en estos pacientes. Por el contra-

rio, lamotrigina no se separó del placebo en el tratamiento de mantenimiento de los pacientes bipolares con ciclado rápido. Se recomienda suspender los antidepresivos en pacientes con depresión bipolar y ciclado rápido, se ha demostrado que desestabiliza a los pacientes, incluso con el uso concomitante de estabilizadores del ánimo (Yatham et al., 2021).

6. Otros tratamientos para la depresión bipolar

Existe escasa evidencia científica que avale el uso de diferentes principios activos como coadyudantes o potenciadores en el tratamiento de la depresión bipolar. Entre ellos, el que más respaldo científico presenta es la levotiroxina (Bauer et al., 2005).

Con menos evidencia o publicaciones en la literatura se encuentra metilfenidato, que ha sido usado con éxito en una serie de casos reportados en depresiones con anergia o hipersomnia persistente (Carlson et al., 2004). También se ha mostrado que pramipexol, una droga inicialmente aprobada para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, podría ser eficaz en el tratamiento de la depresión bipolar (Zarate et al., 2004).

Por su parte, y como tratamiento de corte experimental hasta el momento, el anestésico ketamina, a dosis bajas por vía intravenosa, ha logrado generar una respuesta antidepresiva en pocos minutos (Zarate et al., 2012; Bahji et al., 2021). A su vez, dos estudios con modafinil y armodafinil como tratamiento coadyuvante para la depresión bipolar han demostrado eficacia antidepresiva en el corto plazo (Frye et al., 2007; Calabrese et al., 2010).

Una serie de publicaciones también han propuesto que memantina, los ácidos omega-3 y algunos medicamentos antiinflamatorios podrían generar un impacto positivo en la evolución de los TB (Post et al., 2003; Serra et al., 2014; Vázquez et al., 2017). Es importante tener presente que la TEC ha demostrado ser altamente eficaz para el tratamiento de esta condición (Bahji et al., 2019).

Finalmente, a pesar de más de seis décadas de uso del litio para el tratamiento del TB, y de ser recomendado como medicamento de primera línea por algunas guías terapéuticas y de consensos de expertos (Yatham et al., 2021), existe poca evidencia acerca su eficacia antidepresiva real en monoterapia en la depresión bipolar (Young et al., 2010), aunque su acción antirrecurrencial y preventiva del suicidio es indiscutible (Baldessarini et al., 2021).

Abordaje psicosocial del tratamiento de la depresión bipolar

Para esta revisión, se identificaron ocho metaanálisis que evalúan el efecto de las intervenciones psicológicas en la reducción de los síntomas depresivos en el tratamiento del TB. Cuatro revisiones generales evalúan el efecto de diversas modalidades de intervención (Chatterton et al., 2017; Miklowitz et al., 2021; Oud et al., 2016; Yilmaz et al., 2022), dos evalúan los efectos de la terapia cognitivo-conductual en particular (Chiang et al., 2017; Ye et al., 2016), y dos, la efectividad de la terapia cognitiva basada en *mindfulness* (Chu et al., 2018; Xuan et al., 2020).

La evidencia revisada sugiere que las intervenciones psicológicas pueden ser beneficiosas para tratar los síntomas depresivos en el contexto del TB. En cuanto a las modalidades específicas de tratamiento, la terapia cognitivo-conductual es la que cuenta con mayor evidencia para apoyar su empleo. Sin embargo, deben notarse ciertas limitaciones importantes de la literatura. En primer lugar, los efectos observados se encuentran en el rango de pequeños y moderados. En segundo lugar, los efectos parecen ser limitados en el tiempo, con una tendencia a atenuarse en períodos más prolongados de seguimiento. Por último, la mayoría de los estudios revisados no reclutaron pacientes que estuviesen transitando un episodio agudo del estado de ánimo como criterio de inclusión, lo que sugiere que las mejorías observadas pueden corresponderse principalmente con la estabilización de síntomas depresivos residuales entre episodios. Teniendo en cuenta estas particularidades, a continuación se formulan las recomendaciones más relevantes respecto del tratamiento de la depresión bipolar.

- En el caso de síntomas depresivos residuales interepisódicos, considerar la indicación de terapia cognitivo-conductual a los fines de optimizar la estabilización.
- Durante un episodio depresivo agudo, la indicación de terapia cognitivo-conductual puede ser de utilidad de manera secundaria a una intervención farmacoterapéutica específica.

III. Tratamiento del TB con características mixtas

I. Introducción

Los trastornos del humor con rasgos mixtos se caracterizan por la existencia simultánea de síntomas del rango maníaco y del depresivo. Históricamente, fueron advertidos y descriptos por Kraepelin desde el

inicio de la conceptualización de la enfermedad maníaco-depresiva.

Actualmente, la definición de “características mixtas” se basa en los criterios enumerados en el DSM-5 (APA, 2014; APA, 2022). Asimismo, en estas guías se reemplaza el concepto anterior de “episodio mixto” del DSM-IV y se establece que la presencia de síntomas de características opuestas a la naturaleza del episodio configura un “especificador”: más en detalle, se requieren de, al menos, tres síntomas de polaridad opuesta como umbral necesario para este especificador. De esta manera, el umbral requerido para realizar el diagnóstico es menor y, en efecto, existe cierto consenso entre los médicos de que esta disminución se correlaciona de mejor manera con la condición de numerosos pacientes que sufren trastornos del estado del ánimo.

Para que ocurra un episodio maníaco con características mixtas se requiere la presencia de la totalidad de los criterios para el episodio maníaco y, al menos, tres síntomas de los del episodio de depresión mayor. Por otro lado, para el diagnóstico de episodio depresivo con características mixtas se requiere la totalidad de los síntomas del episodio depresivo con la presencia simultánea de, al menos, tres síntomas de manía o hipomanía que ocurren con depresión. Finalmente, en la versión revisada del DSM-5 (DSM-5 TR, por sus siglas en inglés) se mantienen los mismos criterios y no presenta modificaciones respecto del texto inmediatamente anterior (APA, 2022).

Dos estudios reportan que entre un 33 y un 40 % de los pacientes con TB pueden experimentar episodios mixtos (Fagiolini et al., 2015; Vázquez et al., 2018). En efecto, Kraepelin consideraba muy frecuente esta situación; no obstante, el umbral establecido por el DSM-5 restringe su diagnóstico, pero en menor medida respecto de los criterios incluidos en el DSM-4.

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

En un reciente metaanálisis de estudios observacionales se estimó que, teniendo en cuenta los criterios del DSM-5, las personas con características mixtas –particularmente las que padecen un episodio maníaco o hipomaníaco– son más propensas a tener como antecedente

el intento de suicidio. En efecto, los datos longitudinales han demostrado que la incidencia de estos intentos podría ser aproximadamente 120 veces mayor durante los estados mixtos que en eutimia (Bartoli, 2022).

2. Tratamiento farmacológico de los estados mixtos

La mayor parte de la evidencia de la eficacia del tratamiento para estados mixtos deriva de estudios *post hoc* de ensayos para manía o depresión bipolar. La mayoría de los estudios publicados incluyeron pacientes maníacos y maníacos mixtos. El instrumento utilizado como medida de eficacia primaria ha sido, en general, la escala para manía de Young (YMRS, por sus siglas en inglés), de modo que la mejoría es medida únicamente sobre los síntomas maníacos y solo en pocos estudios se incluye un registro de la evolución de los síntomas depresivos (Price y Marzani-Nissen, 2012; Yatham et al., 2018; Mohammad y Osser, 2014; Carvalho y Vieta, 2017).

Algunos resultados publicados en la década del noventa del siglo pasado sugerían que los pacientes con características mixtas tenían peor respuesta al litio y respondían mejor al valproato; sin embargo, estos hallazgos no han sido confirmados por estudios aleatorizados prospectivos (Prien et al., 1988; Swann et al., 1997). En las guías CANMAT e ISBD para episodios mixtos no se pudo hacer ninguna recomendación para el uso clínico de este principio activo en el manejo de la manía y la depresión con características mixtas (Yatham et al., 2021). Bartoli y colaboradores (Bartoli et al., 2020; Bartoli, 2022) han advertido que, a pesar de que el litio sigue siendo el tratamiento estándar para el mantenimiento del TB –tanto en manía como en depresión– y aunque la evidencia disponible no apoya su uso en episodios mixtos, debería recomendárselo sobre la base de su reconocido papel en la protección frente al suicidio: como se ha señalado, en los pacientes que presentan episodios con características mixtas, la incidencia de intentos de suicidio es mayor (Pallaskorpi et al., 2017).

Ha habido un aumento sustancial del uso de antipsicóticos de segunda generación (es decir, antipsicóticos atípicos o APAT) en el tratamiento ambulatorio de pacientes psiquiátricos adultos diagnosticados con TB, acompañado de una disminución del uso del litio y otros estabilizadores del estado del ánimo. Al respecto, este Consenso subraya la necesidad de contar con más estudios comparativos entre los APAT y los estabilizadores “clásicos” como el litio y el valproato, especialmente en relación a su eficacia, su tolerabili-

dad y sus efectos secundarios (Rhee et al., 2020). Por otro lado, los datos del estudio de Rhee y colaboradores mencionado también reveló el efecto del uso permanente y duradero de medicamentos antidepresivos en adultos con TB, lo que sugiere la necesidad de contar con iniciativas para mejorar la calidad de la prescripción y llevar la práctica clínica a una mayor armonización con las guías basadas en la evidencia.

Este Consenso sugiere evitar la monoterapia anti-depresiva en pacientes con las siguientes características: a) antecedentes de manía, hipomanía o episodios mixtos ocurridos durante un tratamiento antidepresivo anterior; b) alta inestabilidad del estado de ánimo (gran cantidad de episodios) o antecedentes de ciclos rápidos; y c) episodio de manía actual o episodio depresivo con características mixtas (Pacchiarotti et al., 2013).

El análisis de la evidencia en trabajos sistematizados y los metaanálisis coinciden en que los APAT pueden reducir los síntomas de manía y depresión en adultos con TB que experimentan episodios mixtos (Vázquez et al., 2018; Pompili et al., 2020; Swann et al., 2013; Yatham et al., 2021). En efecto, el tratamiento de los episodios con características mixtas con esta clase de medicamentos mostró eficacia superior a placebo medida a través de la escala para síntomas maníacos YMRS. Por otro lado, existe evidencia que establece que los APAT –ya sea en monoterapia o adjuntos a estabilizadores– muestran mayor mejoría en los síntomas maníacos que en los síntomas depresivos en los cuadros mixtos (Muralidharan et al., 2013).

La combinación de olanzapina más valproato parece ser más eficaz que la utilización de divalproato solo para la reducción de los síntomas maníacos y depresivos en pacientes con TB I con episodios mixtos (Tohen et al., 2014; Tohen et al., 2002).

En general, los expertos recomiendan los antipsicóticos de segunda generación como tratamiento de primera línea y el tratamiento combinado de antipsicóticos de segunda generación más valproato o litio como tratamiento de segunda línea (Mohammad y Osser, 2014). No obstante, las recomendaciones de CANMAT e ISBD informaron que no puede establecerse una primera línea de tratamiento con base en la evidencia disponible (Yatham et al., 2021).

Las opciones dentro de los APAT incluyen aripiprazol, asenapina, cariprazina, lurasidona, olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona y ziprasidona. Un análisis detallado de los estudios que respaldan esta evidencia puede encontrarse en el trabajo Pharmacologic Treatment of Mixed States de Pompili, Vázquez y colaboradores (Pompili et al., 2020). En resumen, estos investigadores concluyen que:

- Ningún medicamento alcanzó el umbral para el tratamiento de primera línea de episodios maníacos o depresivos con características mixtas del DSM-5.
- Para la manía + características mixtas, las opciones de tratamiento de segunda línea incluyen asenapina, cariprazina, divalproato y aripiprazol.
- En la depresión + características mixtas, la cariprazina y la lurasidona se recomiendan como opciones de segunda línea.
- Para los episodios mixtos definidos en el DSM-4, con una historia más larga de investigación, asenapina y aripiprazol son de primera línea, y olanzapina (monoterapia o combinación), carbamazepina y divalproato son de segunda línea.
- Según el DSM-5, la investigación sobre tratamientos de mantenimiento después de una presentación mixta es extremadamente limitada.

- En la actualidad, es escasa la literatura que respalde la eficacia de los APAT y los estabilizadores del estado de ánimo en el tratamiento de los síntomas mixtos.
- En la fase aguda, los APAT –particularmente olanzapina– mostraron cierta eficacia. Valproato resultó ser eficaz en la prevención de nuevos episodios afectivos después de la manía disfórica.
- El litio forma parte del tratamiento de primera línea en la prevención de episodios de cualquier polaridad después de un episodio mixto.
- Los antidepresivos no deben usarse en ausencia de un estabilizador del estado de ánimo o de los APAT con propiedades estabilizadoras del estado de ánimo en el tratamiento de estados mixtos.

Recientemente, en 2021, la FDA ha aprobado lumateperona para episodios depresivos asociados a TB I y II (es decir, asociados a depresión bipolar) en adultos en monoterapia y adjunto con litio o valproato. Constituye la primera medicación con la aprobación específica para esta indicación y se espera un análisis *post hoc* para la evidencia en cuadros mixtos.

En resumen, la evidencia para el tratamiento de la condición caracterizada como “especificador mixto”, según criterios de DSM-5, es muy limitada. En este contexto, los estabilizadores anímicos tradicionales que han sido efectivos para el tratamiento de la condición maníaca o depresiva en el TB no exhiben los mismos resultados cuando se utilizan en los episodios mixtos (ver Tablas 6 y 7).

Tabla 6. Niveles de recomendación para el tratamiento de depresión con características mixtas según el DSM-5

Primera línea	No determinado
Segunda línea	Cariprazina
	Lurasidona
	Quetiapina XR
Tercera línea	Olanzapina
	Olanzapina o fluoxetina
	Lamotrigina
	Divalproato

Tabla 7. Niveles de recomendación para el tratamiento de manía con características mixtas según el DSM-5

Primera línea	No determinado
Segunda línea	Asenapina
	Cariprazina
	Divalproato
	Aripiprazol
	Quetiapina XR
Tercera línea	Ziprazidona
	Olanzapina
	Olanzapina + litio o valproato

3. Tratamientos no farmacológicos

3.1. Terapia electroconvulsiva (TEC)

La TEC posee alguna evidencia en el tratamiento de pacientes con características mixtas (Goodwin et al., 2016). En un trabajo con serie de casos, Gruber y colaboradores reportaron una disminución de síntomas maníacos y depresivos en un grupo de pacientes no respondedores al litio (Gruber et al., 2000).

Estudios a cargo de los investigadores Medda, Perugi y colaboradores reportaron tasas significativas de remisión en pacientes que cumplían criterio para episodios mixtos (Medda et al., 2010; Perugi et al., 2020).

3.2. Estimulación magnética transcraneal

Un estudio de Pallanti y colaboradores sobre 40 pacientes con estados mixtos informó la mejora de síntomas depresivos y maníacos cuando se utilizaba la estimulación magnética transcraneal como tratamiento adjunto (Pallanti et al., 2014). Sin embargo, la evidencia es muy escasa para esta condición.

3.3. Psicoterapia

En un interesante trabajo publicado en 2022, Dargél y colaboradores analizaron el lugar de las distintas intervenciones psicológicas en los tres dominios del TB

(es decir, la cognición, la actividad y el ánimo) y cuáles podrían ayudar mejor en las características mixtas (Dargél, 2022). El tratamiento de los pacientes individuales exige extremar los cuidados diagnósticos y la caracterización pormenorizada del cuadro clínico.

Ya Kraepelin distinguía entre diferentes cuadros mixtos como la manía ansiosa, la depresión agitada, la manía con pobreza de pensamiento, el estupor maniaco, la depresión con fuga de ideas y la manía inhibida. La variedad de presentaciones clínicas requiere un abordaje pormenorizado de la sintomatología para encontrar en las guías de tratamiento aquella estrategia que mejor pueda abordar la condición particular de cada paciente.

Abordaje psicosocial del tratamiento de los episodios mixtos

No existen estudios clínicos sobre la efectividad de la psicoterapia en el abordaje de los episodios mixtos. En efecto, la literatura actual se basa en la experiencia clínica y en adaptaciones de los tratamientos existentes para la depresión mayor y otras fases del TB (O'Brien et al., 2020).

IV. Suicidio y TB

1. Introducción

Cierto acuerdo tácito establece que los sujetos que intentan suicidarse y quienes efectivamente lo logran deben concebirse como poblaciones separadas, pero superpuestas. A veces, un intento de suicidio puede ser un indicador de un futuro suicidio, aunque a menudo no lo es.

Para mantener la claridad en la investigación, hace treinta años se proponía un modelo continuo: en un extremo se situaba propiamente al suicidio y en el otro al intento de cometerlo. Del mismo modo, se sugería que los individuos que intentan suicidarse debían entenderse no como un grupo homogéneo sino, al menos, como dos subgrupos divididos según la motivación: los que intentan suicidarse pero no desean acabar con sus vidas y los que intentan suicidarse para morir. Así, se puede considerar que los del segundo subgrupo se parecen más a los que se suicidan, ya que la única diferencia entre los que viven y los que mueren es la letalidad de su intento.

Antes de 1970, la mayoría de los estudios sobre el intento de suicidio y el suicidio consumado no establecían distinciones sobre la supervivencia o la muerte del individuo: quien sobrevivía era incluido en el grupo de intento de suicidio y quien moría, en el gru-

po de suicidio consumado. Esta concepción dicotómica hizo que la mayoría de los estudios fueran inútiles.

El segundo problema generalizado en las investigaciones sobre el suicidio era la ausencia de grupos control, hecho que dificultaba significativamente la interpretación de los resultados obtenidos.

Incluso en la actualidad, la investigación sobre las personas que intentan suicidarse y las que consiguen cometerlo es todavía confusa y lo único que se puede aseverar con rigor es que existe una diferencia crucial entre la población que sobrevive al intento y la que muere. Esta diferencia estriba en el sexo de los individuos estudiados: mientras que la proporción de suicidios en los varones es 1.5-4 veces mayor con respecto a las mujeres, la proporción de varones que intentan suicidarse en relación a las mujeres es menor (Pompili, 2010). Más aún, la proporción de varones que se suicidaron aumentó un 50 % en las últimas décadas, mientras que entre las mujeres el aumento fue tan solo del 2 %.

2. Suicidio en pacientes unipolares versus pacientes bipolares

Diferentes estudios alrededor del mundo muestran que más del 90 % de las víctimas de suicidio padecen una o más enfermedades psiquiátricas mayores –en general, sin tratamiento– al momento de su muerte, y las más frecuentes suelen ser: a) los trastornos del ánimo (60-90 %); b) la esquizofrenia o el trastorno esquizoafectivo (10-12 %); y c) el abuso de sustancias (10-15 %). En las revisiones bibliográficas de estudios de seguimiento se ha demostrado que mueren por suicidio hasta el 15 % de los pacientes que habían sido internados en algún momento, y que incluso la tasa de suicidio es más elevada en las primeras semanas después de una externación psiquiátrica (Olfson et al., 2016). En el tratado clásico de Goodwin y Jamison se menciona que el 19 % de los pacientes depresivos mueren por suicidio (Goodwin y Jamison, 2007). Al parecer, existen diferentes tasas de riesgo de suicidio para los pacientes depresivos unipolares y los bipolares.

Un trabajo de revisión de Rihmer y colaboradores (Rihmer et al., 2002) efectuado con 6 estudios publicados sobre suicidio en pacientes unipolares y bipolares –I y II– muestra una tasa de intentos de suicidio previos menor en el grupo de los unipolares respecto de los bipolares (12 % versus 19 %, respectivamente). Incluso las tasas de intentos de suicidio a lo largo de la vida entre los pacientes bipolares I y II eran significativamente más altas que en los unipolares (17 % versus 24 %, respectivamente). A su vez, cuando se comparó el grupo de pacientes bipolares, la historia de inten-

tos suicidas entre los bipolares II fue superior a la de los bipolares I. Este último hallazgo fue confirmado por los investigadores Judd y Akiskal (Judd y Akiskal, 2003) cuando reanalizaron la base de datos del estudio ECA, donde se reportó una tasa de intentos de suicidio mayor en los pacientes bipolares tipo II (34 %) que en los bipolares I (24 %), y que a su vez fue superior que para los depresivos unipolares (16 %).

En general, todos los estudios tienden a demostrar que el TB II conlleva un riesgo significativamente mayor para cometer suicidio que el TB I y que la depresión unipolar (Schaffer et al., 2015).

Los pacientes bipolares que padecen comorbilidad con trastornos de ansiedad, con trastornos de personalidad y con abuso de sustancias también poseen un riesgo mayor de intentar o cometer suicidio. A su vez, si el paciente cursa con un episodio depresivo con especificador de síntomas mixtos –también conocido como depresión “agitada”–, el riesgo suicida aumenta significativamente. No solo las fases depresivas son momentos de riesgo de suicidio entre los individuos bipolares, sino que los pensamientos e intentos suicidas pueden ser relativamente frecuentes durante la manía disfórica (Baldessarini et al., 2012).

3. Factores de riesgo para el suicidio

En la actualidad, el suicidio es la décima causa de muerte en los EE. UU. Como se mencionó anteriormente, los estudios que utilizan autopsias psicológicas han mostrado que hasta un 86 % de las personas que se suicidan están cursando un episodio depresivo mayor en ese momento, y que muchos de ellos habían sido diagnosticados por un profesional de la salud dentro de los 6 meses previos a su muerte. Desafortunadamente, las investigaciones en torno a la predicción del suicidio han generado poco consenso en cómo determinar el riesgo suicida en estas circunstancias. Limitarse a preguntar al paciente si está planeando suicidarse resultaría, en principio, inadecuado o inútil. Un estudio pionero describió a 76 pacientes que se suicidaron mientras estaban internados o inmediatamente después de su alta y encontró que el 78 % había negado intención suicida cuando fue evaluado por última vez (Busch et al., 2003). Estos mismos hallazgos han sido replicados y confirmados recientemente (Olfson et al., 2016).

Diversos factores han sido asociados con la aparición de un intento de suicidio en los pacientes con trastornos afectivos en general y en aquellos con TB en particular: entre ellos se mencionan el abuso físico y sexual, los problemas laborales, el divorcio y la muerte del cónyuge, la jubilación, el aislamiento social, el

encarcelamiento, el temperamento ciclotímico, la comorbilidad con abuso de sustancias y con trastornos de personalidad de *cluster* B, la agresividad, la cantidad de episodios depresivos, la ideación suicida y la edad temprana de aparición de la enfermedad (Baldessarini et al., 2019). Sin embargo, la importancia relativa de cada uno de estos factores es prácticamente desconocida.

Los estudios de predicción de suicidio más valiosos son aquellos que cuentan con análisis prospectivos de casos que analizan potencialmente las distintas variables. Por ejemplo, Marangell y colaboradores (Marangell et al., 2006) han reportado que diversas variables son predictoras de suicidio cuando son consideradas por separado (por ejemplo, ideación suicida de base, edad, género, estado civil y la cantidad de días que el paciente ha estado ansioso o irritable en el año anterior al suicidio). De todas maneras, al controlar los distintos factores para evitar predicciones redundantes, únicamente la historia de un intento de suicidio previo y la cantidad de días con síntomas depresivos en el último año se asociaron de manera significativa con los intentos de suicidio y los suicidios consumados. Entre los pacientes bipolares, la historia de un intento de suicidio previo aumentaba cuatro veces el riesgo para un futuro intento (Schaffer et al., 2015).

También se ha intentado encontrar marcadores biológicos que pudieran funcionar como predictores de un acto suicida. De este modo, distintos estudios *post mortem* clásicos ya demostraban alteraciones en el sistema serotoninérgico de los pacientes suicidas. Es así como el hallazgo de niveles descendidos de ácido 5-hidroxi-indol-acético (A5-HIA) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) se ha constituido en un marcador de estado para una potencial conducta suicida, independientemente del diagnóstico psiquiátrico de base (Mann & Malone, 1997).

Estudios más recientes han determinado que tanto la disfunción serotoninérgica como la dopaminérgica y noradrenérgica estarían involucradas con la fisiopatología de la conducta suicida. El nivel de todas las monoaminas en el LCR parece estar relacionado con la letalidad de los intentos de suicidio en los pacientes con trastornos afectivos. En un estudio prospectivo de dos años sobre 27 pacientes bipolares depresivos, se encontró una correlación negativa entre los valores de estas monoaminas en el LCR y los niveles de agresión y hostilidad de los pacientes que intentaron suicidarse (Sher et al., 2006).

4. Prevención

La prevención del suicidio puede tratarse desde dos enfoques diferentes: el social y el tradicional. Mientras que la perspectiva social engloba la educación pública

y la reducción de los riesgos ambientales, la visión tradicional entraña diferentes formas de abordaje clínico. Si el suicidio es una consecuencia de problemas tanto psicológicos como sociales, debería entonces utilizarse una combinación de ambas para conseguir una prevención efectiva (ver Tabla 8).

Durante los últimos años, los programas nacionales de prevención del suicidio se han dirigido a los jóvenes porque la tasa de suicidio en este grupo etario ha aumentado drásticamente y sigue manteniéndose elevada.

En los Estados Unidos se ha conseguido bajar las estadísticas de mortalidad en todos los grupos de edades, excepto en los jóvenes, que ahora muestran una tasa de fallecimiento superior a la de 20 años atrás. Esto se debe principalmente al aumento de los suicidios y los homicidios, dos tipos de muerte en los que más influyen los factores sociales.

5. El suicidio en los jóvenes

Hasta ahora, en la prevención contra el suicidio, la perspectiva social se ha centrado en la educación. La intervención educacional es difícil de evaluar debido a la ausencia de datos. Sin embargo, se estima que la educación pública puede reducir la tasa de suicidio entre los jóvenes en un 20 % (Baldessarini et al., 2012).

El segundo aspecto de la perspectiva de un tratamiento extenso para la prevención de suicidios es la limitación a la disponibilidad de agentes letales, en

Tabla 8. Estrategias de prevención del suicidio en trastornos afectivos (Rihmer, 2006; Brendel et al., 2010; Schaffer et al., 2015)

Eliminar el peligro de un suicidio inminente	Internación
	Sedación
	Ansiólisis
	Intervenciones en crisis
Mejorar el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de base	Educación de los trabajadores de la salud, pacientes y familiares
	Adecuados tratamientos en fase aguda y a largo plazo (farmacológicos, psicoterapias, psicoeducación, terapias familiares, etc.)
Mejorar la adherencia de los pacientes a los tratamientos	Psicoterapias
	Terapia cognitiva
	Psicoeducación
Reducir el estigma contra las enfermedades mentales a través de los medios de comunicación masivos	

particular de las armas de fuego. Estas constituyen el medio más utilizado en los EE. UU. –incluso más que todos los demás medios juntos–: un 65 % de los suicidios de los adolescentes se cometen con armas de fuego. Unos 25 millones de hogares en ese país tienen pistolas y en la mitad de ellos se guardan las armas cargadas. Además, muchos más hogares tienen rifles. Las personas suicidas son impulsivas y, por ello, un arma cargada disponible en un determinado lugar de residencia puede constituir una tentación difícil de resistir.

De las investigaciones se deduce que las víctimas no hubieran obtenido el 70 % de las armas si hubiese existido una legislación al respecto. En este sentido, se estima que el 50 % de estas víctimas hubieran buscado otro método. Por tanto, la reducción en la accesibilidad de armas de fuego habría podido salvar la vida de aproximadamente un 20 % de los adolescentes.

Cuando no se dispone de medios letales de suicidio, la evidencia indica que no necesariamente se buscan otros medios. Por ejemplo, cuando los ingleses cambiaron el gas coque –que es muy letal– como combustible de calefacción de los hogares por gas natural –que es poco letal–, la tasa de suicidios descendió un 33 %. A pesar de la crisis económica inglesa, esta tasa se mantuvo constante.

El envenenamiento causado habitualmente con fármacos prescritos por un médico es el segundo medio de suicidio (11.3 %). De este modo, la disponibilidad de fármacos letales podría limitarse si se restringe el número de comprimidos o cápsulas por prescripción. Se cree que, en Australia, la restricción legislativa de los fármacos hipnóticos o sedantes fue el principal responsable de la disminución de la tasa de suicidios en las décadas de 1960 y 70.

Así pues, las estrategias de prevención que parecen tener el mayor impacto en el suicidio entre los jóvenes son la limitación de la disponibilidad de las armas de fuego y de la medicación potencialmente letal, junto con los programas de información en individuos con buena salud mental (Baldessarini et al., 2012).

6. Rol del litio sobre los intentos de suicidio

La eficacia del litio para el tratamiento de los episodios maníacos y para la prevención de la recurrencia de los pacientes bipolares está ampliamente demostrada. No obstante, alrededor del 50 % de los pacientes bipolares no muestra una respuesta satisfactoria al litio. En general, se sostiene que una historia familiar positiva para TB, un inicio temprano del cuadro y un tipo de curso manía-depresión-eutimia son predictores de una buena respuesta terapéutica; mientras que una

frecuencia alta de episodios anímicos, un curso del tipo depresión-manía-eutimia y la comorbilidad con el abuso de sustancias son considerados predictores de mala respuesta a este fármaco (Goodwin et al., 2016).

En un estudio de seguimiento naturalístico de hasta 38 años, Angst y colaboradores (Angst et al., 2002) encontraron que los pacientes que recibieron tratamiento prolongado con litio, antipsicóticos y/o antidepresivos, vivieron más tiempo y tuvieron una menor tasa de suicidio (2.5 veces) que los pacientes bipolares sin tratamiento. En un estudio retrospectivo a gran escala, con 20.000 pacientes bipolares I y II, Goodwin y colaboradores (Goodwin et al., 2003) encontraron una disminución del 42 % en las muertes por suicidio entre los pacientes que recibían litio contra los que no estaban en tratamiento estabilizante.

En otro estudio en el que se realizó una revisión de 45 trabajos con más de 53.000 pacientes afectivos (unipolares y bipolares) se registró una reducción de 5 veces (o en un 80 %) en la tasa de intentos y suicidios consumados en todos los pacientes que recibieron litio por plazos prolongados (Baldessarini et al., 2003; Baldessarini y Tondo, 2008). Para todos los actos suicidas, la reducción del riesgo para pacientes bipolares I y II fue del 67 % y 82 %, respectivamente. Los autores concluyeron que la drástica reducción de las conductas suicidas en el grupo que recibió carbonato de litio fue tan importante que inclusive igualó en riesgo al de la población general. Por otra parte, el retiro abrupto o la suspensión del litio incrementaba hasta 5 veces el riesgo de intentos de suicidio (Baldessarini et al., 2006).

El potencial antisuicida del litio parece estar más allá de su efecto profiláctico en las enfermedades afectivas, ya que la reducción en el número de intentos de suicidio se registró en todos los pacientes, sean buenos respondedores o no (Tondo et al., 1998; Baldessarini et al., 2012). La importancia clínica de este hallazgo reside en que, cuando un paciente tiene uno o más factores de riesgo para cometer suicidio, y aunque siga presentando recurrencias afectivas, se podría incorporar otro estabilizante del ánimo sin la necesidad de retirar el litio del esquema farmacoterapéutico. En este sentido, y aunque los efectos antisuicidas de la carbamazepina, la lamotrigina y el ácido valproico no han sido debidamente establecidos a través de estudios diseñados específicamente, el carbonato de litio posee una significativa superioridad sobre todos estos fármacos (Baldessarini & Tondo, 2009). Por otra parte, incluso se ha llegado a postular que los anticonvulsivantes podrían incrementar el riesgo de suicidio en, al menos, los pacientes con epilepsia.

7. Rol de los antidepresivos sobre la ideación suicida

Hasta hace poco tiempo, la mayoría de los estudios científicos avalaban el efecto favorable de los medicamentos antidepresivos sobre las tasas de suicidio en general, básicamente porque disminuyen la sintomatología depresiva subyacente. Se ha calculado que el riesgo de suicidio durante la fase aguda del tratamiento antidepresivo es de 1 episodio en 3.000 pacientes tratados, mientras que el riesgo de un intento severo de suicidio es de 1 en 1.000. En los últimos años, el riesgo de suicidio en los pacientes bajo tratamiento antidepresivo –especialmente en la población infantojuvenil– se ha convertido en una preocupación mayor. En marzo de 2004, el organismo estatal regulatorio de medicamentos y alimentos de los Estados Unidos, la FDA, ha advertido a los médicos y a los pacientes sobre el incremento en el riesgo de suicidio que podría ser producido por diez drogas antidepresivas diferentes. Sin embargo, esta advertencia parece haber sido un poco apresurada. Un estudio realizado por Simon y colaboradores (Simon et al., 2006) ha demostrado que en más de 65.000 pacientes que recibieron antidepresivos, el riesgo de suicidio “inducido” por los nuevos medicamentos mencionados por la FDA es menor que el producido por los antidepresivos más antiguos, y además va disminuyendo gradualmente a medida que avanza el tratamiento. Otros trabajos han demostrado la asociación que existe entre: a) el incremento –de hasta 4 veces– en el uso de medicamentos antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS); y b) un descenso de la tasa de suicidio del 13.5 %, en los Estados Unidos, entre 1985 y 1990. Además, se sabe que la discontinuación de los medicamentos antidepresivos produce un aumento –de hasta cinco veces– de la tasa de conductas suicidas en los pacientes, lo que posiblemente demuestre de manera indirecta un efecto protector de estos medicamentos sobre las conductas autodestructivas.

En general, la mayor preocupación recayó sobre la población infantojuvenil (Barbui et al., 2009) debido a que, en los últimos diez años, se ha incrementado de forma considerable la prescripción de medicamentos antidepresivos en las poblaciones más jóvenes y el riesgo de suicidio en los primeros seis meses de tratamiento en este grupo etario es de 314/100.000, mientras que en la población adulta esa proporción es solo de 78/100.000. Es por ello que, generalmente –pero sobre todo en la población de pacientes depresivos infantojuveniles– este Consenso enfatiza la necesidad

de que el tratamiento farmacológico específico esté a cargo de médicos especialistas. Además, en esta población de pacientes tampoco habría diferencias entre los distintos tipos de antidepresivos, ya que se ha demostrado que el riesgo de conductas suicidas no varía entre los individuos de entre 10 a 19 años que inician un tratamiento con amitriptilina, fluoxetina o paroxetina. Por otro lado, se ha determinado que el 1 % de incremento en el uso de antidepresivos en los jóvenes se asocia con una disminución del 0.23 % de suicidios por 100.000 adolescentes por año.

Se puede concluir este apartado final afirmando que el aumento en la prescripción de los nuevos antidepresivos (es decir, ISRS e inhibidores duales de la recaptación) está asociado a una disminución en las tasas de suicidio a lo largo del tiempo –no solo para los Estados Unidos sino también para otros países– y podría ser el reflejo de la eficacia antidepresiva, el cumplimiento del tratamiento, la mejor calidad de la atención sanitaria y las bajas tasas de toxicidad en los casos de intentos de suicidio por sobredosis con estos fármacos (Leon et al., 2014; Tondo y Baldessarini, 2016).

8. Otras estrategias contra la ideación suicida

La mayoría de los antipsicóticos tienen eficacia anti-maniaca en el corto plazo, y algunos poseen eficacia en la prevención de nuevos episodios en el largo plazo del TB. Solo tres tratamientos antipsicóticos están aprobados contra la depresión bipolar: a) quetiapina en monoterapia; b) lurasidona en monoterapia; y c) olanzapina combinada con fluoxetina (Goodwin et al., 2016).

Por un lado, varios antipsicóticos atípicos han sido recientemente aprobados como medicamentos coadyuvantes a los antidepresivos para el tratamiento de la depresión mayor (Kennedy et al., 2016). De todas maneras, su potencial para limitar los riesgos de las conductas suicidas en pacientes con trastornos anímicos es, hasta el momento, desconocida (Baldessarini et al., 2012). Por otro lado, clozapina ha recibido aprobación regulatoria para reducir el riesgo de suicidio en pacientes con esquizofrenia (Meltzer et al., 2003). Además, los estudios de investigación con ketamina intravenosa a dosis subanestésicas en pacientes con depresión bipolar son promisorios, aunque su seguridad en el tratamiento a largo plazo aún es incierta (Xiong et al., 2021).

El único tratamiento físico de elección en situaciones de emergencia con alto riesgo de suicidio es la terapia electroconvulsiva. Sin embargo, su efectividad para la prevención sostenida contra el suicidio no ha sido demostrada y requiere de un mayor estudio,

incluso en los pacientes con TB (Baldessarini et al., 2012; Milev et al., 2016).

Una táctica clínica usual es la firma de “contratos de seguridad” entre el paciente y su terapeuta, en los cuales el primero se compromete a reportar inmediatamente la pérdida de control de sus impulsos suicidas. Esta estrategia podría ser efectiva; pero no ha sido testada en forma adecuada y frecuentemente puede llegar a fracasar. Por otro lado, puede contribuir a disminuir la supervisión del paciente y no provee protección adecuada contra posibles litigios legales (Garvey et al., 2009).

V. Evaluación, balance y manejo de los efectos adversos en el tratamiento de los TB

I. Introducción

Actualmente, existen múltiples intervenciones eficaces en el TB. Sin embargo, en la mayoría de los casos, los pacientes pueden presentar eventos adversos de diferentes grados al recibir tratamiento, tanto en el corto como en el largo plazo, que pueden motivar su discontinuación, poner en riesgo la salud o en ocasiones la vida.

En general, son tres los grupos de fármacos que se utilizan para el tratamiento primario del TB:

- litio;
- antipsicóticos; y
- anticonvulsivantes (Joshi et al., 2019).

No obstante, existen otros grupos de fármacos que se pueden administrar en ciertas circunstancias de manera secundaria u ocasional para el tratamiento de síntomas específicos, como es el caso del insomnio, la ansiedad o para el tratamiento de otras enfermedades comórbidas. A pesar de ello, en este Consenso se hará referencia solamente a los efectos secundarios que puedan surgir a partir del tratamiento con los fármacos de uso primario.

Comúnmente, los eventos adversos pueden clasificarse de acuerdo con su severidad (Galeano et al., 2020) en:

- Leves
- Moderados
- Severos.

Además, estos pueden categorizarse de acuerdo con la frecuencia de presentación en:

- Muy raros
- Raros
- Infrecuentes
- Frecuentes
- Muy frecuentes.

Al combinar estos dos aspectos con el impacto funcional de los efectos adversos, se puede organizar una nueva clasificación (Strejilevich et al., 2010) en grados de gravedad de acuerdo con la tabla que se muestra a continuación (ver Tabla 9).

Del mismo modo, y teniendo en cuenta el momento de aparición (Murphy et al., 2022), los eventos adversos pueden clasificarse en:

- Asociados al tratamiento agudo.
- Asociados al tratamiento crónico.

2. Consideraciones acerca de los efectos adversos vinculados al tratamiento con litio

Si bien es considerado el principal tratamiento, y su utilización a nivel mundial es bastante frecuente, el litio se ha asociado a algunos eventos adversos cuya presencia puede poner en riesgo la vida del paciente, como es el caso de la insuficiencia renal o la diabetes insípida nefrogénica (Howland et al., 2019).

Aunque es un tratamiento eficaz, el estrecho índice terapéutico del litio requiere extremar las precauciones para prevenir cuadros de toxicidad. Los niveles séricos terapéuticos recomendados por las principales guías de tratamiento para el TB –como es el caso de las guías CANMAT o las de la Asociación Británica de Psicofarmacología (*British Association for Psychopharmacology guidelines*)– son de aproximadamente 0.6 a 1.2 mmol/L (Goodwin, 2016). Sin embargo, la toxicidad se puede producir a concentraciones superiores a 1.5 mmol/L (Murphy et al., 2022).

Tabla 9. Clasificación de los efectos adversos según el grado de gravedad

Nivel 0	No presenta efectos adversos de este tipo.
Nivel 1	Efectos adversos poco frecuentes y/o de bajo impacto funcional que no impiden la continuación del tratamiento. Con frecuencia son autolimitados y, normalmente, no requieren intervenciones para su control. Ejemplos: somnolencia inicial por carbamazepina y náuseas por divalproato.
Nivel 2	Efectos adversos que, por su frecuencia o moderado impacto funcional, eventualmente pueden llevar a la discontinuación del tratamiento o comprometer la evolución del paciente. Con frecuencia requieren intervención para su control. Ejemplos: extrapiramidismo moderado por antipsicóticos y náuseas por valproato.
Nivel 3	Efectos adversos que, por su potencial peligrosidad, llevan a suspender el tratamiento y pueden comprometer la vida. Siempre requieren intervención para su control. Ejemplos: síndrome de Steven-Johnson (SSJ) por administración de lamotrigina y agranulocitosis por uso de clozapina.

Tabla 10. Efectos de la toxicidad aguda y crónica del litio

Órgano/Sistema	Toxicidad aguda	Toxicidad crónica
Endócrinas	Ninguna	
Gastrointestinales	Náuseas y vómitos	
Cardiovasculares	Intervalo QT prolongado Cambios en el segmento ST Cambios en la onda T	Miocarditis
Hematológicas	Leucocitosis	
Neuropsiquiátricas leves	Temblores finos Aturdimiento Debilidad	Temblores finos Aturdimiento Debilidad
Neuropsiquiátricas moderadas	Apatía Somnolencia Hiperreflexia Temblores musculares Dificultad para hablar Tinnitus	Apatía Somnolencia Hiperreflexia Temblores musculares Dificultad para hablar Tinnitus
Neuropsiquiátricas severas	Movimientos coreoatetoides Clonus Coma Confusión Irritabilidad muscular Convulsiones	Déficits de memoria Enfermedad de Parkinson Pseudotumor cerebral Psicosis
Neuromusculares	Miopatía periférica Neuropatía	Miopatía periférica Neuropatía
Renales	Defecto de concentración de orina	Nefritis intersticial crónica Diabetes insípida nefrogénica Falla renal
Dermatológicas	Ninguna	Dermatitis Edema localizado Úlceras

La toxicidad del litio ha sido clasificada de varias maneras. No obstante, los dos tipos de intoxicación más comúnmente descriptos son: a) la aguda; y b) la crónica (Murphy et al., 2022). Por último, cabe destacar que se han reseñado intoxicaciones agudas agregadas a intoxicaciones crónicas en pacientes medicados con litio crónicamente (Murphy et al., 2022) (*ver Tabla 10*).

Dado que la toxicidad se puede producir a concentraciones superiores a 1.5 mmol/L, el ajuste de las dosis se debe realizar gradualmente, con un control cuidadoso de las concentraciones séricas de litio, tratando de mantenerlas dentro de la ventana terapéutica (Murphy et al., 2022).

Asimismo, los efectos adversos del litio pueden presentarse en dosis terapéuticas, tanto en el tratamiento agudo como a largo plazo (*ver Tabla 11*).

De igual modo, se deben tener especialmente en cuenta algunos de los eventos adversos que puedan repercutir de forma significativa sobre la salud general de los pacientes medicados con litio, como es el caso de las alteraciones renales (por ejemplo, la insu-

ficiencia renal y la diabetes insípida nefrogénica), las endócrinas (como el hipotiroidismo), las alteraciones del medio interno y las cardiovasculares. Por lo tanto, muchas de las guías internacionales sugieren realizar controles de laboratorio y electrocardiogramas de manera regular, de acuerdo con una frecuencia que no debe ser menor a dos veces por año al inicio del tratamiento y una vez por año en los años posteriores (Goodwin et al., 2016; Grunze et al., 2018; Yatham et al., 2018; Mahli et al., 2020). Los estudios deben incluir a la uremia, la creatinemia y el clearance de creatinina de 24 h, la TSH, las hormonas T3 y T4, el ionograma plasmático y el electrocardiograma (Goodwin et al., 2016; Grunze et al., 2018; Yatham et al., 2018; Mahli et al., 2020). Finalmente, es posible incorporar otros estudios de seguridad que evalúen el síndrome metabólico, como es el caso del índice de masa corporal (IMC) (Yatham et al., 2018).

Si bien muchos de los efectos adversos requieren estrategias específicas de tratamiento –como es el caso de la insuficiencia renal–, las aproximaciones genera-

Tabla II. Efectos adversos asociados con dosis terapéuticas de litio (FDA, 2022)

Neuromusculares	Temblor
	Hiperirritabilidad muscular (fasciculaciones, espasmos, movimientos clónicos de miembros completos)
	Ataxia
	Movimientos coreoatetóticos
	Reflejos tendinosos profundos hiperactivos
Sistema nervioso central	Desvanecimientos
	Ataques epileptiformes
	Dificultad para hablar
	Mareos y vértigo
	Incontinencia de orina o heces
	Somnolencia
	Retraso psicomotor
	Inquietud
	Confusión
	Estupor
	Coma
	Distonía aguda
Nistagmo	
Cardiovasculares	Arritmia cardíaca
	Hipotensión
	Colapso circulatorio periférico
	Disfunción del nodo sinusal con bradicardia severa (que puede resultar en síncope)
	Desenmascaramiento del síndrome de Brugada
Neurológicos	Pseudotumor cerebral (aumento de la presión intracraneal y papiledema)
Gastrointestinales	Anorexia
	Náuseas y vómitos
	Diarrea
Genitourinarios	Albuminuria
	Oliguria
	Poliuria
	Glucosuria
Dermatológicos	Sequedad y adelgazamiento del cabello
	Anestesia de la piel
	Foliculitis crónica
	Xerosis cutis
	Alopecia
Exacerbación de la psoriasis	
Sistema nervioso autónomo	Visión borrosa
	Boca seca
Anomalías de la glándula tiroides	Bocio eutiroideo y/o hipotiroidismo (incluyendo mixedema), acompañado de niveles de T3 y T4 más bajos. Paradójicamente, se han informado casos raros de hipertiroidismo.
Cambios en el electroencefalograma (EEG)	Aplanamiento reversible
	Isoelectricidad o inversión de ondas T
Misceláneas	Fatiga
	Letargo
	Escotomas transitorios
	Deshidratación
	Pérdida de peso
	Tendencia a dormir

les para el tratamiento de los eventos adversos pueden resumirse en la *Tabla 12*.

3. Consideraciones acerca de los movimientos anormales inducidos por el tratamiento con antipsicóticos

Los movimientos anormales inducidos por fármacos pueden presentarse de manera inesperada y abrupta, tanto en el tratamiento agudo como en el crónico, e incluyen a los extrapiramidalismos, las disquinesias, las distonías y la acatisia (Marsálek et al., 2022). Si bien la frecuencia de movimientos anormales es mayor en los pacientes tratados con antipsicóticos, muchos de ellos pueden ser provocados por otros grupos de medicamentos, tanto psiquiátricos como no psiquiátricos, como es el caso de la acatisia por antidepressivos o las distonías por metoclopramida. Por lo tanto, es necesario evaluar siempre los tratamientos concomitantes que los pacientes diagnosticados con TB reciben, tanto los indicados por otros médicos como los que podrían ocurrir por automedicación (Hjelholt et al., 2021; Yarar et al., 2021).

Por otro lado, el riesgo de provocar movimientos anormales no es igual para todos los antipsicóticos, asociándose un mayor índice a los antipsicóticos típicos (sobre todo haloperidol). No obstante, dentro del grupo de los atípicos, el mayor riesgo de extrapiramidalismo lo presentan los antipsicóticos con mayor afinidad al receptor D2 como la olanzapina, pero también el aripiprazol, la paliperidona, la quetiapina y la risperidona (Leucht et al., 2013).

Debido a que el uso de antipsicóticos atípicos es frecuente en el tratamiento agudo y también en el mantenimiento a largo plazo, resulta necesario evaluar periódicamente la presencia de síntomas extrapiramidales, acatisia y movimientos anormales tanto agudos como crónicos (Thase, 2012).

Tabla 12. Estrategias generales para el manejo de los efectos adversos relacionados con el uso del litio (Gitlin, 2016)

¿Cómo mejorar el manejo de los efectos adversos vinculados con el litio?	Adoptar una conducta expectante
	Reducir la dosis
	Modificar el horario de administración del medicamento
	Cambiar a una formulación diferente
	Utilizar antidotos para efectos secundarios específicos
Cambiar la medicación por un estabilizador del estado de ánimo diferente	

Por último, la presencia de movimientos anormales inducidos por medicamentos puede requerir diferentes medidas farmacoterapéuticas que incluyen la administración de principios activos para contrarrestarlos, como es el caso de los anticolinérgicos, las benzodiazepinas, el propranolol y la clonidina. En algunas ocasiones, ante la aparición de eventos de gran severidad o que produzcan molestias, se sugiere la modificación del tratamiento, sustituyéndolo por medicamentos de menor índice de efectos motores, como es el caso de clozapina (Leucht et al., 2013; Hjelholt et al., 2021).

4. Consideraciones acerca del síndrome metabólico inducido por el tratamiento del TB (Tabla 13)

Debido a la frecuencia del uso de antipsicóticos atípicos en el tratamiento agudo y en el mantenimiento a largo plazo, es necesario evaluar periódicamente algunos parámetros tales como el peso y el índice de masa corporal (IMC), la circunferencia de la cintura, el colesterol y los triglicéridos en sangre, la presión arterial y el electrocardiograma (Thase, 2012). Sin embargo, conviene aclarar que algunos estudios mostraron que en los pacientes bipolares medicados a largo plazo con antipsicóticos atípicos no se observaron cambios en la variabilidad de la frecuencia cardíaca, que se suponía podían asociarse a modificaciones autonómicas propias del inicio del tratamiento.

Adicionalmente, otro de los aspectos que debe ser tenido en cuenta al momento de establecer un tratamiento de mantenimiento a largo plazo es el aumento de peso, ya que podría resultar en un incremento del riesgo cardiovascular y de padecer diabetes. Así,

Tabla 13. Criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico de la Asociación Americana de Cardiología (American Heart Association) (Cooper et al., 2016)

Factor de riesgo	Presencia de tres o más de los siguientes
Circunferencia de la cintura	Varones: 40 pulgadas; Mujeres: ≥ 35 pulgadas
Triglicéridos	≥ 150 mg/dL o recibe tratamiento para triglicéridos elevados
Colesterol HDL	Varones: < 40 mg/dL; Mujeres: < 50 mg/dL o reciben tratamiento para HDL reducido
Presión arterial	≥ 130 mm Hg de presión arterial sistólica o ≥ 85 mm Hg de presión arterial diastólica o recibe tratamiento con medicamentos antihipertensivos
Glucosa en ayunas	≥ 100 mg/dL o recibe tratamiento para glucosa elevada

este puede generar preocupación en muchos pacientes e inclusive inducir el abandono del tratamiento o fallas en la adherencia (Nemeroff, 2003). Dentro del grupo de medicamentos que se utilizan para el tratamiento del TB que se han asociado con mayor índice de aumento de peso se encuentran la olanzapina, la clozapina, la risperidona, la quetiapina, el gabapentin, el divalproato y el litio (Nemeroff, 2003; Newcomer, 2006). Por otra parte, la carbamazepina, la lamotrigina, la ziprasidona, la lurasidona y el brexpiprazol fueron asociados a un perfil metabólico más favorable y menor índice de aumento de peso (Nemeroff, 2003; Pillinger et al., 2020).

Sin embargo, resulta conveniente aclarar que si bien es recomendable la utilización de aquellos medicamentos que entrañan un menor riesgo de aumento de peso como tratamiento de mantenimiento, estos no siempre los provocan y muchos pacientes medicados a largo plazo no refieren cambios en esta variable (Nemeroff, 2003). Por lo tanto, resulta esencial efectuar un seguimiento cuidadoso del peso de los pacientes bipolares a lo largo de todo el tratamiento (Orsolini et al., 2016).

Por último, resulta importante monitorear los demás parámetros metabólicos de manera periódica, por ejemplo, el riesgo aumentado de provocar insulinoresistencia o diabetes, que se puede estudiar con análisis de glucemia e insulinemia, pudiendo solicitarse como estudios adicionales la curva de tolerancia a la glucosa con insulinemias seriadas. Además, el aumento del colesterol y de los triglicéridos se puede supervisar con estudios regulares de laboratorio y los aumentos de la circunferencia abdominal, ya que estos sencillos exámenes permiten tener un panorama claro del riesgo cardiovascular aumentado en los pacientes con TB (Pillinger et al., 2020).

Las estrategias de tratamiento dirigidas a los trastornos metabólicos deben incluir intervenciones no farmacológicas en la calidad de vida y suelen requerir cambios farmacoterapéuticos hacia medicamentos que no afecten el estado de ánimo, por lo que es necesario mantener un estrecho contacto con el especialista que trate de manera conjunta al paciente, sea este un médico clínico, un especialista en cardiología o endocrinología (Nilsson et al., 2019). Por otra parte, puede ser necesario modificar el tratamiento primario por medicamentos con menor incidencia sobre el síndrome metabólico cuando resulte difícil el manejo con otras intervenciones alternativas (Nilsson et al., 2019) (ver Tabla 14).

Tabla 14. Tratamiento general del síndrome metabólico (DeJongh, 2021)

¿Cómo se puede abordar el síndrome metabólico en pacientes diagnosticados con TB?	Incluir cambios en el estilo de vida hacia uno más saludable y que comprenda ejercicio físico.
	Incluir intervenciones médicas para tratar algunos de los aspectos individuales del síndrome, por ejemplo, la hipercolesterolemia o el aumento de peso.
	Cambiar de aproximación farmacoterapéutica y considerar antipsicóticos que tengan un perfil metabólico más favorable.

5. Consideraciones acerca de los trastornos hematológicos inducidos por el tratamiento del TB

Existen múltiples trastornos hematológicos que se han asociado a causas tóxicas y farmacológicas; sin embargo, uno de los más estudiados es la leucopenia asociada al tratamiento con ciertos medicamentos, como es el caso de clozapina (Chen et al., 2021). Se denomina: a) leucopenia a la reducción del número total de glóbulos blancos por debajo de los 3.500/mm³; b) neutropenia a la reducción de los neutrófilos por debajo de un valor total de 1.500 por mm³; y c) agranulocitosis a la disminución del recuento total de neutrófilos por debajo de los 500 por mm³ (Chen et al., 2021). Las severas consecuencias que se pueden asociar con estas reacciones adversas hace que deban realizarse controles periódicos de laboratorio que, en el caso de clozapina, implica seguir un protocolo estricto con frecuentes controles hematológicos (recuento de leucocitos) (Alphs y Anand, 1999) (ver Tabla 15). Finalmente, conviene aclarar que existen reportes de otros fármacos asociados a leucopenia o neutropenia, como es el caso de la carbamazepina, la olanzapina, la trifluoperazina y la clorpromazina (Woon et al., 2021). Por lo tanto, si se suspende la administración de clozapina debido a una disminución en el recuento de glóbulos blancos, continuar el tratamiento con cualquiera de estos medicamentos puede incrementar la severidad de la leucopenia (Woon et al., 2021).

6. Consideraciones acerca de los efectos adversos dermatológicos inducidos por el tratamiento del TB

En rigor, potencialmente todos los medicamentos pueden provocar reacciones alérgicas dermatológicas, cuyo rango varía desde formas leves –como el eritema multiforme y la dermatitis exfoliativa–, o formas más

Tabla 15. Tipos de leucopenias y conductas terapéuticas que se deben adoptar de acuerdo con la severidad (ANMAT, 1993)

Leucopenia/ granulocitopenia leve	Recuento leucocitario total de 3.000-3.500/mm ³ y/o neutrófilos 2.000-1.500/mm ³ .
	Se recomienda la realización de hemograma bisemanal sin suspensión de clozapina.
Leucopenia/ granulocitopenia moderada	Recuento leucocitario total de 3.000-2.000/mm ³ y/o neutrófilos 1.500-1.000/mm ³ .
	Se recomienda la realización de hemograma diario, suspensión de tratamiento definitivamente, control de signos de infección y la realización de controles hasta un mes después de normalizados los glóbulos blancos y/o neutrófilos.
Leucopenia/ granulocitopenia severa	Recuento leucocitario total menor a 2.000/mm ³ y/o neutrófilos menor a 1.000/mm ³ .
	Se recomienda la realización de hemograma diario, suspensión definitiva del tratamiento, control de signos de infección y supervisión por parte del servicio de Hematología.
Agranulocitosis	Recuento de neutrófilos menor a 500/mm ³ .
	Se recomienda la realización de hemograma diario, suspensión definitiva del tratamiento, derivación al servicio de Hematología para su correcto tratamiento y posible administración de factores estimulantes de colonias.

severas y eventualmente letales –como las vasculitis por hipersensibilidad a drogas, el síndrome de Stevens-Johnson y el síndrome de Lyell o necrólisis epidérmica tóxica– (Levenson y Ferrando, 2016). Dentro de los fármacos utilizados para el tratamiento del TB más vinculados con eventos adversos dermatológicos, se encuentran la carbamazepina y la lamotrigina (ver Tabla 16). No obstante, casi todos los tratamientos pueden provocar reacciones adversas dermatológicas. En este sentido, conviene agregar que la lamotrigina, la carbamazepina y la fenitoína pertenecen al grupo de medicamentos asociados a un alto riesgo de incidencia de síndrome de Stevens-Johnson y síndrome de Lyell. Además, el riesgo de reacciones dermatológicas aumenta particularmente cuando se realizan incrementos rápidos de dosis de lamotrigina. Por lo tanto, se ha desarrollado un estricto protocolo de titulación que requiere iniciar con dosis de 25 mg y realizar incrementos graduales cada dos semanas (Jang et al., 2021). Así también, es importante llevar a cabo un ajuste en el tratamiento si se administran concomitantemente inhibidores o inductores del citocromo

P450, tales como carbamazepina o divalproato de sodio (Jang et al., 2021). Por último, han sido sugeridos algunos esquemas de titulación rápida alternativos con relativa seguridad, pero se debe sopesar en cada caso el riesgo y el beneficio (es decir, evaluar la urgencia clínica de alcanzar una dosis terapéutica del medicamento frente al riesgo de aparición de reacciones dermatológicas peligrosas) (Jang et al., 2021).

Tabla 16. Esquema de titulación de lamotrigina en monoterapia o con tratamientos concomitantes con carbamazepina o divalproato de sodio (Jang et al., 2021)

Semana	Lamotrigina	Lamotrigina + carbamazepina	Lamotrigina + divalproato
1	25	50	12.5
2	25	50	12.5
3	50	100	25
4	50	100	25
5	100	200	50
6	200	400	100

Conflicto de intereses: los autores declaran haber recibido honorarios como consultores, investigadores o conferencistas con el siguiente detalle, Andrea Abadi de Tecnofarma-Asofarma-Raffo; Julián Bustin de Megalabs; Sebastián Camino no refiere; Marcelo Cetkovich-Bakmas, de Abbott, Janssen-Cilag, Pfizer, Raffo, Tecnofarma, Novo-Nordisk, Gador, Lundbeck y GSK; Ricardo Corral Speaker o consultor de Lilly, Novartis, GSK, Janssen, John Wyeth, Roche, Astrazeneca, Gador, Indeco, Roche, Pfizer, Casasco, Bristol Myers, Servier, Bagó, Sanofy Aventis, Pharmastar, Chobet, Baliarda, Lunbeck, Teva y Casasco; Alejo Corrales de Gador, Janssen, Lundbeck, Teva, Bago, Raffo, Glaxo Smith Kline, Baliarda y Casasco y honorarios académicos y de investigación de la Universidad de Aharus, Dinamarca; Gerardo Garcia Bonetto de Janssen, Lunbeck, Pfizer, Boehringer, Sunovion, Otsuka, Baliarda, Teva y Sunovion. Luis Herbst de Janssen, Astra, Raffo y Gador; Eliana Marengo de Elea; Tomás Maresca de Lilly, Gador, Abbott, Pfizer, Casasco y Novo Nordisk; Carlos Morra de Abbot, Janssen (Johnson & Johnson), Novartis, Lilly, Bristol Myers Squibb, Astrazeneca, Pfizer, GSK, Servier, Lunbeck, Boeringer Ingelheim, Lilly, Novartis, GSK, Janssen, John Wyeth, Roche, Astrazeneca, Gador, Roche, Pfizer, Casasco, Bristol Myers, Bagó, Chobet, Baliarda, Lunbeck y Teva; Juan Pessio no refiere; Daniel Sotelo de Janssen, GSK y Baliarda; Sergio Strejilevich de Baliardia, Elea, TEVA, GSK, Janssen; Fernando Torrente no refiere; Gustavo Vázquez de AbbVie, Allergan, CANMAT, Elea/Phoenix, Eurofarma, Gador, Janssen, Lund-

beck, NeonMind Biosciences, Tecnofarma, Raffo, Otsuka, Psicofarma y Sunovion, y subvenciones para investigación de CAN-BIND, CIHR, PCH, KHSC y Queen's University; Juan José Vilapriño de Janssen, Lundbeck, Raffo, Baliarda, Gador, Pfizer, Pharmadorf y Bagó; Manuel Vilapriño de Janssen, Lundbeck, Raffo, Baliarda, Gador y Montpellier.

Referencias bibliográficas

- Alphs, L. D., & Anand, R. (1999). Clozapine: the commitment to patient safety. *The Journal of clinical psychiatry*, 60 Suppl 12, 39–42.
- Altshuler, L., Suppes, T., Black, D., Nolen, W. A., Keck, P. E., Jr, Frye, M. A., McElroy, S., Kupka, R., Grunze, H., Walden, J., Leverich, G., Denicoff, K., Luckenbaugh, D., & Post, R. (2003). Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up. *The American journal of psychiatry*, 160(7), 1252–1262. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.7.1252>
- American Psychiatric Association - APA. (2014). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5* (5a. ed.). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- American Psychiatric Association - APA. (2022). *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fifth Edition, Text Revision (DSM-5-TR). American Psychiatric Association.
- Angst, F., Stassen, H. H., Clayton, P. J., & Angst, J. (2002). Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34–38 years. *Journal of affective disorders*, 68(2-3), 167–181. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(01\)00377-9](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(01)00377-9)
- ANMAT (1993). Programa Actualizado de Monitoreo para Pacientes Ambulatorios e Internados tratados con Clozapina. Disposición N°935/2000 (consultado el 25/08/2022).
- Bahji, A., Hawken, E. R., Cabrera, C., & Vazquez, G. (2019). Is stigma preventing knowledge translation and utilization of electroconvulsive therapy for depression?. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 140(1), 85–87. <https://doi.org/10.1111/acps.13035>
- Bahji, A., Zárate, C. A., & Vazquez, G. H. (2021). Ketamine for Bipolar Depression: A Systematic Review. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 24(7), 535–541. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyab023>
- Baldaçara, L., Sanches, M., Cordeiro, D. C., & Jackowski, A. P. (2011). Rapid tranquilization for agitated patients in emergency psychiatric rooms: a randomized trial of olanzapine, ziprasidone, haloperidol plus promethazine, haloperidol plus midazolam and haloperidol alone. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*, 33(1), 30–39. <https://doi.org/10.1590/s1516-44462011000100008>
- Baldessarini R.J., Pompili M., Tondo L. (2012) Bipolar Disorder. En R. Simon y R. Hales (Eds) *Textbook of Suicide Assessment and Management*. 2nd edition, American Psychiatric Publishing, Arlington, pp 159-175.
- Baldessarini, R. J., & Tondo, L. (2008). Lithium and suicidal risk. *Bipolar disorders*, 10(1), 114–115. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2008.00550.x>
- Baldessarini, R. J., & Tondo, L. (2009). Suicidal risks during treatment of bipolar disorder patients with lithium versus anticonvulsants. *Pharmacopsychiatry*, 42(2), 72–75. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1103291>
- Baldessarini, R. J., Tondo, L., & Hennen, J. (2003). Lithium treatment and suicide risk in major affective disorders: update and new findings. *The Journal of clinical psychiatry*, 64 Suppl 5, 44–52.
- Baldessarini, R. J., Tondo, L., & Vázquez, G. H. (2021). Commentary: Lithium treatment for bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 23(1), 93–94. <https://doi.org/10.1111/bdi.12997>
- Baldessarini, R. J., Tondo, L., Davis, P., Pompili, M., Goodwin, F. K., & Hennen, J. (2006). Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar disorders*, 8(5 Pt 2), 625–639. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00344.x>
- Baldessarini, R. J., Tondo, L., Pinna, M., Nuñez, N., & Vázquez, G. H. (2019). Suicidal risk factors in major affective disorders. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 1–6. Advance online publication. <https://doi.org/10.1192/bjp.2019.167>
- Baldessarini, R. J., Vázquez, G. H., & Tondo, L. (2020). Bipolar depression: a major unsolved challenge. *International journal of bipolar disorders*, 8(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s40345-019-0160-1>
- Barbui, C., Esposito, E., & Cipriani, A. (2009). Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of suicide: a systematic review of observational studies. *CMAJ: Canadian Medical Association journal=Journal de l'Association medicale canadienne*, 180(3), 291–297. <https://doi.org/10.1503/cmaj.081514>
- Bartoli, F. (2022). Mixed features and suicidal behavior in bipolar disorder: A clinical relationship that calls for lithium treatment. *Bipolar disorders*, 24(1), 8–9. <https://doi.org/10.1111/bdi.13120>
- Bartoli, F., Crocamo, C., & Carrà, G. (2020). Clinical correlates of DSM-5 mixed features in bipolar disorder: A meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 276, 234–240. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.07.035>
- Battaglia, J., Lindborg, S. R., Alaka, K., Meehan, K., & Wright, P. (2003). Calming versus sedative effects of intramuscular olanzapine in agitated patients. *The American journal of emergency medicine*, 21(3), 192–198. [https://doi.org/10.1016/s0735-6757\(02\)42249-8](https://doi.org/10.1016/s0735-6757(02)42249-8)
- Bauer, M., London, E. D., Rasgon, N., Berman, S. M., Frye, M. A., Altshuler, L. L., Mandelkern, M. A., Bramen, J., Voytek, B., Woods, R., Mazzotta, J. C., & Whybrow, P. C. (2005). Supraphysiologic doses of levothyroxine alter regional cerebral metabolism and improve mood in bipolar depression. *Molecular psychiatry*, 10(5), 456–469. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001647>
- Brendel R.W, Wei M., Lagomarsino I.T., et al. (2010). Care of suicidal patient, in *Massachusetts General Handbook of General Hospital Psychiatry*, 6th edition. Stern T.A., Fricchione G.L., Cassem N.H., et al. Philadelphia PA, Saunders-Elsevier pp 541-554
- Busch, K. A., Fawcett, J., & Jacobs, D. G. (2003). Clinical correlates of inpatient suicide. *The Journal of clinical psychiatry*, 64(1), 14–19. <https://doi.org/10.4088/jcp.v64n0105>
- Calabrese, J. R., Keck, P. E., Jr, Macfadden, W., Minkwitz, M., Ketter, T. A., Weisler, R. H., Cutler, A. J., McCoy, R., Wilson, E., & Mullen, J. (2005). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *The American journal of psychiatry*, 162(7), 1351–1360. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.7.1351>
- Calabrese, J. R., Ketter, T. A., Youakim, J. M., Tiller, J. M., Yang, R., & Frye, M. A. (2010). Adjunctive armodafinil for major depressive episodes associated with bipolar I disorder: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *The Journal of clinical psychiatry*, 71(10), 1363–1370. <https://doi.org/10.4088/JCP.09m05900grv>
- Calabrese, J. R., Kimmel, S. E., Woynshville, M. J., Rapport, D. J., Faust, C. J., Thompson, P. A., & Meltzer, H. Y. (1996). Clozapine for treatment-refractory mania. *The American journal of psychiatry*, 153(6), 759–764. <https://doi.org/10.1176/ajp.153.6.759>
- Carlson, P. J., Merlock, M. C., & Suppes, T. (2004). Adjunctive stimulant use in patients with bipolar disorder: treatment of residual depression and sedation. *Bipolar disorders*, 6(5), 416–420. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2004.00132.x>
- Carvalho A., Vieta, E. (Eds.) (2017). *Tratamiento del Trastorno Bipolar. Estrategias clínicas integradoras & orientaciones futuras*. Oxford University Press, 473 p.
- Chatterton, M. L., Stockings, E., Berk, M., Barendregt, J. J., Carter, R., & Mihalopoulos, C. (2017). Psychosocial therapies for the adjunctive treatment of bipolar disorder in adults: Network meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 210(5), 333–341. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.195321>
- Chen, J., Yang, P., Zhang, Q., Chen, R., Wang, P., Liu, B., Sun, W., Jian, X., Xiang, S., Zhou, J., Li, N., Wang, K., Gao, C., Wen, Y., Wu, C., Zhang, J., Zhao, Y., Yang, Q., Li, M., Stewart, R., ... Shi, Y. (2021). Genetic risk of clozapine-induced leukopenia and neutropenia: a genome-wide association study. *Translational psychiatry*, 11(1), 343. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01470-z>
- Chiang, K.-J., Tsai, J.-C., Liu, D., Lin, C.-H., Chiu, H.-L., & Chou, K.-R. (2017). Efficacy of cognitive-behavioral therapy in patients with bipolar disorder: A metaanalysis of randomized controlled trials. *PLOS ONE*, 12(5), e0176849. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176849>
- Chu, C.-S., Stubbs, B., Chen, T.-Y., Tang, C.-H., Li, D.-J., Yang, W.-C., Wu, C.-K., Carvalho, A. F., Vieta, E., Miklowitz, D. J., Tseng, P.-T., & Lin, P.-Y. (2018).

- The effectiveness of adjunct mindfulness-based intervention in treatment of bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 225, 234–245. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.08.025>
- Cipriani, A., Barbui, C., Salanti, G., Rendell, J., Brown, R., Stockton, S., Purgato, M., Spinelli, L. M., Goodwin, G. M., & Geddes, J. R. (2011). Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 378(9799), 1306–1315. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60873-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60873-8)
- Citrome L. (2012). Inhaled loxapine for agitation revisited: focus on effect sizes from 2 Phase III randomised controlled trials in persons with schizophrenia or bipolar disorder. *International journal of clinical practice*, 66(3), 318–325. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02890.x>
- Cooper, S. J., Reynolds, G. P., With expert co-authors (in alphabetical order); Barnes, T., England, E., Haddad, P. M., Heald, A., Holt, R., Lingford-Hughes, A., Osborn, D., McGowan, O., Patel, M. X., Paton, C., Reid, P., Shiers, D., & Smith, J. (2016). BAP guidelines on the management of weight gain, metabolic disturbances and cardiovascular risk associated with psychosis and antipsychotic drug treatment. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 30(8), 717–748. <https://doi.org/10.1177/0269881116645254>
- Dargél A. A. (2022). Beyond evidence and toward a patient-centered management of bipolar disorder mixed states in real-world practice. *Bipolar disorders*, 24(4), 434–436. <https://doi.org/10.1111/bdi.13197>
- De Filippis, S., Cuomo, I., Lionetto, L., Janiri, D., Simmaco, M., Caloro, M., De Persis, S., Piazzi, G., Simonetti, A., Telesforo, C. L., Sciarretta, A., Caccia, F., Gentile, G., Kotzalidis, G. D., & Girardi, P. (2013). Intramuscular aripiprazole in the acute management of psychomotor agitation. *Pharmacotherapy*, 33(6), 603–614. <https://doi.org/10.1002/phar.1260>
- DeJongh, B. M. (2021). Clinical pearls for the monitoring and treatment of antipsychotic induced metabolic syndrome. *The mental health clinician*, 11(6), 311–319. <https://doi.org/10.9740/mhc.2021.11.311>
- El-Mallakh, R. S., Vöhringer, P. A., Ostacher, M. M., Baldassano, C. F., Holtzman, N. S., Whitham, E. A., Thommi, S. B., Goodwin, F. K., & Ghaemi, S. N. (2015). Antidepressants worsen rapid-cycling course in bipolar depression: A STEP-BD randomized clinical trial. *Journal of Affective Disorders*, 184, 318–321. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.04.054>
- Fagiolini, A., Coluccia, A., Maina, G., Forgiione, R. N., Goracci, A., Cuomo, A., & Young, A. H. (2015). Diagnosis, Epidemiology and Management of Mixed States in Bipolar Disorder. *CNS drugs*, 29(9), 725–740. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0275-6>
- Faurholt-Jepsen, M., Vinberg, M., Frost, M., Christensen, E. M., Bardram, J. E., & Kessing, L. V. (2015). Smartphone data as an electronic biomarker of illness activity in bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 17(7), 715–728. <https://doi.org/10.1111/bdi.12332>
- Fava, G. A., & Cosci, F. (2019). Understanding and Managing Withdrawal Syndromes After Discontinuation of Antidepressant Drugs. *The Journal of clinical psychiatry*, 80(6), 19com12794. <https://doi.org/10.4088/JCP.19com12794>
- FDA. Drugs Safety. Lithium carbonate Tablets USP, Lithium carbonate Capsules USP, Lithium Oral Solution USP. Roxane Laboratories, Inc. Revised September 2022. Reference ID: 3031563. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/017812s028,018421s027lbl.pdf
- Forte, A., Baldessarini, R. J., Tondo, L., Vázquez, G. H., Pompili, M., & Girardi, P. (2015). Long-term morbidity in bipolar-I, bipolar-II, and unipolar major depressive disorders. *Journal of affective disorders*, 178, 71–78. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.02.011>
- Frye, M. A., Grunze, H., Suppes, T., McElroy, S. L., Keck, P. E., Jr, Walden, J., Leverich, G. S., Altshuler, L. L., Nakelsky, S., Hwang, S., Mintz, J., & Post, R. M. (2007). A placebo-controlled evaluation of adjunctive modafinil in the treatment of bipolar depression. *The American journal of psychiatry*, 164(8), 1242–1249. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06060981>
- Frye, M. A., Ha, K., Kanba, S., Kato, T., McElroy, S. L., Özerdem, A., Vázquez, G., & Vieta, E. (2011). International consensus group on depression prevention in bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 72(10), 1295–1310. <https://doi.org/10.4088/JCP.10123colc>
- Garriga, M., Pacchiarotti, I., Kasper, S., Zeller, S. L., Allen, M. H., Vázquez, G., Baldaçara, L., San, L., McAllister-Williams, R. H., Fountoulakis, K. N., Courtet, P., Naber, D., Chan, E. W., Fagiolini, A., Möller, H. J., Grunze, H., Llorca, P. M., Jaffe, R. L., Yatham, L. N., Hidalgo-Mazzei, D., ... Vieta, E. (2016). Assessment and management of agitation in psychiatry: Expert consensus. *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 17(2), 86–128. <https://doi.org/10.3109/15622975.2015.1132007>
- Garvey, K. A., Penn, J. V., Campbell, A. L., Esposito-Smythers, C., & Spirito, A. (2009). Contracting for safety with patients: clinical practice and forensic implications. *The journal of the American Academy of Psychiatry and the Law*, 37(3), 363–370.
- Geoffroy, P. A., Etain, B., Henry, C., & Bellivier, F. (2012). Combination therapy for manic phases: a critical review of a common practice. *CNS neuroscience & therapeutics*, 18(12), 957–964. <https://doi.org/10.1111/cns.12017>
- Ghaemi, S. N., Rosenquist, K. J., Ko, J. Y., Baldassano, C. F., Kontos, N. J., & Baldessarini, R. J. (2004). Antidepressant treatment in bipolar versus unipolar depression. *The American journal of psychiatry*, 161(1), 163–165. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.1.163>
- Ghaemi, S. N., Wingo, A. P., Filkowski, M. A., & Baldessarini, R. J. (2008). Long-term antidepressant treatment in bipolar disorder: meta-analyses of benefits and risks. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 118(5), 347–356. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01257.x>
- Gijsman, H. J., Geddes, J. R., Rendell, J. M., Nolen, W. A., & Goodwin, G. M. (2004). Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *The American journal of psychiatry*, 161(9), 1537–1547. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.9.1537>
- Gitlin M. (2016). Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *International journal of bipolar disorders*, 4(1), 27. <https://doi.org/10.1186/s40345-016-0068-y>
- Goikolea, J. M., Colom, F., Torres, I., Capapey, J., Valentí, M., Undurraga, J., Grande, I., Sanchez-Moreno, J., & Vieta, E. (2013). Lower rate of depressive switch following antimanic treatment with second-generation antipsychotics versus haloperidol. *Journal of affective disorders*, 144(3), 191–198. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.07.038>
- Goldberg, J. F., Perlis, R. H., Bowden, C. L., Thase, M. E., Miklowitz, D. J., Marangell, L. B., Calabrese, J. R., Nierenberg, A. A., & Sachs, G. S. (2009). Manic symptoms during depressive episodes in 1,380 patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *The American journal of psychiatry*, 166(2), 173–181. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08050746>
- Goodwin F.K., Jamison K.R. (2007) *Manic-Depressive Illness and Recurrent Depression*. Oxford University Press, New York, USA.
- Goodwin, F. K., Fireman, B., Simon, G. E., Hunkeler, E. M., Lee, J., & Revicki, D. (2003). Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA*, 290(11), 1467–1473. <https://doi.org/10.1001/jama.290.11.1467>
- Goodwin, G. M., Haddad, P. M., Ferrier, I. N., Aronson, J. K., Barnes, T., Cipriani, A., Coghill, D. R., Fazel, S., Geddes, J. R., Grunze, H., Holmes, E. A., Howes, O., Hudson, S., Hunt, N., Jones, I., Macmillan, I. C., McAllister-Williams, H., Miklowitz, D. R., Morriss, R., Munafò, M., ... Young, A. H. (2016). Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 30(6), 495–553. <https://doi.org/10.1177/0269881116636545>
- Grande, I., Berk, M., Birmaher, B., & Vieta, E. (2016). Bipolar disorder. *Lancet (London, England)*, 387(10027), 1561–1572. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00241-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00241-X)
- Granneman, G. R., Schneck, D. W., Cavanaugh, J. H., & Witt, G. F. (1996). Pharmacokinetic interactions and side effects resulting from concomitant administration of lithium and divalproex sodium. *The Journal of clinical psychiatry*, 57(5), 204–206.
- Gruber, N. P., Dilsaver, S. C., Shoaib, A. M., & Swann, A. C. (2000). ECT in mixed affective states: a case series. *The journal of ECT*, 16(2), 183–188. <https://doi.org/10.1097/00124509-200006000-00010>
- Grunze, H., Kasper, S., Goodwin, G., Bowden, C., Möller, H. J., & WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders (2004). The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders, part III: maintenance treatment. *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 5(3), 120–135. <https://doi.org/10.1080/15622970410029924>
- Grunze, H., Vieta, E., Goodwin, G. M., Bowden, C., Licht, R. W., Azorin, J. M., Yatham, L., Mosolov, S., Möller, H. J., Kasper, S., & Members of

- the WFSBP Task Force on Bipolar Affective Disorders Working on this topic (2018). The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder. *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 19(1), 2–58. <https://doi.org/10.1080/15622975.2017.1384850>
- Heeren, O., Sánchez De Carmona, M., Vásquez, G., Córdoba, R., Forero, J., Madrid, L., Lara, D., Medina, R., & Meza, L. (2011). Tratamiento psicofarmacológico del trastorno bipolar en América Latina [Psychopharmacological treatment of bipolar disorder in Latin American]. *Revista de psiquiatría y salud mental*, 4(4), 205–211. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2011.08.001>
- Hjelholt, A. J., Andersen, C. U., & Steffensen, C. (2021). *Ugeskrift for læger*, 183(21), V10200794.
- Howland R. H. (1994). Lithium-induced renal dysfunction. *Journal of clinical psychopharmacology*, 14(6), 435–436. <https://doi.org/10.1097/00004714-199412000-00018>
- Hui, T. P., Kandola, A., Shen, L., Lewis, G., Osborn, D. P. J., Geddes, J. R., & Hayes, J. F. (2019). A systematic review and meta-analysis of clinical predictors of lithium response in bipolar disorder. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 140(2), 94–115. <https://doi.org/10.1111/acps.13062>
- Jang, Y., Moon, J., Kim, N., Kim, T. J., Jun, J. S., Shin, Y. W., Chang, H., Kang, H. R., Lee, S. T., Jung, K. H., Park, K. I., Jung, K. Y., Chu, K., & Lee, S. K. (2021). A new rapid titration protocol for lamotrigine that reduces the risk of skin rash. *Epilepsia open*, 6(2), 394–401. <https://doi.org/10.1002/epi4.12495>
- Joshi, A., Bow, A., & Agius, M. (2019). Pharmacological Therapies in Bipolar Disorder: a Review of Current Treatment Options. *Psychiatra Danubiana*, 31(Suppl 3), 595–603.
- Judd, L. L., & Akiskal, H. S. (2003). The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *Journal of affective disorders*, 73(1-2), 123–131. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(02\)00332-4](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(02)00332-4)
- Keck, P. E., Jr, McElroy, S. L., & Strakowski, S. M. (1998). Anticonvulsants and antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 59 Suppl 6, 74–82.
- Kennedy, S. H., Lam, R. W., McIntyre, R. S., Tourjman, S. V., Bhat, V., Blier, P., Hasnain, M., Jollant, F., Levitt, A. J., MacQueen, G. M., McInerney, S. J., McIntosh, D., Milev, R. V., Müller, D. J., Parikh, S. V., Pearson, N. L., Ravindran, A. V., Uher, R., & CANMAT Depression Work Group (2016). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 61(9), 540–560. <https://doi.org/10.1177/0706743716659417>
- Ketter T. A. (2008). Monotherapy versus combined treatment with second-generation antipsychotics in bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 69 Suppl 5, 9–15.
- Kimmel, S. E., Calabrese, J. R., Woynshville, M. J., & Meltzer, H. Y. (1994). Clozapine in treatment-refractory mood disorders. *The Journal of clinical psychiatry*, 55 Suppl B, 91–93.
- Kishi, T., Ikuta, T., Matsuda, Y., Sakuma, K., Okuya, M., Nomura, I., Hatanoto, M., & Iwata, N. (2022). Pharmacological treatment for bipolar mania: a systematic review and network meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *Molecular psychiatry*, 27(2), 1136–1144. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01334-4>
- Krüger, S., Trevor Young, L., & Bräunig, P. (2005). Pharmacotherapy of bipolar mixed states. *Bipolar disorders*, 7(3), 205–215. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2005.00197.x>
- Kukopulos, A., Caliri, B., Tundo, A., Minnai, G., Floris, G., Reginaldi, D., & Tondo, L. (1983). Rapid cyclers, temperament, and antidepressants. *Comprehensive psychiatry*, 24(3), 249–258. [https://doi.org/10.1016/0010-440x\(83\)90076-7](https://doi.org/10.1016/0010-440x(83)90076-7)
- Kwentus, J., Riesenberger, R. A., Marandi, M., Manning, R. A., Allen, M. H., Fishman, R. S., Spyker, D. A., Kehne, J. H., & Cassella, J. V. (2012). Rapid acute treatment of agitation in patients with bipolar I disorder: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial with inhaled loxapine. *Bipolar disorders*, 14(1), 31–40. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00975.x>
- Lenox, R. H., Newhouse, P. A., Creelman, W. L., & Whitaker, T. M. (1992). Adjunctive treatment of manic agitation with lorazepam versus haloperidol: a double-blind study. *The Journal of clinical psychiatry*, 53(2), 47–52.
- Leon, A. C., Fiedorowicz, J. G., Solomon, D. A., Li, C., Coryell, W. H., Endicott, J., Fawcett, J., & Keller, M. B. (2014). Risk of suicidal behavior with antidepressants in bipolar and unipolar disorders. *The Journal of clinical psychiatry*, 75(7), 720–727. <https://doi.org/10.4088/JCP.13m08744>
- Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Orey, D., Richter, F., Samara, M., Barbui, C., Engel, R. R., Geddes, J. R., Kissling, W., Stapf, M. P., Lässig, B., Salanti, G., & Davis, J. M. (2013). Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 382(9896), 951–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60733-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60733-3)
- Levenson, J. L., & Ferrando S. J. (Eds.) (2016). *Clinical Manual of Psychopharmacology in the Medically Ill*. Second edition. American Psychiatric Publishing, 863 p.
- Lim, H. K., Kim, J. J., Pae, C. U., Lee, C. U., Lee, C., & Paik, I. H. (2010). Comparison of risperidone orodispersible tablet and intramuscular haloperidol in the treatment of acute psychotic agitation: a randomized open, prospective study. *Neuropsychobiology*, 62(2), 81–86. <https://doi.org/10.1159/000315437>
- Lin, D., Mok, H., & Yatham, L. N. (2006). Polytherapy in bipolar disorder. *CNS drugs*, 20(1), 29–42. <https://doi.org/10.2165/00023210-200620010-00003>
- Loebel, A., Cucchiari, J., Silva, R., Kroger, H., Hsu, J., Sarma, K., & Sachs, G. (2014). Lurasidone monotherapy in the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The American journal of psychiatry*, 171(2), 160–168. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13070984>
- López-Muñoz, F., Shen, W. W., D'Ocon, P., Romero, A., & Álamo, C. (2018). A History of the Pharmacological Treatment of Bipolar Disorder. *International journal of molecular sciences*, 19(7), 2143. <https://doi.org/10.3390/ijms19072143>
- Lorenzo, L. S., Vázquez, G. H., Zaratiegui, R. M., Tondo, L., & Baldessarini, R. J. (2012). Characteristics of bipolar disorder patients given antidepressants. *Human psychopharmacology*, 27(5), 486–491. <https://doi.org/10.1002/hup.2253>
- Malhi, G.S., Bell, E., Boyce, P., Bassett, D., Berk, M., Bryant, R., Gitlin, M., Hamilton, A., Hazell, P., Hopwood, M.,... (2020). The 2020 Royal Australian and New Zealand College of psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Bipolar disorder summary. *Bipolar disorders*, Vol. 22, Issue 8: 805–821.
- Mann, J. J., & Malone, K. M. (1997). Cerebrospinal fluid amines and higher-lethality suicide attempts in depressed inpatients. *Biological psychiatry*, 41(2), 162–171. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(96\)00217-x](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(96)00217-x)
- Mantovani, C., Labate, C. M., Sponholz, A., Jr, de Azevedo Marques, J. M., Guapo, V. G., de Simone Brito dos Santos, M. E., Pazin-Filho, A., & Del-Ben, C. M. (2013). Are low doses of antipsychotics effective in the management of psychomotor agitation? A randomized, rated-blind trial of 4 intramuscular interventions. *Journal of clinical psychopharmacology*, 33(3), 306–312. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3182900fd6>
- Marangell, L. B., Bauer, M. S., Dennehy, E. B., Wisniewski, S. R., Allen, M. H., Miklowitz, D. J., Oquendo, M. A., Frank, E., Perlis, R. H., Martinez, J. M., Fagioli, A., Otto, M. W., Chessick, C. A., Zboyan, H. A., Miyahara, S., Sachs, G., & Thase, M. E. (2006). Prospective predictors of suicide and suicide attempts in 1,556 patients with bipolar disorders followed for up to 2 years. *Bipolar disorders*, 8(5 Pt 2), 566–575. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00369.x>
- Marsálek M. (2000). Tardive drug-induced extrapyramidal syndromes. *Pharmacopsychiatry*, 33 Suppl 1, 14–33. <https://doi.org/10.1055/s-2000-7672>
- Marzani, G., & Price Neff, A. (2021). Bipolar Disorders: Evaluation and Treatment. *American family physician*, 103(4), 227–239.
- McElroy, S. L., Weisler, R. H., Chang, W., Olausson, B., Paulsson, B., Brecher, M., Agambaram, V., Merideth, C., Nordenhem, A., Young, A. H., & EMBOLDEN II (Trial D1447C00134) Investigators (2010). A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *The Journal of clinical psychiatry*, 71(2), 163–174. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04942gre>
- McIntyre, R. S., Alsuwaidan, M., Goldstein, B. I., Taylor, V. H., Schaffer, A., Beaulieu, S., Kemp, D. E., & Canadian Network for Mood and Anxie-

- ty Treatments (CANMAT) Task Force (2012). The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid metabolic disorders. *Annals of clinical psychiatry: official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, 24(1), 69–81.
- McIntyre, R. S., Berk, M., Brietzke, E., Goldstein, B. I., López-Jaramillo, C., Kessing, L. V., Malhi, G. S., Nierenberg, A. A., Rosenblat, J. D., Majeed, A., Vieta, E., Vinberg, M., Young, A. H., & Mansur, R. B. (2020). Bipolar disorders. *Lancet (London, England)*, 396(10265), 1841–1856. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31544-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31544-0)
- Medda, P., Perugi, G., Zanello, S., Ciuffa, M., Rizzato, S., & Cassano, G. B. (2010). Comparative response to electroconvulsive therapy in medication-resistant bipolar I patients with depression and mixed state. *The journal of ECT*, 26(2), 82–86. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3181b00f1e>
- Meehan, K., Zhang, F., David, S., Tohen, M., Janicak, P., Small, J., Koch, M., Rizk, R., Walker, D., Tran, P., & Breier, A. (2001). A double-blind, randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam, or placebo in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania. *Journal of clinical psychopharmacology*, 21(4), 389–397. <https://doi.org/10.1097/00004714-200108000-00006>
- Melo, M. C. A., Daher, E. D. F., Albuquerque, S. G. C., & de Bruin, V. M. S. (2016). Exercise in bipolar patients: A systematic review. *Journal of Affective Disorders* (Vol. 198, pp. 32–38). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.03.004>
- Meltzer, H. Y., Alphas, L., Green, A. I., Altamura, A. C., Anand, R., Bertoldi, A., Bourgeois, M., Chouinard, G., Islam, M. Z., Kane, J., Krishnan, R., Lindenmayer, J. P., Potkin, S., & International Suicide Prevention Trial Study Group (2003). Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Archives of general psychiatry*, 60(1), 82–91. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.1.82>
- Miklowitz, D. J., Efthimiou, O., Furukawa, T. A., Scott, J., McLaren, R., Geddes, J. R., & Cipriani, A. (2021). Adjunctive Psychotherapy for Bipolar Disorder: A Systematic Review and Component Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 78(2), 141–150. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.2993>
- Milev, R. V., Giacobbe, P., Kennedy, S. H., Blumberger, D. M., Daskalakis, Z. J., Downar, J., Modirrousta, M., Patry, S., Vila-Rodriguez, F., Lam, R. W., MacQueen, G. M., Parikh, S. V., Ravindran, A. V., & CANMAT Depression Work Group (2016). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 4. Neurostimulation Treatments. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 61(9), 561–575. <https://doi.org/10.1177/0706743716660033>
- Mohammad, O., & Osser, D. N. (2014). The psychopharmacology algorithm project at the Harvard South Shore Program: an algorithm for acute mania. *Harvard review of psychiatry*, 22(5), 274–294. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000018>
- Muralidharan, K., Ali, M., Silveira, L. E., Bond, D. J., Fountoulakis, K. N., Lam, R. W., & Yatham, L. N. (2013). Efficacy of second generation antipsychotics in treating acute mixed episodes in bipolar disorder: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Journal of affective disorders*, 150(2), 408–414. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.04.032>
- Murphy, N., Redahan, L., & Lally, J. (2022). Management of lithium intoxication. *BJPsych Advances*, 1-10. [doi:10.1192/bja.2022.7](https://doi.org/10.1192/bja.2022.7)
- Nemeroff, C. B. (2003). Safety of available agents used to treat bipolar disorder: focus on weight gain. *The Journal of clinical psychiatry*, 64(5), 532–539. <https://doi.org/10.4088/jcp.v64n0506>
- Newcomer, J. W. (2006). Medical risk in patients with bipolar disorder and schizophrenia. *The Journal of clinical psychiatry*, 67(11), e16.
- Nilsson, P. M., Tuomilehto, J., & Rydén, L. (2019). The metabolic syndrome - What is it and how should it be managed? *European journal of preventive cardiology*, 26(2_suppl), 33–46. <https://doi.org/10.1177/2047487319886404>
- O'Brien, B., Lee, D., Swann, A. C., Mathew, S. J., & Lijffijt, M. (2020). Psychotherapy for Mixed Depression and Mixed Mania. *Psychiatric Clinics*, 43(1), 199–211. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2019.10.014>
- Ogawa, Y., Tajika, A., Takeshima, N., Hayasaka, Y., & Furukawa, T. A. (2014). Mood stabilizers and antipsychotics for acute mania: a systematic review and meta-analysis of combination/augmentation therapy versus monotherapy. *CNS Drugs*, 28(11), 989–1003. <https://doi.org/10.1007/s40263-014-0197-8>
- Olfson, M., Wall, M., Wang, S., Crystal, S., Liu, S. M., Gerhard, T., & Blanco, C. (2016). Short-term Suicide Risk After Psychiatric Hospital Discharge. *JAMA psychiatry*, 73(11), 1119–1126. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.2035>
- Orsolini, L., Tomasetti, C., Valchera, A., Vecchiotti, R., Matarazzo, I., Vellante, F., Iasevoli, F., Buonaguro, E. F., Fornaro, M., Fiengo, A. L., Martinotti, G., Mazza, M., Perna, G., Carano, A., De Bartolomeis, A., Di Giannantonio, M., & De Berardis, D. (2016). An update of safety of clinically used atypical antipsychotics. *Expert opinion on drug safety*, 15(10), 1329–1347. <https://doi.org/10.1080/14740338.2016.1201475>
- Oud, M., Mayo-Wilson, E., Braidwood, R., Schulte, P., Jones, S. H., Morris, R., Kupka, R., Cuijpers, P., & Kendall, T. (2016). Psychological interventions for adults with bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 208(3), 213–222. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.157123>
- Pacchiarotti, I., Anmella, G., Colomer, L., & Vieta, E. (2020). How to treat mania. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 142(3), 173–192. <https://doi.org/10.1111/acps.13209>
- Pacchiarotti, I., Bond, D. J., Baldessarini, R. J., Nolen, W. A., Grunze, H., Licht, R. W., Post, R. M., Berk, M., Goodwin, G. M., Sachs, G. S., Tondo, L., Findling, R. L., Youngstrom, E. A., Tohen, M., Undurraga, J., González-Pinto, A., Goldberg, J. F., Yildiz, A., Altshuler, L. L., Calabrese, J. R., ... Vieta, E. (2013). The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *The American journal of psychiatry*, 170(11), 1249–1262. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13020185>
- Pallanti, S., Grassi, G., Antonini, S., Quercioli, L., Salvadori, E., & Hollander, E. (2014). rTMS in resistant mixed states: an exploratory study. *Journal of affective disorders*, 157, 66–71. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.12.024>
- Pallaskorpi, S., Suominen, K., Ketokivi, M., Valttonen, H., Arvilommi, P., Mantere, O., Leppämäki, S., & Isometsä, E. (2017). Incidence and predictors of suicide attempts in bipolar I and II disorders: A 5-year follow-up study. *Bipolar disorders*, 19(1), 13–22. <https://doi.org/10.1111/bdi.12464>
- Perrin, E., Anand, E., Dyachkova, Y., Wagner, T., Frediani, S., Ballerini, A., & OBS-IM investigators group (2012). A prospective, observational study of the safety and effectiveness of intramuscular psychotropic treatment in acutely agitated patients with schizophrenia and bipolar mania. *European psychiatry: The journal of the Association of European Psychiatrists*, 27(4), 234–239. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2010.04.005>
- Perugi, G., Medda, P., Toni, C., Mariani, M. G., Succi, C., & Mauri, M. (2017). The Role of Electroconvulsive Therapy (ECT) in Bipolar Disorder: Effectiveness in 522 Patients with Bipolar Depression, Mixed-state, Mania and Catatonic Features. *Current neuropharmacology*, 15(3), 359–371. <https://doi.org/10.2174/1570159X14666161017233642>
- Perugi, G., Medda, P., Barbuti, M., Novi, M., & Tripodi, B. (2020). The Role of Electroconvulsive Therapy in the Treatment of Severe Bipolar Mixed State. *The Psychiatric clinics of North America*, 43(1), 187–197. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2019.10.010>
- Pillinger, T., McCutcheon, R. A., Vano, L., Mizuno, Y., Arumham, A., Hindley, G., Beck, K., Natesan, S., Efthimiou, O., Cipriani, A., & Howes, O. D. (2020). Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *The lancet. Psychiatry*, 7(1), 64–77. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30416-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30416-X)
- Pompili, M. (2010). Exploring the phenomenology of suicide. *Suicide & life-threatening behavior*, 40(3), 234–244. <https://doi.org/10.1521/suli.2010.40.3.234>
- Pompili, M., & Baldessarini, R. J. (2010). Epilepsy: Risk of suicidal behavior with antiepileptic drugs. *Nature reviews. Neurology*, 6(12), 651–653. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2010.165>
- Pompili, M., Vázquez, G. H., Forte, A., Morrissette, D. A., & Stahl, S. M. (2020). Pharmacologic Treatment of Mixed States. *The Psychiatric clinics of*

- North America, 43(1), 167–186. <https://doi.org/10.1016/j.jpsc.2019.10.015>
- Post, R. M., Leverich, G. S., Nolen, W. A., Kupka, R. W., Altschuler, L. L., Frye, M. A., Suppes, T., McElroy, S., Keck, P., Grunze, H., Walden, J., & Stanley Foundation Bipolar Network (2003). A re-evaluation of the role of antidepressants in the treatment of bipolar depression: data from the Stanley Foundation Bipolar Network. *Bipolar disorders*, 5(6), 396–406. <https://doi.org/10.1046/j.1399-5618.2003.00065.x>
- Praharaj, S. K., Ram, D., & Arora, M. (2009). Efficacy of high frequency (rapid) suprathreshold repetitive transcranial magnetic stimulation of right prefrontal cortex in bipolar mania: a randomized sham controlled study. *Journal of affective disorders*, 117(3), 146–150. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.12.020>
- Price, A. L., & Marzani-Nissen, G. R. (2012). Bipolar disorders: a review. *American family physician*, 85(5), 483–493.
- Prien, R. F., Himmelhoch, J. M., & Kupfer, D. J. (1988). Treatment of mixed mania. *Journal of affective disorders*, 15(1), 9–15. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(88\)90003-1](https://doi.org/10.1016/0165-0327(88)90003-1)
- Raveendran, N. S., Tharyan, P., Alexander, J., Adams, C. E., & TREC-India II Collaborative Group (2007). Rapid tranquilisation in psychiatric emergency settings in India: pragmatic randomised controlled trial of intramuscular olanzapine versus intramuscular haloperidol plus promethazine. *BMJ (Clinical research ed.)*, 335(7625), 865. <https://doi.org/10.1136/bmj.39341.608519.BE>
- Reinares, M., Rosa, A. R., Franco, C., Goikolea, J. M., Fountoulakis, K., Siomouli, M., Gonda, X., Frangou, S., & Vieta, E. (2013). A systematic review on the role of anticonvulsants in the treatment of acute bipolar depression. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 16(2), 485–496. <https://doi.org/10.1017/S1461145712000491>
- Reischies, F. M., Hartikainen, J., & Berghöfer, A. (2002a). Initial lithium and valproate combination therapy in acute mania. *Neuropsychobiology*, 46 Suppl 1, 22–27. <https://doi.org/10.1159/000068020>
- Reischies, F. M., Hartikainen, J., & Berghöfer, A. M. (2002b). Initial triple therapy of acute mania, adding lithium and valproate to neuroleptics. *Pharmacopsychiatry*, 35(6), 244–246. <https://doi.org/10.1055/s-2002-36392>
- Rhee, T. G., Olfson, M., Nierenberg, A. A., & Wilkinson, S. T. (2020). 20-Year Trends in the Pharmacologic Treatment of Bipolar Disorder by Psychiatrists in Outpatient Care Settings. *The American journal of psychiatry*, 177(8), 706–715. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.19091000>
- Rihmer Z. (2006) Suicide Prevention. En *Bipolar Psychopharmacotherapy*. Akiskal H.S. & Tohen M. (Eds.) John Wiley & Sons Ltd. West Sussex U.K.
- Rihmer Z., Belso N., Kiss K. (2002) Strategies for suicide prevention. *Current Opinion in Psychiatry*, 15: 83–87.
- Schaffer, A., Isometsä, E. T., Tondo, L., Moreno, D. H., Sinyor, M., Kessing, L. V., Turecki, G., Weizman, A., Azorin, J. M., Ha, K., Reis, C., Cassidy, F., Goldstein, T., Rihmer, Z., Beautrais, A., Chou, Y. H., Diazgranados, N., Levitt, A. J., Zarate, C. A., Jr, & Yatham, L. (2015). Epidemiology, neurobiology and pharmacological interventions related to suicide deaths and suicide attempts in bipolar disorder: Part I of a report of the International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide in Bipolar Disorder. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 49(9), 785–802. <https://doi.org/10.1177/0004867415594427>
- Selle, V., Schalkwijk, S., Vázquez, G. H., & Baldessarini, R. J. (2014). Treatments for acute bipolar depression: meta-analyses of placebo-controlled, monotherapy trials of anticonvulsants, lithium and antipsychotics. *Pharmacopsychiatry*, 47(2), 43–52. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1363258>
- Serra, G., Demontis, F., Serra, F., De Chiara, L., Spoto, A., Girardi, P., Vidoitto, G., & Serra, G. (2014). Memantine: New prospective in bipolar disorder treatment. *World journal of psychiatry*, 4(4), 80–90. <https://doi.org/10.5498/wjp.v4.i4.80>
- Sharma, V., Persad, E., Mazmanian, D., & Karunaratne, K. (1993). Treatment of rapid cycling bipolar disorder with combination therapy of valproate and lithium. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 38(2), 137–139. <https://doi.org/10.1177/070674379303800213>
- Sher, L., Carballo, J. J., Grunebaum, M. F., Burke, A. K., Zalsman, G., Huang, Y. Y., Mann, J. J., & Oquendo, M. A. (2006). A prospective study of the association of cerebrospinal fluid monoamine metabolite levels with lethality of suicide attempts in patients with bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 8(5 Pt 2), 543–550. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00319.x>
- Small, J. G., Klapper, M. H., Kellams, J. J., Miller, M. J., Milstein, V., Sharpley, P. H., & Small, I. F. (1988). Electroconvulsive treatment compared with lithium in the management of manic states. *Archives of general psychiatry*, 45(8), 727–732. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800320037004>
- Smith, K. A., & Cipriani, A. (2017). Lithium and suicide in mood disorders: Updated meta-review of the scientific literature. *Bipolar disorders*, 19(7), 575–586. <https://doi.org/10.1111/bdi.12543>
- Strakowski, S. M., McElroy, S. L., Keck, P. E., Jr, & West, S. A. (1996). Suicidality among patients with mixed and manic bipolar disorder. *The American journal of psychiatry*, 153(5), 674–676. <https://doi.org/10.1176/ajp.153.5.674>
- Strejilevich, S., Vázquez, G., García Boneto, G., Zaratiegui, R., Vilapriño, J. J., Herbst, L., Silva, A., Lupo, C., & Cetkovich-Bakmas, M. (2010a). [2nd Argentine consensus on the treatment of bipolar disorders 2010]. *Vertex Revista Argentina de Psiquiatría*, 21 Suppl II, Consenso, 3–55. <https://doi.org/10.1267/science.040579197>
- Suppes, T., Webb, A., Paul, B., Carmody, T., Kraemer, H., & Rush, A. J. (1999). Clinical outcome in a randomized 1-year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and a history of mania. *The American journal of psychiatry*, 156(8), 1164–1169. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.8.1164>
- Swann, A. C., Bowden, C. L., Calabrese, J. R., Dilsaver, S. C., & Morris, D. D. (2002). Pattern of response to divalproex, lithium, or placebo in four naturalistic subtypes of mania. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 26(4), 530–536. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00390-6](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00390-6)
- Swann, A. C., Bowden, C. L., Morris, D., Calabrese, J. R., Petty, F., Small, J., Dilsaver, S. C., & Davis, J. M. (1997). Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. *Archives of general psychiatry*, 54(1), 37–42. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1997.01830130041008>
- Swann, A. C., Lafer, B., Perugi, G., Frye, M. A., Bauer, M., Bahk, W. M., Scott, J., Ha, K., & Suppes, T. (2013). Bipolar mixed states: an international society for bipolar disorders task force report of symptom structure, course of illness, and diagnosis. *The American journal of psychiatry*, 170(1), 31–42. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12030301>
- Thase M. E. (2006). Bipolar depression: diagnostic and treatment considerations. *Development and psychopathology*, 18(4), 1213–1230. <https://doi.org/10.1017/S0954579406060585>
- Thase M. E. (2012). Bipolar disorder maintenance treatment: monitoring effectiveness and safety. *The Journal of clinical psychiatry*, 73(4), e15. <https://doi.org/10.4088/JCP.10060tx4cc>
- Thase, M. E., Macfadden, W., Weisler, R. H., Chang, W., Paulsson, B., Khan, A., Calabrese, J. R., & BOLDER II Study Group (2006). Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *Journal of clinical psychopharmacology*, 26(6), 600–609. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000248603.76231.b7>
- Tohen, M., Kanba, S., McIntyre, R. S., Fujikoshi, S., & Katagiri, H. (2014). Efficacy of olanzapine monotherapy in the treatment of bipolar depression with mixed features. *Journal of affective disorders*, 164, 57–62. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.04.003>
- Tohen, M., Katagiri, H., Fujikoshi, S., & Kanba, S. (2013). Efficacy of olanzapine monotherapy in acute bipolar depression: a pooled analysis of controlled studies. *Journal of affective disorders*, 149(1-3), 196–201. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.01.022>
- Tohen, M., McDonnell, D. P., Case, M., Kanba, S., Ha, K., Fang, Y. R., Katagiri, H., & Gomez, J. C. (2012). Randomised, double-blind, placebo-controlled study of olanzapine in patients with bipolar I depression. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 201(5), 376–382. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.108357>
- Tohen, M., Vieta, E., Calabrese, J., Ketter, T. A., Sachs, G., Bowden, C., Mitchell, P. B., Centorrino, F., Risser, R., Baker, R. W., Evans, A. R., Beymer, K., Dube, S., Tollefson, G. D., & Breier, A. (2003). Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Archives of general psychiatry*, 60(11), 1079–1088. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.11.1079>
- Tohen, M., Chengappa, K. N., Suppes, T., Zarate, C. A., Jr, Calabrese, J. R., Bowden, C. L., Sachs, G. S., Kupfer, D. J., Baker, R. W., Risser, R. C., Keeter,

- E. L., Feldman, P. D., Tollefson, G. D., & Breier, A. (2002). Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Archives of general psychiatry*, 59(1), 62–69. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.1.62>
- Tondo, L., & Baldessarini, R. J. (2016). Suicidal Behavior in Mood Disorders: Response to Pharmacological Treatment. *Current psychiatry reports*, 18(9), 88. <https://doi.org/10.1007/s11920-016-0715-0>
- Tondo, L., Baldessarini, R. J., Hennen, J., & Floris, G. (1998). Lithium maintenance treatment of depression and mania in bipolar I and bipolar II disorders. *The American journal of psychiatry*, 155(5), 638–645. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.5.638>
- Tondo, L., Baldessarini, R. J., Hennen, J., Floris, G., Silveti, F., & Tohen, M. (1998). Lithium treatment and risk of suicidal behavior in bipolar disorder patients. *The Journal of clinical psychiatry*, 59(8), 405–414. <https://doi.org/10.4088/jcp.v59n0802>
- Tondo, L., Baldessarini, R. J., Vázquez, G., Lepri, B., & Visioli, C. (2013). Clinical responses to antidepressants among 1036 acutely depressed patients with bipolar or unipolar major affective disorders. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 127(5), 355–364. <https://doi.org/10.1111/acps.12023>
- Tondo, L., Vázquez, G. H., & Baldessarini, R. J. (2021). Prevention of suicidal behavior in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 23(1), 14–23. <https://doi.org/10.1111/bdi.13017>
- Tondo, L., Vázquez, G., & Baldessarini, R. J. (2010). Mania associated with antidepressant treatment: comprehensive meta-analytic review. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 121(6), 404–414. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01514.x>
- Undurraga, J., & Baldessarini, R. J. (2012). Randomized, placebo-controlled trials of antidepressants for acute major depression: thirty-year meta-analytic review. *Neuropsychopharmacology: Official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 37(4), 851–864. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.306>
- Vázquez, G. H., Camino, S., Tondo, L., & Baldessarini, R. J. (2017). Potential Novel Treatments for Bipolar Depression: Ketamine, Fatty Acids, Anti-inflammatory Agents, and Probiotics. *CNS & neurological disorders drug targets*, 16(8), 858–869. <https://doi.org/10.2174/1871527316666170728165648>
- Vázquez, G. H., Holtzman, J. N., Tondo, L., & Baldessarini, R. J. (2015). Efficacy and tolerability of treatments for bipolar depression. *Journal of affective disorders*, 183, 258–262. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.05.016>
- Vázquez, G. H., Lolich, M., Cabrera, C., Jokic, R., Kolar, D., Tondo, L., & Baldessarini, R. J. (2018). Mixed symptoms in major depressive and bipolar disorders: A systematic review. *Journal of affective disorders*, 225, 756–760. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.006>
- Vázquez, G. H., Strejilevich, S., García Bonetto, G., Cetkovich-Bakmas, M., Zaratigui, R., Lagomarsino, A., Goldchluk, A., Kalina, E., Herbst, L., Gutiérrez, B., & Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (2005). Consenso argentino sobre el tratamiento de los Trastornos Bipolares [Argentine consensus on the treatment of bipolar disorders]. *Vertex Revista Argentina de Psiquiatría*, 16 Suppl, 3–24.
- Vázquez, G. H., Tondo, L., Undurraga, J., & Baldessarini, R. J. (2013). Overview of antidepressant treatment of bipolar depression. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 16(7), 1673–1685. <https://doi.org/10.1017/S1461145713000023>
- Vázquez, G., Tondo, L., & Baldessarini, R. J. (2011). Comparison of antidepressant responses in patients with bipolar vs. unipolar depression: a meta-analytic review. *Pharmacopsychiatry*, 44(1), 21–26. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1265198>
- Wehr, T. A., & Goodwin, F. K. (1979). Rapid cycling in manic-depressives induced by tricyclic antidepressants. *Archives of general psychiatry*, 36(5), 555–559. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1979.01780050065007>
- Woon, L. S., Tee, C. K., Gan, L., Deang, K. T., & Chan, L. F. (2018). Olanzapine-induced and Risperidone-induced Leukopenia: A Case of Synergistic Adverse Reaction? *Journal of psychiatric practice*, 24(2), 121–124. <https://doi.org/10.1097/PRA.0000000000000292>
- Xiong, J., Lipsitz, O., Chen-Li, D., Rosenblat, J. D., Rodrigues, N. B., Carvalho, L., Lui, L. M. W., Gill, H., Narsi, F., Mansur, R. B., Lee, Y., & McIntyre, R. S. (2021). The acute antisuicidal effects of single-dose intravenous ketamine and intranasal esketamine in individuals with major depression and bipolar disorders: A systematic review and meta-analysis. *Journal of psychiatric research*, 134, 57–68. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.12.038>
- Xuan, R., Li, X., Qiao, Y., Guo, Q., Liu, X., Deng, W., Hu, Q., Wang, K., & Zhang, L. (2020). Mindfulness-based cognitive therapy for bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research*, 290, 113116. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113116>
- Yarar, C., Yakut, A., Carman, K. B., Sahin, S., Kocak, O., Ozkan, S., & Bal, C. (2021). Metoclopramide-Induced Acute Dystonia: Data From a Pediatric Emergency Unit. *Pediatric emergency care*, 37(9), e528–e533. <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000001960>
- Yatham, L. N., Chakrabarty, T., Bond, D. J., Schaffer, A., Beaulieu, S., Parikh, S. V., McIntyre, R. S., Milev, R. V., Alda, M., Vazquez, G., Ravindran, A. V., Frey, B. N., Sharma, V., Goldstein, B. I., Rej, S., O'Donovan, C., Tourjman, V., Kozicky, J. M., Kauer-Sant'Anna, M., Malhi, G., ... Post, R. (2021). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) recommendations for the management of patients with bipolar disorder with mixed presentations. *Bipolar disorders*, 23(8), 767–788. <https://doi.org/10.1111/bdi.13135>
- Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Parikh, S. v., Schaffer, A., Bond, D. J., Frey, B. N., Sharma, V., Goldstein, B. I., Rej, S., Beaulieu, S., Alda, M., MacQueen, G., Milev, R. v., Ravindran, A., O'Donovan, C., McIntosh, D., Lam, R. W., Vazquez, G., Kapczinski, F., ... Berk, M. (2018). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 20(2), 97–170. <https://doi.org/10.1111/bdi.12609>
- Ye, B.-Y., Jiang, Z.-Y., Li, X., Cao, B., Cao, L.-P., Lin, Y., Xu, G.-Y., & Miao, G.-D. (2016). Effectiveness of cognitive behavioral therapy in treating bipolar disorder: An updated meta-analysis with randomized controlled trials. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 70(8), 351–361. <https://doi.org/10.1111/pcn.12399>
- Yildiz, A., Nikodem, M., Vieta, E., Correll, C. U., & Baldessarini, R. J. (2015). A network meta-analysis on comparative efficacy and all-cause discontinuation of antimanic treatments in acute bipolar mania. *Psychological medicine*, 45(2), 299–317. <https://doi.org/10.1017/S0033291714001305>
- Yilmaz, S., Huguet, A., Kisely, S., Rao, S., Wang, J., Baur, K., Price, M., O'Mahen, H., & Wright, K. (2022). Do psychological interventions reduce symptoms of depression for patients with Bipolar I or II Disorder? A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 301. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.12.112>
- Young, A. H., McElroy, S. L., Bauer, M., Philips, N., Chang, W., Olausson, B., Paulsson, B., Brecher, M., & EMBOLDEN I (Trial 001) Investigators (2010). A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *The Journal of clinical psychiatry*, 71(2), 150–162. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04995gre>
- Zárate, C. A., Jr, Brutsche, N. E., Ibrahim, L., Franco-Chaves, J., Diazgranados, N., Cravchik, A., Selter, J., Marquardt, C. A., Liberty, V., & Luckenbaugh, D. A. (2012). Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial. *Biological psychiatry*, 71(11), 939–946. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.12.010>
- Zárate, C. A., Jr, Payne, J. L., Singh, J., Quiroz, J. A., Luckenbaugh, D. A., Denicoff, K. D., Charney, D. S., & Manji, H. K. (2004). Pramipexole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of concept study. *Biological psychiatry*, 56(1), 54–60. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.03.013>
- Zimbroff, D. L., Marcus, R. N., Manos, G., Stock, E., McQuade, R. D., Auby, P., & Oren, D. A. (2007). Management of acute agitation in patients with bipolar disorder: efficacy and safety of intramuscular aripiprazole. *Journal of clinical psychopharmacology*, 27(2), 171–176. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b13e318033bd5e>

Criterios diagnósticos en la enfermedad demencial. ¿Qué hay de nuevo?

Diagnostic criteria in dementing illness. What's new?

Edith Labos¹, Claudia Verónica Bavec², Diana Cristalli³, Florencia Deschle⁴, Cristian Isaac⁵, Guido Dorman⁶, Juan Ollari⁷, Valeria Rubiño⁸, María Julieta Russo⁹

<https://doi.org/10.53680/vertex.v34i160.460>

Resumen

El espectro de enfermedades neurodegenerativas que afectan principalmente a la cognición y el comportamiento abarca desde la enfermedad preclínica asintomática hasta el deterioro cognitivo muy leve y la demencia franca. La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más común de deterioro de la capacidad cognitiva. Es una enfermedad devastadora que afecta a los pacientes y a toda su familia de cuidadores, lo que supone enormes dificultades socioeconómicas y psicoemocionales. El diagnóstico puede complicarse debido a otras formas de demencia que presentan síntomas y patologías similares a la EA. Los marcadores bioquímicos para identificar la enfermedad de Alzheimer desempeñan un papel central en los nuevos criterios diagnósticos de la enfermedad y en la reciente definición biológica de la EA. Conocer las características claves y la patología de cada tipo de demencia puede ayudar en el diagnóstico preciso de los pacientes, a fin de que reciban el tratamiento y los servicios de apoyo adecuados a su condición y mantengan el mayor funcionamiento posible en la vida diaria y la calidad de vida. Por lo tanto es prioritario diferenciar, basándose en criterios clínicos, neuropatología y biomarcadores, la EA y sus variantes atípicas de otras demencias comunes como el Deterioro Cognitivo Vascular, la Degeneración Fronto-temporal entre otras, y los trastornos cognitivos menos frecuentes. Este artículo de revisión presenta datos actualizados relativos a los recientes criterios diagnósticos de algunas formas de demencia haciendo hincapié en su utilidad en la práctica clínica habitual. Se exponen los criterios de EA, de Demencia Vascular (DV), de la demencia Fronto-temporal (DFT) y de una forma rara de demencia, descrita en los últimos años, que se evidencia en pacientes muy añosos con un perfil similar a la EA. Se trata de la encefalopatía predominantemente límbica por tdp-43 relacionada a la edad (LATE).

Palabras claves: Enfermedades neurodegenerativas - Criterios diagnósticos - Enfermedad de Alzheimer - Deterioro cognitivo vascular - Demencia frontotemporal - LATE.

RECIBIDO 16/11/2022 - ACEPTADO 20/2/2023

¹PhD, Instituto de Salud Pública. Área de Investigación de Funciones Cognitivas. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA). <https://orcid.org/0000-0002-0879-3397>

²Magister en Neurociencia, Médica Neuróloga, especialista en Psiquiatría.

³PhD, Médica Neuróloga. <https://orcid.org/0000-0003-4334-7795>

⁴Médica Neuróloga, Centro de Neurología Cognitiva (CeNeCo) – Servicio de Neurología, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0000-0002-6939-455X>

⁵Médico Neurólogo, Clínica Modelo de Lanús. <https://orcid.org/0000-0002-5791-3148>

⁶Médico Neurólogo, Instituto de Neurociencias. Fundación Favaloro. <https://orcid.org/0000-0003-0281-6153>

⁷Médico Neurólogo, Centro de Neurología Cognitiva (CeNeCo) – Servicio de Neurología, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0000-0002-7851-9094>

⁸Médica Neuróloga, Centro de Neurología Cognitiva (CeNeCo) – Servicio de Neurología, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina.

⁹Médica Neuróloga. <https://orcid.org/0000-0003-2347-9731>

Autora correspondiente:

Edith Labos

edithlabos@gmail.com

Lugar de realización: Grupo de Trabajo de Neurología del comportamiento y Neurociencias Cognitivas.

Sociedad Neurológica Argentina (SNA).



Abstract

The spectrum of neurodegenerative diseases that primarily affect cognition and behaviorspreads from asymptomatic preclinical disease to very mild cognitive impairment to frank dementia. Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of a decline in cognitive ability. Also, it is a devastating condition that affects patients and their entire families of caregivers, exacting tremendous financial hardships. Diagnosis may be complicated by other forms of dementia that have symptoms and pathologies similar to AD. Knowing the key features and pathology of each type of dementia can help in the accurate diagnosis of patients, so they will receive the treatment and support services appropriate for their condition and maintain the highest possible functioning in daily life and quality of life. Differentiate, based on clinical criteria, neuropathology, and biomarkers, AD and its atypical variants from other common dementias including Dementia with Lewy Bodies, Vascular Cognitive Impairment, Frontotemporal Degeneration, and less frequent cognitive disorders. The importance of getting an accurate and early diagnosis of dementia is now increasingly significant to make important decisions about treatment, support, and care. Nonpharmacological as well as pharmacological interventions should be initiated once the diagnosis is obtained. Biochemical markers to identify Alzheimer's disease play a central role in the new diagnostic criteria for the disease and in the recent biological definition of AD. This review article presents up-to-date data regarding the recent diagnostic criteria of Alzheimer's disease and related disorders, emphasizing its usefulness in routine clinical practice.

Keywords: Alzheimer's disease - Clinical and research criteria - Dementia with Lewy Bodies, Vascular Cognitive Impairment - Frontotemporal Degeneration - LATE.

I. Enfermedad de Alzheimer

El término Enfermedad de Alzheimer (EA) tiene dos constructos diferentes, donde uno se corresponde con un síndrome clínico sin verificación neuropatológica y por otro un diagnóstico biológico que permite establecer los cambios neuropatológicos subyacentes al diagnóstico clínico.

Aunque existen diferentes criterios diagnósticos para la EA, los más utilizados y validados por estudios clínico-patológicos son los criterios clínicos de diagnóstico propuestos en 1984 por el Instituto Nacional para los Desórdenes Neurológicos y Relacionados (NINCDS-ADRDA) de Estados Unidos (McKhann y col, 1984) los cuales establecen un diagnóstico de EA probable o posible dentro de un contexto clínico, siendo el diagnóstico definitivo solo posible con la confirmación anatomopatológica.

Si bien dichos criterios fueron adoptados ampliamente por toda la comunidad médica y científica, y sirvieron de base para el desarrollo de los conocimientos actuales de la enfermedad, tienen una vigencia de más de 25 años y algunas limitaciones, principalmente a causa del menor conocimiento que se tenía de la enfermedad y de los exámenes complementarios, al momento de su publicación (De Kosky et al., 2011). En primer lugar, solo permiten identificar personas con demencia clínicamente evidente, pero pierden sensibilidad y especificidad en los estadios más leves de la enfermedad. No definen los primeros síntomas de la

enfermedad antes de que alcance el umbral para demencia (etapa hoy conocida como deterioro cognitivo leve). En segundo lugar, cuando fueron publicados no estaban completamente descritos y caracterizados otros síndromes demenciales, como la demencia con cuerpos de Lewy, la demencia frontotemporal y la demencia vascular. En tercer lugar, incluyen criterios vagos para los diagnósticos diferenciales, haciendo mayor énfasis en las causas clínicas/metabólicas reversibles (hipotiroidismo, déficit de vitamina B12, neurolúes). En cuarto lugar, excluyen a un tercio de pacientes que inician la EA de forma atípica (sin afectación de la memoria). Por último, permiten realizar un diagnóstico de EA basado en el fenotipo clínico característico de la enfermedad sin evidencia biológica *in vivo* de la patología de Alzheimer.

El progreso en el conocimiento científico en el campo de las demencias, particularmente en la EA, incluyendo aspectos clínicos, neuropsicológicos y genéticos de la enfermedad; la aparición de propuestas para los criterios diagnósticos para fases tempranas de la enfermedad, como el deterioro cognitivo leve (DCL) (Petersen et al., 1999) o EA prodrómica (Dubois, 2004; Dubois, 2000); el desarrollo de biomarcadores específicos del proceso fisiopatológico (biomarcadores de patología amiloidea: A β 42 en líquido cefalorraquídeo [LCR] y marcación amiloidea en PET [PIB y AV45]; biomarcadores de neurodegeneración: tau y tau-f en LCR, volumetría hipocámpica por RMN, PET con fluorodesoxiglucosa) incluyendo el mayor conocimiento con

respecto a la patología molecular de la EA y su perfil temporal, como la aparición del depósito amiloideo cerebral muchos años antes del diagnóstico clínico de la enfermedad, constituyeron las bases para la revisión de los criterios diagnósticos actualmente en uso y la publicación de nuevas recomendaciones por parte del Grupo de Trabajo Internacional (International Working Group, IWG), (Dubois et al., 2014) el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento de EE. UU. y la Asociación de Alzheimer (National Institute on Aging - Alzheimer's Association, NIA-AA) (Sperling et al., 2011).

Las principales diferencias entre los criterios de diagnóstico de la EA de 1984 (McKhann et al., 1984) y las últimas guías (McKhann et al., 2011) se pueden resumir en cuatro aspectos claves:

1. Reconocimiento que la EA progresa en un espectro/continuo en tres etapas: una etapa preclínica temprana sin síntomas; una etapa intermedia de deterioro cognitivo leve; y una etapa final marcada por síntomas de demencia. Los criterios de 1984 (McKhann et al., 1984) abordaron sólo una etapa de la enfermedad: la etapa final de la demencia.
2. Ampliación de los criterios para la demencia debida a EA más allá de la pérdida de memoria como la característica emergente central de la enfermedad. Reconocen que otros aspectos de la cognición, como la capacidad de encontrar palabras o el juicio, pueden deteriorarse en primer lugar.
3. Reflejo de una mejor comprensión de las distinciones y asociaciones entre las demencias debida a EA y otras demencias, así como entre la EA y los trastornos que pueden influir en su desarrollo, como la enfermedad vascular.
4. Reconocimiento del uso potencial de biomarcadores, indicadores de una enfermedad cerebral subyacente, para diagnosticar la EA. Sin embargo, las nuevas guías establecieron que los biomarcadores se utilizarán casi exclusivamente en investigación y no en un entorno clínico. Estos biomarcadores no existían cuando se desarrollaron los criterios originales en 1984, por lo que la confirmación del diagnóstico solo era posible mediante la autopsia después de la muerte. Con los nuevos criterios, la incorporación de biomarcadores *in vivo* de la fisiopatología de la EA evita la necesidad de la autopsia.

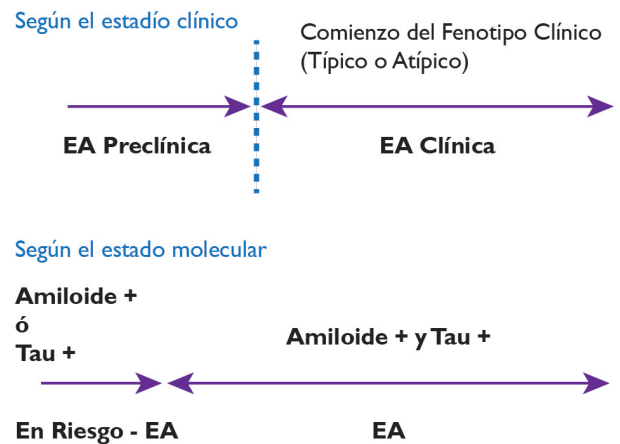
Las guías y recomendaciones vigentes proponen tres estadios clínicos (ver Tabla 1) y dos estados moleculares (ver Figura 1).

Del análisis de dichas recomendaciones, podemos destacar algunos aspectos de relevancia. En primer lugar, permiten la formalización de los diferentes es-

Tabla 1. Estadios clínicos de la enfermedad de Alzheimer

EA Preclínica	Los cambios cerebrales, incluida la acumulación de amiloide y/o proteína tau, ya estén en curso, pero los síntomas clínicos importantes aún no son evidentes.
Deterioro cognitivo leve (DCL)	Etapa marcada por síntomas de memoria y / u otros problemas de pensamiento que son mayores de lo normal para la edad y educación de una persona, pero que no interfieren con su independencia. Las personas con DCL pueden progresar o no a la demencia debida a EA.
Demencia debida a EA	Etapa final de la enfermedad en la que los síntomas, como la pérdida de memoria, las dificultades para encontrar palabras y los problemas visuales o espaciales, son lo suficientemente importantes como para afectar la capacidad de una persona para funcionar de forma independiente.

Figura 1. Etapas clínicas y moleculares de la enfermedad de Alzheimer (adaptado de Dubois y col., 2016)



EA, enfermedad de Alzheimer

tadios preclínicos y clínicos de la enfermedad, incluyendo el estadio intermedio o de transición conocido como DCL, asegurando de esta manera una mayor sensibilidad y especificidad para la detección de la enfermedad en estadios más tempranos. En segundo lugar, permiten la inclusión de los biomarcadores como un requisito indispensable para brindar diferentes niveles de certeza indicativos de un proceso neuropatológico subyacente de EA. El objetivo primordial de incluir los biomarcadores dentro de los criterios diagnósticos de la enfermedad es identificar evidencia *in vivo* de la neuropatología específica de la EA, ya que se sabe que dichos biomarcadores tienen una alta co-

relación con las lesiones neuropatológicas de la enfermedad por autopsia. El énfasis del uso de dichos biomarcadores está puesto en investigación, especialmente en las etapas preclínicas de la enfermedad, donde es necesario refinar y validar su interpretación y su utilidad en la práctica clínica habitual.

Con el término de Alzheimer preclínico se pretendía describir a las personas que no presentaban síntomas pero que expresaban biomarcadores que indicaban la presencia de amiloide β y tau patológicos, con el objetivo de identificar a aquellos que se encontraban en las primeras fases de la EA y que podrían beneficiarse de los ensayos terapéuticos y, en última instancia, de la terapia farmacológica. Esta descripción de individuos asintomáticos ya era bastante controvertida, pero en 2018, el grupo NIA-AA introdujo un marco de investigación en el que las personas con biomarcadores que indicaban una acumulación patológica de amiloide β y tau se clasificaban como enfermos de Alzheimer (sin el término preclínico o probable), independientemente de la presencia de síntomas (Jack 2018). La eliminación de los criterios clínicos eliminaba el aspecto sindrómico de la EA y su inherente falta de especificidad. Sin embargo, este cambio a una entidad totalmente biológica o basada en biomarcadores también planteó dudas y objeciones.

Considerando nuevas evidencias, el IWG critica las deficiencias de este enfoque y proponen criterios actualizados para el uso de biomarcadores en un entorno clínico (Dubois, 2021). Recomiendan que el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer se restrinja a las personas que tienen biomarcadores positivos junto con fenotipos específicos de la EA, en tanto que las personas cognitivamente intactas con biomarcadores positivos deben considerarse solo en riesgo de progresión a la EA.

Sin embargo, los biomarcadores de LCR y de imágenes podrían en algunos casos complementar las pruebas clínicas estándar en entornos clínicos especializados, como los centros de investigación, para determinar las posibles causas de deterioro cognitivo leve y aumentar o disminuir la certeza de un diagnóstico de EA. Dichos biomarcadores se encuentran disponibles en nuestro país, tanto para la práctica clínica habitual como para investigación (Russo, 2014; Chrem Méndez, 2016).

Diagnóstico con bases neuropatológicas. EA preclínica

Un concepto actual, sostenido por varias líneas de investigación coincide en señalar que una definición de EA con base biológica constituiría un avance para una mejor comprensión de los mecanismos subyacentes a su expresión clínica. Se argumenta que para implementar intervenciones farmacológicas que prevengan

o retrasen la aparición inicial de los síntomas, es necesario contar con una definición biológica de la enfermedad que incluya la fase preclínica.

Las guías del NIA-AA del 2011, proponen pautas de diagnóstico para las etapas sintomáticas o "clínicas" de la EA, es decir, DCL (Albert, 2011) y demencia (McKhann, 2011), y asimismo recomendaciones para una etapa de la EA en individuos sin síntomas evidentes, llamada como ya fue mencionado "EA preclínica" (Sperling et al., 2011).

Las recomendaciones para la EA preclínica no se diseñaron para la atención clínica de rutina, sino para homogeneizar los criterios de investigación e incluir a participantes que no tenían un deterioro cognitivo pero tenían biomarcadores anormales de EA. Se consideró que la progresión de las medidas de biomarcadores también sería un proceso continuo característico de la EA de comienzo temprano antes que aparezcan las primeras manifestaciones sintomáticas de la enfermedad.

El grupo de trabajo de NIA-AA de 2018 (Jack, 2018) tuvo como objetivo unificar y actualizar las recomendaciones de 2011 (Sperling, 2011) y optimizar el concepto actual de la EA como un continuo progresivo.

El diagnóstico en esta etapa de la enfermedad no se basa en las consecuencias clínicas de la enfermedad (es decir, síntomas / signos), sino que cambia la definición de EA en personas *in vivo* de un constructo sindrómico a un constructo biológico.

Los biomarcadores se agrupan en depósitos de β -amiloide, tau patológico y neurodegeneración [Sistema AT(N) de sus siglas en inglés]. Este sistema de clasificación ATN agrupa diferentes biomarcadores (imágenes y biofluidos) según el proceso patológico que mide cada uno.

La etapa preclínica quedaría entonces estratificada en tres etapas:

Etapa preclínica 1: evidencia de amiloidosis en imágenes de PET o análisis de LCR.

Etapa preclínica 2: evidencia de amiloidosis y neurodegeneración en imágenes de PET y análisis de LCR.

Etapa preclínica 3: evidencia de amiloidosis, neurodegeneración y cambios cognitivos sutiles.

Por definición las personas con EA preclínica carecen de los síntomas clásicos de la EA. Sin embargo la NIA-AA incluye en este estadio la posible presencia de una "declinación cognitiva sutil". Sin embargo las revisiones sobre el tema indican que la estrategia para definir una declinación cognitiva es heterogénea.

A diferencia de los otros "determinantes" de la EA preclínica, el deterioro cognitivo no es obligatorio para el diagnóstico. Sin embargo, evidenciar un dete-

rioro cognitivo (incluso cuando la cognición permanece normal con respecto a los datos normativos) en un individuo es un fuerte argumento de apoyo de la EA preclínica y es la base sobre la cual los ensayos clínicos de EA preclínica se están llevando a cabo.

Se propone la utilización de alguna herramientas de evaluación cognitiva como la prueba de dígitos símbolos (Smith, 1993), el Clinical Dementia Rating (CDR) (Morris, 1993) y la prueba de memoria de palabras con clave como el Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) (Buschke, 1984), los cuales serían de utilidad para determinar la presencia de declinación cognitiva.

Deterioro Cognitivo Leve debido a EA

El intento de caracterizar las fases clínicas incipientes de la enfermedad generó el desarrollo de numerosos constructos con la intención de clasificar a aquellos pacientes que presentaban alteraciones cognitivas leves y que potencialmente pudieran evolucionar a una demencia. El más conocido de estos constructos diagnósticos, es el concepto de DCL, que fue descrito inicialmente por Flicker y col (Flicker, 1991) para clasificar a un grupo de pacientes con dificultades cognitivas, pero sin demencia. No obstante, el concepto de DCL más ampliamente aplicado es el que propusieron Petersen y col (Petersen, 1999) que permitió definir la zona transicional entre el envejecimiento normal y la demencia, y utilizarse como una descripción clínica de personas con riesgo de desarrollar EA. En el 2003, se reúne un grupo de expertos en Estocolmo, y modifica los criterios originales de Petersen (Winblad, 2004), para incluir no sólo memoria sino otros dominios cognitivos con el objetivo de mejorar la seguridad diagnóstica principalmente en la población general.

En el año 2000, Bruno Dubois (Dubois, 2000) propone en una editorial el término de EA prodrómica para definir aquel subgrupo de pacientes con DCL que tienen un proceso fisiopatológico subyacente de EA. Permitted obtener un subgrupo más homogéneo dentro de los pacientes con deterioro cognitivo leve y ofreció una amplia descripción del perfil de memoria hipocampal (Dubois, 2004) característico de estos pacientes. En el 2007, el mismo autor propone nuevos criterios de investigación, definiendo a la EA, *in vivo* con un algoritmo diagnóstico que comienza con un patrón específico de deterioro de la memoria episódica y que requiere luego el apoyo con biomarcadores que indiquen la fisiopatología o la topografía característica de la EA (Dubois, 2007). No se requiere la presencia de demencia para el diagnóstico, la cual

representaría la fase más severa de la enfermedad, y si permiten un diagnóstico etiológico, al estar sustentado en marcadores biológicos objetivos.

Según los criterios de NIA-AA (Albert et al., 2011), el individuo deberá cumplir con los criterios clínicos de DCL, y asimismo un especialista debe considerar que la fisiopatología subyacente primaria se debe a la EA, lo que puede verificarse con mayor precisión si existe evidencia de biomarcadores *in vivo* de la neuropatología de la EA. De esta manera, el DCL debido a EA se clasifica según la positividad de dichos biomarcadores en probabilidad

1. **Baja:** sin biomarcadores (2 biomarcadores negativos).
2. **Intermedia:** con presencia de marcador amiloideo o de injuria neuronal (neurodegeneración) positivo, 1 de los dos marcadores.
3. **Alta:** 2 biomarcadores positivos.

El término DCL está ampliamente difundido en la clínica asistencial y se usa tanto en la práctica clínica de médicos de atención primaria como de médicos especialistas en el tema. Las características generales de la etapa de DCL son:

1. El paciente se queja de trastornos cognitivos corroborado por informante, que representa un cambio cognitivo comparado al rendimiento previo del paciente.
2. La función cognitiva está en un rango muy cercano a lo normal con un déficit de uno o más dominios cognitivos y con un DS > -1.5; de acuerdo a la edad y nivel educacional.
3. Rendimiento normal en actividades de la vida diaria.
4. No reúne criterios de demencia.
5. CDR 0.5.

En términos de práctica clínica los individuos que se clasifican como en la etapa prodrómica de la EA serán una combinación de aquellos con DCL debido a EA y aquellos con demencia AD muy leve. El punto en el cual el individuo pasa de la fase asintomática a la fase predemencia sintomática de la enfermedad, o desde esta última a la fase de demencia propiamente dicha, es difícil de identificar.

En el año 2013 se publica el DSM-5 (Asociación Norteamericana de Psiquiatría, 2014) y se reconceptualizan los criterios de base para la definición de los trastornos cognitivos centrando el eje en la severidad del trastorno.

En estas clasificaciones no se incluyen los biomarcadores ya que se consideró su uso limitado a nivel mundial, por lo cual se diagnostica DCL como criterio clínico. Se define de dos maneras:

- Desorden neurocognitivo menor, con evidencia de deterioro cognitivo de 1 o más dominios con independencia funcional. Concepto equivalente al de DCL.
- Desorden neurocognitivo mayor, con evidencia de alteraciones en las funciones. Concepto equivalente a demencia.

Resumiendo este conjunto de evoluciones del concepto de DCL que muchos de nosotros hemos visto, el diagnóstico de DCL probable se realizaría solamente considerando el perfil clínico y el diagnóstico definitivo sería por autopsia (método anatomopatológico), o *in vivo* a través de los biomarcadores.

Demencia debida a EA

Los criterios clínicos actualizados para el diagnóstico de las demencias en general presentan algunas modificaciones evidentes con respecto a los criterios de NINCDS-ADRDA (McKhann, 2011). En primer lugar, permiten definir la alteración cognitiva o conductual por la presencia de dos o más dominios afectados, no necesariamente memoria y no considera los signos y síntomas clásicos del “perfil cortical” (afasia, apraxia, agnosia). En segundo lugar, incluyen los síntomas conductuales como un dominio más. Por lo tanto, son más abarcativos, incluyendo formas de presentación amnésica y no amnésica. Existen reportes de la presencia de patología de EA en aproximadamente un 30% de los pacientes con síndromes corticales atípicos, sugiriendo que el diagnóstico de EA debe ser considerado aún en pacientes que se presentan con demencia focal sin pérdida significativa de la memoria, especialmente en los casos de atrofia cortical posterior, degeneración corticobasal y afasia primaria progresiva. En tercer lugar, no establecen límites de edad. En la actualidad se conoce que la demencia tipo Alzheimer en individuos menores de 40 años no difiere desde el punto de vista fisiopatológico de las personas mayores. Por otro lado, la demencia en mayores de 90 años forma parte del mismo espectro que las personas más jóvenes. En cuarto lugar, se especifica las características clínicas distintivas con otras demencias neurodegenerativas. En quinto lugar, no recomiendan la confirmación con tests neuropsicológicos. El test neuropsicológico según las nuevas recomendaciones, debería realizarse cuando la historia clínica y los tests bedside no permiten un diagnóstico de certeza. Por último, al igual que en la etapa de DCL de la EA, se propone un diagnóstico probabilístico de certeza del proceso fisiopatológico subyacente basado en los re-

sultados de los biomarcadores *in vivo* (probabilidad alta, baja o nula).

II. Deterioro Cognitivo Vascular (DVC) y Demencia Vascular (DV)

La enfermedad cerebrovascular puede producir déficits cognitivos, conductuales, motores, sensitivos, sensoriales, funcionales entre otras múltiples manifestaciones sintomáticas.

El deterioro cognitivo vascular, es un concepto dinámico que incluye al deterioro cognitivo vascular no demencia, a la demencia vascular y al deterioro cognitivo vascular (DCV) asociado a la enfermedad de Alzheimer (Black et al., 2007). Es un término amplio que incluye la demencia y el deterioro cognitivo leve (DCL) asociado o causado por una lesión cerebrovascular (Rodríguez García et al., 2011).

Se utiliza el término deterioro cognitivo vascular no demencia para definir las alteraciones cognitivas asociadas a la patología vascular ya que es más abarcativo y permite diagnosticar y tratar pacientes en estadios más precoces de la enfermedad.

La demencia vascular se fundamenta en alguno de los siguientes elementos centrales: 1) el deterioro de la memoria, 2) el deterioro cognitivo parcheado, 3) la disfunción ejecutiva, 4) el deterioro cognitivo multifacético. La escala isquémica clásica de Hachinski (Pantoni et al., 1993) y su versión modificada, la escala isquémica de Rosen (Pantoni et al., 1993), no incluyen la definición del síndrome cognitivo (Rodríguez García et al., 2011).

El deterioro cognitivo vascular asociado a la enfermedad de Alzheimer se presenta cuando lesiones vasculares cerebrales se asocian con una enfermedad neurodegenerativa (fundamentalmente el Alzheimer). Son conocidas como “Demencias Mixtas o enfermedad de Alzheimer con componente vascular”. Son mucho más frecuentes que los casos de demencia vascular pura. La demencia estará producida por la muerte de las neuronas de causa neurodegenerativa, así como por la presencia de infartos cerebrales, en una proporción mayor o menor de ambos procesos, según los casos. La evolución podrá ser por tanto similar a uno u otro proceso, aunque con rasgos de ambos.

La contribución de la patología vascular a cuadros de deterioro cognitivo de cualquier severidad es importante. El constructo de DCV se ha introducido para capturar todo el espectro de trastornos cognitivos asociados con todas las formas de lesión cerebral vascular, no solo ACV (accidente cerebrovascular),

que van desde el deterioro cognitivo leve hasta la demencia completamente desarrollada. Es probable que la disfunción de la unidad neurovascular y los mecanismos que regulan el flujo sanguíneo cerebral sean componentes importantes de los procesos fisiopatológicos subyacentes al DCV. La angiopatía amiloide cerebral está emergiendo como un marcador importante de riesgo de enfermedad de Alzheimer, microinfarto, microhemorragia y macrohemorragia del cerebro y DCV. La neuropatología del deterioro cognitivo en la vejez es a menudo una mezcla de enfermedad de Alzheimer y daño cerebral microvascular, que pueden superponerse y sinergizarse para aumentar el riesgo de deterioro cognitivo. En este sentido, la resonancia magnética y otras técnicas de neuroimagen juegan un papel importante en la definición y detección de DCV y proporcionan evidencia de que las formas subcorticales de DCV con hiperintensidades de la sustancia blanca y pequeños infartos profundos son comunes. En muchos casos, los marcadores de riesgo de DCV son los mismos que los factores de riesgo tradicionales de ACV. Estos riesgos pueden incluir, entre otros, fibrilación auricular, hipertensión, diabetes mellitus e hipercolesterolemia. Además estos mismos factores de riesgo vascular pueden ser marcadores de riesgo de la enfermedad de Alzheimer. El grosor intimo-medial carotídeo y la rigidez arterial están emergiendo como marcadores de envejecimiento arterial y pueden servir como marcadores de riesgo de DCV. Actualmente, la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. no ha aprobado tratamientos específicos para el DCV. Sin embargo, la detección y el control de los factores de riesgo tradicionales de ACV y enfermedad cardiovascular pueden ser efectivos en la prevención de DCV, incluso en personas mayores (Gorelick Philip et al., 2011).

Los cambios cognitivos en estas patologías son los siguientes:

1. Perfil neuropsicológico en la enfermedad vascular subcortical: deterioro precoz de la atención y función ejecutiva, con lentitud del rendimiento motor y procesamiento de la información. Memoria episódica relativamente conservada. Trastornos psiquiátricos: trastornos de humor como depresión, labilidad emocional y apatía.
2. Perfil neuropsicológico en la enfermedad vascular cortical: disfunción en los procesos de almacenamiento, evocación y reconocimiento de la memoria episódica y semántica. Se asocian los típicos signos de afasia-apraxia-agnosia y la alteración conductual en algún momento evolutivo.

Haciendo una pequeña revisión de la historia de esta patología recordemos que en 1672, Willis (Rost NS et al., 2022) reconoció la “demencia post stroke”. En 1842, Durand-Fardel (Fernandez-Viadero Carlos et al., 2008) describió la “atrofia intersticial del cerebro”: leucoaraiosis y estado criboso (dilatación de espacios perivasculares). En 1894, Alzheimer y Binswanger, (Piñero Lamas Regino et al., 2012) identificaron la “atrofia cerebral arteriosclerótica”: una forma de demencia vascular con apoplejías miliares (lagunas). En 1894, se describió la enfermedad de Binswanger (Ramos-Estebanez et al., 2000). En 1901, Pierre Marie describió el “estado lacunar” (síndrome pseudobulbar) (Gallego et al., 2000). En 1948 comienza el Framingham heart study, donde se describen los factores de riesgo con enfermedad cardiovascular los cuales hace más de dos décadas se están tomando como factores de riesgo cerebrovascular (Balcells M et al., 2016).

En la década del 60 se publicaron los criterios diagnósticos para la demencia vascular.

Los miembros de la International Society of Vascular Behavioral and Cognitive Disorders (VASCOG) se reunieron en 2009, 2011 y 2013 para analizar los criterios diagnósticos y conceptos vigentes. El producto de esta reunión fue publicado en 2014 (Chiquete Erwin et al., 2015).

Deterioro cognitivo vascular (Rodriguez Garcia PL et al., 2015)

Criterios útiles para el diagnóstico del deterioro cognitivo vascular

Criterio diagnóstico central

A. Presencia de deterioro cognitivo y alguna lesión cerebrovascular

- a. Demencia o deterioro cognitivo leve.
- b. Lesión cerebrovascular: puede sugerirse por la información clínica (historia de ictus, signos cerebrales focales con o sin historia sugestiva), pero siempre debe demostrarse por la RM/TC de cerebro y/o el estudio anatomopatológico.

Criterios indicativos de una relación causal

B. Inicio del deterioro cognitivo inmediatamente después del ictus y alguno de los siguientes:

- a. El deterioro cognitivo no empeora o mejora con el tiempo (a).
- b. Progresión escalonada del deterioro cognitivo (a).
- c. Paciente joven en el que resulta improbable la asociación de la EA (enfermedad de Alzheimer) específicamente una EA familiar de inicio precoz.

C. Presencia en el estudio de RM o en el estudio patológico de una lesión cerebrovascular que involucra un área o red estratégica para las funciones cognitivas:

- a. Zona circulatoria limítrofe (en el hemisferio dominante o de forma bilateral): frontal superior (entre la irrigación cortical de la ACA y ACM), parieto-occipital (entre la irrigación cortical de la ACM y ACP), interna (entre la ACA, ACM, ACP y el área irrigada por las arterias de Heubner, lenticuloestriada y coroidea anterior).
- b. Giro angular (del hemisferio dominante o bilateral)
- c. Frontal orbital-cingulada (ACA bilateral).
- d. Tálamo anterior, dorsal - paramediano o dorsomedial (arteria tálamo-perforante unilateral o bilateral).
- e. Temporal mesial del hipocampo (ACP bilateral).
- f. Núcleo caudado (arteria lenticuloestriada de la ACM del hemisferio dominante).
- g. Otras áreas de sustancia gris o blanca (b) claves (en el hemisferio dominante o de forma bilateral): porción anterior del putamen, brazo anterior de la cápsula interna, rodilla de la cápsula interna.

D. Se demuestra un biomarcador genético de enfermedad cerebrovascular que causa demencia:

- a. Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía: mutación en el gen Notch 3, localizada en el cromosoma 19.
- b. Hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis: mutación en el gen para las proteínas precursoras de amiloide.

Criterios de exclusión

- Ausencia de lesión cerebrovascular en el estudio de RM multimodal, y
 - Evidencia de algún trastorno con la severidad suficiente para producir el deterioro cognitivo: depresión mayor, anormalidad tóxico-metabólica (precisa de investigaciones específicas), neoplasia intracraneal, hematoma subdural, hidrocefalia crónica, infección intracraneal.
- (a) Implican un curso clínico lo suficientemente prolongado. La historia de un déficit cognitivo gradualmente progresivo antes o después del ictus sugiere la existencia de un trastorno neurodegenerativo.
 - (b) La leucoencefalopatía isquémica debe ser difusa y extensa (periventricular y arbitrariamente al menos el 25% de la sustancia blanca total o un área de sustancia blanca superior a 10 cm²). El diagnóstico práctico de la forma específica de deterioro cognitivo vascular se plantea en el paciente que cumple el criterio A y al menos un criterio indicativo de un rol causal prominente (por ejemplo, B, C, D).

**Demencia vascular (Román et al., 1993)
Criterios NINDS-AIREN para el diagnóstico clínico de la demencia vascular (Pineda et al., 2019)**

A. Criterios obligatorios para diagnosticar demencia vascular probable:

1. **Demencia:** deterioro respecto al nivel previo de la memoria y al menos otras dos funciones cognitivas (orientación, atención, lenguaje, funciones visuoespaciales, funciones ejecutivas, control motor, praxias), suficiente como para interferir en las actividades diarias (independientemente de lo que interfieran las deficiencias físicas). Se excluyen pacientes con alteración del nivel de conciencia, síndrome confusional agudo, psicosis, afasia intensa o alteración sensitivomotora notable que impidan la objetivación adecuada de las alteraciones neuropsicológicas. También se excluyen los pacientes con alteraciones sistémicas u otras enfermedades cerebrales (como la enfermedad de Alzheimer) que por sí mismas pudieran explicar las alteraciones cognitivas.
2. **Enfermedad cerebrovascular,** demostrada a través de signos focales congruentes con ictus previo, con o sin relato de ictus previo, y evidencia de lesiones vasculares en la neuroimagen -TAC o RM- (infartos en territorios de arteria de gran calibre, o de una sola que afecta a localización estratégica para producir alteraciones cognitivas -circunvolución angular, tálamo, región frontobasal, territorios de arterias cerebrales anterior o posterior-, o infartos lacunares múltiples en ganglios basales y sustancia blanca subcortical o periventricular, o combinaciones de los anteriores).
3. **Relación entre los apartados 1 y 2,** inferida a partir de una o más de las siguientes circunstancias:
 - a. Inicio de la demencia en los 3 meses siguientes a un ictus.
 - b. Deterioro brusco de funciones cognitivas.
 - c. Progresión fluctuante o escalonada de las alteraciones cognitivas.

B. Aspectos compatibles con una demencia vascular probable:

1. Alteración de la marcha en fase temprana.
2. Antecedente de inestabilidad y caídas frecuentes.
3. Aparición precoz de aumento de la frecuencia de micción, urgencia urinaria u otras alteraciones del control vesical no explicables por un trastorno urológico.
4. Parálisis pseudobulbar.
5. Alteraciones en la personalidad o el estado de ánimo.

mo, abulia, depresión, labilidad emocional, y otras alteraciones subcorticales como enlentecimiento psicomotor y alteración de funciones ejecutivas.

C. Aspectos que hacen incierto o improbable el diagnóstico de demencia vascular:

1. Trastorno precoz de la memoria y empeoramiento progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas, sin que aparezcan en la neuroimagen lesiones cerebrales focales que lo expliquen.
2. Ausencia de signos neurológicos focales aparte de las alteraciones cognitivas.
3. Ausencia de lesiones cerebrovasculares en TAC o RM.

D. Criterios de demencia vascular posible:

1. Demencia con signos neurológicos focales, en pacientes en los que no podemos disponer de neuroimagen confirmatoria, o en aquellos que no muestran una relación cronológica congruente entre los ictus y la demencia; también en pacientes con evidencia de enfermedad cerebrovascular, en los que la demencia tiene comienzo insidioso o evolución diferente de la esperada (mesetas prolongadas o mejorías).

E. Criterios de demencia vascular confirmada:

1. Criterios clínicos de demencia vascular probable.
2. Evidencia histopatológica de enfermedad cerebrovascular, obtenida a través de biopsia o autopsia.
3. Ausencia de más ovillos neurofibrilares y placas neuríticas de las esperadas por la edad.
4. Ausencia de otras alteraciones clínicas o anatomopatológicas capaces de explicar la demencia.

Clasificación de la demencia vascular con finalidad investigadora:

1. Demencia vascular cortical.
2. Demencia vascular subcortical.
3. Enfermedad de Binswanger.
4. Demencia Talámica.

El término “Enfermedad de Alzheimer con enfermedad cerebrovascular” corresponde a los pacientes que cumplen criterios de enfermedad de Alzheimer posible y que tienen a la vez evidencia de enfermedad cerebrovascular relevante.

Puede ser orientativo el score isquémico de Hachinski (Rodríguez García et al., 2015): comienzo agudo 2, progresión escalonada 1, curso fluctuante 1, confusión nocturna 1, preservación de la personalidad 1, depresión 1, quejas sintomáticas 1, incontinencia emocional 1, historia de hipertensión arterial 1, historia de accidente cerebrovascular 2, evidencia de aterosclerosis 1, síntomas neurológicos focales 2, signos neurológicos focales 2.

Un score de 0 a 4 sugiere causa degenerativa, un score mayor de 7 sugiere causa vascular y un score entre 4 y 6 sugiere causa mixta.

Este score demostró ser válido para demencia vascular multiinfarto.

No pudo discriminar casos de hipoperfusión crónica, infartos incompletos o demencias por otras causas vasculares.

Escala de Fazekas (Sartori et al., 2017; Gonzalo Rojas et al., 2016):

Escala	Descripción
Grado 0	Ausencia de lesiones
Grado 1	Presencia de lesiones focales no confluentes
Grado 2	Presencia de lesiones inicialmente confluentes
Grado 3	Afectación difusa confluyente

Esta escala tiene 4 grados:

1. El grado 1 puede ser considerado normal aún bajo los 65 años, pero con seguridad sobre los 65.
2. El grado 2 es patológico en menos de 75 años.
3. El grado 3 es patológico en todos los casos e implica un mal pronóstico en términos cognitivos y de sobrevida.

Escala de Koedam (Sartori et al., 2017):

Se utiliza para evaluar atrofia en región parietal asociada a variantes de EA precoz (EA presenil), los cuales pueden tener puntajes de MTA normales. La escala puntúa la atrofia parietal en corteza cingulada posterior, precúneo y regiones parietales superiores, en las 3 proyecciones ortogonales, sagital, coronal y axial.

PUNTAJE	SAGITAL	AXIAL	CORONAL
	Ancho del surco cingulado posterior y el surco parietooccipital, atrofia del precúneo	Amplitud del surco cingulado posterior y dilatación surcal en lóbulos parietales	Amplitud del surco cingulado posterior y dilatación surcal en lóbulos parietales
0	Normal	Normal	Normal
1	+	+	+
2	++	++	++
3	+++	+++	+++

Criterios de Skrobot (Gonzalo Rojas et al., 2016):

1. El examen clínico, neuropsicológico y de imagen, debe seguir lo indicado en la guía del *National Institute of Neurological Disorders* y de la *Canadian Ictus Network*. Los dominios básicos para la

evaluación cognitiva deben incluir los de función ejecutiva, atención, memoria, lenguaje y función visuoespacial.

2. Definición del DCV mayor (DVa): déficits clínicamente significativos de gravedad suficiente en al menos 1 dominio cognitivo (los déficits deben estar presentes en múltiples dominios) y alteración grave de las AIVD/AVD (independientemente de las escuelas motoras/sensitivas del evento vascular).
3. Los pacientes a los que se ha asignado un diagnóstico de DCV mayor (DVa) se subclasifican en función de la patología subyacente según corresponda.

DCV

DCV mayor (DVa)

Demencia aparecida en los 6 meses siguientes a un ictus

Demencia post ictus: DPI-EA DPI-DCL DPI-...	Demencia vascular isquémica subcortical *	Demencia multiinfarto (cortical) *	Demencia mixta: DCV-EA DCV-DCL DCV-...
--	---	---------------------------------------	---

DCL leve

Clasificación diagnóstica del deterioro cognitivo vascular (DCV) mayor (DCV mayor = demencia vascular [DVa]).

*Los pacientes que presentan también signos de una patología concomitante correspondiente a una causa no vascular establecida de demencia, como la enfermedad de Alzheimer (EA) o la demencia con cuerpos de Lewy (DCL) se clasifican como casos de demencia mixta. Se considera un DCV leve el deterioro en como mínimo 1 dominio cognitivo con un deterioro leve o inexistente de las actividades instrumentales de la vida diaria o las actividades de la vida diaria (con independencia de las escuelas motoras/sensitivas del evento vascular). (Datos tomados de Skrobot et al., 2017).

La relación temporal en un período de 6 meses del deterioro cognitivo después de un ictus diferencia la demencia post-ictus (DPI) de otras formas de DVa.

4. Se utiliza los términos “probable” y “posible” para definir la evidencia disponible.
5. La RM es el “patrón de referencia” necesario para el diagnóstico clínico del DCV. El DCV leve probable o el DCV mayor (DVa) probable es la categoría diagnóstica apropiada si la única exploración de imagen de que se dispone es la tomografía computarizada.
6. La demencia post ictus se define como un deterioro cognitivo inmediato y/o tardío que se inicia en un plazo de 6 meses tras un ictus y que no revierte.
7. Exclusiones del diagnóstico: abuso/dependencia de drogas/alcohol en los últimos 3 meses cuando se ha diagnosticado un deterioro o delirium.

Se muestran aquí los elementos clave de la guía. Puede consultarse una explicación más detallada en el texto (Skrobot et al., 2017; Nilton et al., 2018).

AVD = actividades de la vida diaria; AIVD = actividades instrumentales de la vida diaria; DCV = deterioro cognitivo vascular; DVa = demencia vascular; RM = resonancia magnética; VICCCS = *Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study*.

Unidad neurovascular

La hiperemia cerebral es uno de los mecanismos fundamentales de la homeostasis del sistema nervioso central. Debido también a este mecanismo, el oxígeno y los nutrientes se mantienen en niveles satisfactorios, mediante vasodilatación y vasoconstricción. La hiperemia cerebral, o acoplamiento, se logra mediante un grupo de células, estrechamente relacionadas entre sí; llamada unidad neurovascular (NVU). La unidad neurovascular está compuesta por neuronas, astrocitos, células endoteliales de la barrera hematoencefálica (BHE), miocitos, pericitos y componentes de la matriz extracelular. Estas células, a través de su íntima relación anatómica y química, detectan las necesidades de suministro neuronal y desencadenan las respuestas necesarias (vasodilatación o vasoconstricción) para tales demandas (Ladecola et al., 2017; Muoio et al., 2014).

III. Demencia frontotemporal variante conductual

El espectro de la Degeneración Lobar Frontotemporal (DLFT) abarca a un grupo heterogéneo de trastornos neurodegenerativos con diferentes asociaciones genéticas y neuropatológicas que manifiestan una fenomenología compatible con los distintos síndromes clínicos de la Demencia Frontotemporal (DFT) (Neary et al., 1998; McKhann et al., 2001; Josephs, 2008; Josephs et al., 2011).

La DLFT constituye la segunda causa más frecuente de demencia de inicio temprano (antes de los 65 años) (Albert et al., 1974; Ratnavalli, et al., 2002; Rosso et al., 2003).

El fenotipo clínico en la Degeneración Lobar Frontotemporal refleja la distribución anatómica de la patología más que el proceso neuropatológico subyacente (Weingarten et al., 1975; Joynt & Shoulson, 1979; Schöneck et al., 2022). Los rasgos clínicos cardinales de todas las DLFT incluyen cambios progresivos en las funciones ejecutivas, trastornos de conducta como desinhibición y apatía, trastornos del lenguaje y trastornos motores, un grupo de síntomas y signos de etiología neurodegenerativa progresiva caracterizados por atrofia de los lóbulos frontal y temporal anterior.

Los cuadros más prevalentes se hallan relacionados con el depósito intraneuronal de proteína tau (*tu-*

bulin associated unit), una de las proteínas asociadas a los microtúbulos (*microtubule associated proteins – MAPs*) cuya función es la estabilización de los microtúbulos axonal esa través de la interacción con la tubulina (Gu et al., 2017) y con la proteína de unión al ADN de respuesta transactiva de 43kDa (*Transactive response DNA-binding protein of 43 kDa–TAR-DNA- 43*) o TDP-43 perteneciente a la familia de las ribonucleoproteínas heterogéneas nucleares (hnRNPs) involucrada en la regulación del procesamiento del ARN y empalme (*splicing*) alternativo (Krecic & Swanson, 1999; Neumann et al., 2006; Rascovsky et al., 2007).

Se describen dos formas de presentación principales que se tipifican en función de sus manifestaciones clínicas más prevalentes: (i) la variante conductual de la demencia frontotemporal (DFTvc) (Peet et al., 2021) caracterizada por trastornos neuropsiquiátricos, compromiso de la personalidad y de la cognición social, afectando la conducta con incapacidad de ajustarse a las reglas de comportamiento y de respetar las normas de decoro y (ii) afasia progresiva primaria (APP) (Mesulam, 1982, 2001; Hodges & Patterson, 2007; Gorno-Tempini et al., 2011; Mesulam et al., 2021;), en donde se observa deterioro insidioso en las habilidades lingüísticas. La APP se divide a su vez en función del patrón de lenguaje afectado en APP variante semántica (APP-S), APP no fluente o agramática (APP-G), y APP logopénica (APP-L), esta última más frecuente en la enfermedad de Alzheimer (EA) (Hodges & Patterson, 2007; Mesulam et al., 2021; Kamalian et al., 2022). Cada uno de estos síndromes presenta síntomas clínicos distintivos y neuroimágenes y hallazgos patológicos más o menos característicos (Geraudie et al., 2021), sin embargo, en la práctica clínica existe una considerable superposición y heterogeneidad (Josephs et al., 2011; Spinelli et al., 2017; Turcano et al., 2020; Kamalian et al., 2022).

Epidemiología

La incidencia de la DFT varía según las series y los criterios diagnósticos aplicados, entre un 1/100.000 personas-años hasta 8/100.000 personas-años (Onyike & Diehl-Schmid, 2013; Turcano et al., 2020). La prevalencia estimada en distintas series presenta una amplia variación con valores entre 2/100.000 y 20/100.000 (Johnson et al., 2005; Onyike & Diehl-Schmid, 2013; Turcano et al., 2020; Hendriks et al., 2022).

La edad de inicio de la DFTvc es típicamente menor de 65 años con una edad promedio de 58 años (Rosso et al., 2003; Nilsson et al 2014; Moore et al.,

2020). La incidencia y la prevalencia tienden a disminuir en adultos mayores, sin embargo, según los criterios aplicados aún se pueden hallar casos de comienzo tardío entre los 70 y 80 años. De hecho, se ha descrito una minoría de casos de demencia frontotemporal clínicamente definida –ocasionalmente con neuropatología acorde– en individuos con demencia de comienzo tardío (Moore et al., 2020).

Genética

Las formas familiares de DLFT(DLFTf) representan un 40-50% de los pacientes y un 10-15% de los casos están asociados con una mutación genética autosómica dominante (Nilsson et al 2014; Moore et al., 2020). Estas mutaciones presentan una penetrancia superior al 95% para MAPT (Foster et al., 1997; Hutton et al., 1998; Ghetti et al., 2015) y 70-90% para el gen de la progranulina (GRN) (Baker et al., 2006; Nilsson et al 2014; Moore et al., 2020) y C9orf72 (Gómez-Tortosa et al., 2013; Pletnikova et al., 2014; Smeyers et al., 2021).

Otras mutaciones genéticas, menos frecuentes, incluyen el gen CHMP2B (*charged multivesicular body protein 2b*) codificado en el cromosoma 3 (3p11.2) (Skibinski et al., 2005; Musaeus et al., 2021; Roos et al., 2022) y el gen VCP (*valosin-containing protein*) codificado en el cromosoma 9 (9p13.3) (Kakizuka, 2008; Neumann et al., 2007; Sarracín et al., 2018).

Neuropatología

Por convención, se reserva la denominación DLFT para describirlos correlatos neuropatológicos de los síndromes clínicos asociados a la DFT, a las APP y a otros cuadros relacionados.

En la macroscopía, la DFT suele presentar atrofia frontopolar y temporopolar progresivas y frecuentemente circunscritas, respetando las áreas primarias. En el examen microscópico se observa pérdida celular –particularmente de neuronas piramidales– y degeneración microvacuolar en las capas superficiales II y III de las neocortezas corteza frontal y temporal con gliosis cortical asociada (Mackenzie & Neumann, 2016; Liu et al., 2019; Younes & Miller, 2020).

En los últimos años se ha descrito compromiso de estructuras subcorticales del prosencéfalo basal, lóbulo temporal mesial (amígdala e hipocampo), ganglios basales (núcleo caudado, putamen, globo pálido y núcleo accumbens), diencéfalo (tálamo e hipotálamo), epítalamo (habénula) tallo cerebral y cerebelo en la fisiopatología de diferentes variantes de la DFT (Bocchetta et al., 2021).

Se ha hallado también superposición genética, neuropatológica y clínica entre DFT/APP, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y trastornos del movimiento antes considerados parkinsonismos atípicos o parkinsonismos plus (Mark, 2001) como la degeneración corticobasal (DCB) (Rebeiz et al., 1967; Armstrong et al., 2013; Alexander et al., 2014) y la parálisis supranuclear progresiva (PSP) o enfermedad de Steele-Richardson-Olszewski (Steele et al., 1964; Boxer et al., 2017; Höglinger et al., 2017). Esto llevó a la nueva clasificación de estos cuadros como proteinopatías (Bayer, 2015; Campese et al., 2021; Chopra et al., 2022), adscribiendo los mismos a diferentes perfiles genéticos.

No han faltado indicadores de neuroinflamación (Bright et al., 2019) como tampoco descripciones incidentales de cuadros mixtos, con presencia de más de una proteinopatía comórbida (Forrest et al., 2019).

Correlación clinicopatológica

Los criterios diagnósticos de la DFTvc evolucionaron en el tiempo, desde los propuestos por los grupos de Lund y Manchester (Neary et al., 1998) teniendo vigencia actual los del grupo internacional de 2011 (Rascovsky et al., 2011).

En función del hallazgo de depósitos de proteínas anormales, las proteinopatías más frecuentes en la DLFT incluyen a las proteinopatías TDP-43 y a las taupatías.

Las taupatías primarias se clasifican en función de las isoformas presentes en las inclusiones citoplasmáticas, i.e., taupatías 3R, 4R o 3R:4R. Esta nomenclatura describe a las taupatías que se componen predominantemente de isoformas con 3, 4 o una relación 3/4 equilibrada entre dominios potenciales de unión a los microtúbulos de las secuencias repetitivas (*microtubule-binding potential repeat domains* – MTBDs) (Andreadis et al., 1992; Campese et al., 2021).

Entre las taupatías clásicamente se ha descrito a la enfermedad de Pick (EPi) (Pick, 1892) –la cual sólo parcialmente se superpone con algunos casos de la variante conductual de la demencia frontotemporal (DFTvc) (Kovacs, 2017)– como la clásica taupatía 3R, mientras que las taupatías 4R incluyen a la Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP), a la degeneración corticobasal (DCB), a la enfermedad con granos argirofílicos (*argyrophilic grain disease* – AGD) (Ferrer et al., 2008; Rodríguez & Grinberg, 2015; Gil et al., 2019; Wurm et al., 2020) y a las taupatías globulares gliales (*globular glial tauopathies*) (Ahmed et al., 2013; Forrest et al., 2021).

Los trastornos patológicos asociados con TDP-43 se engloban bajo el término DLFT-TDP (Mackenzie et al., 2011; Josephs et al., 2011; Mackenzie & Neumann, 2016) y responden por la mayoría de los casos de DLFT (Josephs et al., 2004; Lipton et al., 2004).

La DLFT-TDP43 incluye los cuadros clínicos de la demencia frontotemporal–parkinsonismo TDP-43/progranulina (DFTP-PRGR); la demencia frontotemporal–enfermedad de motoneurona (DFT-EMN) (Strong et al., 2017; Huynh et al., 2020; Cividini et al., 2021) asociada a una expansión repetitiva del hexanucleótido GGGGCC (G4C2) en el gen C9orf72 (De Jesus-Hernández et al., 2011; Neumann & Mackenzie, 2019) y la demencia semántica (Klimova et al., 2018; Mendez et al., 2020; Chapman et al., 2020).

El fenotipo clínico de las mutaciones C9orf72 (la forma genética más común de DFT) es complejo pero con frecuencia se hallan rasgos neuropsiquiátricos más o menos prominentes –incluyendo ansiedad, ideas delirantes y falsas identificaciones del esquema corporal– que pueden orientar el diagnóstico (Mahoney et al., 2012; Devenney et al., 2016).

Algunas diferencias fenotípicas, particularmente en las manifestaciones motoras, suelen ser relativamente características de las variantes genéticas, lo cual favorece una aproximación más ajustada al diagnóstico clínico de estos cuadros (Tipton et al., 2022).

Tau y taupatías

La mayoría de las mutaciones son hereditarias, autosómicas dominantes y con elevada penetrancia. La edad de presentación de los primeros síntomas suele hallarse entre los 45 y los 65 años de edad, pero varía según el tipo de mutación, habiéndose descrito casos de inicio temprano (inicio en la segunda década de vida) o tardíos (de inicio en la octava década) (Dermecourt et al., 2012). El cuadro clínico progresa por aproximadamente 10 años, dependiendo en parte de la presencia de comorbilidades.

Las mutaciones en el gen de MAPT, responden por el 45% de las formas típicas de DFT y APP además de una variante de demencia frontotemporal con parkinsonismo asociada al cromosoma 17 (*Frontotemporal dementia with parkinsonism-17* – FTDP-17) conocida como enfermedad de Wilhelmsen-Lynch (Lynch et al., 1994; Fahn et al., 1994).

La estructura de los filamentos de proteína tau de la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Pick (EPi), la degeneración corticobasal (DCB), la parálisis supranuclear progresiva (PSP), la encefalopatía traumá-

tica y la demencia pugilística o “punch-drunk syndrome” (Martland, 1928; Mariani et al., 2020; Fusco et al., 2022) es característica para cada uno de estos cuadros.

La enfermedad con granos argirofílicos (*argyrophilic grain disease* – AGD) es una taupatía límbica 4R de las personas mayores que presenta inclusiones argirofílicas en las dendritas asociadas con depósitos de proteínas tau anormales en neuronas, células de la astrogliá y de la oligodendroglía (Itagaki et al., 1989). Si bien no existe una clara tipificación del cuadro lo que impide elaborar criterios diagnósticos útiles en la práctica, se ha descrito deterioro cognitivo lentamente progresivo, sintomatología psiquiátrica prominente e incontinencia urinaria de comienzo tardío, aunque se han descrito formas tempranas (Wurm et al., 2020).

La taupatía globular glial (*globular glial tauopathy* – GGT) (Forrest et al., 2021) es un subtipo de taupatía DLFT definida por un consenso internacional (Ahmed et al., 2013) que responde por menos de un 10% de los casos de taupatía DLFT familiar (fDLFTtau) (Burrell et al., 2016). La GGT se caracteriza por la presencia de inclusiones astrogliales globulares (*globular astroglial inclusions* – GAIs) e inclusiones globulares oligodendrogliales (*globular oligodendroglial inclusions* – GOIs) citoplasmáticas inmunorreactivas a tau 4R hiperfosforilada.

Clínicamente estos pacientes presentan cuadros con compromiso variable del lenguaje (APP), conducta (DFTvc), síndrome de neurona motora superior, trastornos de memoria y síndrome de Richardson (Hauw et al., 1994; Kouri et al., 2011; Bayram et al., 2020). Esta fenomenología se explica por la distribución regional de la neuropatología y se han propuesto tres subtipos patológicos: tipo I con compromiso predominante de la sustancia blanca (GOIs a nivel frontal y temporal); tipo II con una distribución más limitada afectando a la sustancia gris y blanca del sistema piramidal (GOIs en la corteza precentral y/o fascículo piramidal) y tipo III con distribución más inespecífica (GAIs en la corteza precentral, frontal y temporal, con compromiso neuronal de los cuernos anteriores espinales y/o degeneración del fascículo piramidal) (Ahmed et al., 2013).

La astrogliopatía tau relacionada con la edad (*aging-related tau astrogliaopathy* – ARTAG), define un espectro de neuropatología tau 4R astrogliar que se presenta predominantemente en individuos mayores de 60 años (Kovacs et al., 2016). La presentación de este cuadro es variable y no existen criterios diagnósticos que permitan una aproximación clínica confiable. Se afectan con mayor frecuencia las regiones

subpial, subependimaria y perivascular siendo menos frecuente el compromiso de las sustancias gris y blanca cerebrales.

Las estructuras de los filamentos de proteína tau de la demencia familiar británica (*Familial British Dementia* – FBD) (Worster-Drought et al., 1940; Mead et al., 2000) y de la demencia familiar danesa (*Familial Danish Dementia* – FDD) (Holton et al., 2002) causadas por mutaciones en el gen BRI2 de la proteína integral de membrana 2b (*integral membrane protein 2b* – ITM2b) (Yin et al., 2021) son similares a los hallados en la EA y en la taupatía primaria relacionada con la edad (*primary age-related tauopathy* – PART) (Shi et al., 2021).

La PART se caracteriza por presentar degeneración neurofibrilar en corteza temporal mesial, prosencéfalo basal, tronco encefálico y corteza y bulbo olfatorio (Crary et al., 2014).

La taupatía multisistémica con demencia presenil (*multiple system tauopathy with presenile dementia* – MSTD), causada por una mutación en la posición +3 del intrón 10 del gen MAPT (IVS10+3), se caracteriza por parálisis de la mirada vertical superior, desinhibición, bradicinesia y demencia progresiva (Spillantini et al., 1997; Murrell et al., 1997; Spin et al., 2008; Hoq et al., 2023). Neuropatológicamente se hallan abundantes inclusiones filamentosas de tau 4R en neuronas y células gliales (astrocitos y oligodendrocitos) difusamente distribuidas en las sustancia gris y blanca del SNC.

Hasta el momento, los estudios de nuevos radioligandos desarrollados para unirse a la proteína tau no han demostrado ser particularmente útiles en la DFT (Greaves & Rohrer, 2019).

TARDBP y proteinopatías TDP-43

La variante asociada con el gen TARDBP en el cromosoma 1p36.22 (*transactive response DNA binding protein*) que codifica la proteína TDP-43 (*transactive response binding DNA protein*, 43kDa) también se encuentra en mutaciones de GRN y repetición de exón en C9orf72 (Mosca et al., 2012; Shao et al., 2022). Dentro del espectro clínico, representa casi el otro 50% de los casos de DFTvc y la mayoría de los casos con APP-S (variante semántica) (Caroppo et al., 2016). Es importante destacar también que esta forma de depósito es la más frecuentemente encontrada en la esclerosis lateral amiotrófica (Prasad et al., 2019) y en aquellos casos de asociación entre DFT-ELA (Janssens & Van Broeckhoven, 2013).

La DFT-TDP-4 ha sido reclasificada en subtipos según la genética, la clínica y la neuropatología (Sivasathiseelan et al., 2019; Neumann et al., 2021).

Una característica específica de la DLFT-TDP-43 debida a mutaciones del gen C9orf72 es la presencia de inclusiones adicionales TDP-43 negativas y ubiquitina y p62 positivas resultantes de una expansión anormal de la secuencia repetitiva del hexanucleótido GGGGCC (G4C2) en el primer intrón del gen. El fenotipo clínico de las mutaciones C9orf72 es complejo pero son frecuentemente prominentes los síntomas neuropsiquiátricos, incluyendo ansiedad, ideas delirantes y falsas identificaciones del esquema corporal (Mahoney et al., 2012).

La variante relacionada con FUS/TLS (*fused in sarcoma/translated into liposarcoma*) es menos frecuente, representando <5% de los casos (Kwiatkowski et al., 2009; Abramzon et al., 2020).

Clínica

Demencia Frontotemporal variante conductual

La variante conductual de la demencia frontotemporal (DFTvc) es el síndrome clínico más común en adultos menores de 65 años e incluye como síntomas más específicos el deterioro de la conducta social y de las funciones ejecutivas, la pérdida de la iniciativa y cambios en la personalidad lo que genera estrés y sobrecarga a familiares y cuidadores (Ratnavalli et al., 2002; Mioshi et al., 2013; Devenney et al., 2019).

Los criterios diagnósticos más recientes para la DFTvc fueron propuestos en 2007 (Rascovsky et al., 2007).

Los síntomas tempranos son sutiles, insidiosos, raramente referidos por el paciente y las formas más leves a menudo son confundidas con un cuadro depresivo. Se deberá tener en cuenta que lo que muchas veces se interpreta como un síndrome depresivo en realidad es parte de un cuadro de apatía. La apatía debe ser considerada como un síndrome clínico específico ya que se observa en el 62% al 89% de los pacientes con DFT (Radakovic & Abrahams, 2018) y ha sido propuesta como una forma de presentación o variante de la DFTvc (Snowden et al., 2001). Definida inicialmente por Marin (Marin, 1991), ha sido redefinida más recientemente con un enfoque más relacionado con los mecanismos neurales subyacentes (Brown & Pluck, 2000; Levy & Dubois, 2006).

Cuando se manifiestan trastornos conductuales más floridos o con formas de presentación desinhibidas suelen atribuirse a una enfermedad psiquiátri-

ca y deben ser diferenciadas de las psicosis tardías, lo cual suele generar una demora en el diagnóstico de varios años. Estas variantes se caracterizan por presentar compromiso prominente de la conciencia social y emocional, afectando el razonamiento moral, la empatía, la teoría de la mente, el control conductual y el juicio metacognitivo (Miller & Llibre Guerra, 2019).

Confrontados con sus fallas los pacientes se muestran desinteresados e imperturbables, siendo frecuentes la rigidez mental, la incapacidad para apreciar aspectos sutiles del lenguaje (ironía) (Kipps et al., 2009a), la concretización del pensamiento, la alexitimia y la falta de empatía. También se han descrito cambios en la conducta alimentaria (atracones de dulces), conductas obsesivo-compulsivas o el síndrome de Klüver-Bucy (Klüver & Bucy, 1938).

La memoria se halla típicamente preservada en los estadios tempranos de la enfermedad. El trastorno cognitivo se relaciona con alteraciones en la concentración (atención sostenida), usualmente por compromiso de la memoria de trabajo. Invariablemente se observan trastornos en la planificación y en la organización de actividades complejas, reflejo de la incapacidad para la asignación de prioridades y de la pérdida de la flexibilidad cognitiva.

En la década de los años 90 se intentó caracterizar dos formas de presentación basadas en la topografía lesional más conspicua, la DFTvc tipo Frontal (vfDFT) (Gregory et al., 1999) donde predominan las alteraciones conductuales como apatía (medial), desinhibición (orbitobasal), rasgos disejecutivos (prefrontal dorsolateral) y la DFTvc tipo Temporal (vtDFT) (Edwards-Lee et al., 1997; Seeley et al., 2005) con mayor frecuencia de trastornos psiquiátricos como apatía o excentricidad (temporopolar y frontobasal) y trastornos del lenguaje (Perry & Hodges, 2000).

En la progresión tienden a solaparse con otros síndromes del espectro de la DLFT como DFT-ELA (síntomas de primera y segunda motoneurona), DCB y PSP (parkinsonismo y trastornos oculomotores), trastornos urinarios, reflejos primitivos y trastornos psiquiátricos o fenocopias (Seeley, 2019).

Demencia Frontotemporal variante conductual. Subtipos fenotípicos

Los pacientes con la variante temporal de DFT (vtDFT) (Seeley et al., 2005; Josephs et al., 2009; O'Connor et al., 2017; Erkoyun & Pijnenburg, 2021) presentan disfunción selectiva de las áreas temporales anteromesiales y frontobasales.

En esta variante se describe la presencia de prosopagnosia –la cual no se observa habitualmente en la

DFTvc en la APP-S-, aparte los trastornos conductuales (desinhibición, pérdida de empatía, compulsiones y apatía/inercia en las formas iniciales y cambios dietarios con hiperoralidad más prominentes que en otras formas de DFT), trastornos del lenguaje (dificultad en el hallazgo de vocablo y anomia) y de la memoria episódica (Ulugut Erkoyun et al., 2020). Generalmente evolucionan a afasia con perseveración verbal y ecolalia. El lenguaje deviene vacío de significado, reducido en volumen y con concretización del pensamiento.

En aquéllos con compromiso predominante del lóbulo temporal derecho (vtdDFT) se describió mayor compromiso en las actividades sociales, observándose incapacidad de regular las relaciones sociales, agitación e irritabilidad marcada con frecuente agresividad verbal y física (Erkoyun & Pijenburg, 2021) (ver Figura 1). Los pacientes con compromiso predominante en el lóbulo temporal izquierdo (vtiDFT) en cambio, suelen conducirse en forma afable sin mayor afectación de la conducta social y presentando sobre todo alteraciones en las funciones lingüísticas (Josephs et al., 2009). Llamativamente, uno de los casos descritos para vtiDFT que presentó síntomas similares a los observados en la vtdDFT, correspondía a una paciente con dominancia manual izquierda, destacando aún más las posibles diferencias en el procesamiento diferencial de los distintos dominios cognitivo-conductuales por parte de los hemisferios cerebrales (Seeley et al., 2005).

La superposición sintomática de la vtdDFT con otras demencias (v. g. EA) y otras formas clínicas del espectro de la DLFT (DFTvc y APP-S) dificultan su caracterización y reconocimiento temprano, estando por el momento excluida de los distintos criterios diagnósticos.

Diagnóstico diferencial de la DFT

Algunas formas de presentación de la DFT requieren de una cuidadosa caracterización dada la gran heterogeneidad observada en su fenomenología clínica y neuropatológica.

Muchas veces se observan síndromes compatibles con el diagnóstico de EA pero que genética y neuropatológicamente integrarían el espectro de las DFT, otras veces cuadros que reúnen criterios clínicos para una DLFT son genética y neuropatológicamente distintos pudiendo ser adscritos a otra proteinopatía conocida o aun a la EA y también es posible hallar cuadros que presentan una fenomenología clínica compatible con el diagnóstico de DFT pero que sin embargo no se asocian con ningún perfil genético o anatomopatológico evidente.

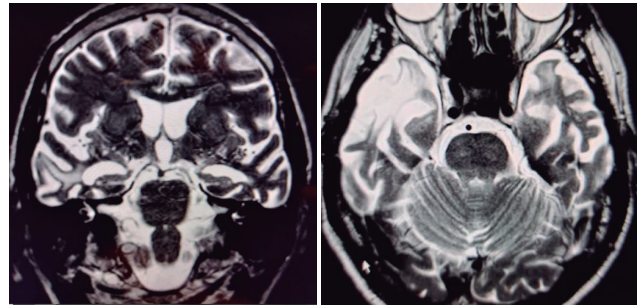


Figura 1. IRM de encéfalo secuencia T2 de un paciente de 69 años que presentaba marcada irritabilidad y trastornos de conducta. A. Corte coronal donde se observa marcada atrofia temporal derecha, “en hoja de cuchillo”. B. Corte axial donde podemos observar marcada atrofia del polo temporal derecho.

En el primer grupo se han descrito distintos cuadros con sintomatología tipo EA que no expresan genética ni neuropatología compatibles con ésta pero que en cambio se asocian con las taupatías primarias, las proteinopatías TDP-43 u otros síndromes aun mal caracterizados. Entre ellos se han descrito la encefalopatía TDP-43 predominantemente límbica relacionada con la edad (*LATE-Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy*) (Nelson et al., 2019).

En el segundo grupo podemos hallar algunas formas atípicas de la EA, las cuales también han atravesado por distintas etapas en su definición y nomenclatura. La que fuera descrita inicialmente como variante frontal de la EA pasó a ser conocida como variante disejectiva conductual de la EA y síndrome disejectivo progresivo debido a EA. Entre un 10 y un 40% de los pacientes diagnosticados clínicamente como variante conductual de la DFT presentan patología de Alzheimer en PET para amiloide (Rabinovici et al., 2011; Ossenkoppele et al., 2013) o en el examen patológico posmortem (Varma et al., 1999; Forman et al., 2006; Alladi et al., 2007; Beach et al., 2012). El segundo consenso del grupo de trabajo internacional (*International Working Group – IWG-2*) liderado por Bruno Dubois (Dubois et al., 2014) incorporó el fenotipo frontal de la EA como un síndrome conductual progresivo con biomarcadores positivos para EA con compromiso concurrente de las funciones ejecutivas en la evaluación cognitiva.

Finalmente, en el tercer grupo hallamos el síndrome de fenocopia de la DFTvc (fDLFTvc) y las psicosis tardías. Un número de pacientes categorizados como DFTvc posible, en su mayoría varones, no progresan clínicamente a DFTvc probable según los criterios diagnósticos vigentes (Mioshi et al., 2010; Rascovsky et al., 2011; Beach et al., 2012; Perry et al., 2017) y permanecen relativamente estables en esa categoría por-

varios años (Hornberger et al., 2008, 2009; Kipps et al., 2009b), es el síndrome de fenocopia de la DFTvc.

Por otro lado, la aparición de síntomas psicóticos en las personas mayores –i.e., psicosis tardías– generan importantes dudas diagnósticas, ya que si bien se presentan fuera de los rangos etarios de las psicosis clásicas, su fenomenología clínica hace sospechar una forma de inicio tardío de la DFTvc (Vijverberg et al., 2017; Miller & Llibre Guerra, 2019; Overbeek et al., 2020).

La incidencia de trastornos psicóticos no afectivos en mayores de 60 años, particularmente la psicosis esquizoforme de comienzo muy tardío (*very late-onset schizophrenia-like psychosis*–VLOSL) (Belbeze et al., 2020) alcanza un 37,66 por 100.000 personas-años en riesgo y el incremento sería más pronunciado en mujeres con la progresión del envejecimiento (Stafford et al., 2019).

La evaluación neuropsicológica puede contribuir al diagnóstico diferencial entre la DFTvc y las enfermedades psiquiátricas, incluyendo las psicosis tardías. Si bien las pruebas para funciones ejecutivas son de aplicación mandatoria en estos pacientes, no han permitido discriminar entre estos cuadros con suficiente significación estadística (Overbeek et al., 2020).

La administración de pruebas de denominación por confrontación, e. g., el test de denominación de Boston (*Boston Naming Test* – BNT) (Kaplan et al., 2001; Serrano et al., 2001), pruebas de abstracción y conceptualización verbal, e.g., la subescala de similaridades del WAIS (Wechsler, 2008) o del WASI (Wechsler, 2011) que evalúan la conceptualización verbal y el razonamiento abstracto han mostrado una elevada probabilidad de diferenciar la DFTvc (menores puntajes) de las psicosis primarias (mayores puntajes). El test que alcanzó mayor significación estadística fue el BNT (Overbeek et al., 2020). Es interesante notar que estas pruebas comparten componentes semánticos del lenguaje y la memoria, usualmente atribuidos al lóbulo temporal.

Manejo terapéutico

Si bien en los últimos años ha habido un importante avance en las posibilidades diagnósticas de las enfermedades y síndromes del espectro de la DLFT, su manejo continúa siendo básicamente sintomático (Khoury et al., 2021). En ausencia de tratamientos farmacológicos específicos, curativos, etiológicos o que puedan ralentizar el curso clínico por mecanismos fisiopatológicos, se deberá considerar una aproximación integral cognitiva conductual dirigida al paciente y a sus cuidadores, la estimulación cognitiva, la rehabilitación neurolingüística y el empleo de fármacos que permitan controlar los síntomas más disruptivos.

Un plan de actividades físicas y de interacción social podría favorecer el mantenimiento de la integración del paciente a su círculo de allegados (Savage et al., 2013; Devenney et al., 2019).

Los objetivos generales del tratamiento buscan retardar la manifestación de los síntomas, actuar sobre el deterioro cognitivo, controlar los trastornos de conducta y enlentecer el ritmo evolutivo. Se recomienda en la elección de los fármacos respetar los criterios de Preskorn (Preskorn, 1994), inicialmente propuestos para el tratamiento de la depresión pero de aplicación universal. Los mismos se resumen en la sigla STEPS: Seguridad, Tolerancia, Eficacia, Precio y Sencillez, asegurando en todo momento la mejor calidad de vida posible.

Los síntomas conductuales pueden ser una expresión fundamental de la enfermedad, a veces específicos y su conocimiento muchas veces permitirá elaborar una aproximación diagnóstica más ajustada. En todos los casos se deberá estar atentos a su aparición para planificar una intervención temprana, ya que son predictivos de éxitos o fracasos terapéuticos.

La conducta más racional aconseja tratar primero el síntoma más disruptivo empleando drogas específicas para ese síntoma cuando sea posible, evitar la polifarmacia, reevaluar periódicamente para discontinuar de ser necesario y, en ese caso, proceder a la discontinuación con reducción progresiva de las dosis. Cuando sea preciso asociar fármacos, es aconsejable seleccionarlos buscando la mayor eficacia terapéutica sin potenciación de efectos adversos. De ser posible seleccionar un tratamiento en el cual los fármacos no tengan interacciones farmacológicas y presenten diferentes vías de eliminación.

Se deberá tener especial cuidado con el uso de los inhibidores de acetilcolinesterasa, ya que se han descrito exacerbaciones sintomáticas en pacientes con DLFT (Devenney et al., 2019).

La psicoeducación y las redes de apoyo para cuidadores y familiares son mandatarios cuando se diagnostica un síndrome del espectro de la DLFT –particularmente en la DFTvc–, ya que los trastornos de conducta en pacientes adultos jóvenes y muchas veces laboralmente activos, inevitables en estos cuadros, generan una gran sobrecarga emocional y distrés en todo el grupo familiar (Younes & Miller, 2020).

Conclusiones

Las patologías del cerebro humano envejecido son complejas y la norma es la presencia de múltiples afectaciones comórbidas, existiendo marcada variación interindividual en los fenotipos neuropatológicos (Neuropathology Group, 2001).

En las últimas décadas ha habido grandes avances en nuestra comprensión de la DLFT, considerando sus características genéticas, clínicas, neuroimagenológicas y neuropatológicas. Es probable que en un futuro cercano se pueda mejorar nuestra capacidad de diagnóstico clínico en estadios tempranos, prodrómicos o aún presintomáticos, favoreciendo las diversas posibilidades de gestión y de toma de decisiones. De hecho ya se observan avances en el tratamiento farmacológico de las demencias incluyendo los fármacos biológicos y la terapia génica.

Mientras tanto, ante los constantes avances en el desarrollo de biomarcadores se hace necesario disponer de ese arsenal para su empleo en la práctica clínica habitual y no sólo en la investigación, siendo aconsejable el desarrollo de guías y protocolos que provean las recomendaciones pertinentes.

IV. Encefalopatía predominantemente límbica por tdp-43 relacionada a la edad (LATE)

La Encefalopatía predominante Límbica por TDP-43 relacionada a la edad (*Limbic predominant age-related TDP-43 encephalopathy*: LATE) es una proteinopatía por TDP-43 de la edad avanzada, especialmente en sujetos mayores de 80 años (Nelson et al., 2019).

El curso clínico de los pacientes con LATE se ha caracterizado como un síndrome de deterioro cognitivo a predominio amnésico que puede evolucionar a una demencia similar clínicamente a la enfermedad de Alzheimer (EA) (Nag et al., 2017; Wilson et al., 2013).

Antecedentes históricos del diagnóstico de LATE

Históricamente, la primera manifestación patológica reconocida de LATE fue la pérdida profunda de neuronas del hipocampo y gliosis, denominada esclerosis del hipocampo (Dickson et al., 1994). Si bien actualmente se sabe que la esclerosis del hipocampo está asociada, no es específica ni suficiente para el diagnóstico de LATE (Nelson et al., 2013).

En 2006, se descubrió TDP-43 fosforilada como la proteína de la enfermedad en las inclusiones ubiquitinadas que son características de esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la mayoría de los casos de degeneración lobar frontotemporal (DFT), conocida como DFT-TDP (Neumann et al., 2006). Un año después, se describe por primera vez la presencia de inclusiones de TDP-43 relacionadas a esclerosis del hipocampo y EA (Amador-Ortiz et al., 2007). En 2011 se publica el primer artículo que asocia la proteinopatía por TDP-43 con un cuadro demencia tipo Alzheimer (Pao et al., 2011).

Otro hito importante relacionado al reconocimiento de la LATE es la inclusión por la NIA-AA del concepto de sospecha de patofisiología no EA (*Suspected non-Alzheimer disease pathophysiology*: SNAP) basado en biomarcadores que denotan neurodegeneración similar a la EA en individuos sin β -amiloidosis, ya que estaría dando un precedente en la inclusión dentro de criterios diagnóstico de entidades clínicamente similares a la EA pero otra neuropatología como la proteinopatía por TDP-43 y esclerosis del hipocampo en demencias de curso similar a la EA (Jack et al., 2012).

Actualmente, el término LATE pretende abarcar varias designaciones previamente utilizadas relacionadas con la proteinopatía TDP-43 que pueden estar asociadas con el deterioro cognitivo, incluida la esclerosis del hipocampo, la esclerosis del hipocampo del envejecimiento, la demencia por esclerosis del hipocampo, la TDP-43 relacionada con la edad cerebral con esclerosis y las patologías TDP-43 en los ancianos (Nelson et al., 2019).

Criterios diagnósticos actuales

Siguiendo la convención propuesta por el grupo de trabajo de la NIA-AA para los criterios neuropatológicos de la enfermedad de Alzheimer (Montine et al., 2012), es correcto utilizar el término LATE para referirnos a la enfermedad clínico-patológica, y LATE-NC como el término para indicar cambios neuropatológicos LATE.

En la actualidad, LATE sólo se puede diagnosticar con certeza en la autopsia mediante anatomía patológica. El diagnóstico de LATE-NC en la autopsia requiere la detección de depósitos patológicos de proteína TDP-43 en el cerebro, especialmente en la amígdala y el hipocampo.

Los hallazgos más característicos neuropatológicos de LATE-NC incluyen:

- Inclusiones citoplasmáticas en gran mayoría fosforiladas de TDP-43 (y pérdida de patrón nuclear).
- Pérdida neuronal y astrocitosis en el CA1 sector del hipocampo, así como en el subículo, corteza entorrinal, y amígdala con atrofia en estas áreas.
- La esclerosis del hipocampo, aunque no es específica de la patología ni necesaria para el diagnóstico; y generalmente presente en un subconjunto de casos más graves de LATE (Nelson et al; 2019).

Si bien sin la anatomía patológica no es posible realizar diagnóstico de LATE, existe evidencia de ciertos hallazgos que pueden sugerir más riesgo de presentar LATE-NC, principalmente en comorbilidad con cambios neuropatológicos de EA (ADNC) como, por ejemplo:

- Inicio en *oldest old* (mayores de 80 años).
- Más rápida progresión en comorbilidad con ADNC, aunque progresión más lenta como patología única.
- Mayor predominancia del compromiso límbico tanto clínico (más déficit en memoria episódica) como imagenológico (más atrofia hipocámpal) de una Demencia tipo Alzheimer (Nag et al., 2017; Josephs et al., 2017; Gauthreaux et al., 2022).

Otro punto importante para considerar es el uso de biomarcadores en líquido cefalorraquídeo y/o PET cerebral que si bien actualmente no permiten el diagnóstico de LATE ya que no existe ningún específico para esta patología, utilizando los criterios AT (N) para el diagnóstico de EA (Jack et al., 2018) la presencia en un paciente *oldest old* con un síndrome de deterioro cognitivo a predominio amnésica con los siguientes perfiles de biomarcadores:

- A - T - N + puede sugerir un posible LATE.
- A + T - N + pueden sugerir una posible comorbilidad de EA con LATE.

LATE es una enfermedad cuyo reconocimiento tiene pocos años, aunque con una gran relevancia debido a su alta prevalencia en *oldest old*. Aun el diagnóstico de esta entidad no es posible en la práctica asistencial ya que requiere de la confirmación por anatomía patológica. Sin embargo, algunos hallazgos clínicos e imagenológicos, así como algunos perfiles de biomarcadores convencionales en pacientes fundamentalmente en mayores de 80 años pueden sugerirnos la presencia de LATE.

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

Agradecimientos: los diferentes apartados de ese artículo fueron elaborados respectivamente por los siguientes miembros del Grupo de Trabajo de Neurología del comportamiento y Neurociencias Cognitivas de la Sociedad Neurológica Argentina (SNA): Edith Labos, Diana Cristalli y María Julieta Russo: *Enfermedad de Alzheimer*; Claudia Verónica Bavec y Cristian Isaac: *Deterioro cognitivo vascular (DCV) y demencia vascular (DV)*; Juan Ollari, Valeria Rubiño y Florencia Deschle: *Demencia frontotemporal variante conductual* y Guido Dorfman y Edith Labos: *Encefalopatía predominantemente límbica por tdp-43 relacionada a la edad (LATE)*.

Referencias bibliográficas

Abramzon, Y. A., Fratta, P., Traynor, B. J., & Chia, R. (2020). The Overlapping Genetics of Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia. *Frontiers in neuroscience*, 14, 42. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00042>.

- Ahmed, Z., Bigio, E. H., Budka, H., Dickson, D. W., Ferrer, I., Ghetti, B., Giaccone, G., Hatanpaa, K. J., Holton, J. L., Josephs, K. A., Powers, J., Spina, S., Takahashi, H., White, C. L., 3rd, Revesz, T., & Kovacs, G. G. (2013). Globular glial tauopathies (GGT): consensus recommendations. *Acta neuropathologica*, 126(4), 537–544. <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1171-0>.
- Albert, M. L., Feldman, R. G., & Willis, A. L. (1974). The 'subcortical dementia' of progressive supranuclear palsy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 37(2), 121–130. <https://doi.org/10.1136/jnnp.37.2.121>.
- Albert, M. S., De Kosky, S. T., Dickson, D., et al. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3):270-279. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- Alexander, S. K., Rittman, T., Xuereb, J. H., Bak, T. H., Hodges, J. R., & Rowe, J. B. (2014). Validation of the new consensus criteria for the diagnosis of cortico basal degeneration. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*, 85(8), 925–929. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307035>.
- Alladi, S., Xuereb, J., Bak, T., Nestor, P., Knibb, J., Patterson, K., & Hodges, J. R. (2007). Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain*, 130(Pt 10), 2636–2645. <https://doi.org/10.1093/brain/awm213>.
- Amador-Ortiz, C., Lin, W. L., Ahmed, Z., Personett, D., Davies, P., Duara, R., Graff-Radford, N. R., Hutton, M. L., & Dickson, D. W. (2007). TDP-43 immunoreactivity in hippocampal sclerosis and Alzheimer's disease. *Annals of neurology*, 61(5), 435–445. <https://doi.org/10.1002/ana.21154>
- Andreadis, A., Brown, W. M., & Kosik, K. S. (1992). Structure and novel exons of the human tau gene. *Biochemistry*, 31(43), 10626–10633. <https://doi.org/10.1021/bi00158a027>.
- Armstrong, M. J., Litvan, I., Lang, A. E., Bak, T. H., Bhatia, K. P., Borroni, B., Boxer, A. L., Dickson, D. W., Grossman, M., Hallett, M., Josephs, K. A., Kertesz, A., Lee, S. E., Miller, B. L., Reich, S. G., Riley, D. E., Tolosa, E., Tröster, A. I., Vidailhet, M., & Weiner, W. J. (2013). Criteria for the diagnosis of cortico basal degeneration. *Neurology*, 80(5), 496–503. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827f0fd1>.
- Asociación Estadounidense de Psiquiatría (2014). *Manual Diagnóstico y Estadístico de Los Trastornos Mentales (DSM-5)* (Quinta Edición). Editorial Médica Panamericana.
- Balcells, M. (2016). El estudio Framingham. *Neurosciences and History*, 4(1): 43-46.
- Bayer, T. A. (2015). Proteinopathies, a core concept for understanding and ultimately treating degenerative disorders? *European neuropsychopharmacology*, 25(5),713–724. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.03.007>.
- Bayram, E., Dickson, D. W., Reich, S. G., & Litvan, I. (2020). Pathology-Proven Corticobasal Degeneration Presenting as Richardson's Syndrome. *Movement disorders clinical practice*, 7(3), 267–272. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12900>.
- Beach, T. G., Sue, L., Scott, S., Layne, K., Newell, A., Walker, D., Baker, M., Sahara, N., Yen, S. H., Hutton, M., Caselli, R., Adler, C., Connor, D., & Sabbagh, M. (2003). Hippocampal sclerosis dementia with tauopathy. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*, 13(3), 263–278. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2003.tb00027.x>.
- Beach, T. G., Monsell, S. E., Phillips, L. E., & Kukull, W. (2012). Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005-2010. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 71(4), 266–273. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e31824b211b>.
- Belzebe, J., & Gallarda, T. (2020). Very-late-onset psychotic symptoms: psychosis or dementia? A phenomenological approach. A systematic review. *Geriatric et psychologie neuropsychiatrie du vieillissement*, 18(1), 77–86. <https://doi.org/10.1684/pnv.2020.0868>.
- Black, S. E. (2007). Therapeutic Issues in vascular Dementia: Studies, designs and approaches. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, 34 (Supplement 1), s125- s130.
- Baker, M., Mackenzie, I. R., Pickering-Brown, S. M., Gass, J., Rademakers, R., Lindholm, C., Snowden, J., Adamson, J., Sadovnick, A. D., Rollinson, S.,

- Cannon, A., Dwosh, E., Neary, D., Melquist, S., Richardson, A., Dickson, D., Berger, Z., Eriksen, J., Robinson, T., Zehr, C., ... Hutton, M. (2006). Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature*, 442(7105), 916–919. <https://doi.org/10.1038/nature05016>.
- Bocchetta, M., Malpetti, M., Todd, E. G., Rowe, J. B., & Rohrer, J. D. (2021). Looking beneath the surface: the importance of subcortical structures in frontotemporal dementia. *Brain communications*, 3(3), fcab158. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab158>.
- Boxer, A. L., Yu, J. T., Golbe, L. I., Litvan, I., Lang, A. E., & Höglinger, G. U. (2017). Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches. *The Lancet. Neurology*, 16(7), 552–563. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30157-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30157-6).
- Bright, F., Werry, E. L., Dobson-Stone, C., Pigué, O., Ittner, L. M., Halliday, G. M., Hodges, J. R., Kiernan, M. C., Loy, C. T., Kassiou, M., & Kril, J. J. (2019). Neuroinflammation in frontotemporal dementia. *Nat Rev Neurol* 15(9), 540–555. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0231-z>.
- Brown, R. G., & Pluck, G. (2000). Negative symptoms: the pathology of motivation and goal-directed behaviour. *Trends in neurosciences*, 23(9), 412–417. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(00\)01626-x](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(00)01626-x).
- Burrell, J. R., Forrest, S., Bak, T. H., Hodges, J. R., Halliday, G. M., & Kril, J. J. (2016). Expanding the phenotypic associations of globular glial tau subtypes. *Alzheimer's & dementia (Amsterdam, Netherlands)*, 4, 6–13. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2016.03.006>.
- Buschke, H. (1984). Cued recall in amnesia. *J Clin Neuropsychol*, 6(4):433–440. <https://doi.org/10.1080/01688638408401233>
- Campese, N., Palermo, G., Del Gamba, C., Beatino, M. F., Galgani, A., Belli, E., Del Prete, E., Della Vecchia, A., Vergallo, A., Siciliano, G., Ceravolo, R., Hampel, H., & Baldacci, F. (2021). Progress regarding the context-of-use of tau as biomarker of Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *Expert review of proteomics*, 18(1), 27–48. <https://doi.org/10.1080/14789450.2021.1886929>.
- Caroppo, P., Camuzat, A., Guillot-Noel, L., Thomas-Antérion, C., Couratier, P., Wong, T. H., Teichmann, M., Golfier, V., Auriacombe, S., Belliard, S., Laurent, B., Lattante, S., Millecamps, S., Clot, F., Dubois, B., van Swieten, J. C., Brice, A., & LeBer, I. (2016). Defining the spectrum of frontotemporal dementias associated with TARDBP mutations. *Neurol Genet* 2(3), e80. <https://doi.org/10.1212/NXG.000000000000080>.
- Cividini, C., Basaia, S., Spinelli, E. G., Canu, E., Castelnuovo, V., Riva, N., Cecchetti, G., Caso, F., Magnani, G., Falini, A., Filippi, M., & Agosta, F. (2021). Amyotrophic Lateral Sclerosis-Frontotemporal Dementia: Shared and Divergent Neural Correlates Across the Clinical Spectrum. *Neurology*, 98(4), e402–e415. Advance online publication. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000013123>.
- Chapman, C. A., Hasan, O., Schulz, P. E., & Martin, R. C. (2020). Evaluating the distinction between semantic knowledge and semantic access: Evidence from semantic dementia and comprehension-impaired stroke aphasia. *Psychonomic bulletin & review*, 27(4), 607–639. <https://doi.org/10.3758/s13423-019-01706-6>.
- Chiquete, E. (2015). Criterios de diagnóstico para los trastornos cognitivos vasculares: comentario sobre los criterios VASCOG. *J Lat Am Geriatr Med*, 1:17-28.
- Chopra, G., Shabir, S., Yousuf, S., Kauts, S., Bhat, S. A., Mir, A. H., & Singh, M. P. (2022). Proteinopathies: Deciphering Physiology and Mechanisms to Develop Effective Therapies for Neurodegenerative Diseases. *Molecular neurobiology*, 59(12), 7513–7540. <https://doi.org/10.1007/s12035-022-03042-8>.
- Chrem Méndez, P., Cohen, G., Russo, M. J., et al. (2014). Utility of amyloid neuroimaging in neurological care. Utilidad de la neuroimagen amiloidea en Neurología asistencial. *Neurología Argentina*, 6(2). <https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2014.02.003>
- Crary, J. F., Trojanowski, J. Q., Schneider, J. A., Abisambra, J. F., Abner, E. L., Alafuzoff, I., Arnold, S. E., Attems, J., Beach, T. G., Bigio, E. H., Cairns, N. J., Dickson, D. W., Gearing, M., Grinberg, L. T., Hof, P. R., Hyman, B. T., Jellinger, K., Jicha, G. A., Kovacs, G. G., Knopman, D. S., ... Nelson, P. T. (2014). Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging. *Acta neuropathologica*, 128(6), 755–766. <https://doi.org/10.1007/s00401-014-1349-0>.
- De Jesús-Hernández, M., Mackenzie, I. R., Boeve, B. F., Boxer, A. L., Baker, M., Rutherford, N. J., Nicholson, A. M., Finch, N. A., Flynn, H., Adamson, J., Kouri, N., Wojtas, A., Sengdy, P., Hsiung, G. Y., Karydas, A., Seeley, W. W., Josephs, K. A., Coppola, G., Geschwind, D. H., Wszolek, Z. K., ... Rademakers, R. (2011). Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat non coding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*, 72(2), 245–256. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.09.011>.
- Deramecourt, V., Lebert, F., Muraige, C. A., Fernandez-Gomez, F. J., Dujardin, S., Colin, M., Sergeant, N., Buée-Scherrer, V., Clot, F., Ber, I. L., Brice, A., Pasquier, F., & Buée, L. (2012). Clinical, neuropathological, and biochemical characterization of the novel tau mutation P332S. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 31(4), 741–749. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-120160>.
- Devenney, E. M., Landin-Romero, R., Irish, M., Hornberger, M., Mioshi, E., Halliday, G. M., Kiernan, M. C., & Hodges, J. R. (2016). The neural correlates and clinical characteristics of psychosis in the frontotemporal dementia continuum and the C9orf72 expansion. *Neuro Image Clinical*, 13, 439–445. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.11.028>.
- Devenney, E. M., Ahmed, R. M., & Hodges, J. R. (2019). Frontotemporal dementia. *Handbook of clinical neurology*, 167, 279–299. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00015-7>.
- De Kosky, S. T., Carrillo, M.C., Phelps, C., et al. (2011). Revision of the criteria for Alzheimer's disease: A symposium. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 7(1):e1-12.
- Dickson, D. W., Davies, P., Bevona, C., Van Hoesven, K. H., Factor, S. M., Grober, E., Aronson, M. K., & Crystal, H. A. (1994). Hippocampal sclerosis: a common pathological feature of dementia in very old (> or = 80 years of age) humans. *Acta neuropathologica*, 88(3), 212–221. <https://doi.org/10.1007/BF00293396>
- Dubois B. (2000). "Prodromal Alzheimer's disease": a more useful concept than mild cognitive impairment? *Current opinion in neurology*, 13(4):367–369.
- Dubois, B., Albert, M. L. (2004). Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet neurology*, 3(4):246–248. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00710-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00710-0)
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova C., et al. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*, 6(8):734–746. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70178-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70178-3)
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., DeKosky, S. T., Gauthier, S., Selkoe, D., Bateman, R., Cappa, S., Crutch, S., Engelborghs, S., Frisoni, G. B., Fox, N. C., Galasko, D., Habert, M. O., Jicha, G. A., Nordberg, A., Pasquier, F., ... Cummings, J. L. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*, 13(6), 614–629. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70090-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70090-0).
- Dubois, B., Hampel, H., Feldman, H. H., et al. (2016). Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's and Dementia*, 12(3):292–323. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.002>
- Dubois, B., Villain, N., Frisoni, G. B., et al. (2021). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol*, 20(6):484–496. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00066-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00066-1)
- Edwards-Lee, T., Miller, B. L., Benson, D F., Cummings, J. L., Russell, G. L., Boone, K., & Mena, I. (1997). The temporal variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 120 (Pt 6), 1027–1040. <https://doi.org/10.1093/brain/120.6.1027>.
- Erkoyun, H. U., & Pijnenburg, Y. A. (2021). Is it a new phenotype? Right temporal variant frontotemporal dementia. *Alzheimer's & Dementia*, 17, e055310.
- Fahn, S., Mayeux, R., & Rowland, L. P. (1994). A new eponym: Wilhelmsen-Lynch disease. *Neurology*, 44(10), 1980. <https://doi.org/10.1212/wnl.44.10.1980>.

- Fernández-Viadero, C. (2008). Stereology as a tool to estimate brain volume and cortical atrophy in elders with dementia. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 43(1):32-43. [https://doi.org/10.1016/S0211-139X\(08\)71147-8](https://doi.org/10.1016/S0211-139X(08)71147-8)
- Ferrer, I., Santpere, G., & van Leeuwen, F. W. (2008). Argyrophilic grain disease. *Brain*, 131(Pt 6), 1416–1432. <https://doi.org/10.1093/brain/awm305>
- Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. (1991). Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology*, 41(7):1006-1009.
- Forman, M. S., Farmer, J., Johnson, J. K., Clark, C. M., Arnold, S. E., Coslett, H. B., Chatterjee, A., Hurtig, H. I., Karlawish, J. H., Rosen, H. J., Van Deerlin, V., Lee, V. M., Miller, B. L., Trojanowski, J. Q., & Grossman, M. (2006). Frontotemporal dementia: clinicopathological correlations. *Annals of neurology*, 59(6), 952–962. <https://doi.org/10.1002/ana.20873>
- Forrest, S. L., Crockford, D. R., Sizemova, A., McCann, H., Shepherd, C. E., McGeachie, A. B., Affleck, A. J., Carew-Jones, F., Bartley, L., Kwok, J. B., Kim, W. S., Jary, E., Tan, R. H., McGinley, C. V., Piguet, O., Hodges, J. R., Kril, J. J., & Halliday, G. M. (2019). Coexisting Lewy body disease and clinical parkinsonism in frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*, 92(21), e2472–e2482. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007530>
- Forrest, S. L., Kril, J. J., & Kovacs, G. G. (2021). Association Between Globular Glial Tauopathies and Frontotemporal Dementia-Expanding the Spectrum of Gliocentric Disorders: A Review. *JAMA neurology*, 78(8), 1004–1014. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.1813>
- Foster, N. L., Wilhelmsen, K., Sima, A. A., Jones, M. Z., D'Amato, C. J., & Gilman, S. (1997). Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17: a consensus conference. Conference Participants. *Annals of neurology*, 41(6), 706–715. <https://doi.org/10.1002/ana.410410606>
- Fusco, A., Olowofela, B., Dagra, A., Hatem, R., Pierre, K., Siyanaki, M. R. H., & Lucke-Wold, B. (2022). Management of Neuropsychiatric Symptoms for Chronic Traumatic Encephalopathy. *MedPress psychiatry and behavioral sciences*, 1(1), 202209003. <https://doi.org/10.33582/mppbs.2022.202209003>
- Gallego, J., Delgado, G., Aymerich, J. A. (2000). Ictus lacunar. *ANALES Sis San Navarra*, 23 (Supl. 3): 109-117.
- Gauthreaux, K., Mock, C., Teylan, M. A., Culhane, J. E., Chen, Y. C., Chan, K. C. G., Katsumata, Y., Nelson, P. T., & Kukull, W. A. (2022). Symptomatic Profile and Cognitive Performance in Autopsy-Confirmed Limbic-Predominant Age-Related TDP-43 Encephalopathy With Comorbid Alzheimer Disease. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 81(12), 975–987. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlac093>
- Geraudie, A., Battista, P., García, A. M., Allen, I. E., Miller, Z. A., Gorno-Tempini, M. L., & Montembeault, M. (2021). Speech and language impairments in behavioral variant frontotemporal dementia: A systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 131, 1076–1095. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.10.015>
- Ghetti, B., Oblak, A. L., Boeve, B. F., Johnson, K. A., Dickerson, B. C., & Goedert, M. (2015). Invited review: Frontotemporal dementia caused by microtubule-associated protein tau gene (MAPT) mutations: a chameleon for neuropathology and neuroimaging. *Neuropathology and applied neurobiology*, 41(1), 24–46. <https://doi.org/10.1111/nan.12213>
- Gil, M. J., Serrano, S., Manzano, M. S., Cuadrado, M. L., Góméz, E., & Rábano, A. (2019). Argyrophilic grain disease presenting as behavioral frontotemporal dementia. *Clinical neuropathology*, 38(1), 8–13. <https://doi.org/10.5414/NP301122>
- Gómez-Tortosa, E., Gallego, J., Guerrero-López, R., Marcos, A., Gil-Neciga, E., Sainz, M. J., Diaz, A., Franco-Macías, E., Trujillo-Tiebas, M. J., Ayuso, C., & Pérez-Pérez, J. (2013). C9ORF72 hexanucleotide expansions of 20–22 repeats are associated with frontotemporal deterioration. *Neurology*, 80(4), 366–370. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827f08ea>
- Gonzalo Rojas, C. (2016). Neuroimágenes en demencias. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(3), 338-356. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2016.06.008>
- Gorelick, P. B. (2011). Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia. *Stroke*, 42:2672-2713. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182299496>
- Gorno-Tempini, M. L., Hillis, A. E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S. F., Ogar, J. M., Rohrer, J. D., Black, S., Boeve, B. F., Manes, F., Dronkers, N. F., Vandenberghe, R., Rascovsky, K., Patterson, K., Miller, B. L., Knopman, D. S., Hodges, J. R., Mesulam, M. M., & Grossman, M. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, 76(11), 1006–1014. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821103e6>
- Greaves, C. V., & Rohrer, J. D. (2019). An update on genetic frontotemporal dementia. *Journal of neurology*, 266(8), 2075–2086. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09363-4>
- Gregory, C. A., Serra-Mestres, J., & Hodges, J. R. (1999). Early diagnosis of the frontal variant of frontotemporal dementia: how sensitive are standard neuroimaging and neuropsychologic tests? *Neuropsychiatry, neuropsychology, and behavioral neurology*, 12(2), 128–135.
- Gu, J., Chen, F., Iqbal, K., Gong, C. X., Wang, X., & Liu, F. (2017). Transactive response DNA-binding protein 43 (TDP-43) regulate salternatives plicing of tau exon 10: Implications for the pathogenesis of tauopathies. *The Journal of biological chemistry*, 292(25), 10600–10612. <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.783498>
- Harrison, S. L., Tang, E. Y., Keage, H. A., Taylor, J. P., Allan, L., Robinson, L., Jagger, C., Rockwood, K., & Stephan, B. C. (2016). A Systematic Review of the Definitions of Vascular Cognitive Impairment, No Dementia in Cohort Studies. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 42(1-2), 69–79. <https://doi.org/10.1159/000448213>
- Hauw, J. J., Daniel, S. E., Dickson, D., Horoupian, D. S., Jellinger, K., Lantos, P. L., McKee, A., Tabaton, M., & Litvan, I. (1994). Preliminary NINDS neuropathologic criteria for Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *Neurology*, 44(11), 2015–2019. <https://doi.org/10.1212/wnl.44.11.2015>
- Hendriks, S., Peetoom, K., Bakker, C., Koopmans, R., van der Flier, W., Papma, J., Verhey, F., Young-Onset Dementia Epidemiology Study Group, de Vugt, M., & Köhler, S. (2022). Global incidence of young-onset dementia: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's & dementia*, 10.1002/alz.12695. Advance on line publication. <https://doi.org/10.1002/alz.12695>
- Hodges, J. R., & Patterson, K. (2007). Semantic dementia: a unique clinico pathological syndrome. *Lancet Neurology*, 6(11), 1004–1014. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70266-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70266-1)
- Höglinger, G. U., Respondek, G., Stamelou, M., Kurz, C., Josephs, K. A., Lang, A. E., Mollenhauer, B., Müller, U., Nilsson, C., Whitwell, J. L., Arzberger, T., Englund, E., Gelpi, E., Giese, A., Irwin, D. J., Meissner, W. G., Pantelyat, A., Rajput, A., van Swieten, J. C., Troakes, C., ... Movement Disorder Society-endorsed PSP Study Group (2017). Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Movement disorders*, 32(6), 853–864. <https://doi.org/10.1002/mds.26987>
- Holton, J. L., Lashley, T., Ghiso, J., Braendgaard, H., Vidal, R., Guerin, C. J., Gibb, G., Hanger, D. P., Rostagno, A., Anderton, B. H., Strand, C., Ayling, H., Plant, G., Frangione, B., Bojsen-Møller, M., & Revesz, T. (2002). Familial Danish dementia: a novel form of cerebral amyloidosis associated with deposition of both amyloid-Danandamyloid-beta. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 61(3), 254–267. <https://doi.org/10.1093/jnen/61.3.254>
- Hoq, M. R., Bharath, S. R., Hallinan, G. I., Fernandez, A., Vago, F. S., Ozcan, K. A., Li, D., Garringer, H. J., Vidal, R., Ghetti, B., & Jiang, W. (2023). Cross-β helical filaments of Tau and TMEM 106B in gray and white matter of multiple system tauopathy with presenile dementia. *Acta neuropathologica*, 10.1007/s00401-023-02563-3. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s00401-023-02563-3>
- Hornberger, M., Piguet, O., Kipps, C., & Hodges, J. R. (2008). Executive function in progressive and non progressive behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology*, 71(19), 1481–1488. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000334299.72023.c8>
- Hornberger, M., Shelley, B. P., Kipps, C. M., Piguet, O., & Hodges, J. R. (2009). Can progressive and non-progressive behavioural variant frontotemporal dementia be distinguished at presentation? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 80(6), 591–593. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.163873>

- Hutton, M., Lendon, C. L., Rizzu, P., Baker, M., Froelich, S., Houlden, H., Pickering-Brown, S., Chakraverty, S., Isaacs, A., Grover, A., Hackett, J., Adamson, J., Lincoln, S., Dickson, D., Davies, P., Petersen, R. C., Stevens, M., de Graaff, E., Wauters, E., van Baren, J., ... Heutink, P. (1998). Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature*, 393(6686), 702–705. <https://doi.org/10.1038/31508>.
- Huynh, W., Ahmed, R., Mahoney, C. J., Nguyen, C., Tu, S., Caga, J., Loh, P., Lin, C. S., & Kiernan, M. C. (2020). The impact of cognitive and behavioral impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Expert review of neurotherapeutics*, 20(3), 281–293. <https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1727740>.
- Iadecola, C. (2017). The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease. *Neuron*, 96(1), 17–42. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.07.03096>
- Itagaki, S., McGeer, P. L., Akiyama, H., Beattie, B. L., Walker, D. G., Moore, G. R., & McGeer, E. G. (1989). Acasof adult-onset dementia with argyrophilic grains. *Annals of neurology*, 26(5), 685–689. <https://doi.org/10.1002/ana.410260517>.
- Jack, C. R., Albert, M. S., Knopman, D. S., et al. (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3):257–262. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.004>
- Jack, C. R., Jr, Knopman, D. S., Weigand, S. D., Wiste, H. J., Vemuri, P., Lowe, V., Kantarci, K., Gunter, J. L., Senjem, M. L., Ivnik, R. J., Roberts, R. O., Rocca, W. A., Boeve, B. F., & Petersen, R. C. (2012). An operational approach to National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria for preclinical Alzheimer disease. *Annals of neurology*, 71(6), 765–775. <https://doi.org/10.1002/ana.22628>
- Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., et al. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 14(4):535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
- Jack, C. R., Jr, Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., Sperling, R., ... Contributors (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 14(4), 535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
- Janssens, J., & Van Broeckhoven, C. (2013). Pathological mechanisms underlying TDP-43 driven neurodegeneration in FTL-ALS spectrum disorders. *Human molecular genetics*, 22(R1), R77–R87. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt349>.
- Johnson, J. K., Diehl, J., Mendez, M. F., Neuhaus, J., Shapira, J. S., Forman, M., Chute, D. J., Roberson, E. D., Pace-Savitsky, C., Neumann, M., Chow, T. W., Rosen, H. J., Forstl, H., Kurz, A., & Miller, B. L. (2005). Frontotemporal lobar degeneration: demographic characteristics of 353 patients. *Archives of neurology*, 62(6), 925–930. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.6.925>.
- Josephs, K. A., Holton, J. L., Rossor, M. N., Godbolt, A. K., Ozawa, T., Strand, K., Khan, N., Al-Sarraj, S., & Revesz, T. (2004). Frontotemporal lobar degeneration and ubiquitin immunohistochemistry. *Neuropathology and applied neurobiology*, 30(4), 369–373. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2003.00545.x>.
- Josephs, K. A. (2008). Frontotemporal dementia and related disorders: deciphering the enigma. *Annals of neurology*, 64(1), 4–14. <https://doi.org/10.1002/ana.21426>.
- Josephs, K. A., Whitwell, J. L., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Vemuri, P., Senjem, M. L., Parisi, J. E., Ivnik, R. J., Dickson, D. W., Petersen, R. C., & Jack, C. R., Jr (2009). Two distinct subtypes of right temporal variant frontotemporal dementia. *Neurology*, 73(18), 1443–1450. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181bf9945>
- Josephs, K. A., Hodges, J. R., Snowden, J. S., Mackenzie, I. R., Neumann, M., Mann, D. M., & Dickson, D. W. (2011). Neuropathological background of phenotypical variability in frontotemporal dementia. *Acta neuropathologica*, 122(2), 137–153. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0839-6>.
- Josephs, K. A., Dickson, D. W., Tosakulwong, N., Weigand, S. D., Murray, M. E., Petrucelli, L., Liesinger, A. M., Senjem, M. L., Spychalla, A. J., Knopman, D. S., Parisi, J. E., Petersen, R. C., Jack, C. R., Jr, & Whitwell, J. L. (2017). Rates of hippocampal atrophy and presence of post-mortem TDP-43 in patients with Alzheimer's disease: a longitudinal retrospective study. *Lancet. Neurology*, 16(11), 917–924. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30284-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30284-3)
- Joynt, R. J. and Shoulson, I. (1979). Dementia. In *Clinical neuropsychology*, Heilman, K. M. and Valenstein, E (Eds.). Oxford University Press.
- Kakizuka, A. (2008). Roles of VCP in human neurodegenerative disorders. *Biochemical Society transactions*, 36(Pt1), 105–108. <https://doi.org/10.1042/BST0360105>.
- Kamalian, A., Khodadadifar, T., Saberi, A., Masoudi, M., Camilleri, J. A., Eickhoff, C. R., Zarei, M., Pasquini, L., Laird, A. R., Fox, P. T., Eickhoff, S. B., & Tahmasian, M. (2022). Convergent regional brain abnormalities in behavioral variant frontotemporal dementia: A neuroimaging meta-analysis of 73 studies. *Alzheimer's & dementia*, 14(1), e12318. <https://doi.org/10.1002/dad2.12318>.
- Kaplan, E., Goodglass, H., & Weintraub, S. (2001). *Boston naming test*, Second edition, Pro-Ed international publisher.
- Khoury, R., Liu, Y., Shehryar, Q., & Grossberg, G. T. (2021). Pharmacotherapy for Frontotemporal Dementia. *CNS drugs*, 35(4), 425–438. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00813-0>.
- Kipps, C. M., Nestor, P. J., Acosta-Cabrero, J., Arnold, R., & Hodges, J. R. (2009a). Understanding social dysfunction in the behavioural variant of frontotemporal dementia: the role of emotion and sarcasm processing. *Brain*, 132(Pt 3), 592–603. <https://doi.org/10.1093/brain/awn314>.
- Kipps, C. M., Hodges, J. R., Fryer, T. D., & Nestor, P. J. (2009b). Combined magnetic resonance imaging and positron emission tomography brain imaging in behavioural variant frontotemporal degeneration: refining the clinical phenotype. *Brain*, 132(Pt 9), 2566–2578. <https://doi.org/10.1093/brain/awp077>.
- Klüver, H., & Bucy, P. C. (1938). An analysis of certain effects of bilateral temporal lobectomy in the rhesus monkey, with special reference to "psychic blindness". *Journal of Psychology*, 5(1), 33–54.
- Klimova, B., Novotny, M., & Kuca, K. (2018). Semantic Dementia: A Mini-Review. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 18(1), 3–8. <https://doi.org/10.2174/1389557516666161223155110>.
- Kouri, N., Murray, M. E., Hassan, A., Rademakers, R., Uitti, R. J., Boeve, B. F., Graff-Radford, N.R., Wszolek, Z. K., Litvan, I., Josephs, K. A., & Dickson, D.W. (2011). Neuropathological features of cortico basal degeneration presenting as corticobasal syndrome or Richardson syndrome. *Brain*, 134(Pt 11), 3264–3275. <https://doi.org/10.1093/brain/awr234>.
- Kovacs, G. G., Ferrer, I., Grinberg, L. T., Alafuzoff, I., Attems, J., Budka, H., Cairns, N. J., Cray, J. F., Duyckaerts, C., Ghetti, B., Halliday, G. M., Ironside, J. W., Love, S., Mackenzie, I. R., Munoz, D. G., Murray, M. E., Nelson, P. T., Takahashi, H., Trojanowski, J. Q., Ansorge, O., ... Dickson, D. W. (2016). Aging-related tau astroglialopathy (ARTAG): harmonized evaluation strategy. *Acta neuropathologica*, 131(1), 87–102. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1509-x>.
- Kovacs, G. G. (2017). Tauopathies. En *Handbook of clinical neurology. Elsevier* (p. 355–368). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802395-2.00025-0>.
- Krecic, A. M., & Swanson, M. S. (1999). hnRNP complexes: composition, structure, and function. *Current opinion in cell biology*, 11(3), 363–371.
- Kwiatkowski, T. J., Jr, Bosco, D. A., Leclerc, A. L., Tamrazian, E., Vanderburg, C.R., Russ, C., Davis, A., Gilchrist, J., Kasarskis, E. J., Munsat, T., Valdmanis, P., Rouleau, G. A., Hosler, B. A., Cortelli, P., de Jong, P. J., Yoshinaga, Y., Haines, J. L., Pericak-Vance, M. A., Yan, J., Ticozzi, N., ... Brown, R. H., Jr (2009). Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science*, 323(5918), 1205–1208. <https://doi.org/10.1126/science.1166066>.
- Levy, R., & Dubois, B. (2006). Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cerebral cortex*, 16(7), 916–928. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj043>.

- Lipton, A. M., White, C. L., 3rd, & Bigio, E. H. (2004). Frontotemporal lobar degeneration with motor neuron disease- type inclusions predominates in 76 cases of frontotemporal degeneration. *Acta neuropathologica*, 108(5), 379–385. <https://doi.org/10.1007/s00401-004-0900-9>.
- Liu, M. N., Lau, C. L., & Lin, C. P. (2019). Precision Medicine for Frontotemporal Dementia. *Frontiers in psychiatry*, 10, 75. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00075>.
- Lynch, T., Sano, M., Marder, K. S., Bell, K. L., Foster, N. L., Defendini, R. F., Sima, A. A., Keohane, C., Nygaard, T. G., & Fahh, S. (1994). Clinical characteristics of a family with chromosome 17-linked disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex. *Neurology*, 44(10), 1878–1884. <https://doi.org/10.1212/wnl.44.10.1878>.
- McKhann, G. M., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34:939-944. <https://doi.org/10.1212/wnl.34.7.939>
- McKhann, G. M., Albert, M. S., Grossman, M., Miller, B., Dickson, D., Trojanowski, J. Q., & Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease (2001). Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *Archives of neurology*, 58(11), 1803–1809. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.11.1803>.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., et al. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 7(3):263-269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Mackenzie, I. R., Neumann, M., Baborie, A., Sampathu, D. M., DuPlessis, D., Jaros, E., Perry, R. H., Trojanowski, J. Q., Mann, D. M., & Lee, V. M. (2011). A harmonized classification system for FTDL-TDP pathology. *Acta neuropathologica*, 122(1), 111–113. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0845-8>.
- Mackenzie, I. R., & Neumann, M. (2016). Molecular neuropathology of frontotemporal dementia: insights into disease mechanisms from post-mortem studies. *Journal of neurochemistry*, 138 (Suppl 1), 54–70. <https://doi.org/10.1111/jnc.13588>.
- Mahoney, C. J., Beck, J., Rohrer, J. D., Lashley, T., Mok, K., Shakespeare, T., Yeatman, T., Warrington, E. K., Schott, J. M., Fox, N. C., Rossor, M. N., Hardy, J., Collinge, J., Revesz, T., Mead, S., & Warren, J. D. (2012). Frontotemporal dementia with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: clinical, neuroanatomical and neuropathological features. *Brain*, 135(Pt 3), 736–750. <https://doi.org/10.1093/brain/awr361>.
- Mariani, M., Alosco, M. L., Mez, J., & Stern, R. A. (2020). Clinical Presentation of Chronic Traumatic Encephalopathy. *Seminars in neurology*, 40(4), 370–383. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713624>.
- Marin, R. S. (1991). Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 3(3), 243–254. <https://doi.org/10.1176/jnp.3.3.243>
- Marin, R. S. (1996). Apathy: Concept, Syndrome, Neural Mechanisms, and Treatment. *Seminars in clinical neuropsychiatry*, 1(4), 304–314. <https://doi.org/10.1053/SCNP00100304>.
- Mark, M. H. (2001). Lumping and splitting the Parkinson Plus syndromes: dementia with Lewy bodies, multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy, and cortical-basal ganglionic degeneration. *Neurologic clinics*, 19(3), 607–vi.
- Martland, H. S. (1928). Punch drunk. *JAMA*, 91(15), 1103-1107.
- Mead, S., James-Galton, M., Revesz, T., Doshi, R. B., Harwood, G., Pan, E.L., Ghiso, J., Frangione, B., & Plant, G. (2000). Familial British dementia with amyloidangiopathy: early clinical, neuropsychological and imaging findings. *Brain*, 123 (Pt5), 975–991. <https://doi.org/10.1093/brain/123.5.975>.
- Méndez, M. F., Chavez, D., Desarant, R. E., & Yerstein, O. (2020). Clinical Features of Late-onset Semantic Dementia. *Cognitive and behavioral neurology*, 33(2), 122–128. <https://doi.org/10.1097/WNN.0000000000000229>.
- Mesulam, M. M. (1982). Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Annals of neurology*, 11(6), 592–598. <https://doi.org/10.1002/ana.410110607>.
- Mesulam, M. M. (2001). Primary progressive aphasia. *Annals of neurology*, 49(4), 425–432.
- Mesulam, M., Coventry, C., Bigio, E. H., Geula, C., Thompson, C., Bonakdarpour, B., Gefen, T., Rogalski, E. J., & Weintraub, S. (2021). Nosology of Primary Progressive Aphasia and the Neuropathology of Language. *Advances in experimental medicine and biology*, 1281, 33–49. https://doi.org/10.1007/978-3-030-51140-1_3.
- Miller, B., & Llibre Guerra, J. J. (2019). *Frontotemporal dementia*. Handbook of clinical neurology, Elsevier. (p. 33–45). <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64012-3.00003-4>.
- Mioshi, E., Hsieh, S., Savage, S., Hornberger, M., & Hodges, J. R. (2010). Clinical staging and disease progression in frontotemporal dementia. *Neurology*, 74(20), 1591–1597. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e04070>.
- Montine, T. J., Phelps, C. H., Beach, T. G., Bigio, E. H., Cairns, N. J., Dickson, D. W., Duyckaerts, C., Frosch, M. P., Masliah, E., Mirra, S. S., Nelson, P. T., Schneider, J. A., Thal, D. R., Trojanowski, J. Q., Vinters, H. V., Hyman, B. T., National Institute on Aging, & Alzheimer's Association (2012). National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach. *Acta neuropathologica*, 123(1), 1–11. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0910-3>
- Moore, K. M., Nicholas, J., Grossman, M., McMillan, C. T., Irwin, D. J., Massimo, L., Van Deerlin, V. M., Warren, J. D., Fox, N. C., Rossor, M. N., Mead, S., Bocchetta, M., Boeve, B. F., Knopman, D. S., Graff-Radford, N. R., Forsberg, L. K., Rademakers, R., Wszolek, Z. K., van Swieten, J. C., Jiskoot, L. C., ... FTD Prevention Initiative (2020). Age at symptom onset and disease duration in genetic frontotemporal dementia: an international retrospective cohort study. *The Lancet. Neurology*, 19(2), 145–156. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30394-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30394-1).
- Mosca, L., Lunetta, C., Tarlarini, C., Avemaria, F., Maestri, E., Melazzini, M., Corbo, M., & Penco, S. (2012). Wide phenotypic spectrum of the TARDBP gene: homozygosity of A382T mutation in a patient presenting with amyotrophic lateral sclerosis, Parkinson's disease, and frontotemporal lobar degeneration, and in neurologically healthy subject. *Neurobiology of aging*, 33(8), 1846.e1846.e18464. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.01.108>.
- Murrell, J. R., Koller, D., Foroud, T., Goedert, M., Spillantini, M. G., Edenberg, H. J., Farlow, M. R., & Ghetti, B. (1997). Familial multiple-system tauopathy with presenile dementia is localized to chromosome 17. *American journal of human genetics*, 61(5), 1131–1138. <https://doi.org/10.1086/301594>.
- Musaeus, C. S., Pedersen, J. S., Kjær, T. W., Johannsen, P., Waldemar, G., Haverberg, M.J.N., Bacher, T., Nielsen, J. E., Roos, P., & FReJA Consortium (2021). Cortical Frontoparietal Network Dysfunction in CHMP2B-Frontotemporal Dementia. *Frontiers in aging neuroscience*, 13, 714220. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.714220>.
- Morris, J. C. (1993). The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*, 43:2412-2414. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.11.2412-a>
- Muoio, V. (2014). The neurovascular unit-concept review. *Acta Physiologica*, 210(4), 790-798. <https://doi.org/10.1111/apha.12250>
- Neary, D., Snowden, J. S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S., Freedman, M., Kertesz, A., Robert, P. H., Albert, M., Boone, K., Miller, B. L., Cummings, J., & Benson, D. F. (1998). Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, 51(6), 1546–1554. <https://doi.org/10.1212/wnl.51.6.1546>.
- Nelson, P. T., Dickson, D. W., Trojanowski, J. Q., Jack, C. R., Boyle, P. A., Arfanakis, K., Rademakers, R., Alafuzoff, I., Attems, J., Brayne, C., Cogle-Gilchrist, I. T. S., Chui, H. C., Fardo, D. W., Flanagan, M. E., Halliday, G., Hokkanen, S. R. K., Hunter, S., Jicha, G. A., Katsumata, Y., Kawas, C. H., ... Schneider, J. A. (2019). Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain*, 142(6), 1503–1527. <https://doi.org/10.1093/brain/awz099>

- Nag, S., Yu, L., Wilson, R. S., Chen, E. Y., Bennett, D. A., & Schneider, J. A. (2017). TDP-43 pathology and memory impairment in elders without pathologic diagnoses of AD or FTL. *Neurology*, 88(7), 653–660. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003610>
- Nelson, P. T., Smith, C. D., Abner, E. L., Wilfred, B. J., Wang, W. X., Neltner, J. H., Baker, M., Fardo, D. W., Kryscio, R. J., Scheff, S. W., Jicha, G. A., Jellinger, K. A., Van Eldik, L. J., & Schmitt, F. A. (2013). Hippocampal sclerosis of aging, a prevalent and high-morbidity brain disease. *Acta neuropathologica*, 126(2), 161–177. <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1154-1>
- Neumann, M., Sampathu, D. M., Kwong, L. K., Truax, A. C., Micsenyi, M. C., Chou, T. T., Bruce, J., Schuck, T., Grossman, M., Clark, C. M., McCluskey, L. F., Miller, B. L., Masliah, E., Mackenzie, I. R., Feldman, H., Feiden, W., Kretschmar, H. A., Trojanowski, J. Q., & Lee, V. M. (2006). Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science*, 314(5796), 130–133. <https://doi.org/10.1126/science.1134108>
- Nelson, P. T., Dickson, D. W., Trojanowski, J. Q., Jack, C. R., Boyle, P. A., Arfanakis, K., Rademakers, R., Alafuzoff, I., Attems, J., Brayne, C., Coyle-Gilchrist, I. T. S., Chui, H. C., Fardo, D. W., Flanagan, M. E., Halliday, G., Hokkanen, S. R. K., Hunter, S., Jicha, G. A., Katsumata, Y., Kawas, C. H., ... Schneider, J. A. (2019). Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain*, 142(6), 1503–1527. <https://doi.org/10.1093/brain/awz099>
- Neumann, M., Sampathu, D. M., Kwong, L. K., Truax, A. C., Micsenyi, M. C., Chou, T. T., Bruce, J., Schuck, T., Grossman, M., Clark, C. M., McCluskey, L. F., Miller, B. L., Masliah, E., Mackenzie, I. R., Feldman, H., Feiden, W., Kretschmar, H. A., Trojanowski, J. Q., & Lee, V. M. (2006). Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science*, 314(5796), 130–133. <https://doi.org/10.1126/science.1134108>
- Neumann, M., Mackenzie, I. R., Cairns, N. J., Boyer, P. J., Markesbery, W. R., Smith, C. D., Taylor, J. P., Kretschmar, H. A., Kimonis, V. E., & Forman, M. S. (2007). TDP-43 in the ubiquitin pathology of frontotemporal dementia with VCP gene mutations. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 66(2), 152–157. <https://doi.org/10.1097/nen.0b013e31803020b9>
- Neumann, M., & Mackenzie, I. R. A. (2019). Review: Neuropathology of non-tau frontotemporal lobar degeneration. *Neuropathology and applied neurobiology*, 45(1), 19–40. <https://doi.org/10.1111/nan.12526>
- Neumann, M., Lee, E. B., & Mackenzie, I. R. (2021). Frontotemporal Lobar Degeneration TDP-43-Immunoreactive Pathological Subtypes: Clinical and Mechanistic Significance. *Advances in experimental medicine and biology*, 1281, 201–217. https://doi.org/10.1007/978-3-030-51140-1_13
- Neuropathology Group. Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study (2001). Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). *Lancet*, 357(9251), 169–175. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)03589-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)03589-3)
- Nilsson, C., Landqvist Waldö, M., Nilsson, K., Santillo, A., & Vestberg, S. (2014). Age-related incidence and family history in frontotemporal dementia: data from the Swedish Dementia Registry. *PloS one*, 9(4), e94901. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094901>
- Nilton, C. (2018). Evolución histórica del concepto y criterios actuales para el diagnóstico de demencia. *Rev Neuropsiquiatr*, 81(4):235-250. <https://doi.org/10.20453/rnp.v81i4.3438>
- O'Connor, C. M., Landin-Romero, R., Clemson, L., Kaizik, C., Daveson, N., Hodges, J.R., Hsieh, S., Piguet, O., & Mioshi, E. (2017). Behavioral-variant frontotemporal dementia: Distinct phenotypes with unique functional profiles. *Neurology*, 89(6), 570–577. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004215>
- Onyike, C. U., & Diehl-Schmid, J. (2013). The epidemiology of frontotemporal dementia. *International review of psychiatry*, 25(2), 130–137. <https://doi.org/10.3109/09540261.2013.776523>
- Ossenkoppele, R., Prins, N. D., Pijnenburg, Y. A., Lemstra, A. W., van der Flier, W.M., Adriaanse, S. F., Windhorst, A. D., Handels, R. L., Wolfs, C. A., Aalten, P., Verhey, F. R., Verbeek, M. M., van Buchem, M. A., Hoekstra, O. S., Lammertsma, A. A., Scheltens, P., & van Berckel, B. N. (2013). Impact of molecular imaging on the diagnostic process in a memory clinic. *Alzheimer's & dementia*, 9(4), 414–421. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.07.003>
- Overbeek, J. M., Korten, N., Gossink, F., Fieldhouse, J., van de Beek, M., Reus, L., Dols, A., Pijnenburg, Y., & Schouws, S. (2020). The Value of Neuropsychological Assessment in the Differentiation Between Behavioral Variant Frontotemporal Dementia and Late-Onset Psychiatric Disorders. *Journal of clinical psychiatry*, 81(1), 19m12811. <https://doi.org/10.4088/JCP.19m12811>
- Pantoni, L. (1993). Hachinski's ischemic score and the diagnosis of vascular dementia: a review. *J Neurol Sci*, 14(7):539-46. <https://doi.org/10.1007/BF02339212>
- Pao, W. C., Dickson, D. W., Crook, J. E., Finch, N. A., Rademakers, R., & Graff-Radford, N. R. (2011). Hippocampal sclerosis in the elderly: genetic and pathologic findings, some mimicking Alzheimer disease clinically. *Alzheimer disease and associated disorders*, 25(4), 364–368. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e318208f50>
- Peet, B. T., Castro-Suarez, S., & Miller, B. L. (2021). The Neuropsychiatric Features of Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *Advances in experimental medicine and biology*, 1281, 17–31. https://doi.org/10.1007/978-3-030-51140-1_2
- Perry, R. J., & Hodges, J. R. (2000). Differentiating frontal and temporal variant frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Neurology*, 54(12), 2277–2284. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.12.2277>
- Perry, D. C., Brown, J. A., Possin, K. L., Datta, S., Trujillo, A., Radke, A., Karydas, A., Kornak, J., Sias, A. C., Rabinovici, G. D., Gorno-Tempini, M. L., Boxer, A. L., DeMay, M., Rankin, K. P., Sturm, V. E., Lee, S. E., Matthews, B. R., Kao, A. W., Vossel, K. A., Tartaglia, M. C., ... Seeley, W. W. (2017). Clinico-pathological correlations in behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain*, 140(12), 3329–3345. <https://doi.org/10.1093/brain/awx254>
- Pick, A. (1892). Über die Beziehung der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. *Prag Med Wchnschr*, 17, 165–167. [Trad. Prof. Dr. Diego Luis Outes(†), comunicación personal].
- Pletnikova, O., Sloane, K. L., Renton, A. E., Traynor, B. J., Crain, B. J., Reid, T., Zu, T., Ranum, L. P., Troncoso, J. C., Rabins, P. V., & Onyike, C. U. (2014). Hippocampal sclerosis dementia with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion. *Neurobiology of aging*, 35(10), 2419.e17–2419.e2419E21. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.04.009>
- Prasad, A., Bharathi, V., Sivalingam, V., Girdhar, A., & Patel, B. K. (2019). Molecular Mechanisms of TDP-43 Misfolding and Pathology in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Frontiers in molecular neuroscience*, 12, 25. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00025>
- Preskorn, S. H. (1994). Antidepressant drug selection: criteria and options. *Journal of clinical psychiatry*, 55 Suppl A, 6–100.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E.G., Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome [published erratum appears in Arch Neurol, 56(6):760]. *Archives of neurology*, 56:303-308. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>
- Pineda, A., Gómez, F., & Echeverry, A. (2019). Comparación de los criterios NINDS-AIREN y VASCOG para el diagnóstico de deterioro cognitivo vascular mayor en una clínica de memoria. *Revista de neurología*, 69(6), 235–241. <https://doi.org/10.33588/rn.6906.2018456>
- Piñero Lamas, R., Fernández-Britto Rodríguez J. E., Gómez Padrón, I. (2012). Aterosclerosis y afectación de la función cognitiva. *Rev Cubana Invest Biomed*, 31(1).
- Rabinovici, G. D., Rosen, H. J., Alkalay, A., Kornak, J., Furst, A. J., Agarwal, N., Mormino, E. C., O'Neil, J. P., Janabi, M., Karydas, A., Growdon, M. E., Jang, J. Y., Huang, E. J., Dearmond, S. J., Trojanowski, J. Q., Grinberg, L. T., Gorno-Tempini, M. L., Seeley, W. W., Miller, B. L., & Jagust, W. J. (2011). Amyloid vs FDG-PET in the differential diagnosis of AD and FTL. *Neurology*, 77(23), 2034–2042. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31823b9c5e>

- Radakovic, R., & Abrahams, S. (2018). Multidimensional apathy: evidence from neurodegenerative disease. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 22, 42-49.
- Ramos-Estébanez, C., & Rebollo Alvarez-Amandi, M. R. (2000). Enfermedad de Binswanger: un tipo frecuente de demencia vascular [Binswanger disease: a common type of vascular dementia]. *Revista de neurología*, 31(1), 53-58.
- Rascovsky, K., Hodges, J. R., Kipps, C. M., Johnson, J. K., Seeley, W. W., Mendez, M. F., Knopman, D., Kertesz, A., Mesulam, M., Salmon, D. P., Galasko, D., Chow, T. W., Decarli, C., Hillis, A., Josephs, K., Kramer, J. H., Weintraub, S., Grossman, M., Gorno-Tempini, M. L., & Miller, B. M. (2007). Diagnostic criteria for the behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD): current limitations and future directions. *Alzheimer disease and associated disorders*, 21(4), S14-S18. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e31815c3445>.
- Rascovsky, K., Hodges, J. R., Knopman, D., Mendez, M. F., Kramer, J. H., Neuhaus, J., van Swieten, J. C., Seelaar, H., Dopper, E. G., Onyike, C. U., Hillis, A. E., Josephs, K. A., Boeve, B. F., Kertesz, A., Seeley, W. W., Rankin, K. P., Johnson, J. K., Gorno-Tempini, M. L., Rosen, H., Prioleau-Latham, C. E., ... Miller, B. L. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 134(Pt9), 2456-2477. <https://doi.org/10.1093/brain/awr179>.
- Ratnavalli, E., Brayne, C., Dawson, K., & Hodges, J. R. (2002). The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology*, 58(11), 1615-1621. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.11.1615>.
- Rebeiz, J. J., Kolodny, E. H., & Richardson, E. P. Jr. (1967). Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia: a progressive disorder of late adult life. *Transactions of the American Neurological Association*, 92, 23-26.
- Rodríguez, R. D., & Grinberg, L. T. (2015). Argyrophilic grain disease: A under estimated tauopathy. *Dementia & neuropsychología*, 9(1), 2-8. <https://doi.org/10.1590/S1980-57642015DN91000002>.
- Rodríguez García, P.L., D. Rodríguez García, D. (2015). Diagnóstico del deterioro cognitivo vascular y sus principales categorías. *Neurología*, 30(4):223-239.
- Roos, P., Johannsen, P., Lindquist, S. G., Brown, J. M., Waldemar, G., Duno, M., Nielsen, T. T., Budtz-Jørgensen, E., Gydesen, S., Holm, I. E., Collinge, J., Isaacs, A. M., Frontotemporal dementia Research in Jutland Association (FRJA) consortium, & Nielsen, J. E. (2022). Six generations of CHMP2B-mediated Frontotemporal Dementia: Clinical features, predictive testing, progression, and survival. *Acta neurologica Scandinavica*, 145(5), 529-540. <https://doi.org/10.1111/ane.13578>.
- Rosso, S. M., Donker Kaat, L., Baks, T., Joosse, M., deKoning, I., Pijnenburg, Y., deJong, D., Dooijes, D., Kamphorst, W., Ravid, R., Niermeijer, M. F., Verheij, F., Kremer, H. P., Scheltens, P., van Duijn, C. M., Heutink, P., & van Swieten, J. C. (2003). Frontotemporal dementia in The Netherlands: patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study. *Brain*, 126(Pt 9), 2016-2022. <https://doi.org/10.1093/brain/awg204>.
- Russo, M. J., Gustafson, D., Vázquez, S., et al. (2014). Creation of the Argentina-Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Alzheimer's & dementia*, 10(1 Suppl): S84-7.
- Román, G. C., Tatemichi, T. K., Erkinjuntti, T., Cummings, J. L., Masdeu, J. C., García, J. H., Amaducci, L., Orgogozo, J. M., Brun, A., & Hofman, A. (1993). Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*, 43(2), 250-260. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.2.250>
- Rost, N. S., Brodtmann, A., Pase, M. P., van Veluw, S. J., Biffi, A., Duering, M., Hinman, J. D., & Dichgans, M. (2022). Post-Stroke Cognitive Impairment and Dementia. *Circulation research*, 130(8), 1252-1271. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122.319951>
- Russo MJ, Cohen G, Mendez PC, et al. (2016). Predicting episodic memory performance using different biomarkers: Results from Argentina-Alzheimer's disease neuroimaging initiative. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 12. <https://doi.org/10.2147/NDT.S107051>
- Sachdev, P. S., Lipnicki, D. M., Crawford, J. D., & Brodaty, H. (2019). The Vascular Behavioral and Cognitive Disorders criteria for vascular cognitive disorders: a validation study. *European journal of neurology*, 26(9), 1161-1167. <https://doi.org/10.1111/ene.13960>
- Sartori, P. (2017). Lesiones en la sustancia blanca en el paciente anciano. Utilización de la terminología adecuada. *Rev argent radiol*. 81(2), 110-121. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rard.2016.07.006>
- Saracino, D., Clot, F., Camuzat, A., Anquetil, V., Hannequin, D., Guyant-Maréchal, L., Didic, M., Guillot-Noël, L., Rinaldi, D., Latouche, M., Forlani, S., Ghassab, Y., Coppola, C., Di Iorio, G., David, I., French research network on FTD/FTD-ALS, LeGuern, E., Brice, A., & LeBer, I. (2018). Novel VCP mutations expand the mutational spectrum of frontotemporal dementia. *Neurobiology of aging*, 72, 187.e11-187.e14. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.06.037>.
- Savage, S. A., Ballard, K. J., Piguet, O., & Hodges, J. R. (2013). Bringing words back to mind - Improving word production in semantic dementia. *Cortex*, 49(7), 1823-1832. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.09.014>.
- Schönecker, S., Martínez-Murcia, F. J., Rauchmann, B. S., Franzmeier, N., Prix, C., Wlasich, E., Loosli, S. V., Bochmann, K., Gorziz Saez, J. M., Laforce, R., Jr, Ducharme, S., Tartaglia, M. C., Finger, E., de Mendonça, A., Santana, L., Sanchez-Valle, R., Moreno, F., Sorbi, S., Tagliavini, F., Borroni, B., ... Genetic Frontotemporal Dementia Initiative (GENFI) (2022). Frequency and Longitudinal Course of Motor Signs in Genetic Frontotemporal Dementia. *Neurology*, 99(10), e1032-e1044. Advance online publication. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200828>.
- Seeley, W. W., Bauer, A. M., Miller, B. L., Gorno-Tempini, M. L., Kramer, J. H., Weiner, M., & Rosen, H. J. (2005). The natural history of temporal variant frontotemporal dementia. *Neurology*, 64(8), 1384-1390. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000158425.46019.5C>.
- Seeley, W. W. (2019). Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *Continuum*, 25(1), 76-100. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000698>.
- Serrano, C., Allegri, R. F., Drake, M., Butman, J., Harris, P., Nagle, C., & Ranalli, C. (2001). Versión abreviada en español del test de denominación de Boston: su utilidad en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Alzheimer [A shortened form of the Spanish Boston naming test: a useful tool for the diagnosis of Alzheimer's disease]. *Revista de neurología*, 33(7), 624-627. PMID: 11784949 <https://doi.org/10.33588/rn.3307.2001238>.
- Shao, W., Todd, T. W., Wu, Y., Jones, C. Y., Tong, J., Jansen-West, K., Daugherty, L. M., Park, J., Koike, Y., Kurti, A., Yue, M., Castanedes-Casey, M., Del Rosso, G., Dunmore, J. A., Zanetti Alepez, D., Oskarsson, B., Dickson, D. W., Cook, C. N., Prudencio, M., Gendron, T. F., ... Petrucelli, L. (2022). Two FTD-ALS genes converge on the endosomal pathway to induce TDP-43 pathology and degeneration. *Science*, 378(6615), 94-99. <https://doi.org/10.1126/science.abq7860>.
- Shi, Y., Zhang, W., Yang, Y., Murzin, A. G., Falcon, B., Kotecha, A., van Beers, M., Tarutani, A., Kametani, F., Garringer, H. J., Vidal, R., Hallinan, G. I., Lashley, T., Saito, Y., Murayama, S., Yoshida, M., Tanaka, H., Kakita, A., Ikeuchi, T., Robinson, A. C., ... Scheres, S. H. W. (2021). Structure-based classification of tauopathies. *Nature*, 598(7880), 359-363. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03911-7>.
- Sivasathiaselan, H., Marshall, C. R., Agustus, J. L., Benhamou, E., Bond, R. L., van Leeuwen, J. E. P., Hardy, C. J. D., Rohrer, J. D., & Warren, J. D. (2019). Frontotemporal Dementia: A Clinical Review. *Seminars in neurology*, 39(2), 251-263. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1683379>.
- Skibinski, G., Parkinson, N. J., Brown, J. M., Chakrabarti, L., Lloyd, S. L., Hummerich, H., Nielsen, J. E., Hodges, J. R., Spillantini, M. G., Thüsgaard, T., Brandner, S., Brun, A., Rossor, M. N., Gade, A., Johannsen, P., Sørensen, S. A., Gydesen, S., Fisher, E. M., & Collinge, J. (2005). Mutations in the endosomal ESCRTIII-complex subunit CHMP2Bin frontotemporal dementia. *Nature genetics*, 37(8), 806-808. <https://doi.org/10.1038/ng1609>.
- Smeyers, J., Banchi, E. G., & Latouche, M. (2021). C9ORF72: What It Is, What It Does, and Why It Matters. *Frontiers in cellular neuroscience*, 15, 661447. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.661447>.
- Snowden, J. S., Bathgate, D., Varma, A., Blackshaw, A., Gibbons, Z. C., & Neary, D. (2001). Distinct behavioural profiles in frontotemporal dementia and semantic dementia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 70(3), 323-332. <https://doi.org/10.1136/jnnp.70.3.323>.
- Spillantini, M. G., Goedert, M., Crowther, R. A., Murrell, J. R., Farlow, M. R., & Ghetti, B. (1997). Familial multiple system tauopathy with presenile dementia: a disease with abundant neuronal and glial tau filaments. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(8), 4113-4118. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.8.4113>.

- Spina, S., Farlow, M. R., Unverzagt, F. W., Kareken, D. A., Murrell, J. R., Fraser, G., Epperson, F., Crowther, R. A., Spillantini, M. G., Goedert, M., & Ghetti, B. (2008). The tauopathy associated with mutation +3 in intron 10 of Tau: characterization of the MSTD family. *Brain*, *131*(Pt 1), 72–89. <https://doi.org/10.1093/brain/awm280>.
- Spinelli, E. G., Mandelli, M. L., Miller, Z. A., Santos-Santos, M. A., Wilson, S. M., Agosta, F., Grinberg, L. T., Huang, E. J., Trojanowski, J. Q., Meyer, M., Henry, M. L., Comi, G., Rabinovici, G., Rosen, H. J., Filippi, M., Miller, B. L., Seeley, W. W., & Gorno-Tempini, M. L. (2017). Typical and atypical pathology in primary progressive aphasia variants. *Annals of neurology*, *81*(3), 430–443. <https://doi.org/10.1002/ana.24885>.
- Skrobot, O. A. (2017). The Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimer's & Dementia*, *13*(6), 624–633. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.10.007>.
- Smith, A. (1982). *Symbol Digits Modalities Test*. Western Psychological Services.
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., et al. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, *7*(3):280-292. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>
- Wilson, R. S., Yu, L., Trojanowski, J. Q., Chen, E. Y., Boyle, P. A., Bennett, D. A., & Schneider, J. A. (2013). TDP-43 pathology, cognitive decline, and dementia in old age. *JAMA neurology*, *70*(11), 1418–1424. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.3961>
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., et al. (2004). Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of internal medicine*, *256*(3):240-246. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x>

La ciencia psicodélica del siglo XXI

21st Century Psychedelic Science

Nahuel Enrique Baca¹

<https://doi.org/10.53680/vertex.v34i160.461>

Resumen

Estamos asistiendo a un renacimiento de la ciencia psicodélica en la investigación clínica. En Argentina, los desafíos relacionados con el estudio y el desarrollo de nuevos tratamientos con estas sustancias en el ámbito de la psiquiatría se encuentran sujetos a cómo se adopten ciertas políticas de regulación. La evolución acerca del conocimiento sobre de los efectos, mecanismos de acción y el potencial terapéutico de los psicodélicos serotoninérgicos ameritan un cambio en el marco normativo de su uso para la investigación clínica. En un mundo que demanda rápida flexibilidad y adaptación, deberíamos evitar quedarnos a la espera de los avances por parte de los países desarrollados. Resulta evidente que los progresos psicofarmacológicos en los últimos treinta años no han estado a la altura de lo anticipado en la llamada “década del cerebro”. Conscientes de dichas limitaciones, en el presente trabajo se realiza una revisión histórica y etnofarmacológica de los psicodélicos clásicos, que abarca desde los años 50 hasta la actualidad -sin desconocer sus usos ancestrales-, a los efectos de resaltar las controversias político-culturales que estas moléculas han suscitado en el campo de la psiquiatría. Esperamos promover en el entorno local un acercamiento desprovisto de prejuicios y que considere el potencial terapéutico de estas sustancias, con el fin último de contribuir al tratamiento de padecimientos mentales que al día de hoy continúan sin encontrar respuestas.

Palabras clave: Psicodélicos - Serotoninérgicos - Historia - Prohibicionismo - Etnofarmacología - Consciencia.

Abstract

We are currently witnessing a renaissance of psychedelic science in clinical research. In Argentina, the challenges related to its study and the development of new treatments in the field of Psychiatry are subject to the adoption of certain regulatory policies. The evolution of the knowledge about the effects, mechanisms of action and therapeutic potential of serotonergic psychedelics warrants a change in the regulatory framework for their use in clinical research. In a world that demands rapid flexibility and adaptation, we should avoid waiting for advances from developed countries. It is evident that psychopharmacological progress in the last thirty years have not been up to the expectations of the so-called "decade of the brain". Aware of these limitations, in this paper we carry out a historical and ethnopharmacological review of the classic psychedelics, from the 50's to the present -without ignoring their ancestral uses-, in order to highlight the political and cultural controversies that these molecules have raised in the field of Psychiatry. We hope to promote in the local environment an approach devoid of stigmas and that considers the therapeutic potential of these substances, with the ultimate goal of providing relief to severe mental illnesses that to this day continue to remain unanswered.

Keywords: Psychedelics - Serotonergics - History - Prohibitionism - Ethnopharmacology - Consciousness.

RECIBIDO 14/8/2022 - ACEPTADO 27/11/2022

¹Médico especialista en Psiquiatría, Magister en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro. Coordinador de tratamiento en Sala de Psiquiatría Hospital Italiano de Buenos Aires. ORCID 0000-0003-1330-8779

Correspondencia:

nahuel.baca@hospitalitaliano.org.ar



“No parece exagerado decir que los psicodélicos, usados responsablemente y con la debida precaución, serían para la psiquiatría lo que el microscopio es para la biología y la medicina o el telescopio para la astronomía. Estas herramientas permiten estudiar procesos importantes que, en circunstancias normales, no están disponibles para la observación directa”.

Stalinsav Grof, 1980.

Introducción

El concepto de psicodélico fue concebido en 1957 por el psiquiatra Humphry Osmond, a partir de un neologismo formado de palabras griegas que significan "lo que manifiesta el alma". En ese momento, y durante algunos años, esa palabra fue utilizada solo en ambientes académicos. Lo que afirmaba Osmond era que los términos utilizados hasta entonces para describir a los psicodélicos clásicos o serotoninérgicos (por ser agonistas serotoninérgicos), no parecían dar cuenta realmente de su verdadera función.

Los primeros investigadores que experimentaron con estas sustancias las llamaban psicotomiméticos ya que creían que poseían la capacidad de simular una psicosis, y de hecho, fue con la idea de comprender mejor esta condición que se comenzó a distribuir por el laboratorio Sandoz entre los psiquiatras. Otros los llamaron psicodislépticos: sustancias que alteran la percepción sensorial, y más tarde fueron catalogados como enteógenos: sustancias que favorecen las experiencias místicas o que incrementan la conexión de la consciencia con lo sagrado. Cada una de estas nomenclaturas se encuentra asociada a una cosmovisión, no son adecuadas en todos los contextos, y ninguna describe por completo los efectos psicofisiológicos de estas sustancias. A fines prácticos y porque creemos que el concepto de Osmond sigue vigente a pesar de estar asociado a cierta época y cultura en particular, continuaremos llamándolos psicodélicos clásicos.

Breve reseña ancestral

Estando presentes desde siempre en la naturaleza, los psicodélicos han sido utilizados durante milenios por sus aparentes poderes curativos y rituales (Hobbs, 2007; Nichols, 2004; Prance et al., 1980; Strassman, 1995). Hace 3500 años, en la antigua India existió una famosa bebida conocida como "Soma", la cual ocupó un lugar privilegiado en las ceremonias mágico-religiosas de los arios (Wasson, 1971). En el antiguo pueblo de Eleusis, en las afueras de Atenas, hubo durante más de 2000 años una ceremonia secreta anual que

involucraba la ingestión de un brebaje que se cree alucinógeno conocido como «Kykeon» (Jameson et al., 1979). Sin embargo, los registros son tan antiguos que no dejan de ser conjeturas. Si nos acercamos en el tiempo podemos encontrar datos más fiables sobre su uso ancestral en América, donde los chamanes aztecas utilizaban hongos que contienen psilocibina conocidos como «Teonanacatl», que literalmente se traduce como "Carne de Dios" (Prance et al., 1980; Smith et al., 1979), los cuales se utilizaban en la curación de enfermedades y en una variedad de rituales religiosos y adivinatorios. Sin limitarse a esta cultura, la utilización de diversos materiales y sustancias vegetales psicoactivas, entre ellas los psicodélicos serotoninérgicos (DMT, mescalina, psilocibina), eran comunes en las sociedades mesoamericanas precolombinas, incluidas las culturas Olmeca, Zapoteca y Maya (Carod-Artal, 2015). Numerosos ejemplos de este tipo se pueden encontrar a lo largo de la historia humana en una gran variedad de culturas, quién quiera incursionar en esta interesante y extensa historia, puede profundizar en varios trabajos que han dado registro de ello desde diferentes perspectivas (Bastiaans et al., 1983; Hobbs, 2007; Merlin, 2003; Prance et al., 1980; S. Siegel, 1989).

El descubrimiento de los psicodélicos: los años '50

El descubrimiento de los psicodélicos en la era moderna se dio en la sociedad occidental durante la primera mitad del siglo XX, contemporáneamente con la síntesis de la dietilamida de ácido lisérgico (LSD) realizada por el químico Albert Hofmann en 1938 y del descubrimiento de su uso como psicodélico en 1943 (Hofmann, 1997). Apenas doce años después, un banquero de Manhattan (micólogo y vicepresidente en aquel momento de JP Morgan), Robert Gordon Wasson, adquirió muestras de una especie de hongo psilocybe en Oaxaca, México, y catorce meses más tarde publicó un famoso artículo en la revista *Life* sobre unos "hongos que causan extrañas visiones" (Wasson, 1957). Fueron Wasson y su esposa Valentina Pavlovna Guercken, pediatra, quienes enviaron muestras del hongo a Albert Hofmann en Suiza, quien, utilizando este material en los Laboratorios Sandoz, pudo aislar e identificar por primera vez los compuestos psilocibina y psilocina (Hofmann et al., 1959).

La investigación moderna y el potencial desarrollo clínico de los psicodélicos serotoninérgicos para el tratamiento de los trastornos mentales y del comportamiento se iniciaron con el descubrimiento de la

LSD. Tras varios años de investigación activa, el primer estudio clínico europeo se publicó en 1947 (Belouin & Henningfield, 2018), y en 1949, la LSD comenzó a distribuirse en América por el laboratorio Sandoz de manera gratuita entre los psiquiatras. Posteriormente, fue anunciada en la literatura médica y en la prensa popular como una promesa para el tratamiento de una variedad de trastornos de salud mental graves entre los que se incluían la ansiedad, la depresión, las neurosis de guerra (actualmente trastorno de estrés post traumático), el alcoholismo y otros trastornos por abuso de sustancias (Hofmann & Ott, 1980). Su perfil de seguridad favorable y clínicamente documentado, su potencia y su capacidad para producir efectos psicológicos beneficiosos significativos (Nichols, 2016) y, en ocasiones, duraderos, llevaron a muchos líderes prominentes en el campo de las ciencias del comportamiento, junto con la industria farmacéutica, a considerar a la LSD y a entidades químicas relacionadas, como posibles avances en muchas áreas de la salud mental (Belouin & Henningfield, 2018). Sin embargo, los psicodélicos clásicos o serotoninérgicos pese a ser sustancias farmacológicamente seguras en el plano fisiológico, en el psicológico pueden tener grandes riesgos si se administran sin un cribado previo que descarte la propensión a la psicosis o a la bipolaridad, sin una preparación previa, sin un control adecuado por parte de profesionales y sin una integración posterior de la experiencia (Abramson et al., 1955; Emerson et al., 2014; Freedman, 1968; Grinspoon et al., 1979; Nichols, 2004, 2016; Nutt et al., 2013; R. K. Siegel & West, 1975).

La LSD, la psilocibina y otras sustancias psicodélicas contribuyeron en este periodo al descubrimiento de la serotonina como neurotransmisor. Entre otras importantes colaboraciones, Dilworth Woolley fue quien logró dar cuenta de la similitud de la estructura de la serotonina en la LSD, intuyendo que podría usarse como una herramienta para descubrir el papel de dicho neurotransmisor en los padecimientos mentales (Whitaker-Azmitia, 1999). Sus estudios en la década del '50 demostraron que los efectos de la serotonina podían ser bloqueados por la LSD e imitados por la bufotenina (Woolley & Shaw, 1954). Estas investigaciones fueron fundamentales para el desarrollo posterior de muchos de los antidepresivos actuales, si pensamos que hasta ese momento la serotonina era un vasoconstrictor en el plasma sanguíneo -de ahí su nombre serotonina, un agente que afecta al tono vascular- que se encontraba en el suero de los mamíferos y todavía no había razón para creer que tendría alguna función como neurotransmisor.

El descubrimiento de los psicodélicos también coincidió con el de otras importantes drogas para el tratamiento de afecciones psiquiátricas graves. Un florecimiento de serendipias en el ámbito de la psiquiatría abrió paso al mundo de la psicofarmacología; este fue el caso del carbonato de litio en 1940 con John Cade, del clordiazepóxido en 1949 con Leo Sternbach, de la clorpromazina en 1952 con Henri Laborit (López-Muñoz et al., 2002), de la imipramina en 1956 con Roland Kühn, entre otros importantes psicofármacos (Ban, 2006), que alimentaron la esperanza de que otras sustancias pudieran contribuir a tratamientos de enfermedades que aún no encontraban alivio.

Un documento resumido de la Administración de Control de Drogas (DEA) de EE. UU. informó que, entre 1950 y 1965, “la investigación sobre LSD y otros psicodélicos generó más de 1000 artículos científicos, varias docenas de libros y 6 conferencias internacionales, y la LSD se recetó como tratamiento a más de 40 000 pacientes” (United States Drug Enforcement Administration, 1995). Se encuentra aceptado al día de hoy, que muchas de estas investigaciones suponen sesgos metodológicos que se han tratado de ir supliendo a medida que se fue obteniendo mayor conocimiento en la investigación clínica. En aquella época eran otros los parámetros y protocolos de estudio, además de que la gran mayoría de ellos se utilizaba bajo un marco terapéutico particular.

Sidney Cohen, psiquiatra y profesor de la Universidad de California, conocido por estar a cargo de las investigaciones sobre la LSD en Los Ángeles en los '50, fue uno de los primeros detractores en el uso recreativo de esta sustancia. A lo largo de sus investigaciones, Cohen empezó a preguntarse sobre el valor de las percepciones que los pacientes traían de sus “viajes”. Llegó a creer que bajo los efectos de la LSD las teorías más valoradas por el terapeuta eran confirmadas por el paciente (Cohen et al., 1984). El efecto de las expectativas era tal que los pacientes de los psicoanalistas freudianos regresaban con ideas freudianas (enmarcadas en términos de traumas infantiles, impulsos sexuales y emociones edípicas), mientras que los pacientes de terapeutas jungianos volvían con arquetipos vivos del inconsciente colectivo, y los otorankianos con recuerdos recuperados de sus traumas de nacimiento (Michael, 2018). Los psicólogos llaman a estas profecías autocumplidas “efectos de las expectativas” o “efecto Pigmalión” (Rosenthal, 2010), y resultan ser especialmente eficaces en el caso de las drogas psicodélicas. Esta situación comenzó, poco

a poco, a dar cuenta de la importancia del "set and setting" a la hora de la práctica con estas sustancias, así como también de los peligros potenciales que implicaría el caer en manos poco profesionales. A partir del aumento de casos de malas experiencias, Henry Osmond, psiquiatra e investigador, comenzó a sentar las bases de la investigación que se utiliza en la actualidad. Sin profundizar en los detalles de sus influencias, fue el primero en dar a conocer sus investigaciones con pacientes con una sola macrodosis de mescalina o LSD, resaltando que el escenario, la actitud personal (*set and setting*) y la experiencia eran más importantes que la teoría psicoterapéutica a utilizar. Modificó las salas asépticas y super iluminadas de batas blancas por habitaciones confortables en las que predominaba un ambiente con música relajante, fragancias e imágenes tranquilizadoras (Michael, 2018). El profesional se ubicaba en un lugar de orientador, sin intentar dirigir la experiencia desde alguna corriente teórica, aunque el paciente contaba con instrucciones previas al tratamiento, sobre todo para prevenir el riesgo de una angustia abrumadora durante la acción de la droga, acompañamiento durante la sesión psicodélica, y se realizaba una posterior sesión de integración sobre lo acontecido (Johnson et al., 2008).

El primer y segundo prohibicionismo: los años '70

Parece apropiado hablar de un primer y segundo prohibicionismo si consideramos el primero de ellos a principios del 1500 en centroamérica. En aquella época los colonizadores españoles intentaron terminar con los cultos de los hongos psicoactivos, viendo allí una potencial amenaza contra la autoridad de la Iglesia. La Inquisición española imputó docenas de cargos contra nativos americanos por crímenes relacionados tanto con el consumo de peyote, cactus que contiene mescalina, como con psilocibina, en lo que resultó ser una de las primeras batallas de la guerra contra las drogas o, para ser más precisos, de la guerra contra ciertas plantas y hongos. En 1620, cuenta Pollan en su libro *How to Change Your Mind* (2018), la iglesia católica declaró que el uso de las plantas para la adivinación era "un acto de superstición condenado por opuesto a la pureza e integridad de la santa fe católica" (Siff, 2015). Este breve registro histórico evidencia que el uso de los psicodélicos ha creado en más de una ocasión conflictos de intereses político-médicos/religioso-culturales.

El siguiente prohibicionismo se produjo durante la década de los '60, cuando el consumo de drogas se expandió más allá de los límites científicos en los cua-

les se intentaba encuadrar esta práctica. La LSD estaba ingresando a la cultura popular como una droga que "altera y mejora la mente" asociada con varias subculturas, con una multiplicidad de movimientos sociales y políticos, incluido el surgimiento de la cultura "hippie". Fue la época en que diversos movimientos contraculturales encontraron en el consumo de drogas psicodélicas un vehículo de expresión, alimentando la división emergente entre líderes políticos jóvenes cuyas opiniones se oponían a la guerra de Vietnam y estaban activos en temas que iban desde la igualdad racial y los derechos de las mujeres hasta la defensa del medio ambiente. La LSD, descubierta accidentalmente por Albert Hofmann años antes, había alcanzado los nuevos movimientos juveniles.

Estos desarrollos sociales contribuyeron a la emergencia de una reputación desfavorable entre numerosos líderes políticos y médicos. El profesor Timothy Leary, psicólogo de la universidad de Harvard, estimuló el uso recreativo de psicodélicos con su famosa frase "Enciende, sintoniza, abandona" (Janoff, 2001). Este se convirtió en una celebridad de la LSD y fue declarado por el entonces presidente estadounidense Richard Nixon, como "el hombre más peligroso de los EE. UU.". Colaboró tanto al auge cultural popular de la LSD como a su estigmatización y repercusiones políticas adversas en la segunda mitad de la década de 1960 (Doblin, 2000).

Independientemente de la verdad o la culpa, este período complejo y de rápida evolución en el panorama político-social contribuyó a la reacción política. La investigación con psicodélicos culminó con la declaración oficial de la "guerra contra las drogas" en 1970, cuando Richard Nixon firmó la Ley de Sustancias Controladas (Controlled Substances Act), y la mayoría de los psicodélicos cayeron en el *Schedule 1*: sustancias dañinas sin potencial terapéutico alguno. Clasificación que no sólo determina que es un delito comerciar con drogas que se encuentran en esta categoría, sino que además establece que es un crimen federal conducir investigaciones científicas legítimas sobre estas sustancias (<https://elgatoylajaja.com/potencial-cientifico-terapeutico-de-los-psicodelicos>) (Russo, 2017).

Al mismo tiempo se decretaba la Convención Internacional de Psicotrópicos de las Naciones Unidas de 1971, disposiciones de la CSA y la Convención Psicotrópica que estaban por lo tanto en armonía con dicha ley (United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC), 1971). Los psicodélicos serotoninérgicos quedaron en la psiquiatría asociados a "sustancias sin uso clínico" haciendo énfasis en las situaciones problemáticas que generaban y no en sus posibles potencialidades

terapéuticas (Schultz, 1981; Sessa, 2005). En Argentina, la llamada Ley de Drogas N° 23.737 responde también a esta influencia e interpretación del problema.

En el capítulo “Nacimiento y crisis del prohibicionismo” de *Un libro sobre drogas* (Russo, 2017), los autores ahondan en cómo a medida que fueron sucediendo los años, la burocracia administrativa y legal en torno a las drogas se fue complicando de manera significativa. En el año 1945, al finalizar la Segunda Guerra Mundial, entra en escena la Organización de las Naciones Unidas (ONU), que se hizo cargo del control internacional de drogas. En 1961 surge la llamada “Junta Internacional de Fiscalización de Estupeficientes” (JIFE) que hoy, junto con la Comisión de Estupeficientes y la Oficina de Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (ONUDD), conforman el llamado “Régimen Internacional de Control de Drogas” (RICD). En ese mismo año, se produce un hito en este proceso: la Asamblea General de las Naciones Unidas adopta la llamada “Convención Única de Estupeficientes”, la cual deroga y reemplaza las distintas normas que hasta el momento regulaban las actividades relacionadas con las drogas. Este documento fue enmendado años después haciendo hincapié en la necesidad de prever tratamiento de rehabilitación como estrategia de sustitución o complemento a las sanciones dirigidas a los consumidores de drogas.

Sin embargo, no todos los países trasladaron de la misma manera a sus legislaciones nacionales y prácticas de vigilancia social el control sobre las drogas según lo establecían los acuerdos internacionales. La gran mayoría de los países europeos, por ejemplo, tuvieron una lectura menos represiva sobre el consumo de drogas, comparada con la de los EE. UU. En el marco de esta diferencia en la aplicación de los tratados, nació y se desarrolló en Europa una nueva estrategia de abordaje del problema de la demanda de drogas denominada “reducción de daños”. Desde esta perspectiva, se interpreta que el uso de drogas es una realidad inevitable para nuestras sociedades de consumo y, por lo tanto, la idea de “un mundo libre de drogas” no sólo resultaría una meta imposible, sino también ingenua. Esto no significa que muchas de estas sustancias no sean peligrosas y nocivas para el organismo, tanto como lo son el alcohol y el tabaco.

El origen y desarrollo de la prohibición no se explica únicamente desde los efectos del uso de sustancias psicoactivas en la salud, sino que constituye un fenómeno sociocultural muchísimo más complejo (Belouin & Henningfield, 2018).

La ciencia psicodélica de siglo XXI

El renacimiento de la ciencia con psicodélicos serotoninérgicos se podría decir que inicia con un estudio de investigación hecho en 2006 con pacientes con ansiedad de fin de vida. Si bien es necesario aclarar que desde los años '90 volvieron a realizarse investigaciones con fines terapéuticos con psicodélicos, principalmente por parte de las ONG, fue en 2006 cuando se generó un impacto a nivel internacional debido a que dicha investigación fue realizada por la Universidad John Hopkins por un investigador de renombre como lo es el Dr. Roland Griffiths. Este estudio hizo eco en el Colegio Imperial de Londres, donde Cahart Harris y David Nutt iniciaron investigaciones de similares características, y ayudados por técnicas de resonancia magnética funcional a nivel cerebral, comenzaron a utilizar psicodélicos no solo para tratar problemas graves de salud mental como la ansiedad de fin de vida o la depresión resistente, sino también para poder entender de mejor manera la consciencia humana. La teoría del cerebro entrópico (Carhart-Harris et al., 2014), un estudio publicado en 2014, que investiga los estados conscientes a través de neuroimágenes con drogas psicodélicas incorporando los principios de la física, la neurobiología y el psicoanálisis, es un gran ejemplo de ello y de los avances que se están realizando en esta materia.

Hay un reconocimiento creciente por parte de diferentes países del mundo de la necesidad de reducir las barreras en la investigación de medicamentos incluidos en la Lista I. Después de una pausa de más de dos décadas, varios estudios clínicos recientes han empleado psicodélicos junto con psicoterapia, lo que ha llevado a una eficacia terapéutica sorprendente y aparentemente sólida en el tratamiento de la ansiedad y la depresión (Muttoni et al., 2019).

Las convenciones de control de drogas de las Naciones Unidas de 1960 y 1971 y sus adiciones posteriores han dado lugar, inadvertidamente, a quizás las mayores restricciones de la investigación médica y de ciencias de la vida. En los últimos tres años, en un panorama muy diferente, la psilocibina y otros psicodélicos orgánicos han sido despenalizados en varios estados de EE. UU., como Denver, Colorado, Oakland, California, Santa Fe, Ann Arbor, Míchigan, Somerville, Massachusetts, Washington DC y Oregón.

En abril de 2019, el Colegio Imperial de Londres creó el primer Centro de Investigación Psicodélica en el mundo. A los pocos meses de la aparición de esta noticia, el hospital John Hopkins anunció el lanzamiento de su propio Centro de Investigación de la

Conciencia y el uso de psicodélicos. Ambos venían desde hace tiempo estudiando compuestos como la LSD y la psilocibina para una variedad de problemas de salud mental, que incluyen anorexia, adicción, depresión, y ansiedad en pacientes en fin de vida. Además, cuentan con proyectos de investigación en torno a los usos terapéuticos de sustancias como el DMT, y la MDMA; ésta última aprobada por la FDA el 28 de julio de 2017 (<https://maps.org/research/mdma/ptsd/phase3>) para ensayos clínicos de fase 3 en pacientes que padecen TEPT.

Un reciente artículo publicado en febrero (Schlag et al., 2022) del año pasado, informa que durante el 2021 en Canadá, el Ministro de Salud aprobó, caso por caso, que varios pacientes con enfermedades terminales recibieran psilocibina con el fin de tratar la ansiedad de fin de vida (<https://www.nbcnews.com/news/us-news/psychedelics-health-wellness-aid-not-hallucination-n1247631>). Los resultados preliminares exitosos llevaron a Health Canada a anunciar en diciembre de 2020 su intención de expandir el Programa de acceso especial (SAP), para que los profesionales pudieran, en nombre de los pacientes con afecciones graves o potencialmente mortales, solicitar acceso a medicamentos restringidos. Este cambio amplía significativamente el número de personas a las que se les permite acceder a la terapia psicodélica. Posteriormente, Health Canada otorgó una exención a 16 profesionales de la salud para que ellos mismos utilizaran psilocibina como entrenamiento personal (<https://www.cbc.ca/news/canada/london/some-doctors-therapists-get-health-canada-permission-to-use-magic-mushrooms-1.5834485>), lo que es indicativo de un rápido crecimiento de la terapia asistida por psilocibina en Canadá. En Europa, se ha establecido en Suiza un programa de uso especial de la LSD y la psilocibina para brindar acceso compasivo a pacientes principalmente con depresión mayor y TEPT que no responden a otros tratamientos (Schmid et al., 2021). Además, la psilocibina, ya se encuentra en Fase III por la FDA en los EE. UU. en ensayos clínicos para el tratamiento de la depresión y podría autorizarse para uso médico controlado en torno a 2025.

Argentina y la investigación con psicodélicos

En Argentina, en la década de los '50 la Dra. Álvarez de Toledo y el Dr. Alberto Fontana, miembros de la Asociación Psicoanalítica Argentina (APA), realizaron estudios con psicodélicos, pero rápidamente fueron detenidos por la misma institución por no ajustarse a

las prácticas y costumbres que esta alentaba. Dichos estudios fueron continuados fuera de la APA, principalmente por el Dr. Alberto Fontana, quien renunció a la institución y abrió una clínica privada, utilizando la LSD como "auxiliar o catalizador del proceso psicoanalítico". También, los médicos Pérez Morales y Tallafiero fueron parte de los primeros estudios realizados con psicodélicos en el país.

El marco teórico de aquel entonces era el psicoanálisis y el vínculo terapéutico con el analista era un elemento central del proceso. Tanto como sucedió en los EE. UU. en los '50, la metodología de estudio no era precisa debido a que se investigaba sin experiencia previa y no existían los marcos regulatorios actuales. En la clínica de Fontana se incursionó en la terapia grupal con psicodélicos desde 1959 hasta entrada la década del '60, algo que no se había realizado hasta el momento en el mundo. Este conjunto de experimentos quedaron registrados en dos libros, *Psicoterapia con psicodélicos*, y *Psicoanálisis y cambio*, publicados por Fontana y colaboradores. En estos textos los autores reportan que llegaron a atender hasta 600 pacientes por mes en su clínica, la cual funcionó hasta 1966, cuando se abandonaron este tipo de terapias con psicodélicos a raíz de la difusión de esa droga para un "uso no-médico".

En la actualidad, Enzo Tagliacruz, investigador argentino, doctorado en física y neurociencias en la Goethe University, Frankfurt, Alemania, ha reavivado el estudio de los psicodélicos en Argentina. Analizando resonancias magnéticas funcionales en pacientes con diferentes problemáticas de salud mental, bajo el consumo de psicodélicos, ha colaborado con distintos estudios desde el 2012 en Francia, Alemania, Italia y Reino Unido, entre ellos, con Robin Carhart-Harris en el Colegio Imperial de Londres. En 2017 fundó COCUCO, laboratorio interdisciplinario en la Facultad de Ciencias Exactas de la UBA (www.cocucolab.org) que él dirige y que está destinado al estudio de la conciencia, cultura y complejidad. Desde 2019 ha sido pionero en la realización de las primeras investigaciones a nivel nacional sobre psicodélicos luego de que se prohibieran en los '70. Hasta el momento se han realizado dos estudios: el primero de ellos trata sobre los efectos a nivel subjetivo y cerebral de la DMT en un grupo de 35 personas y en un entorno naturalístico, una característica que lo hace diferente a otros estudios. El trabajo fue realizado en un grupo que ya tenía contacto previo con los psicodélicos y que podía acceder a los mismos por su cuenta (Tagliacruz et al., 2021). Los resultados mostraron patrones específicos de actividad cerebral como predictores de un tipo

de experiencia denominada “experiencia tipo mística” por el grupo de Roland Griffiths en el hospital Johns Hopkins. Estos patrones tienen un solapamiento considerable con aquellos que se observan en meditadores expertos mientras ejercen su práctica, y se postula que están asociados a estados de alta absorción y desintegración del ego o la identidad personal. Por otra parte, el mismo grupo ha desarrollado un segundo estudio de investigación sobre las microdosis de psilocibina en cuanto a potenciales mejoras en variables cognitivas, anímicas y conductuales, así como también establecieron una línea de investigación sobre el lenguaje y los psicodélicos (Cavanna et al., n.d.). Por último, recientemente y en colaboración con el Dr. Ricardo Corral del Hospital “J. T. Borda”, han obtenido aprobación del comité de bioética para un estudio con psilocibina combinada con meditación en pacientes oncológicos que sufren depresión y/o ansiedad, bajo la hipótesis de un efecto sinérgico entre ambos tratamientos. Este estudio se encuentra aún en suspenso debido a la necesidad de obtener permisos para la importación de psilocibina al país.

Reflexiones finales

Entramos en el siglo XXI humillados ante el fracaso de tantos psicofármacos aparentemente prometedores que surgieron de años de ensayos clínicos con miles de millones de dólares invertidos y que no lograron dar plenamente cuenta de los resultados esperados. Afortunadamente, nos encontramos en un contexto muy diferente al que teníamos en los años '70, cuando la mayoría de los psicodélicos se prohibieron. La innovación derivada del contexto epidemiológico, los avances en los conocimientos sobre el cerebro, la psicofarmacología de los psicodélicos y las técnicas de neuroimagen, han permitido conocer mejor cómo funcionan y cómo optimizar su potencial terapéutico con el menor riesgo para los pacientes. Será importante, tanto para la investigación local como para su implementación terapéutica, la adaptación de un marco regulatorio, de acuerdo con las necesidades de la época y las nuevas alternativas farmacológicas, debiendo considerar seriamente cualquier camino que ofrezca algo de esperanza a las problemáticas de salud mental que aún no encuentran respuestas.

Conflictos de intereses: *el autor declara no tener conflicto de intereses.*

Agradecimientos: *al Dr. Matusevich por alentarme a escribir y publicar.*

Referencias bibliográficas

- Abramson, H. A., Kornetsky, C., Jarvik, M. E., Kaufman, M. R., & Ferguson, M. W. (1955). Lysergic Acid Diethylamide (Lsd-25): Xi. Content Analysis of Clinical Reactions. *The Journal of Psychology*, 40(1), 53–60.
- Ban, T. A. (2006). The role of serendipity in drug discovery. *In Dialogues in Clinical Neuroscience*, 8(3), 335–344. <https://doi.org/10.31887/dcns.2006.8.3/tban>
- Bastiaans, J., Grinspoon, L., & Bakalar, B. B. (1983). Mental liberation facilitated by the use of hallucinogenic drugs. *Psychedelic Reflections*, 143–152.
- Belouin, S. J., & Henningfield, J. E. (2018). Psychedelics: Where we are now, why we got here, what we must do. *Neuropharmacology*, 142, 7–19. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.02.018>
- Carhart-Harris, R. L., Leech, R., Hellyer, P. J., Shanahan, M., Feilding, A., Tagliazucchi, E., Chialvo, D. R., & Nutt, D. (2014). The entropic brain: a theory of conscious states informed by neuroimaging research with psychedelic drugs. *Frontiers in human neuroscience*, 8, 20. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00020>
- Carod-Artal, F. J. (2015). Alucinógenos en las culturas precolombinas mesoamericanas. *Neurología*, 30(1), 42–49.
- Cavanna, F., Muller, S., de la Fuente, L. A., Zamberlan, F., Palmucci, M., Janneckova, L., Kuchar, M., Pallavicini, C., & Tagliazucchi, E. (n.d.). Microevidence for microdosing with psilocybin mushrooms: a double-blind placebo-controlled study of subjective effects, behavior, creativity, perception, cognition, and brain activity. <https://doi.org/10.1101/2021.11.30.470657>
- Cohen, H. J., Whitin, J. C., Chovaniec, M. E., Tape, E. H., & Simons, E. R. (1984). Is activation of the granulocyte by concanavalin-A a reversible process? *Blood*, 63(1), 114–120. <https://doi.org/10.1182/blood.v63.1.114.114>
- Doblin, R. (2000). *Regulation of the Medical Use of Psychedelics and Marijuana*. Thesis, Harvard.
- Emerson, A., Ponté, L., Jerome, L., & Doblin, R. (2014). History and future of the Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS). *Journal of psychoactive drugs*, 46(1), 27–36. <https://doi.org/10.1080/02791072.2014.877321>
- Freedman, D. X. (1968). On the use and abuse of LSD. *Archives of General Psychiatry*, 18(3), 330–347.
- Grinspoon, D. H., Grinspoon, L., & Bakalar, J. B. (1979). *Psychedelic Drugs Reconsider*. Basic Books.
- Hobbs, J. (2007). The medical history of psychedelic drugs. Unpublished Doctoral Dissertation, University of Cambridge, England. Retrieved from https://maps.org/images/pdf/history_of Psychedelics.pdf
- Hofmann, A. (1997). *LSD: cómo descubrí el ácido y que pasó después en el mundo*. Gedisa.
- Hofmann, A., Heim, R., Brack, A., Kobel, H., Frey, A., Ott, H., Petrzilka, T., & Troxler, F. (1959). Psilocybin und Psilocin, zweipsychotrope Wirkstoff eaus mexikanischen Rauschpilzen. *Helvetica chimica acta*, 42(5), 1557–1572.
- Hofmann, A., & Ott, J. (1980). *LSD, my problem child* (Vol. 5). McGraw-Hill New York.
- Jameson, M. H., Wasson, G. R., Ruck, C. A. P., & Hofmann, A. (1979). The Road to Eleusis. Unveiling the Secret of the Mysteries. *The Classical World*, 73(3), 197. <https://doi.org/10.2307/4349163>
- Janoff, B. L. (2001). *Leary, Timothy (1920-1996), clinical psychologist and psychedelic drug guru*. American National Biography Online. <https://doi.org/10.1093/anb/9780198606697.article.1401119>
- Johnson, M. W., Richards, W. A., & Griffiths, R. R. (2008). Human hallucinogen research: guidelines for safety. *Journal of Psychopharmacology*, 22(6), 603–620. <https://doi.org/10.1177/0269881108093587>
- López-Muñoz, F., Álamo, C., & Cuenca, E. (2002). Aspectos históricos del descubrimiento y de la introducción clínica de la clorpromazina: medio siglo de psicofarmacología. *Frenia. Revista de Historia de La Psiquiatría*, 2(1), 77–107.
- Merlin, M. D. (2003). Archaeological evidence for the tradition of psychoactive plant use In the old world. *Economic Botany*, 57(3), 295–323.

- Muttoni, S., Ardissino, M., & John, C. (2019). Classical psychedelics for the treatment of depression and anxiety: A systematic review. *Journal of affective disorders*, 258, 11–24. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.07.076>
- Nichols D. E. (2004). Hallucinogens. *Pharmacology & therapeutics*, 101(2), 131–181. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2003.11.002>
- Nichols, D. E. (2016). *Psychedelics*. *Pharmacological Reviews*, 68 (2), 264–355. <https://doi.org/10.1124/pr.115.011478>
- Nutt, D. J., King, L. A., & Nichols, D. E. (2013). Effects of Schedule I drug laws on neuroscience research and treatment innovation. *Nature Reviews. Neuroscience*, 14(8), 577–585.
- Pollan, M. (2018). *How to Change Your Mind: What the New Science of Psychedelics Teaches Us About Consciousness, Dying, Addiction, Depression, and Transcendence*. Penguin Press, 168.
- Prance, G. T., Schultes, R. E., & Hofmann, A. (1980). Plants of the Gods. In *Brittonia* 32(2), 268. <https://doi.org/10.2307/2806799>
- Rosenthal, R. (2010). Pygmalion Effect. In *The Corsini Encyclopedia of Psychology*. <https://doi.org/10.1002/9780470479216.corpsy0761>
- Russo, D. (2017). *Un libro sobre drogas*. El gato y la caja.
- Schlag, A. K., Aday, J., Salam, I., Neill, J. C., & Nutt, D. J. (2022). Adverse effects of psychedelics: From anecdotes and misinformation to systematic science. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 36(3), 258–272. <https://doi.org/10.1177/02698811211069100>
- Schmid, Y., Gasser, P., Oehen, P., & Liechti, M. E. (2021). Acute subjective effects in LSD- and MDMA-assisted psychotherapy. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 35(4), 362–374. <https://doi.org/10.1177/0269881120959604>
- Schultz, H. W. (1981). Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. In *Food Law Handbook* (pp. 530–546). https://doi.org/10.1007/978-94-011-7373-5_41
- Sessa B. (2005). Can psychedelics have a role in psychiatry once again? *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 186, 457–458. <https://doi.org/10.1192/bjp.186.6.457>
- Siegel, R. K., & West, L. J. (Eds.). (1975). *Hallucinations: Behavior, experience, and theory*. 322. <https://psycnet.apa.org/fulltext/1976-11523-000.pdf>
- Siegel, S. (1989). Pharmacological Conditioning and Drug Effects. In A. J. Goudie & M. W. Emmett-Oglesby (Eds.), *Psychoactive Drugs: Tolerance and Sensitization* (pp. 115–180). Humana Press.
- Siff, S. (2015). *AcidHype*. <https://doi.org/10.5406/illinois/9780252039195.001.0001>
- Smith, A. H., Ott, J., & Bigwood, J. (1979). Teonanacatl: Hallucinogenic Mushrooms of North America. *Mycologia*, 71(3), 676. <https://doi.org/10.2307/3759089>
- Strassman, R. J. (1995). Hallucinogenic drugs in psychiatric research and treatment. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 183, 127–138.
- Tagliazucchi, E., Zamberlan, F., Cavanna, F., de la Fuente, L., Romero, C., Sanz Perl, Y., & Pallavicini, C. (2021). Baseline Power of Theta Oscillations Predicts Mystical-Type Experiences Induced by DMT in a Natural Setting. *Frontiers in psychiatry*, 12, 720066. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.720066>
- United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). (1971). *Convention on Psychotropic Substances*, 1971.
- United States. Drug Enforcement Administration. (1995). *LSD in the United States*.
- Wasson, R. G. (1957). Seeking the magic mushroom. *Life*, 42(19), 100–120.
- Wasson, R. G. (1971). *R. Gordon Wasson on Soma: And Daniel H. H. Ingalls' Response*. American Oriental Society.
- Whitaker-Azmitia P. M. (1999). The discovery of serotonin and its role in neuroscience. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 21(2 Suppl), 2S–8S. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(99\)00031-7](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(99)00031-7)
- Woolley, D. W., & Shaw, E. (1954). A Biochemical and Pharmacological Suggestion about certain Mental Disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 40(4), 228–231.

¿Existen alucinaciones verbales en el autismo? Revisión desde una perspectiva histórica y transparadigmática

Are there verbal hallucinations in autism? Review from a historical and transparadigmatic perspective

Federico Pace¹, Georgina Callaghan²

<https://doi.org/10.53680/vertex.v34i160.462>

Resumen

El diagnóstico diferencial entre el autismo y la esquizofrenia en la infancia ha sido motivo de numerosas controversias. Debido a que las alucinaciones verbales podrían ser uno de los fenómenos clínicos principales al momento de establecer un diagnóstico diferencial, se propuso como objetivo indagar sobre la presencia o ausencia de alucinaciones verbales en el autismo. Para ello se realizó una revisión selectiva y asistemática de la evidencia científica actual. Sumado a esto se conceptualizó el fenómeno de la alucinación, y principalmente la alucinación verbal, desde una perspectiva histórica; se abordó la relevancia otorgada a las alucinaciones en la delimitación de los constructos nosográficos mencionados; y se analizó las alucinaciones verbales en el autismo comparando distintos paradigmas, incluyendo aportes del psicoanálisis.

Observamos que desde el lado de la evidencia científica no es posible afirmar conclusiones contundentes respecto de la presencia o ausencia de alucinaciones verbales en el autismo. A su vez, la revisión histórica del concepto de alucinación verbal desde la psiquiatría clásica junto con aportes del psicoanálisis, nos invitan a pensar que una de las características diferenciales entre el autismo y la psicosis es la ausencia de alucinaciones verbales en el primer cuadro, y que de haber alucinaciones en el autismo, estas presentarían cualidades diferentes a las de la psicosis. Consideramos sumamente relevante poder establecer esta diferenciación en el fenómeno alucinatorio en el autismo, no sólo para poder establecer un diagnóstico diferencial entre ambos cuadros, sino también por las implicancias que esto podría suscitar en el tratamiento farmacológico.

Palabras Claves: Autismo - Alucinaciones - Psicosis - Esquizofrenia.

Abstract

The differential diagnosis between autism and schizophrenia in childhood has been the subject of numerous controversies. Because verbal hallucinations could be one of the main clinical phenomena when establishing a differential diagnosis, the objective was to investigate the presence or absence of verbal hallucinations in autism. For this, a selective and unsystematic review of the current scientific evidence was carried out. Added to this, the phenomenon of hallucination, and mainly verbal hallucination, was conceptualized from a historical perspective; the relevance given to hallucinations in the delimitation of the mentioned nosographic constructs was broached; and verbal hallucinations in autism were analyzed comparing different paradigms, including contributions from psychoanalysis. We observe that from the side of scientific evidence it is not possible to state strong conclusions regarding the presence or absence of verbal halluci-

RECIBIDO 29/10/22 – ACEPTADO 04/11/23

¹Médico Especialista en Psiquiatría Infantojuvenil. Hospital de Emergencias Psiquiátricas "Torcuato de Alvear". Miembro de la Comisión Directiva del Capítulo de Psiquiatría Infantojuvenil de la Asociación de Psiquiatras de Argentina (APSA).

²Médica Especialista en Psiquiatría Infantojuvenil. Hospital "Carolina Tobar García". Especialista en Psiquiatría Universidad del Salvador. Vicepresidenta de la Comisión Directiva del Capítulo de Psiquiatría Infantojuvenil de la Asociación de Psiquiatras de Argentina (APSA).

Autor correspondiente:

Federico Pace

drfedericopace.arg@gmail.com

Lugar de realización del trabajo: Capítulo de Psiquiatría Infantojuvenil de APSA.



nations in autism. In turn, the historical review of the concept of verbal hallucination from classical psychiatry together with contributions from psychoanalysis, invite us to think that one of the differential characteristics between autism and psychosis is the absence of verbal hallucinations in the first diagnosis, and that if there were hallucinations in autism, these would present different qualities from those of psychosis. We consider it highly relevant to be able to establish this differentiation in the hallucinatory phenomenon in autism, not only in order to establish a differential diagnosis between the two conditions, but also because of the implications that this could have in pharmacotherapy.

Keywords: Autism - Psychosis - Hallucinations - Schizophrenia.

Introducción

El diagnóstico diferencial entre el autismo y la esquizofrenia en la infancia ha sido motivo de numerosas controversias (Maleval, 2009), acarreado un historial de modificaciones en la nosografía (Belaga, 2007), desde considerar al autismo como parte del amplio campo de las psicosis infantiles (Tustin, 2011), a entidades clínicas claramente diferenciadas. Según algunos autores, el fenómeno de la alucinación, y en particular el de la alucinación verbal puede ser relevante para establecer un diagnóstico diferencial. Como ejemplo de esto encontramos la tesis de Jean Claude Maleval quien plantea la “ausencia de alucinaciones verbales en el autismo” (Maleval, 2009). También otros clínicos que realizaron aportes relevantes en la diferenciación de los constructos nosográficos del autismo y la psicosis infantil en la década de los setenta sostuvieron la ausencia de alucinaciones en el autismo (Kolvin et al., 1971; Rutter, 1972).

Por otro lado, en los últimos años, con el avance y el interés de la investigación científica orientado a la genética y la neurobiología, existen algunos autores que sugieren que el autismo y la esquizofrenia formarían parte de un mismo espectro (Sullivan et al., 2013; Bevan Jones et al., 2012; Cederlöf et al., 2016), lo cual suscita una controversia en relación a la presencia o ausencia de alucinaciones verbales en el autismo.

Por ende, dada esta controversia, sumado al hecho de que el fenómeno de las alucinaciones verbales puede ser relevante para el diagnóstico diferencial entre los cuadros mencionados, y también por las implicancias que esto puede suscitar en el tratamiento farmacológico, se realizó una revisión bibliográfica para indagar sobre la presencia o ausencia de alucinaciones verbales en el autismo a través de una búsqueda en la evidencia científica actual. Sumado a esto se conceptualizó el fenómeno de la alucinación, y principalmente el de la alucinación verbal teniendo en cuenta una perspectiva histórica; se abordó la relevancia otorgada a las alucinaciones en la delimitación de los constructos nosográficos mencionados y se analizó la controversia respecto

de las alucinaciones verbales en el autismo desde distintos paradigmas, teniendo en cuenta aportes recientes hechos desde autores relevantes del psicoanálisis.

Objetivos

El objetivo general es indagar sobre la presencia o ausencia de alucinaciones verbales en el autismo.

Los objetivos secundarios:

1. Conceptualizar el fenómeno de la alucinación, principalmente el de la alucinación verbal, teniendo en cuenta una perspectiva histórica.
2. Abordar la relevancia de este fenómeno en la delimitación de los constructos nosográficos de autismo y psicosis infantil.
3. Analizar la controversia respecto de las alucinaciones verbales en el autismo comparando distintos paradigmas.

Metodología

Para responder al objetivo general de este trabajo se realizó una revisión narrativa selectiva y asistemática de la evidencia científica actual. La búsqueda se hizo bajo los términos MESH “autism and hallucinations”, “autism and psychosis” y “autism and schizophrenia” indexados en la Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU., LILACS, Scielo, Redalyc y en la Biblioteca Cochrane. Se incluyeron únicamente en la revisión aquellos trabajos que resultaron relevantes al objetivo general y aquellos en los cuales los términos buscados aparecen en el título y/o abstract, disponibles hasta 1 de julio de 2022. También se incluyeron artículos relacionados sugeridos por el buscador. Se han excluido los artículos no presentes en idioma inglés o español, los artículos que no describían la presencia o ausencia de alucinaciones en el autismo y aquellos artículos que describían alucinaciones como parte de síndromes orgánicos.

Para responder al primer objetivo secundario, se realizó una revisión de la obra de autores relevantes de la psiquiatría clásica que han estudiado el fenómeno

de la alucinación en general y de la alucinación verbal, en particular.

Para el segundo objetivo secundario se analizaron los principales trabajos de aquellos autores que en la década del setenta han resultado fundamentales para la delimitación nosográfica de los constructos mencionados, tal como se conocen actualmente.

Para responder al último objetivo secundario se revisaron los aportes recientes del psicoanálisis respecto a las alucinaciones verbales en el autismo, tomando principalmente la obra de Jean Claude Maleval y de Eric Laurent.

Resultados

Las alucinaciones verbales en el autismo. La evidencia científica de la psiquiatría contemporánea

Luego de realizada la búsqueda bibliográfica bajo los términos MESH mencionados y adicionados trabajos relacionados sugeridos por el buscador, se seleccionaron 75 artículos, de los cuales 15 en total fueron incluidos en este trabajo, por ser considerados de mayor relevancia para abordar los objetivos de este trabajo.

A modo ilustrativo se muestran los estudios incluidos en la *Tabla 1*.

Comenzaremos citando un estudio realizado por Tantam de 1991 que refirió que de un total de 85 pacientes con Síndrome de Asperger, 4 presentaron alucinaciones, sin especificar la modalidad sensorial (auditivas, visuales, táctiles, etc.) (Tantam, 1991). En otro estudio del año 2001, Raja y Azzoni (2010) reunieron durante 15 años a todos aquellos pacientes que recibieron diagnóstico de autismo en un servicio de psiquiatría de adultos (n=26) y encontraron que el 73

% manifestó haber presentado alucinaciones alguna vez, recibiendo mayormente el diagnóstico de esquizofrenia y en menor medida de trastornos del ánimo como comorbilidad, siendo llamativa la alta prevalencia del fenómeno. La evaluación de las alucinaciones fue realizada mediante la escala para la evaluación de síntomas positivos (*Scale for the Assessment of Positive Symptoms-SAPS*) que incluye preguntas orientadas a las alucinaciones verbales.

Kyriakopoulos et al., realizaron una división dentro de los pacientes que recibieron el diagnóstico de autismo en su unidad desde el año 2003 al 2012 (n=84), agrupando, por un lado, aquellos pacientes que presentaban “características psicóticas” y, por otro, aquellos que no las presentaban. Para esta división utilizaron los criterios para el diagnóstico de Trastorno Complejo Múltiple del Desarrollo (*Multiple Complex Developmental Disorder- MCDD*). Dentro del grupo que reunía criterios para el diagnóstico de MCDD observaron una prevalencia de alucinaciones considerablemente mayor con respecto al grupo que no reunía criterios (26 % vs. 2,4 %). Si bien el objetivo del estudio fue demostrar la utilidad de una división dentro del autismo entre sujetos con y sin características psicóticas, en ambos casos se destacan la presencia de alucinaciones. En este estudio la alucinación fue conceptualizada como “fenómenos sensoriales anormales” (Kyriakopoulos et al., 2015). Haremos referencia en el apartado de discusión acerca de este modo de conceptualizar las alucinaciones, pero brevemente aquí podemos mencionar cuán acotada y poco específica resulta esta conceptualización.

Davidson et al., reunieron sujetos con un primer episodio psicótico (n=197) y buscaron averiguar qué prevalencia de diagnóstico de Síndrome de Asperger

Tabla 1. Estudios incluidos en la Revisión Narrativa, Selectiva y Asistemática (n=15)

Autor	Resultados	Metodología/Observaciones
Tantam, 1991	85 pacientes con Síndrome de Asperger. 4 presentaron alucinaciones.	No detallaron cuál fue la modalidad sensorial de las alucinaciones.
Raja & Azzoni, 2010	26 pacientes adultos con autismo, 73 % refiere alucinaciones.	Evaluación mediante escala: Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS).
Kyriakopoulos et al., 2014	Dividieron a pacientes con autismo (n=84) entre aquellos con características psicóticas y aquellos sin estas características. La prevalencia de alucinaciones hallada fue 26 % contra 2 % respectivamente.	Definieron las alucinaciones como “Fenómenos sensoriales anormales”.
Davidson et al., 2014	Reunieron sujetos con un primer episodio psicótico (PEP) (n=197). Determinaron una prevalencia de Síndrome de Asperger del 3,6 % entre ellos (n=7). De estos últimos sólo dos presentaron alucinaciones, de los cuales únicamente uno mencionó que “escucha voces”.	No han descripto con detalle la experiencia del sujeto que refiere que “escucha voces”.

Autor	Resultados	Metodología/Observaciones
S. Sullivan et al., 2013	Hallaron la asociación entre autismo, “rasgos autistas” y “experiencias psicóticas” principalmente en niños de 12 años con dificultades sociales y en el desarrollo del lenguaje.	Las experiencias psicóticas fueron evaluadas utilizando una entrevista clínica semiestructurada. Los niños con TEA fueron identificados a partir de registros pediátricos comunitarios o base de datos educativas. La revisión del diagnóstico de autismo no fue realizada por un especialista en Salud Mental.
Bevan Jones et al., 2012	De 8232 niños con rasgos autistas, el 78 % (n=6439) presentó experiencias psicóticas, dentro de las cuales se incluyeron alucinaciones visuales y auditivas, sin aclarar la prevalencia de estas.	La evaluación de rasgos autistas dentro de la cohorte inicial (n=14541) fue realizada durante 7 años mediante una entrevista semiestructurada (Development and Well-Being Assessment Parent Interview) enviada por correo postal a las madres. Las experiencias psicóticas fueron evaluadas mediante entrevista semiestructurada realizada a los niños a los 12 años.
Cederlöf et al., 2016	La prevalencia de experiencias psicóticas en sujetos con rasgos autistas fue de 3,7 % a los 15 años y 3,6 % a los 18 años.	Evaluación de experiencias psicóticas mediante entrevista estructurada realizada a los sujetos (Adolescent Psychotic-like Symptom Screener). La presencia de alucinaciones psicóticas auditivas se evaluó mediante la pregunta: “¿Alguna vez has escuchado voces que otras personas no pueden oír?” Evaluación de rasgos autistas mediante entrevista estructurada realizada por padres (The Autism-Tics, ADHD and other Comorbidities parental interview).
Weisbrot et al., 2005	Relacionaron mayor presencia de síntomas psicóticos en niños con TEA que en niños sin TEA.	Evaluaron los síntomas psicóticos a través de escalas entregadas a los padres y maestros (DSM oriented Child Symptom Inventory). Esta incluye una sola pregunta en relación a las alucinaciones verbales (¿Tiene alucinaciones auditivas- escucha voces hablándole o diciéndole que haga cosas?)
Milne et al., 2017	Los sujetos con autismo refirieron haber experimentado “percepciones anómalas” con una diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo control, y mismo resultado fue hallado para aquellas preguntas agrupadas como “psicosis clínica”.	Evaluaron las percepciones anómalas mediante la escala Cardiff Anomalous Perception Scale (CAPS) completada de modo online. Fueron incluidas algunas preguntas agrupadas como “psicosis clínica” (por ej.: ¿Alguna vez escuchó voces comentando lo que está haciendo o pensando?)
Ribolsi et al., 2022	Revisión sistemática sobre comorbilidad entre autismo y psicosis. Afirmaron que los sujetos con autismo padecen con más frecuencia “experiencias perceptivas anormales” que los casos control.	Utilizaron la definición de “experiencias perceptivas anormales” de Milne et al. (Milne et al., 2017, p. 2) Definieron la alucinación como: “es la íntima convicción de realmente percibir una sensación para la cual no hay objeto externo” (percepción sin objeto)
Gadow, 2012	Describió la presencia de alucinaciones en sujetos autistas aunque no describe diferencias significativas respecto del grupo control.	Evaluación mediante una escala entregada a cuidadores y maestros de los niños (DSM oriented Child and Adolescent Symptom Inventory Psychotic Symptoms scale).
Sunwoo et al., 2020	Evaluaron pacientes con PEP y entre ellos determinaron quienes presentaban comorbilidad con TEA. 20 de 544 individuos presentaron esta comorbilidad (3.7 %).	Si bien describieron la presencia de alucinaciones (sin especificar modalidad sensorial) refirieron no haber encontrado diferencias en la prevalencia de dicho fenómeno con el grupo que presenta PEP sin TEA como comorbilidad.
Konstantareas & Hewitt, 2001	En 14 pacientes con autismo encontraron síntomas positivos, pero en ninguno de ellos alucinaciones ni delirios.	Pequeño tamaño de la muestra. Utilizaron escalas o entrevistas estructuradas.
Taylor et al., 2015	Evaluaron la presencia de síntomas negativos y positivos en sujetos con autismo (n=32), Determinaron que la asociación de síntomas positivos en autismo es limitada o poco presente.	Evaluación a través de escalas y entrevistas estructuradas.
Skokauskas & Gallagher, 2010	Realizaron una importante revisión en la cual la asociación entre autismo, esquizofrenia, psicosis y alucinaciones es poco frecuente, sin descartar esto totalmente.	

hay entre ellos. Entre dichos sujetos, 7 recibieron este diagnóstico (3,6 %), de los cuales sólo 2 de ellos presentaron alucinaciones; uno que presentó alucinaciones táctiles y visuales y otro del que sólo se menciona que “escucha voces”, sin describir el fenómeno con más detalle (Davidson et al., 2014).

Sullivan et al., hallaron la asociación entre autismo, “rasgos autistas” (que no es equivalente a un diagnóstico de autismo) y “experiencias psicóticas” (que no es equivalente a síntomas psicóticos, ya que, incluye un abanico de fenómenos mucho más amplio) principalmente en niños de 12 años con dificultades sociales y en el desarrollo del lenguaje (Sullivan et al., 2013). Las experiencias psicóticas fueron evaluadas mediante una entrevista clínica semiestructurada, por medio de la cual fueron pesquizados 12 síntomas psicóticos positivos centrales, entre los cuales se encuentran las alucinaciones (auditivas y visuales), sin especificación de estas alucinaciones más allá de la modalidad sensorial (por ej. si las auditivas son verbales). Los niños con TEA fueron identificados a partir de registros pediátricos comunitarios o de la base de datos educativas de la región y los registros fueron revisados por un pediatra para confirmar el diagnóstico según criterios de la CIE-10. Es para destacar que la revisión del diagnóstico de autismo no fue realizada por un especialista en Salud Mental.

Buscando la misma asociación, Bevan Jones et al., realizaron un estudio longitudinal donde a través de una entrevista semi-estructurada (*Development and Well-Being Assessment Parent Interview-DAWBA*) hecha por correo postal a madres de niños de 7 años de edad buscaron la presencia de rasgos autistas entre los mismos (n= 14541), alcanzando un total de 8232 niños con estas características, el 56 % del total de la cohorte inicial. De estos, 6439 (78 %) presentaron experiencias psicóticas, obteniendo este resultado a partir de una evaluación clínica mediante una entrevista semiestructurada realizada a los niños a los 12 años. Según los autores este resultado marcó una clara asociación entre rasgos autistas y experiencias psicóticas; cuanto mayor fue el número de rasgos presentes, mayor fue el riesgo de presentar estas experiencias. En este estudio se incluye dentro de las experiencias psicóticas a las alucinaciones visuales y auditivas, entre varios fenómenos. También es para destacar la alta prevalencia de “rasgos autistas” (56 %) y de “experiencias psicóticas” (44 % de la cohorte inicial de 14541 niños) que arrojó los resultados de este estudio (Bevan Jones et al., 2012). Algunos aspectos relacionados a la meto-

dología del mismo serán mencionados en el apartado de discusión.

Otro estudio que asocia rasgos autísticos con experiencias psicóticas es el realizado por Cederlöf et al. En este caso los rasgos autísticos fueron evaluados a través de una entrevista estructurada realizada por padres (*The Autism-Tics, ADHD and other Comorbidities [A-TAC] parental interview*), mientras que las experiencias psicóticas fueron evaluadas mediante una entrevista estructurada realizada a los sujetos (*Adolescent Psychotic-like Symptom Screener [APSS]*). En este trabajo se evaluó la presencia de alucinaciones psicóticas auditivas mediante la pregunta: “¿Alguna vez has escuchado voces que otras personas no pueden oír?” (Cederlöf et al., 2016, p. 155). En este caso la prevalencia fue mucho más baja que en el estudio mencionado previamente (3,7 % a los 15 años y 3,6 % a los 18 años) (Cederlöf et al., 2016).

Weisbrot et al., examinaron la ansiedad y los síntomas psicóticos (entre ellos las alucinaciones) en niños de 6 a 12 años con y sin TEA (Weisbrot et al., 2005). La gravedad de los síntomas psicóticos se relacionó con el nivel de ansiedad en ambos grupos, pero los niños con TEA generalmente tenían niveles más altos de ansiedad y síntomas psicóticos según los autores. En este estudio también la información fue obtenida a través de escalas entregadas a los padres y maestros (*DSM oriented Child Symptom Inventory-CSI-4R*) en la cual se incluye una sola pregunta en relación a las alucinaciones verbales (¿Tiene alucinaciones auditivas, escucha voces hablándole o diciéndole que haga cosas?).

En el año 2017 Milne et al., realizaron un estudio hecho con 30 sujetos adultos con autismo y 30 sujetos neurotípicos control cuyo objetivo fue determinar si existe diferencia entre ambos grupos en experimentar “percepciones anómalas” definiendo a éstas como “experiencias perceptivas y alucinatorias del tipo que comúnmente están asociadas a psicosis, tales como escuchar voces, experimentar distorsiones en la percepción y experiencias “fuera del cuerpo”” (Milne et al., 2017, p. 2). Para ello utilizaron la escala CAPS (*Cardiff Anomalous Perception Scale*), que los sujetos de ambos grupos completaron desde su casa de modo online. En dicha escala se incluyeron algunas preguntas que fueron agrupadas por los autores como “psicosis clínica” (por ej.: ¿Alguna vez escuchó voces comentando lo que está haciendo o pensando?). Los resultados de dicho estudio arrojaron que los sujetos con autismo refieren haber experimentado percepciones anómalas con una diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo control, y mismo

resultado fue hallado para aquellas preguntas agrupadas como “psicosis clínica” (Milne et al., 2017).

Ribolsi et al., realizaron una revisión sistemática sobre la comorbilidad entre autismo y psicosis haciendo foco en cuatro características clínicas; delirios, alucinaciones, síntomas negativos y evolución clínica. Al referirse específicamente a las alucinaciones tomaron la definición de Esquirol: la alucinación “es la íntima convicción de realmente percibir una sensación para la cual no hay objeto externo” (percepción sin objeto). Agregaron que los sujetos con autismo padecen con más frecuencia de “experiencias perceptivas anormales” que los casos control, tomando la definición que hemos visto en el estudio de Milne et al (Milne et al., 2017, p. 2). Además afirmaron que para ser consideradas fenómenos psicóticos, estas experiencias perceptivas deben ser interpretadas de un modo delirante o su fuente ser atribuida al mundo externo, y que al igual que en los pacientes con psicosis, los pacientes con TEA describen estas experiencias como intrusivas y estresantes. Son interesantes estos conceptos como modo de afinar la disquisición entre los fenómenos propios de la sensorialidad característicos de los sujetos con autismo de las alucinaciones, sin embargo, como veremos en el apartado de conclusión, observamos que algunas características esenciales de las alucinaciones verbales no fueron explicitadas, como por ejemplo la xenopatía y la autorreferencia (Ribolsi et al., 2022).

Un estudio realizado por Gadow describió la presencia de alucinaciones en sujetos autistas aunque no describió diferencias significativas respecto del grupo control (Gadow, 2012). La evaluación fue realizada mediante una escala entregada a cuidadores y maestros de los niños (*DSM oriented Child and Adolescent Symptom Inventory Psychotic Symptoms scale-CASI-4R*), y luego revisada por un especialista. Las características de esta escala fueron mencionadas en el estudio de Weisbrot et al.

Sunwoo et al., evaluaron pacientes con un primer episodio psicótico (PEP) y entre ellos determinaron quienes presentaban comorbilidad con TEA, obteniendo como resultado que 20 de 544 individuos han presentado esta comorbilidad (3.7 %). Si bien describieron la presencia de alucinaciones (sin especificar modalidad sensorial) entre los sujetos que presentan dicha comorbilidad, refirieron no haber encontrado diferencias en la prevalencia de dicho fenómeno con el grupo que presenta PEP sin TEA como comorbilidad (Sunwoo et al., 2020).

Así como hemos mencionado una serie de artículos en donde se asocian alucinaciones y autismo,

encontramos también algunos en donde dicha asociación no está tan claramente establecida. Konstantareas y Hewitt evaluaron a 14 pacientes con esquizofrenia y a 14 con autismo para evaluar correlación. En los 14 pacientes con autismo encontraron síntomas positivos, pero en ninguno de ellos alucinaciones ni delirios. Se debe destacar, el pequeño tamaño de la muestra y que los métodos utilizados para los diagnósticos también es por medio de escalas o entrevistas estructuradas (Konstantareas & Hewitt, 2001).

Taylor et al. evaluaron la presencia de síntomas negativos y positivos en sujetos con autismo (n=32), a través de escalas y entrevistas estructuradas, y determinaron que la asociación entre rasgos autísticos y síntomas negativos es relevante, pero no así con síntomas positivos, en donde la asociación fue limitada o poco presente. Si bien destacaron la poca asociación, esta tampoco fue descartada en absoluto (Taylor et al., 2015).

Skokauskas y Gallagher realizaron una importante revisión en la cual la asociación entre autismo, esquizofrenia, psicosis y alucinaciones es poco frecuente, sin descartarla totalmente (Skokauskas & Gallagher, 2010).

I. Conceptualización de las alucinaciones desde una perspectiva histórica

La historia moderna de la alucinación comienza en 1838 con Jean-Etienne Dominique Esquirol. Este autor definió a las alucinaciones como “una percepción sin objeto” y, ampliando las características de dicha convicción, dice: “tan entera, tan franca, que los sujetos raciocinan, juzgan y obran en consecuencia de ellas” (Lanteri-Laura, 1994). Para este autor serían desórdenes cerebrales y un fenómeno intelectual antes que una alteración propia de los sentidos. Posteriormente debemos a Jules Baillarger la diferenciación dentro del campo alucinatorio que todavía se mantiene hasta nuestros días: la oposición entre las alucinaciones psicosensores y las psíquicas, como así también fue quien estableció la relación connatural de las alucinaciones y el lenguaje y la desaparición del elemento propiamente sensorial (Álvarez, 2013). De los autores clásicos es Jules Seglás quien construyó una de las obras más extensas, estudiando el fenómeno alucinatorio durante 40 años otorgando especial importancia al lenguaje como forma de evaluación y comunicación (entendiendo al lenguaje en sus vertientes verbal, escrita y gestual). De modo sintético podemos decir que Seglás dividió a las alucinaciones en *verbales* (las que conciernen al lenguaje) y *sensoriales* (aquellas que afectan al oído, vista, olfato y tacto) (Álvarez & Estevez, 2001). Sobre las alucinaciones verbales ubicó como característica en común que los

enfermos las percibirían en forma de palabras, sean estas oídas (alucinaciones verbales auditivas), palabras vistas (alucinaciones verbales visuales) o pronunciadas sin saberlo (alucinaciones verbales psicomotrices). Estos fenómenos fueron definidos por Seglás como *automatismos verbales* en los cuales el pensamiento queda dividido del Yo, lo cual implicaría una “alienación del lenguaje” (Alvarez & Estevez, 2001, p. 139). Sobre las alucinaciones verbales psicomotrices se explayó aún más diciendo: “Si la representación mental de la articulación verbal es más vivaz, en lugar de una palabra interior el pensamiento se expresa en voz más o menos alta” (Lanteri-Laura, 1994). Describió a estas como “alucinaciones de voces desprovistas de sonido”, “no escucho, siento hablar”, “lenguaje de epigastrio”. En las alucinaciones verbales habría tres grados: sin movimiento articulatorio, con movimiento articulatorio pero sin pronunciación, y con pronunciación de palabras. Hacia finales de su obra Seglás en 1930 resumió: “Lo que caracteriza a estos fenómenos no es manifestarse como más o menos parecidos a una percepción exterior, sino ser fenómenos de automatismo verbal, un pensamiento verbal separado del Yo, podría decirse que es un hecho de alienación del lenguaje, en tanto que el lenguaje se le escapa al sujeto” (Lanteri-Laura, 1994, p. 100- 101).

De la amplia obra de G. G. Clérambault nos interesamos a los fines de este trabajo en la conceptualización que realizó sobre las alucinaciones sensoriales y los delirios, estableciendo que ambos serían secundarios a un proceso elemental y autónomo: Pequeño Automatismo Mental (PAM) (Álvarez, 2013). En este sentido tanto las Alucinaciones Auditivas y las Psicomotrices, serían tardías respecto a los fenómenos sutiles iniciales. Estos fenómenos de PAM tendrían ciertas características: Neutros (respecto de carga afectiva), anideicos (las palabras y frases emergentes no se estructuran en una secuencia de ideas, sino que irrumpen de forma abrupta e irreflexiva) y atemáticos (sin idea directriz que actúe de guía, se presentan como una “tormenta de ideas”) (Álvarez, 2013, p. 141). Progresivamente, explicó el autor, el pensamiento se torna auditivo o verbo-motriz hasta llegar a los fenómenos secundarios o tardíos en la alucinación. De esta manera podemos pensar en una “evolución de la alucinación”, e ir a buscar fenómenos previos como herramientas semiológicas al momento de delimitar el fenómeno en la clínica.

Continuando el recorrido histórico, Henri Ey, en su tratado, retomó y complejizó la definición esquiroliana: “una percepción sin objeto para percibir”, y

aclaró “agregando “para-percibir” no buscamos sobrecargar la fórmula clásica con una redundancia (...) sino subrayar que una alucinación consiste en percibir un objeto que no debe ser percibido. (...) Porque alucinar es ante todo transgredir la ley de la percepción; es percibir aquello que no implica percepción” (Lanteri- Laura, 1994). Sin embargo, es claro que la definición no alcanza para determinar el diagnóstico clínico de alucinación, por eso Henri Ey agregó: “en la clínica, las condiciones de aparición de los fenómenos alucinatorios exigen que, para su identificación como fenómenos “realmente alucinatorios” estén regladas: 1) la sensorialidad de la experiencia vivida, 2) la convicción de la no subjetividad (“no soy yo quien dice o piensa eso”, destacando lo ajeno a la persona, algo extranjero al sujeto, xenopático) 3) la ausencia de objeto real.” (Lanteri-Laura, 1994). Ya 1934 en *Hallucination et Delires*, Ey planteó que “sólo podría haber alucinaciones cuando la situación del sujeto es la de disolución global de su ser” (Lanteri- Laura, 1994, p. 18).

En este itinerario trazado por la historia nos encontramos con escasas referencias acerca de la conceptualización de alucinación en la infancia, pudiendo observar dos posiciones respecto a la presencia o no de alucinaciones: por un lado los autores que no hicieron menciones especiales acerca de la presencia y características de los fenómenos alucinatorios en las psicosis de la primera infancia. Tal es el caso de Sante de Sanctis, Laureta Bender, y Jacob Lutz. Y por otro lado aquellos que hicieron una mención breve de las mismas. Como ejemplos de esta postura tomamos a Potter, quien planteó que en el caso de presentar alucinaciones en los cuadros de psicosis infantiles pre-puberales, estas se presentan a partir de los 7 años y cursan con un anómalo desarrollo del habla (Rodríguez Sacristán, 1998, p. 805); y Heuyer quien describió la existencia de diferentes formas de esquizofrenia infantil, unas caracterizadas por regresión intelectual, disociación y autismo, y la otra con predominio de delirios y alucinaciones más próxima a las formas de presentación en adolescentes y adultos (Barón Buitrago, 2011, p. 16).

2. La importancia de las alucinaciones en la delimitación del diagnóstico del autismo y la psicosis infantil. El giro nosográfico de la década del '70

Las primeras descripciones del autismo hechas por Kanner y Asperger (1943 y 1944) fueron realizadas en el contexto del paradigma estructural de la psiquiatría, con fuerte influencia del psicoanálisis en el mismo.

Ninguno de los dos autores describieron la presencia de alucinaciones en sus trabajos (Kanner, 1943; Asperger, 1944; Maleval, 2013) y han conceptualizado al autismo como una entidad diferenciada de la esquizofrenia. A pesar de esto en los años posteriores algunos clínicos que se dedicaron al autismo, lo han considerado como parte del campo de las psicosis infantiles (Tustin, 2011; Belaga, 2007; Kolvin et al., 1971).

Es en la década del '70 cuando comenzó a producirse un viraje en esta situación, como consecuencia de la pérdida de influencia del psicoanálisis en la psiquiatría, y el comienzo de la investigación cada vez más orientada a la neurociencia y al cognitivismo. En ese momento histórico aparecieron los trabajos de Kolvin y Rutter que buscaron separar al autismo de la psicosis infantil, los cuales son considerados de gran relevancia por su trascendencia en la nosografía, marcando uno de los primeros hitos fundamentales en la delimitación de ambos constructos nosográficos y estableciendo las características clínicas principales que permanecen vigentes en la actualidad. Respecto de las alucinaciones en el autismo, ambos autores coincidieron en sus investigaciones que las mismas son extraordinariamente infrecuentes.

En su trabajo "La Fenomenología de las Psicosis Infantiles", Kolvin delimitó dos formas de psicosis infantil: "Psicosis Infantil" (PI - Infantile psychosis), a la cual describió con los síntomas típicos de lo que se entiende hoy en día como trastorno del espectro autista (TEA), y "Psicosis de Inicio Tardío" (PIT - Late Onset psychosis), con características similares a lo actualmente llamado esquizofrenia infantil, que es un cuadro mucho más cercano a la esquizofrenia del adulto. El autor destacó enfáticamente que los fenómenos alucinatorios pertenecen exclusivamente al segundo cuadro (PIT), siendo estos uno de los más importantes para el diagnóstico diferencial entre ambos. "La completa ausencia de ciertas alucinaciones en casos de PI, incluso cuando eran adultos y tenían posibilidad de hablar es por lo tanto de particular importancia. Esto sugiere fuertemente que el proceso de PI no está relacionado con la esquizofrenia de los adultos" (Kolvin et al., 1971, pp. 390-391). También es interesante observar los criterios que utilizó Kolvin para definir las alucinaciones en su trabajo: "Mirar alrededor de un modo distraído o 'mirar como si escuchara voces' fueron considerados insuficientes. El niño tiene que dar cuenta del fenómeno en algún momento. (...) Pseudoalucinaciones, ensoñaciones diurnas, fantasías, amigos imaginarios y los llamados 'juegos alucinatorios' que son actualmente creados por los

niños fueron excluidos. Las experiencias alucinatorias también tenían que ser razonablemente persistentes para ser incluidas" (Kolvin et al., 1971, p. 390).

Rutter, por su lado, hizo una descripción similar: "Delirios y alucinaciones son característicos de la esquizofrenia pero son raros en el autismo infantil. (...) Debería notarse que delirios y alucinaciones son aún raros en los niños con autismo cuando alcanzan la adultez" (Rutter, 1972, p. 327).

3. Las alucinaciones verbales en el autismo. Aportes del psicoanálisis

En los últimos años, el psicoanalista Jean Claude Maleval retomó la tesis de Rosine y Robert Lefort, en la cual consideraron al autismo como una cuarta estructura, sumada a las estructuras clásicas del psicoanálisis (neurosis, psicosis y perversión) (Maleval, 2012). Para ello, en algunos trabajos buscó establecer características clínicas que permitan el diagnóstico diferencial entre el autismo y la psicosis. Una de las características que remarcó para esta diferenciación es la ausencia de alucinaciones verbales en el autismo (Maleval, 2009). Destacó que, de haber alucinaciones verbales en este cuadro, estas son un fenómeno sumamente excepcional y poco frecuente, a diferencia de la psicosis. Para ello, en principio retomó la obra de los principales clínicos del autismo, entre ellos Kanner, Asperger, Tustin, Mahler, Meltzer, Bettelheim y señala que ninguno ha informado sobre la presencia de alucinaciones verbales. También se apoyó en las producciones manuscritas de autistas de alto rendimiento que han podido brindar su testimonio de este modo (ej: Williams, Sellin, Tammet) destacando que no han referido haber experimentado alucinaciones verbales.

A su vez, Maleval, siguiendo a los clásicos franceses (Ségla), hizo hincapié en que el fenómeno alucinatorio no puede ser reducido a un trastorno perceptivo, sino que se sitúa en continuidad con el pensamiento y el discurso interior del sujeto. Lacan, apoyándose en Ségla, planteó que la alucinación no es auditiva, sino verbal, y que se funda en una ruptura de la cadena significativa, la cual libera una enunciación que ya no es reconocida por el sujeto, significantes desprovistos de sentido. Entonces, para producirse la alucinación verbal sería necesaria una precondition, que es la inscripción del significante, precondition que no se cumpliría en el autismo, la cual sería una de las razones por las cuales Maleval considera que en el autismo no habría alucinaciones verbales. En relación a esto refirió que el autista "se cierra al acceso al significante y lo reduce al signo" (Maleval, 2009, p. 207). Además, con respecto a la posición de enunciador postula: "El autista moviliza

sus esfuerzos para no adquirir nunca una posición de enunciador, estrategia defensiva que se ve desbordada en momentos de angustia extrema. La permanencia de un rechazo (...) a adoptar una posición de enunciador es el fundamento de la ausencia clínica de la alucinación verbal” (Maleval, 2009, p. 207). En la alucinación verbal, el sujeto psicótico, más que ser el receptor de la misma, es el emisor. Hay una posición de enunciador establecida, no así en el autismo.

Por último, buscando la diferenciación de la alucinación verbal de aquellos fenómenos que pertenecen a la imaginación característicos de la infancia (por ej.: oír la voz de un amigo imaginario), es que retomó algunas de las cualidades de la alucinación verbal, pero principalmente una de ellas: la xenopatía; el fenómeno es ajeno, extraño, impuesto, fuera del control del sujeto, característica no presente en el caso de los fenómenos imaginativos.

También encontramos referencia sobre este tema en *La batalla del autismo* de E. Laurent, que mencionó en relación a la hipersensibilidad que pueden presentar los sujetos autistas lo siguiente: “Tal sensibilidad no es auditiva, es de naturaleza alucinatoria, como lo enseña Lacan, pero se trata de una alucinación particular, que no es semejante a la que se produce en la psicosis. En el autismo, en efecto, encontramos otro régimen de funcionamiento alucinatorio. La dimensión alucinatoria no es la del retorno de un significante en lo real” (Laurent, 2013, p. 93).

Discusión

Podemos observar que la prevalencia de alucinaciones en el autismo en los estudios revisados es muy variable, e incluso algunos de ellos informaron a favor de la ausencia de las mismas (Konstantareas & Hewitt, 2001). Como veremos a continuación dicha discrepancia nos permite inferir que la metodología de investigación y la conceptualización del fenómeno alucinatorio incidieron fuertemente en los resultados y conclusiones de los estudios.

En principio observamos que investigar la presencia de un fenómeno alucinatorio en el autismo suscita problemas metodológicos adicionales, ya que, por un lado las dificultades propias en la comprensión del lenguaje y en la comunicación verbal en muchas ocasiones dejan un halo de incertidumbre acerca de si la respuesta es fiable o coincide con los propósitos que se buscan esclarecer y por otro lado, algunos autores refieren que los desórdenes sensoriales que frecuentemente ocurren en el autismo pueden ser confundidos con alucinaciones. Todo esto convierte a la alucina-

ción, y especialmente la verbal, en un fenómeno conflictivo de objetivar en una entrevista, especialmente con un sujeto con autismo.

Por otro lado, en nuestra revisión encontramos que la mayoría de los trabajos no especificaron a qué tipo de fenómenos consideran como alucinaciones, ni qué características tendrían las alucinaciones verbales, ni tampoco encontramos descripciones o relatos de la experiencias vividas por los sujetos incluidos, como para poder contar con una observación más detallada de los fenómenos reportados. Constatamos que pocos estudios explicitaron la definición y concepto de alucinación que tomaron en cuenta para su abordaje, y en aquellos donde fue realizado (por ej. Ribolsi et al., 2022), hemos notado que el concepto de alucinación fue reducido al concepto esquiroliano de *percepción sin objeto*, a pesar de la vasta obra que en torno a las alucinaciones nos han legado los maestros de la psiquiatría clásica. Por último, es de destacar la escasa cantidad de estudios que investigan específicamente este tema.

Luego de haber realizado una revisión bibliográfica extensa de aquellos trabajos científicos en donde pudimos hallar alguna referencia a las alucinaciones en el autismo, es que nos surgen diversos interrogantes ¿Es adecuada y suficiente la metodología de aquellos trabajos que investigan estos fenómenos clínicos tan sutiles mediante entrevistas semi/estructuradas o escalas, que en algunos casos son entregadas a los sujetos con autismo, pero que en otros (mayor dificultad aún) son directamente respondidas por familiares y/o maestros, sin ser evaluados los sujetos por un especialista idóneo en un tema tan difícil de abordar? (Sullivan et al., 2013; Gadow, 2012; Weisbrot et al., 2005) ¿Se puede inferir la presencia de alucinaciones verbales solamente con la verbalización de “oír voces” o con una respuesta positiva a una entrevista semi/estructurada, como sucede en algunos estudios? (Cederlöf et al., 2016; Bevan Jones et al., 2012; Weisbrot et al., 2005) ¿Es posible evaluar adecuadamente la presencia de alucinaciones verbales mediante escalas o entrevistas semi/estructuradas? Por último nos preguntamos si las conclusiones de los trabajos que utilizan dichas metodologías son fiables y representativas de lo que observamos en la clínica.

Respecto a aquellos trabajos que conceptualizaron la alucinación con la definición esquiroliana de *percepción sin objeto* nos preguntamos ¿No implica esta reducción una gran pérdida en la sutileza, riqueza y diversidad de la descripción clínica del fenómeno alucinatorio, y en la especificidad de aquellas que retomamos con el nombre de *alucinación verbal*? Hemos

observado cómo a lo largo de la evolución histórica la definición *princeps* esquiroliana fue complementándose y enriqueciéndose por el aporte de sucesivos autores, que han ido incorporando matices y detalles incluyendo el concepto de alucinación verbal.

A su vez encontramos trabajos que incluyeron a las alucinaciones verbales dentro de otro conjunto de fenómenos más amplios, por ejemplo, como “Fenómenos sensoriales anormales” (Kyriakopoulos et al., 2015) y en otros dentro de un espectro de fenómenos englobados como “percepciones anómalas” (Milne et al., 2017a) o “experiencias psicóticas” (Bevan Jones et al., 2012; Sullivan et al., 2013). ¿Esto no podría llevar a la pérdida de especificidad de la alucinaciones verbales y de su valor en el diagnóstico diferencial?

¿De qué modo entonces podrían ser abordados estos fenómenos en el autismo? ¿Es únicamente la investigación cuantitativa, método predominante de la medicina basada en la evidencia, la mejor forma de acercarnos a estos fenómenos? ¿O es mediante investigaciones cualitativas, o reportes de caso integrales, o bien a través de trabajos que realicen una descripción clínica más sutil, exhaustiva y detallada del fenómeno como podríamos obtener una mejor comprensión de estos?

Conclusiones

Como hemos mencionado anteriormente en el apartado de discusión reviste un complejo desafío objetivar en una evaluación de un sujeto con autismo la experiencia alucinatoria, y específicamente la verbal por lo cual investigar dichos fenómenos conlleva dificultades metodológicas adicionales. También hemos destacado la escasa cantidad de estudios que investigan específicamente este tema. A su vez hemos observado que pocos estudios explicitaron la definición y concepto de alucinación que tomaron en cuenta para su abordaje, y en aquellos donde fue realizado notamos una reducción del concepto (percepción sin objeto), con ausencia de referencia a las características de la alucinación verbal y sin considerar los aportes de los autores clásicos.

También notamos en aquellos estudios que buscaron asociar al autismo y a los trastornos psicóticos como parte de un mismo espectro, o bien como comorbilidad, un abordaje superficial en la sintomatología que es propia de cada uno de los cuadros, en desmedro de las diferencias sutiles en sus características y su especificidad. Como ejemplo de esto observamos trabajos en los cuales impresiona querer equipararse a los “rasgos autistas” y las “experiencias psicóticas” con el diagnóstico de autismo y trastornos psicóticos (Bevan Jones et al., 2012; Sullivan et al., 2013).

Consideramos a las alucinaciones verbales, no las únicas, pero sí las que caracterizan al campo de la psicosis. Al momento de diferenciarlas de otro tipo de alucinaciones nos podemos valer de ciertas características que mencionaremos de manera resumida, destacando a su vez que en la infancia estos fenómenos suelen presentarse con mayor inespecificidad. En primer lugar destacamos la vivencia de la alucinación verbal como algo *xenopático*, extrajero al sujeto y muchas veces referido como “fuera de control”, impuestas e invasivas. En este sentido habría una pérdida del dominio y de la propiedad del fenómeno causando en muchos casos una experiencia de perplejidad y desdoblamiento. Citamos a Henri Ey cuando plantea como característica de la alucinación “la convicción de no subjetividad”. Otra característica mencionada por los autores que han dedicado su obra al estudio de esta experiencia es la *autorreferencia*. Esta “voz” le concierne con un determinismo ineludible al sujeto psicótico y solo a él. Según lo referido por Colina y Alvarez: “Las Voces” siempre se dirigen a quien dice que las escucha y a nadie más. El resto, a juicio del esquizofrénico, podrán oírlos o no pero son meros espectadores (...)” (Alvarez & Colina, 2016, p. 73). Asimismo, muchas veces, al menos en el inicio de la enfermedad son de características inefables y de fuerza omnipotente. Con el tiempo pueden ir adoptando un carácter temático, ir adquiriendo un sentido, delirante, mayormente de índole injuriante, imprecatorio y provocando angustia al sujeto. Sabemos también que deben ser reiterativas y evocadas por el mismo sujeto (Alvarez & Colina, 2016).

La discrepancia de los resultados observada en la revisión de los estudios científicos nos permite inferir que la metodología de investigación y la conceptualización del fenómeno alucinatorio incidieron fuertemente en los mismos. Por lo tanto, desde el lado de la evidencia de la psiquiatría contemporánea consideramos que no podemos llegar a conclusiones contundentes respecto de la presencia o ausencia de alucinaciones verbales en el autismo, sino más bien a la consideración de que esto resultó muy variable de acuerdo a los autores, dependiendo de la metodología y de la conceptualización que cada uno de ellos hizo de las alucinaciones.

Por último, en esta revisión transparadigmática, sumamos los aportes hechos por el psicoanalista Jean Claude Maleval, quien afirmó, apoyándose entre varios aspectos en los aportes provenientes de la psiquiatría clásica, principalmente Seglás, que una de las características clínicas más importantes para el diagnóstico diferencial entre autismo y psicosis es la ausencia de alucinaciones verbales en los sujetos que

presentan el primer cuadro, considerando a estas propias del campo de la psicosis. Esto es coincidente con lo planteado para dicho diagnóstico diferencial por los psiquiatras Kolvin y Rutter, en la década del 70, autores de suma trascendencia en el giro nosográfico que se produjo en esa época en relación al autismo y la psicosis infantil, estableciendo los cimientos de los constructos nosográficos aún vigentes.

Lejos de poder dejar en este tema tan controversial una conclusión cerrada y definitiva, lo expuesto nos invita a pensar que uno de los fenómenos diferenciales entre el autismo y la psicosis es la ausencia de *alucinaciones verbales* en el primero, y a considerar la posibilidad de que si hubiera alucinaciones en el autismo, estas podrían tener características propias, diferentes a las que se presentan en la psicosis. Consideramos que es todo un desafío poder encontrar modos de abordaje y de evaluación de estas experiencias en el autismo que jerarquicen las experiencias particulares para lograr profundizar en los matices que nos permitan diferenciar fenómenos tan sutiles, y con ello poder determinar cuál sería la terapéutica psicofarmacológica más apropiada, en caso de ser necesaria.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Agradecimientos: A la Dra. Mariana Pedró Siegert y a la Dra. Brenda Schutz por el intercambio de ideas y la colaboración en la realización de este trabajo. Al Dr. Ramiro Pérez Martín por su generosidad permanente con los autores. A la Dra. Natalia Pace por su contribución en la redacción del trabajo.

Referencias bibliográficas

- Abdolmaleky, H. M., Zhou, J.-R., & Thiagalingam, S. (2015). An update on the epigenetics of psychotic diseases and autism. *Epigenomics*, 7(3), 427–449. <https://doi.org/10.2217/epi.14.85>
- Álvarez, J. M. (2013). *Estudios sobre las Psicosis*. Xoroi.
- Álvarez, J. M., & Colina, F. (2016). *Las Voces de la Locura*. Xoroi.
- Álvarez, J. M., & Estevez, F. (2001). *Alucinaciones: Historia y Clínica*. 1.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fifth Edition DSM-5TM. American Psychiatric Publishing.
- Asperger, H. (1944). Die Autistischen Psychopathen im Kindesalter. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 117, 76–136 (versión castellana: Asperger, H. Psicopatía Autista en la Infancia. *Vertex Revista Argentina de Psiquiatría*, 62(XV), 306-311).
- Barneveld, P. S., Pieterse, J., de Sonnevill, L., van Rijn, S., Lahuis, B., van Engeland, H., & Swaab, H. (2011). Overlap of autistic and schizotypal traits in adolescents with Autism Spectrum Disorders. *Schizophrenia Research*, 126(1–3), 231–236. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.09.004>
- Barón Buitrago, P. (2011). *Oscar el Hombre de Agua, Loco y Genio. Un Caso de Psicosis Infantil*. Universidad del Norte.
- Belaga, G. (2007). Las psicosis infantiles: Del "autismo" a la psicotización. *Revista Virtualia*, 16.
- Bell, V., Halligan, P. W., & Ellis, H. D. (2006). The Cardiff Anomalous Perceptions Scale (CAPS): A New Validated Measure of Anomalous Perceptual Experience. *Schizophrenia Bulletin*, 32(2), 366–377. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj014>
- Bevan Jones, R., Thapar, A., Lewis, G., & Zammit, S. (2012). The association between early autistic traits and psychotic experiences in adolescence. *Schizophrenia Research*, 135(1–3), 164–169. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.11.037>
- Bisagni, F. (2012). Delusional development in child autism at the onset of puberty: Vicissitudes of psychic dimensionality between disintegration and development. *The International Journal of Psychoanalysis*, 93(3), 667–692. <https://doi.org/10.1111/j.1745-8315.2012.00596.x>
- Cashin, A. (2016). Autism Spectrum Disorder and Psychosis: A Case Study. *Journal of Child and Adolescent Psychiatric Nursing*, 29(2), 72–78. <https://doi.org/10.1111/jcap.12145>
- Cederlöf, M., Pettersson, E., Sariaslan, A., Larsson, H., Östberg, P., Kelleher, I., Långström, N., Gumpert, C. H., Lundström, S., & Lichtenstein, P. (2016). The association between childhood autistic traits and adolescent psychotic experiences is explained by general neuropsychiatric problems. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 171(2), 153–159. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32386>
- Chandrasekhar, T., Copeland, J. N., Spanos, M., & Sikich, L. (2020). Autism, Psychosis, or Both? Unraveling Complex Patient Presentations. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 29(1), 103–113. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2019.08.003>
- Chisholm, K., Lin, A., Abu-Akel, A., & Wood, S. J. (2015). The association between autism and schizophrenia spectrum disorders: A review of eight alternate models of co-occurrence. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 55, 173–183. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.04.012>
- Chisholm, K., Pelton, M., Duncan, N., Kidd, K., Wardenaar, K. J., Uthegrove, R., Broome, M. R., Lin, A., & Wood, S. J. (2019). A cross-sectional examination of the clinical significance of autistic traits in individuals experiencing a first episode of psychosis. *Psychiatry Research*, 282, 112623. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112623>
- Cochran, D. M., Dvir, Y., & Frazier, J. A. (2013). "Autism-plus" Spectrum Disorders. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 22(4), 609–627. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2013.04.005>
- Crespi, B., & Badcock, C. (2008). Psychosis and autism as diametrical disorders of the social brain. *Behavioral and Brain Sciences*, 31(3), 241–261. <https://doi.org/10.1017/S0140525X08004214>
- Crespi, B., & Dinsdale, N. (2019). Autism and psychosis as diametrical disorders of embodiment. *Evolution, Medicine, and Public Health*, eoz021. <https://doi.org/10.1093/emph/eoz021>
- Davidson, C., Greenwood, N., Stansfield, A., & Wright, S. (2014). Prevalence of Asperger syndrome among patients of an Early Intervention in Psychosis team: Asperger syndrome among patients of an EIP team. *Early Intervention in Psychiatry*, 8(2), 138–146. <https://doi.org/10.1111/eip.12039>
- De Giorgi, R., De Crescenzo, F., D'Alò, G. L., Rizzo Pesci, N., Di Franco, V., Sandini, C., & Armando, M. (2019). Prevalence of Non-Affective Psychoses in Individuals with Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, 8(9), 1304. <https://doi.org/10.3390/jcm8091304>
- Dinsdale, N. L., Hurd, P. L., Wakabayashi, A., Elliot, M., & Crespi, B. J. (2013). How Are Autism and Schizotypy Related? Evidence from a Non-Clinical Population. *PLoS ONE*, 8(5), e63316. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063316>
- Downs, J. M., Lechler, S., Dean, H., Sears, N., Patel, R., Shetty, H., Simono, E., Hotopf, M., Ford, T. J., Diaz-Caneja, C. M., Arango, C., MacCabe, J. H., Hayes, R. D., & Pina-Camacho, L. (2017). The Association Between Comorbid Autism Spectrum Disorders and Antipsychotic Treatment Failure in Early-Onset Psychosis: A Historical Cohort Study Using Electronic Health Records. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 78(9), e1233–e1241. <https://doi.org/10.4088/JCP.16m11422>

- Dracut, L., McKay, G., Singaravelu, V., & Krishnamurthy, V. (2007). Aripiprazole treatment of Asperger's syndrome in the acute psychiatric setting: Case report. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 3(1), 173–176. <https://doi.org/10.2147/ndt.2007.3.1.173>
- Dvir, Y., Madaan, V., Yakutis, L., Frazier, J. A., & Wilson, D. R. (2011). Autistic Spectrum Disorders and Schizophrenia. In M. S. Ritsner (Ed.), *Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorders*, Volume I (pp. 143–162). Springer Netherlands. https://doi.org/10.1007/978-94-007-0837-2_6
- Esterberg, M. L., Trotman, H. D., Brasfield, J. L., Compton, M. T., & Walker, E. F. (2008). Childhood and current autistic features in adolescents with schizotypal personality disorder. *Schizophrenia Research*, 104(1–3), 265–273. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.04.029>
- Fogler, J., Kuhn, J., Prock, L., Radesky, J., & Gonzalez-Heydrich, J. (2019). Diagnostic Uncertainty in a Complex Young Man: Autism Versus Psychosis. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 40(1), 72–74. <https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000635>
- Gadow, K. D. (2012). Schizophrenia Spectrum and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Autism Spectrum Disorder and Controls. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 51(10), 1076–1084. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.08.001>
- Gadow, K. D. (2013). Association of schizophrenia spectrum and autism spectrum disorder (ASD) symptoms in children with ASD and clinic controls. *Research in Developmental Disabilities*, 34(4), 1289–1299. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2013.01.011>
- Garel, N., & Joobor, R. (2019). Treatment of first-episode psychosis in patients with autism-spectrum disorder and intellectual deficiency. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 44(6), E31–E32. <https://doi.org/10.1503/jpn.190081>
- Ghaziuddin, M., & Ghaziuddin, N. (2020). Bipolar Disorder and Psychosis in Autism. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 29(3), 433–441. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2020.02.004>
- Giuberg, C. (1985). *Asperger's Syndrome and Recurrent Psychosis-A Case Study* ~. 9.
- Hofvander, B., Delorme, R., Chaste, P., Nydén, A., Wentz, E., Ståhlberg, O., Herbrecht, E., Stopin, A., Anckarsäter, H., Gillberg, C., Råstam, M., & Leboyer, M. (2009). Psychiatric and psychosocial problems in adults with normal-intelligence autism spectrum disorders. *BMC Psychiatry*, 9(1), 35. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-9-35>
- Holmes, P. K. J., Gathright, M. M., Morris, E. M., & Coffey, D. B. (2014). Psychotic Symptoms and Catatonia in a Preadolescent Boy with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 24(5), 288–292. <https://doi.org/10.1089/cap.2014.2453>
- Joshi, G., Wozniak, J., Petty, C., Martelon, M. K., Fried, R., Bolfek, A., Kotte, A., Stevens, J., Furtak, S. L., Bourgeois, M., Caruso, J., Caron, A., & Biederman, J. (2013). Psychiatric Comorbidity and Functioning in a Clinically Referred Population of Adults with Autism Spectrum Disorders: A Comparative Study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 43(6), 1314–1325. <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1679-5>
- Kanner, I. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*, 2, 217–250.
- Kanner, L. (1971). Childhood psychosis: A historical overview. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia*.
- Ketelaars, C., Horwitz, E., Sytema, S., Bos, J., Wiersma, D., Minderaa, R., & Hartman, C. A. (2008). Brief Report: Adults with Mild Autism Spectrum Disorders (ASD): Scores on the Autism Spectrum Quotient (AQ) and Comorbid Psychopathology. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38(1), 176–180. <https://doi.org/10.1007/s10803-007-0358-4>
- Kincaid, D. L., Doris, M., Shannon, C., & Mulholland, C. (2017). What is the prevalence of autism spectrum disorder and ASD traits in psychosis? A systematic review. *Psychiatry Research*, 250, 99–105. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.01.017>
- King, B. H., & Lord, C. (2011). Is schizophrenia on the autism spectrum? *Brain Research*, 1380, 34–41. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.11.031>
- Kolvin, I. (1971). Studies in the Childhood Psychoses I. Diagnostic Criteria and Classification. *British Journal of Psychiatry*, 118(545), 381–384. <https://doi.org/10.1192/bjp.118.545.381>
- Kolvin, I., Ounsted, C., Humphrey, M., & McNay, A. (1971). II. the Phenomenology of Childhood Psychoses. *British Journal of Psychiatry*, 118(545), 385–395. <https://doi.org/10.1192/bjp.118.545.385>
- Konstantareas, M. M., & Hewitt, T. (2001). *Autistic Disorder and Schizophrenia: Diagnostic Overlaps*. 10.
- Kurita, H. (1999). *Brief Report: Delusional Disorder in a Male Adolescent with High-Functioning PDDNOS*. 5.
- Kyriakopoulos, M. (2019). Editorial: Autism Spectrum Disorders in Individuals at Clinical High Risk for Psychosis: Possible Association With Social Deficits but Not Conversion Rates. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 58(6), 567–568. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.10.015>
- Kyriakopoulos, M., Stringaris, A., Manolesou, S., Radobuljac, M. D., Jacobs, B., Reichenberg, A., Stahl, D., Simonoff, E., & Frangou, S. (2015). Determination of psychosis-related clinical profiles in children with autism spectrum disorders using latent class analysis. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 24(3), 301–307. <https://doi.org/10.1007/s00787-014-0576-1>
- Lanteri-Laura, G. (1994). Las Alucinaciones. *Fondo de Cultura Económica*. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.05.010>
- Larson, F. V., Arrand, J. R., Tantam, D., Jones, P. B., & Holland, A. J. (2018). Copy number variants in people with autism spectrum disorders and co-morbid psychosis. *European Journal of Medical Genetics*, 61(4), 230–234. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2017.12.005>
- Larson, F. V., Wagner, A. P., Jones, P. B., Tantam, D., Lai, M.-C., Baron-Cohen, S., & Holland, A. J. (2017). Psychosis in autism: Comparison of the features of both conditions in a dually affected cohort. *British Journal of Psychiatry*, 210(4), 269–275. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.187682>
- Laurent, E. (2013). *La Batalla del Autismo. De la Clínica a la Política*. Ediciones Grama.
- Louzolo, A., Gustavsson, P., Tigerström, L., Ingvar, M., Olsson, A., & Petrovic, P. (2017). Delusion-proneness displays comorbidity with traits of autistic-spectrum disorders and ADHD. *PLOS ONE*, 12(5), e0177820. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177820>
- Lugnegård, T., Hallerbäck, M. U., & Gillberg, C. (2011). Psychiatric comorbidity in young adults with a clinical diagnosis of Asperger syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, 32(5), 1910–1917. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2011.03.025>
- Lugo Marín, J., Alviani Rodríguez-Franco, M., Mahtani Chugani, V., Magán Maganto, M., Díez Villoria, E., & Canal Bedia, R. (2018). Prevalence of Schizophrenia Spectrum Disorders in Average-IQ Adults with Autism Spectrum Disorders: A Meta-analysis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 48(1), 239–250. <https://doi.org/10.1007/s10803-017-3328-5>
- Maleval, J.-C. (2009). *El Autista y su Voz*. Gredos.
- Maleval, J.-C. (2012). *De la Estructura Autística*. Gredos.
- Martínez, G., Alexandre, C., Mam-Lam-Fook, C., Bendjema, N., Gaillard, R., Garel, P., Dziobek, I., Amado, I., & Krebs, M.-O. (2017). Phenotypic continuum between autism and schizophrenia: Evidence from the Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC). *Schizophrenia Research*, 185, 161–166. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.01.012>
- Matese, M., Matson, J. L., & Sevin, J. (1994). Comparison of psychotic and autistic children using behavioral observation. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 24(1), 83–94. <https://doi.org/10.1007/BF02172214>
- Milne, E., Dickinson, A., & Smith, R. (2017). Adults with autism spectrum conditions experience increased levels of anomalous perception. *PloS One*, 12(5), e0177804. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177804>
- Mutluer, T., Aslan Genç, H., Özcan Morey, A., Yapici Eser, H., Ertinmaz, B., Can, M., & Munir, K. (2022). Population-Based Psychiatric Comorbidity in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder: A Meta-Analysis. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 856208. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.856208>
- Parellada, M., Pina-Camacho, L., Moreno, C., Aleman, Y., Krebs, M.-O., Desco, M., Merchán-Naranjo, J., Del Rey-Mejías, A., Boada, L., Llorente, C., Moreno, D., Arango, C., & Janssen, J. (2017). Insular pathology in young people with high-functioning autism and first-episode psychosis. *Psychological Medicine*, 47(14), 2472–2482. <https://doi.org/10.1017/S0033291717000988>

- Poletti, M., & Raballo, A. (2020). Childhood schizotypal features vs. high-functioning autism spectrum disorder: Developmental overlaps and phenomenological differences. *Schizophrenia Research*, 223, 53–58. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.09.027>
- Prior, M., Perry, D., & Gajzago, C. (1975). Kanner's syndrome or early-onset psychosis: A taxonomic analysis of 142 cases. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia*, 5(1), 71–80. <https://doi.org/10.1007/BF01537973>
- Raja, M., & Azzoni, A. (2010). Autistic Spectrum Disorders and Schizophrenia in the adult Psychiatric Setting: Diagnosis and Comorbidity. *Psychiatr Danub*, 22(4):514–521.
- Ribolsi, M., Fiori Nastro, F., Pelle, M., Medici, C., Sacchetto, S., Lisi, G., Riccioni, A., Siracusanò, M., Mazzone, L., & Di Lorenzo, G. (2022). Recognizing Psychosis in Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 768586. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.768586>
- Rodríguez Sacristán J. (1998) *Psicopatología del Niño y Adolescente*. Editorial Universidad de Sevilla.
- Ross, C. A. (2014). Problems with autism, catatonia and schizophrenia in DSM-5. *Schizophrenia Research*, 158(1–3), 264–265. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.06.017>
- Rutter, M. (1972). Childhood schizophrenia reconsidered. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia*, 2(3), 315–337. <https://doi.org/10.1007/BF01537622>
- Rutter, M. (1978). Diagnosis and definition of childhood autism. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia*, 8(2), 139–161. <https://doi.org/10.1007/BF01537863>
- Sagar, A., Bishop, J. R., Tessman, D. C., Guter, S., Martin, C. L., & Cook, E. H. (2013). Co-occurrence of autism, childhood psychosis, and intellectual disability associated with a de novo 3q29 microdeletion. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 161(4), 845–849. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35754>
- Sampson, K. N., Upthegrove, R., Abu-Akel, A., Haque, S., Wood, S. J., & Reniers, R. (2021). Co-occurrence of autistic and psychotic traits: Implications for depression, self-harm and suicidality. *Psychological Medicine*, 51(8), 1364–1372. <https://doi.org/10.1017/S0033291720000124>
- Sanua, V. D. (1983). Infantile autism and childhood schizophrenia: Review of the issues from the sociocultural point of view. *Social Science & Medicine*, 17(21), 1633–1651. [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(83\)90309-X](https://doi.org/10.1016/0277-9536(83)90309-X)
- Schalbroeck, R., Termorshuizen, F., Visser, E., van Amelsvoort, T., & Selten, J. P. (2019). Risk of non-affective psychotic disorder or bipolar disorder in autism spectrum disorder: A longitudinal register-based study in the Netherlands. *Psychological Medicine*, 49(15), 2543–2550. <https://doi.org/10.1017/S0033291718003483>
- Selten, J.-P., Lundberg, M., Rai, D., & Magnusson, C. (2015). Risks for Nonaffective Psychotic Disorder and Bipolar Disorder in Young People With Autism Spectrum Disorder: A Population-Based Study. *JAMA Psychiatry*, 72(5), 483. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.3059>
- Siebold, C., Khandaker, G. M., Zammit, S., Lewis, G., & Jones, P. B. (2016). Association between childhood psychiatric disorders and psychotic experiences in adolescence: A population-based longitudinal study. *Comprehensive Psychiatry*, 69, 45–52. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2016.05.004>
- Skokauskas, N., & Gallagher, L. (2010). Psychosis, Affective Disorders and Anxiety in Autistic Spectrum Disorder: Prevalence and Nosological Considerations. *Psychopathology*, 43(1), 8–16. <https://doi.org/10.1159/000255958>
- Solomon, M., Olsen, E., Niendam, T., Ragland, J. D., Yoon, J., Minzenberg, M., & Carter, C. S. (2011). From lumping to splitting and back again: Atypical social and language development in individuals with clinical-high-risk for psychosis, first episode schizophrenia, and autism spectrum disorders. *Schizophrenia Research*, 131(1–3), 146–151. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.03.005>
- Sporn, A. L., Addington, A. M., Gogtay, N., Ordoñez, A. E., Gornick, M., Clasen, L., Greenstein, D., Tossell, J. W., Gochman, P., Lenane, M., Sharp, W. S., Straub, R. E., & Rapoport, J. L. (2004). Pervasive developmental disorder and childhood-onset schizophrenia: Comorbid disorder or a phenotypic variant of a very early onset illness? *Biological Psychiatry*, 55(10), 989–994. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.01.019>
- Stahlberg, O., Soderstrom, H., Rastam, M., & Gillberg, C. (2004). Bipolar disorder, schizophrenia, and other psychotic disorders in adults with childhood onset AD/HD and/or autism spectrum disorders. *Journal of Neural Transmission*, 111(7). <https://doi.org/10.1007/s00702-004-0115-1>
- Starling, J., & Dossetor, D. (2009). Pervasive developmental disorders and psychosis. *Current Psychiatry Reports*, 11(3), 190–196. <https://doi.org/10.1007/s11920-009-0030-0>
- Sullivan, S. A., Hollen, L., Wren, Y., Thompson, A. D., Lewis, G., & Zammit, S. (2016). A longitudinal investigation of childhood communication ability and adolescent psychotic experiences in a community sample. *Schizophrenia Research*, 173(1–2), 54–61. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.03.005>
- Sullivan, S., Rai, D., Golding, J., Zammit, S., & Steer, C. (2013). The Association Between Autism Spectrum Disorder and Psychotic Experiences in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) Birth Cohort. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 52(8), 806–814.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.05.010>
- Sunwoo, M., O'Connell, J., Brown, E., Lin, A., Wood, S. J., McGorry, P., & O'Donoghue, B. (2020). Prevalence and outcomes of young people with concurrent autism spectrum disorder and first episode of psychosis. *Schizophrenia Research*, 216, 310–315. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.11.037>
- Tantam, D. (1991). Asperger syndrome in adulthood. In U. Frith (Ed.), *Autism and Asperger Syndrome* (1st ed., pp. 147–183). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511526770.005>
- Taylor, M. J., Robinson, E. B., Happé, F., Bolton, P., Freeman, D., & Ronald, A. (2015). A longitudinal twin study of the association between childhood autistic traits and psychotic experiences in adolescence. *Molecular Autism*, 6(1), 44. <https://doi.org/10.1186/s13229-015-0037-9>
- Trevisan, D. A., Foss-Feig, J. H., Naples, A. J., Srihari, V., Anticevic, A., & McPartland, J. C. (2020). Autism Spectrum Disorder and Schizophrenia Are Better Differentiated by Positive Symptoms Than Negative Symptoms. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 548. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00548>
- Tustin F. (2011). *Autismo y Psicosis Infantiles*. Editorial Paidós,
- Unenge Hallerback, M., Lugnegård, T., & Gillberg, C. (2012). Is autism spectrum disorder common in schizophrenia? *Psychiatry Research*, 198(1), 12–17. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.01.016>
- Upthegrove, R., Abu-Akel, A., Chisholm, K., Lin, A., Zahid, S., Pelton, M., Apperly, I., Hansen, P. C., & Wood, S. J. (2018). Autism and psychosis: Clinical implications for depression and suicide. *Schizophrenia Research*, 195, 80–85. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.08.028>
- Vaquero-Serrano, J., Salazar de Pablo, G., Singh, J., & Santosh, P. (2022). Autism Spectrum Disorder and Clinical High Risk for Psychosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 52(4), 1568–1586. <https://doi.org/10.1007/s10803-021-05046-0>
- Vaschetto, E. (2012). *Lenguaje y Psicopatología*. Polemos.
- Weisbrot, D. M., Gadow, K. D., DeVincent, C. J., & Pomeroy, J. (2005). The Presentation of Anxiety in Children with Pervasive Developmental Disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 15(3), 477–496. <https://doi.org/10.1089/cap.2005.15.477>
- Wing, L. (1981). Asperger's syndrome: A clinical account. *Psychological Medicine*, 11(1), 115–129. <https://doi.org/10.1017/S0033291700053332>
- Wood, S. J. (2017). Autism and schizophrenia: One, two or many disorders? *British Journal of Psychiatry*, 210(4), 241–242. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.193490>

Experiencias psicodélicas: fenomenología, potenciales terapéuticos y modelos explicativos

Psychedelic Experiences: Phenomenology, Therapeutic Potentials and Explanatory Models

Tamara Chernoff¹, Bruno Kliger², Dante Hernán Venturini³

<https://doi.org/10.53680/vertex.v34i160.463>

Resumen

Los psicodélicos tradicionales, como el LSD, la psilocibina, o el DMT, son compuestos psicoactivos que ejercen sus efectos, principalmente, a través del agonismo sobre receptores serotoninérgicos. En dosis y contextos adecuados, se caracterizan por producir cambios profundos en la experiencia subjetiva, configurando estados alterados de consciencia que al alcanzar un punto crítico implican la aparición de fenómenos que se agrupan dentro de la categoría de experiencia mística, trascendental o de disolución yoica. Estos eventos se asocian a diversos efectos terapéuticos en una variedad de padecimientos mentales. Los psicodélicos son drogas seguras, con mínimo riesgo de efectos adversos graves o duraderos y sin potencial adictivo. Por el momento, contamos con revisiones sistemáticas y metaanálisis basados en estudios clínicos de fase II, con grupos pequeños de personas, criterios de exclusión estrictos y marcada dificultad para aplicar metodología de doble ciego. Actualmente, existen en desarrollo un creciente número de ensayos clínicos alrededor del mundo, que buscan propiciar la aprobación de las terapias asistidas por psicodélicos como herramientas terapéuticas en los próximos años. En esta revisión bibliográfica abordaremos las características fenomenológicas de la experiencia psicodélica, sus potenciales usos terapéuticos y los mecanismos que los subyacen.

Palabras clave: Experiencias psicodélicas - Psilocibina - Terapias asistidas por psicodélicos - Estados alterados de consciencia - Depresión resistente.

Abstract

Traditional psychedelics, such as LSD, psilocybin, or DMT, are psychoactive compounds that exert their effects mainly through agonism over serotonergic receptors. In appropriate doses and contexts, they produce profound changes in the subjective experience, configuring altered states of consciousness that, upon reaching a critical point, involve the appearance of phenomena of mystical, transcendental, or ego dissolution experiences. These events are associated with diverse therapeutic effects in several mental conditions. Psychedelics are safe substances, with minimal risk of serious or long-lasting adverse effects and without addictive potential. Current evidence comes from systematic reviews and meta-analyses based on phase II clinical studies, with small groups of subjects, strict exclusion criteria, and difficulties in applying the double-blind methodology. Worldwide there is a growing number of clinical trials, which seek to promote the approval of psychedelic-assisted therapies as therapeutic tools in the coming years. In this bibliographic review, we will address the phenomenological characteristics of the psychedelic experience, its potential therapeutic uses, and the mechanisms that underlie them.

Keywords: Psychedelic Experiences - Psilocybin - Psychedelic-assisted Therapies - Altered States of Consciousness - Treatment-resistant Depression.

RECIBIDO 10/10/2022 - APROBADO 17/11/2023

¹Médica especialista en Psiquiatría. Miembro del Grupo de Estudio de Psicodélicos. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

²Médico especialista en Psiquiatría. Miembro del Grupo de Estudio de Psicodélicos. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Médico de planta división Toxicología, Hospital Fernández, CABA

³Médico especialista en Psiquiatría. Instructor de Residentes de Salud Mental (GCBA). Miembro del Grupo de Estudio de Psicodélicos. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Autora correspondiente:

Tamara Chernoff

tamarachernoff@gmail.com



Introducción

En los últimos años, en una de las iniciativas más importantes de las últimas décadas en el ámbito de la psiquiatría, asistimos a un resurgir del interés por las potencialidades de los psicodélicos. Se han publicado numerosas investigaciones (ver Figura 1) para su aplicación en el tratamiento de diversos padecimientos mentales, tales como cuadros de depresión o ansiedad asociada a enfermedades terminales (Griffiths et al., 2016), estrés postraumático (Sessa et al., 2015; Sessa et al., 2019), depresión resistente (Carhart-Harris et al., 2016; Palhano Fontes et al., 2019) y consumos problemáticos (Krebs et al., 2012; Johnson et al., 2016), y se encuentran en proceso diversos estudios para el tratamiento de trastornos de la conducta alimentaria y trastorno obsesivo compulsivo (Nutt et al., 2020). Todos ellos configuran escenarios clínicos para los que las herramientas actuales son limitadas. Los trastornos como la depresión, según datos de la OMS, representan un grave problema de salud pública y conllevan un elevado impacto en la carga de enfermedad a nivel global. Alrededor del 30% de los pacientes no responden a ninguno de los tratamientos antidepresivos disponibles, por lo que la posibilidad de contar con terapéuticas novedosas reviste una gran importancia (Carhart Harris et al., 2016; Lyons et al., 2015). En este sentido, las terapias asistidas por psicodélicos han mostrado resultados promisorios y contundentes.

En el año 2018 la MDMA y la psilocibina fueron designadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) como "terapias innovadoras" para el trastorno de estrés postraumático (TEPT) y la depresión resistente al tratamiento. Esto implica que la evidencia clínica preliminar sobre una droga demuestra una mejora sustancial en comparación con las terapias disponibles actualmente, acelerando el proceso de su desarrollo y revisión para ser aprobada. Sin embargo, la base de datos de investigación, resulta insuficiente hasta el momento para esta aprobación (Lamkin et al., 2022; Reiff et al., 2020). Recientemente, la organización MAPS, pionera en este campo, completó su segundo ensayo clínico de fase III para la terapia asistida con MDMA para el tratamiento del TEPT; si los resultados publicados muestran la eficacia mostrada en los estudios previos (Mitchell et al., 2021), se allanaría el camino para su inminente aprobación por la FDA (Lamkin et al., 2022). La MDMA es una molécula cuyos efectos se solapan en parte con los de los psicodélicos clásicos (psilocibina, LSD, ayahuasca), pero que posee ciertas

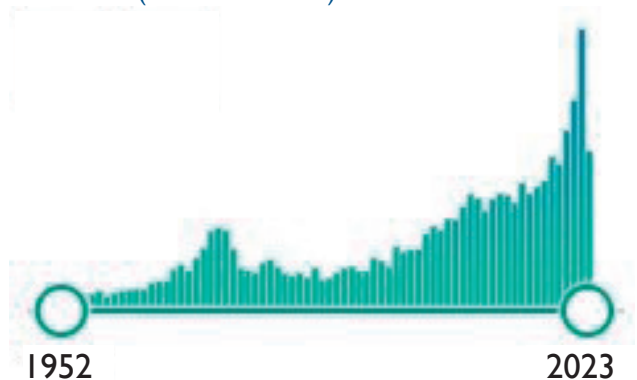
características singulares. A lo largo de este trabajo nos centraremos en estos últimos compuestos.

Actualmente distintos países han avanzado en la legalización de la psilocibina. En el 2020 el estado de Oregon, Estados Unidos, despenalizó el uso de psilocibina en contextos médicos seguido por California y Colorado, entre otros (Feuer, 2020; Mertz, 2022). En el 2022 en Alberta, Canadá, se habilitó el uso de psilocibina y MDMA en contextos terapéuticos (Brown, 2022), y Australia avanzará en la misma línea a partir de julio de 2023 (Shepherd, 2023).

Estos tratamientos se diferencian del resto de los habituales en salud mental, ya que inducen un estado alterado de conciencia en los que pueden surgir experiencias místicas y de disolución del ego, y hay motivos para creer que estas son, en parte, mediadoras de sus efectos terapéuticos (Letheby et al., 2016). Estos estados son difíciles de describir, "inefables" y varían de acuerdo a las condiciones en las que se encuentra la persona (*set* y *setting*, estado mental previo, contexto).

El objetivo del siguiente trabajo será hacer un recorrido por algunos de estos estados, los procesos psicológicos asociados al uso de los psicodélicos clásicos y las teorías o modelos que se han desarrollado para comprender los mecanismos subyacentes a los fenómenos que, en muchos casos, presentan una utilidad terapéutica.

Figura 1. Cantidad de publicaciones por año que responden a la búsqueda de los términos "psychedelic therapy" en PubMed (a marzo de 2023)



Fenomenología de los estados psicodélicos

Los efectos peculiares de los psicodélicos plantean múltiples vertientes, como son: posibles aplicaciones terapéuticas, el estudio de la conciencia (por su impacto particular sobre ella) y de procesos patológicos (como la esquizofrenia, en la medida que provocan estados con ciertas similitudes al inicio del cuadro) o no patoló-

gicos (como experiencias espirituales). Algunos de los aspectos fenomenológicos de la experiencia psicodélica son: *insights*, alteración en la percepción de sí mismo, alteración en la percepción de estímulos externos, sentimientos de conexión, experiencias trascendentales, alteraciones en la afectividad y otras. (Breeksema et al., 2020). Muchos de estos constructos se agrupan y se solapan dentro de los fenómenos de disolución yoica, sobre los que nos explayaremos a continuación.

Disolución del ego como un proceso dinámico

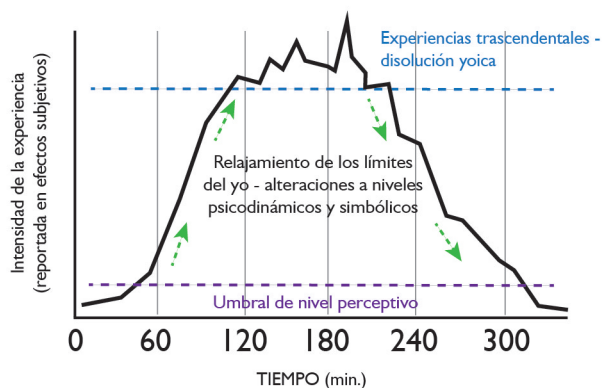
El “yo” o “self” puede entenderse como una estructura que subsume una amplia gama de fenómenos mentales, incluyendo: autoconciencia, metacognición, autorreconocimiento, autoidentidad, autocontrol, sentido de agencia y propiedad, teoría de la mente, diferenciación sujeto-objeto, prueba de la realidad e incluso atención enfocada o cognición dirigida a objetivos. Al ser un constructo tan amplio y con límites difusos, es difícil de definir, por lo que a lo largo del trabajo iremos teniendo una concepción amplia del término de manera que sea intercambiable con los términos “ego” y “self”. Siendo una característica fundamental y ubicua de la conciencia humana despierta normal se tiende a asumir que es una cualidad permanente de ésta. Sin embargo, ciertos estados alterados de conciencia revelan que el yo es vulnerable y puede presentar diferentes grados de disolución. Algunos ejemplos de estados en los que se puede observar este fenómeno son: las psicosis aguda (sobre todo, en el inicio de los procesos esquizofrénicos), los estados disociativos, las auras de epilepsia del lóbulo temporal y las experiencias espirituales o de tipo místico (Lebedev et al., 2015). En el núcleo del proceso de la experiencia psicodélica está el relajamiento de los bordes del *self* y la disminución de las funciones ordinarias del ego, lo que se despliega a lo largo de un continuo percepción-alucinación con *arousal* creciente que culmina en la disolución del ego y un estado de unicidad con el mundo externo. El abandono del *self*/ego fenomenológico y sus funciones surge secuencialmente y se despliega en varios grados junto con alteraciones a distintos niveles (Preller et al., 2018) (ver Figura 2):

1. Perceptivo: los efectos pueden ser en todas las modalidades sensoriales. Especialmente, fenómenos visuales, transformaciones del entorno o alteraciones de la imagen corporal. Rara vez son alucinaciones verdaderas, ya que usualmente se las puede distinguir de la realidad. Comúnmente pueden

producirse fenómenos como intensificación de colores y texturas, visión de formas geométricas, movimiento rítmico de objetos, micropsia y macropsia. También pueden producirse sinestesias, especialmente audiovisuales, en los que la música y sonidos frecuentemente resultan inductores. Las alteraciones perceptivas pueden contribuir a cambios en el significado de perceptos, pudiendo ser experiencias significativas para los sujetos.

- 2. Psicodinámico-biográfico:** con el *arousal* creciente hacia y durante la experiencia pico, las experiencias visuales se vuelven más personalizadas, los límites entre lo consciente e inconsciente se borran, causando recuerdos vívidos y re-experimentaciones.
- 3. Simbólico-existencial:** las ideas, imágenes eidéticas, o incluso todo el entorno puede adquirir naturaleza simbólica. Los sujetos se vuelven más involucrados y emocionalmente afectados. Pueden surgir matices mitológicos y rituales, y los sujetos pueden identificar aspectos de su propia existencia en figuras legendarias e históricas, temas arquetípicos u otros símbolos. Aunque los bordes del ego pueden reducirse mucho o incluso desaparecer transitoriamente, los sujetos permanecen conscientes de la situación y su ambigüedad.
- 4. Integral profundo de auto-trascendencia:** con la creciente disolución del ego, la experiencia psicodélica puede hacer pico en un estado en donde los sujetos quedan inmersos por segundos o minutos en una profunda conciencia de unidad en la que los bordes desaparecen y los objetos son fusionados en una totalidad. Puede tener distintos matices según los sujetos permanezcan con los ojos abiertos o cerrados.

Figura 2. Intensidad de la experiencia subjetiva en función del tiempo luego de la ingesta de un psicodélico a dosis moderadas-altas



(Modificado de Preller & Vollenweider, 2018).

Con los ojos abiertos, describen retrospectivamente este estado como una perspectiva nueva, intensa y emocionalmente cargada, como un encuentro directo con una “realidad definitiva”, lo que puede inspirar sentimientos de reverencia, santidad, eternidad, penetrante sensación de *insight* profundo en la naturaleza y estructura del universo más allá del modo habitual de pensar de la persona. Se la ha denominado como “experiencia mística extrovertida”.

Con los ojos cerrados y la atención dirigida al interior, se puede dar un estado de ensimismamiento, apreciando un vasto espacio interno sin objetos, infinito, que no solo carece del sentido del *self* sino de las experiencias sensoriales y pensamientos distractores, en lo que se ha nombrado como “experiencia mística introvertida” o “evento de conciencia pura”.

Los fenómenos que se presentan dentro de los procesos de disolución del ego pueden ser descritos como agradables o desagradables. Cuando se estudian los elementos típicamente relacionados con la disolución del ego en experiencias psicodélicas (como el sentimiento de unidad, la reducción de los límites entre el yo y el entorno) se encuentra que estos no se relacionan con afecto negativo. Sin embargo, las experiencias que implican pensamiento confuso, desconfianza, extrañeza y sensaciones corporales inusuales sí se suelen asociar a vivencias desagradables. Esto nos permite un punto de perspectiva respecto de la esquizofrenia, en la que otros tipos de fenómenos asociados a la disolución del ego, como la paranoia, la difusión del pensamiento o las ideas de control, suelen estar cargados con afecto negativo (Lebedev et al., 2015).

El modelo que acabamos de exponer propone una dinámica lineal de los procesos de disolución del ego que nos permite una útil aproximación clásica a la comprensión y descripción de muchos fenómenos de alteración de conciencia. Sin embargo, esta lógica se encuentra en discusión por un modelo de construcción multidimensional en el que la disolución del ego no es un fenómeno inequívoco, sino que puede tomar varias formas. A partir de estudios realizados tanto en experiencias psicodélicas como en estados de meditación se ha observado que algunos fenómenos relacionados con la disolución yoica ocurren con independencia, lo que aplica tanto para los aspectos narrativos vinculados a la memoria autobiográfica, los pensamientos relacionados con uno mismo y la noción de temporalidad, como para los aspectos corporales enraizados en procesos multisensoriales. Es decir, propone que cada una de estas dimensiones puede

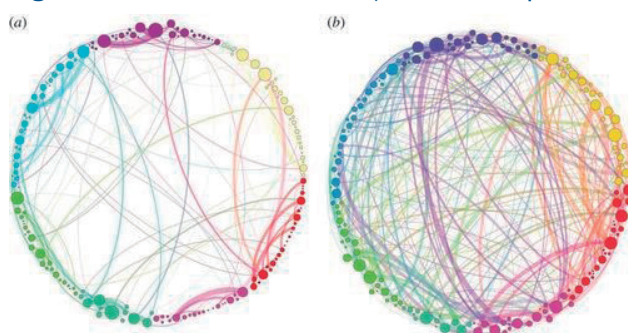
ser modulada por la meditación y los psicodélicos de diferentes maneras y en diferentes grados, sin la necesidad del desencadenamiento lineal de fenómenos completos a partir de haber alcanzado un punto crítico de inflexión (Millière et al., 2018).

Bases neurobiológicas

A nivel cerebral, los psicodélicos ejercen sus efectos principalmente a través del agonismo de los receptores de serotonina 2A. Este receptor se expresa en gran concentración (y por tanto es allí donde centra su actividad) en neuronas piramidales de la capa 5, que constituyen un grupo de neuronas encargadas de la integración e interconexión entre distintas áreas de la corteza cerebral. Por este motivo, uno de los efectos distintivos de estas sustancias es el de alterar profundamente esta integración, aumentando la conectividad global, flexibilizando patrones y estableciendo comunicaciones entre áreas habitualmente no comunicadas (Nutt et al., 2020) (ver Figura 3).

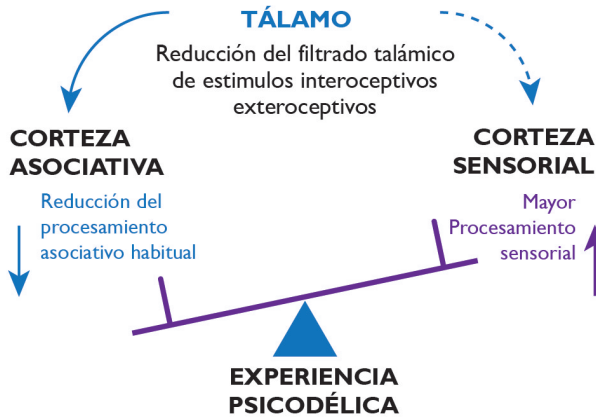
Entre estos cambios se cuenta el modo de funcionamiento del tálamo, una estructura que cumple funciones de filtrado de la información sensorial de fuentes tanto internas como externas, realizando una suerte de administración de la misma y gestionando la relación que establece con cortezas asociativas, que son las encargadas de su procesamiento, integración e interpretación (ver Figura 4). Es decir, algo así como la “mesa de entrada” de nuestra mente. Los psicodélicos, vía activación de los receptores de serotonina 2A, establecen una alteración de este filtrado, con un aumento de la conectividad entre el tálamo y las cortezas sensoriales, y una disminución de la conectividad con las áreas asociativas (Vollenweider et al., 2020). El

Figura 3. Conectividad cerebral bajo efecto de la psilocibina



Conectividad cerebral bajo efecto de la psilocibina (b) respecto de la línea de base de placebo (a). El ancho de los enlaces y el tamaño de los nodos son proporcionales al peso y tamaño de las conexiones. El grupo de la psilocibina sugiere una mayor integración entre áreas del cerebro. (Adaptado de Petri et al., 2014).

Figura 4. Un modelo para el mecanismo de acción de los psicodélicos sugiere que ejercen sus efectos a través de los bucles cortico-estriato-tálamo-corticales que controlan la compuerta talámica de la información sensorial y cognitiva interna y externa a la corteza.



(Inspirado en: Vollenweider & Preller, 2020)

desbalance producido por un aumento del ingreso de información sensorial que no se ve compensado por un aumento en su procesamiento integrativo, que de hecho disminuye, podría ser experimentado como un estado psicodélico con aumento de las percepciones sensoriales -que incrementan su influencia sobre lo que pensamos y sentimos-, otras alteraciones en la cognición y experiencias de disolución del ego. En este punto podemos mencionar otro de los aspectos en el que los estados psicodélicos se diferencian de la esquizofrenia. Mientras con los psicodélicos se produce esta sobreactividad en la corteza sensorial, en la esquizofrenia hay una sobreactivación de redes asociativas, lo que va en línea con el hecho de que en esta patología suele primar una interpretación alterada de la realidad más que una distorsión perceptiva. Esto último se asocia con una notable dificultad para diferenciar entre contenidos mentales autogenerados y percibidos, a diferencia de lo que sucede con los psicodélicos (Leptourgos et al., 2020).

Otra de las estructuras particularmente afectadas por los psicodélicos es la red de “modo por defecto” o DMN (por sus siglas en inglés). Esta comprende un agrupamiento de diversas áreas que se activan marcadamente en procesos relacionados a la evocación autobiográfica, la autorreferencia, el registro de las propias emociones, la teoría de la mente, el recuerdo del pasado y las predicciones sobre eventos futuros. Todos ellos implican funciones metacognitivas, es decir, la capacidad de la mente de verse reflejada en sus propios contenidos. En la medida que los procesos arriba mencionados se relacionan con la percepción de “sí mismo”, se ha postulado a la

DMN como el asiento biológico del “self” (Carhart-Harris et al., 2014). La investigación con psicodélicos ha supuesto una importante herramienta en la exploración de esta posibilidad, en tanto los procesos particulares de disolución del yo que producen se ven acompañados de un relajamiento del funcionamiento de esa red asociándose a experiencias subjetivas de disolución del yo (Tagliazucchi et al., 2016; Lebedev et al., 2015).

Modelos explicativos

Los efectos psicodélicos se intentan explicar, por ahora, mediante modelos que logren integrar la fenomenología de las experiencias psicodélicas, los estudios neurobiológicos y los procesos terapéuticos. En ellos nos centraremos a continuación.

a. Cerebro entrópico

La entropía es una medida sin dimensiones sobre la incertidumbre de un sistema dinámico. La hipótesis del cerebro entrópico propone que la acción principal de los psicodélicos, vía sistema serotoninérgico, es incrementar la entropía de la actividad cerebral espontánea, y que estos efectos se reflejan a nivel subjetivo en un aumento en la riqueza de la experiencia consciente.

La capacidad del cerebro para organizarse jerárquicamente en sistemas coherentes entre sí, ubicados justo entre el orden y el desorden, en un punto “subcrítico”, busca ser explicado desde el modelo del Cerebro Entrópico (Carhart-Harris et al., 2014). Según este modelo, la mente evoluciona para procesar el ambiente de la manera más precisa posible, reduciendo al mínimo el grado de “sorpresa” o aleatoriedad en sus representaciones del mundo. Los autores proponen dos estados: de conciencia primaria y secundaria. Partiendo de los postulados metapsicológicos de Freud, el modo de funcionamiento psíquico de los “adultos sanos” es esencialmente distinto al de la infancia, y estados como el sueño, la producción de contenido creativo (Girn et al., 2020) o la psicosis tipifican una regresión a aquella modalidad anterior. Es a partir de una concepción mecanicista de la constitución progresiva del ego o el yo en términos freudianos -es decir, no como un mero sentimiento sino como un sistema fundamental que funciona en competencia y cooperación con otros procesos que contienen el material psíquico para determinar la cualidad de la conciencia- que se producirá este desarrollo desde estadios más primitivos.

En términos de su entropía, esto implica la minimización del azar y el desorden de los estados de conciencia primarios, propios de aquellas instancias primigenias, en pos de la organización de estados se-

cundarios de conciencia característicos de la conciencia despierta normal, donde la cognición es menos caótica, más meticulosa y, en cierta manera, restringida. La disminución o supresión de la entropía facilita la formación del criterio de realidad, la anticipación, el razonamiento y acotando, a su vez, el campo de la conciencia. Los estados de mayor plasticidad y eficacia sináptica que se asocian a los psicodélicos también son observables en los niños. Esto se debe a que la densidad de los receptores de serotonina es mayor en la infancia, cumpliendo un rol central en el desarrollo cerebral. También se observa que la complejidad del comportamiento humano disminuye luego de un pico que se encuentra a los 25 años de edad, aproximadamente (Brouwer et al., 2020). Así también, cuando los efectos psicodélicos comienzan a remitir, el sistema cerebral se asienta nuevamente en su régimen por defecto. La utilidad clínica de estas sustancias estaría dada por un modelo terapéutico que aproveche la ventana de oportunidad para producir cambios funcionales y anatómicos a largo plazo (Carhart-Harris et al., 2017).

Si analizamos esto en función del desarrollo del aparato psíquico y la constitución del yo a partir de estados primitivos, se ve incluso que también los patrones de conectividad cerebral aumentan su organización y estabilidad, y disminuyen su “desorden”, en el desarrollo desde la niñez a la adultez. Este proceso es el que conforma la DMN, supuesto asiento biológico del yo.

El efecto agudo y específico de los psicodélicos implica un marcado aumento de la entropía, con un colapso de la actividad superior organizada de la DMN y un aumento de la conectividad e integración cerebral a nivel global, que no debe ser entendida en términos de “caos” sino como un estado de reconfiguración del modo de funcionamiento del cerebro, que vehiculiza la formación de nuevas conexiones, incluso entre áreas que normalmente no se comunican (Tagliazucchi et al., 2016).

Este fenómeno resulta directamente proporcional, a nivel subjetivo, a la intensidad de la experiencia de disolución del yo. Esto permite inferir que el estado de conciencia signado por una percepción normal del yo, de los elementos de la propia individualidad y su separación del mundo externo, implica una estabilidad bastante sostenida de la DMN, lo que tiene al menos dos implicancias fundamentales. Por un lado, aborda la pregunta acerca del asiento de la conciencia, surgiendo como una vía de acceso al estudio de cómo la mente emerge de la actividad cerebral, en la medida en que nos permite descomponer algunos de sus elementos constitutivos para acercarnos a un mayor entendimiento de cómo se produce el fenómeno global (Leve-

deb et al., 2015; Tagliazucchi et al., 2016). Por el otro, es interesante considerar que en los cuadros clínicos en los que se ha probado su utilidad (principalmente depresión, ansiedad y adicciones) el funcionamiento de la DMN está aumentado, moldeando un yo rígido caracterizado por la reiteración de representaciones o conductas inmovibles. Los psicodélicos, al relajar la DMN promueven estados de mayor flexibilidad, elasticidad y dinamismo, pudiendo dar paso a nuevas y fluidas construcciones (Carhart-Harris et al., 2014).

b. REBUS

Nuestra mente funciona a partir de ciertos supuestos aprendidos que se configuran a lo largo del tiempo y a partir de los cuales se ajusta de antemano nuestra percepción de la realidad. Este modelo (del inglés *Relaxed Beliefs Under Psychedelics* (REBUS), en español “creencias relajadas bajo psicodélicos”) parte de la idea de que la principal acción de los psicodélicos es el relajamiento de la precisión con la que se ponderan estos supuestos previamente aprendidos (Carhart-Harris et al., 2019).

Debemos tener en cuenta que el sistema nervioso central se compone de estructuras que organizan su funcionamiento de manera jerárquica, en la que aquellas de jerarquía superior (como por ejemplo las cortezas asociativas más complejas en términos evolutivos) modulan e inhiben a aquellas de orden inferior (como las relacionadas con los sentidos). Supuestos aprendidos como los relacionados con las narrativas del *self* o el ego, estarían codificados en estructuras de alta jerarquía como la DMN. Al disminuir la actividad de estas estructuras de alta jerarquía, se reduce su influencia inhibitoria sobre aquellas de orden inferior, lo que propiciaría un estado en el cual estos supuestos se encuentran menos cargados de confianza y precisión.

Los autores proponen que la mayoría de los cuadros psicopatológicos surgen mediante el gradual (o rápido, en el caso del trauma) arraigo de pensamientos y comportamientos patológicos generando creencias disruptivas en altos niveles de la jerarquía cerebral, por ejemplo en la forma de autopercepción negativa, el pesimismo y la paranoia. El proceso de creación de significado y creencias puede empezar con una injuria psicológica y luego progresar, en un intento de mitigar el malestar generado por la incertidumbre y el trauma. En este sentido, la formación de estas creencias problemáticas sería protectora y defensiva como un mecanismo de supervivencia.

Este modelo plantea una diferencia fundamental entre la esquizofrenia y el efecto de los psicodélicos,

ya que estos últimos parten desde una línea basal estable de conocimientos y creencias previas (ego estable) al que regresan luego del efecto de la droga, por lo que no hay oportunidad ni necesidad de que se forme un sistema delirante para disminuir la incertidumbre, a diferencia de los procesos psicóticos. Asimismo, el aumento de errores de predicción, acompañado del aumento de incertidumbre, es esperado, aceptado e incluso una parte valiosa de la experiencia del estado psicodélico. Por ende, la experiencia se integra y de ella se aprende, en vez de rechazarla mediante una defensa como podría ser la formación de creencias delirantes (Carhart-Harris et al., 2019).

El relajamiento de los supuestos permite el desarrollo de procesos de *insight*, que implican un aumento del conocimiento sobre uno mismo, trayendo aparejados un mayor entendimiento de los propios conflictos y de la relación con los otros. Esto se debe a la transición hacia un estado mental abierto e inquisitivo que implica una búsqueda exploratoria y no explotadora, característica de la adultez, cuando las personas se sienten lo suficientemente confiadas de que algunos parámetros básicos de conocimiento han sido establecidos y por ende dirigen sus esfuerzos hacia la obtención de resultados en vez de al descubrimiento (Gopnik et al., 2017). Estos *insight* forman parte de los fenómenos que se han visto involucrados en la utilidad terapéutica de los psicodélicos y resulta interesante ubicar que se producen tanto durante las mismas sesiones como luego de ellas, cuando los efectos agudos y más notorios han remitido (Nutt et al., 2020).

c. Pivotal Mental States

Otra de las teorías es la de los *Pivotal Mental States*, PiMS (en español, “estados mentales pivotes”) (Brouwer et al., 2020). Este concepto se refiere a aquellos fenómenos que se caracterizan por su hiperplasticidad cerebral, intensidad y transitoriedad, portando un potencial excepcional para mediar transformación psicológica en áreas como la cognición, la percepción y el comportamiento. Se desencadenan en personas que atraviesan situaciones de estrés agudo sobre un estrés crónico de base y también se observan en el contexto de experiencias psicodélicas.

Que el estrés sea un fenómeno frecuentemente interpretado de manera negativa y se sienta como adversidad puede ser la razón por la cual los PiMS suelen tener resultados negativos. A su vez, si la experiencia de un PiMS se prolonga en el tiempo, el efecto neto de esto probablemente sea angustiante para la persona.

Las condiciones adversas y estresantes, por ejemplo, aislamiento social, pobreza, traumas infantiles, son potencialmente mediadoras de PiMS y todas fueron significativamente asociadas con problemáticas de salud mental. Por ello, el contexto en el cual suceden los PiMS tiene un impacto principal en el resultado de estos estados. Es importante mencionar que la terapia con psicodélicos ofrece la posibilidad de organizar en forma óptima los marcos contextuales en los que suceden los PiMS, incluyendo las intenciones, expectativas y preparación previa al tratamiento, la alianza terapéutica, el *set* y *setting*, y el trabajo de integración posterior. Desde un punto de vista neurobiológico, el modelo PiMS se apoya en el hecho de que los receptores serotoninérgicos 2A (que, como hemos visto, median la acción de los psicodélicos) cumplen un rol central en la respuesta fisiológica al estrés (en sus diversas variantes como el de adaptación, el cognitivo, el social y el fisiológico). Los psicodélicos, al actuar por la misma vía, generan condiciones que imitan las del estrés en el cerebro (con potencial aumento del aprendizaje por asociación y transformación psicológica), similar a lo que ocurre en situaciones traumáticas. Los autores afirman: “...los mecanismos subyacentes a los PiMS han evolucionado para ayudar al aprendizaje rápido y profundo en situaciones de amenaza o crisis existencial percibida o real con el fin último de catalizar el cambio psicológico cuando las circunstancias (percibidas) lo demandan” (Brouwer et al., 2020).

El impacto de las emociones intensas en los resultados a largo plazo de los PiMS tiene que ver con que éstas modulan las asociaciones que se hacen e intensifican su influencia, dejando que se afecten las creencias y perspectivas de la persona. En caso de que el tono afectivo que acompañe a los PiMS sea negativo, esto contribuye al reforzamiento y agregado de precisión a creencias disfuncionales. Cuadros como la depresión pueden derivar de un PiMS que establece creencias y sesgos cognitivos negativos, los cuales podrían ser relajados por un PiMS intenso y positivo como los que buscan producirse en la terapia psicodélica (Lyons et al., 2018). El aumento del afecto, asociado a la hiperplasticidad y aumento del aprendizaje asociativo podría explicar, en el caso de la psicosis, el desarrollo de los delirios de persecución en tanto procesos aprendidos que permiten de algún modo una adaptación al contexto. Contrariamente, en la experiencia mística, el ánimo está cargado de forma positiva, y la disolución del ego no se vive de la forma angustiante con la que sucede en la psicosis, sino como un sentimiento

de unicidad y alivio (Lebedev, 2015). Podría contribuir a esto el hecho de que los psicodélicos parecen disminuir la percepción de exclusión y sensibilidad al rechazo, la respuesta emocional y el reconocimiento de expresiones faciales negativas en otras personas, a la vez que incrementan la reacción emocional y atención a las positivas (Preller et al., 2019).

La terapia asistida por psicodélicos

El renacimiento de la investigación científica con psicodélicos en los últimos años muestra que estas sustancias confieren beneficios psicológicos prolongados en pocas sesiones, en las cuales muchos de los fenómenos que hemos explicado resultan de utilidad clínica. Los estudios publicados abarcan una variedad de padecimientos, tales como cuadros de depresión o ansiedad asociada a enfermedades terminales (Griffiths et al., 2016), estrés postraumático (Sessa et al., 2015; Sessa et al., 2019; Mitchell et al., 2021), depresión resistente al tratamiento (Carhart-Harris et al., 2016; Palhano Fontes et al., 2019), tabaquismo (Johnson et al., 2017), consumos problemáticos (Krebs et al., 2012; Johnson et al., 2016) y trastorno obsesivo compulsivo (Moreno et al., 2006).

En el metaanálisis publicado por el grupo de Galvao-Coelho (2021), que revisó diversos ensayos clínicos que evaluaron la utilidad de psicodélicos clásicos (psilocibina, LSD y mescalina) en el tratamiento de los síntomas depresivos, se constató la uniformidad de los resultados posibles, tanto a corto como a largo plazo. En ese sentido, los autores ubican también que, más allá de las dificultades en mantener el método doble ciego y el impacto de las expectativas, el tamaño del efecto, la rapidez de acción y la duración de las mejoras sugieren la importancia de profundizar y ampliar las investigaciones.

En 2021 se publicó en el *New England Journal of Medicine*, el primer ensayo de fase II, doble ciego, aleatorizado y controlado que comparó, en pacientes con trastorno depresivo mayor de moderado a grave y de larga duración, un tratamiento de primera línea -el escitalopram- con terapia con psilocibina. De un grupo de 59 pacientes, 30 recibieron dos dosis de 25 mg de psilocibina, con 3 semanas de diferencia entre las tomas y luego 6 semanas de placebo. El otro grupo, de 29 pacientes, recibió dos dosis de 1 mg de psilocibina, con 3 semanas de diferencia entre las tomas y luego 6 semanas de escitalopram. Todos los pacientes recibieron apoyo psicológico. Este ensayo no mostró una diferencia significativa en las medidas de resultados pri-

marios (el cambio en las escalas respecto de la línea de base), pero se evidenció una ventaja para la psilocibina respecto de las medidas de resultados secundarios (remisión, respuesta, mejoría de la ansiedad y bienestar, entre otros), aunque sobre este último aspecto los autores señalan que no se realizaron correcciones para comparaciones múltiples (Carhart-Harris et al., 2021). Asimismo, contamos con resultados de un estudio fase IIb sobre pacientes (n 233) con depresión resistente al tratamiento, en los cuales se encontró que la psilocibina en una dosis única de 25 mg, redujo las puntuaciones de depresión significativamente más que una dosis de 1 mg o de 10 mg durante un período de 3 semanas (Goodwin et al., 2022).

El encuadre más utilizado en la terapia psicodélica incluye sesiones de preparación previas con los terapeutas, buscando generar un vínculo de confianza y anticipando las características y posibles efectos de la experiencia. Se realizan luego una o dos sesiones de administración de la sustancia, que se llevan a cabo en un espacio confortable, con cobertores de ojos para bloquear los estímulos visuales y música cuidadosamente seleccionada (Figura 5). A los pacientes que realizan la terapia se les incentiva a estar acostados y se les aconseja dejar de lado el usual pensamiento analítico en favor de un estado más relajado, de “vagabundeo mental”, como en los sueños. Acompañan la sesión una pareja de terapeutas que, sin embargo, ocupan un rol pasivo de apoyo y acompañamiento, permitiendo que la persona pueda vivenciar libremente los efectos. Luego, en encuentros posteriores, se discute y trabaja acerca de lo sucedido y se realiza un seguimiento clínico (Johnson et al., 2019). La mayoría de los ensayos utilizan la Terapia de Aceptación y Compromiso (ACT) o variantes de ella (Hayes et al., 2022). La Universidad de Yale cuenta con un manual basado en esta corriente para el abordaje de la terapia asistida por psilocibina (Guss et al., 2020). La eficacia de otros enfoques, ya sea en la estructura general del tratamiento, el modo en que se administra la sustancia o el marco teórico desde el que se realiza el abordaje psicoterapéutico son aspectos que requieren aún mayor elucidación. A lo largo de los estudios los participantes ubicaron la importancia central de la confianza y conexión con los terapeutas, tanto en las sesiones de preparación, previas a la ingesta de la sustancia, como así también en las posteriores, de integración. Muchos también ubicaron el carácter más profundo, efectivo, rápido y menos normativo respecto de otras terapias, señalando también el hecho de que permite hacer aún más foco en el “proceso interno” que las terapias habladas convencionales (Breeksema et al., 2020).

Figura 5. Ejemplo real de una habitación en la que se realizan esquemas de psicoterapia asistida por psicocibina para cuadros depresivos



Microdosis

La microdosificación como práctica ha logrado una amplia divulgación en la última década a partir de publicaciones de libros (Fadiman, 2011), notas en medios digitales y series documentales que renovaron el interés científico en el campo. Consiste en tomar una pequeña cantidad de una sustancia psicodélica con la intención de buscar una variedad de beneficios que, en la mayor parte de los casos, corresponden a un uso terapéutico por fuera de ambientes clínicos formales.

Por lo general, una microdosis es aproximadamente un décimo de una macrodosis (las utilizadas en las terapias asistidas por psicodélicos) y se realiza más frecuentemente con psicocibina (0,1 a 0,3 g de hongos secos) o LSD (4 a 20 mcg). La frecuencia de la toma varía, siendo la más popular a intervalos de 3 días con dos días de descanso entre ellas (Fadiman, 2011), aunque existen otros esquemas como día por medio. Esta modalidad no busca inducir experiencias trascendentales sino favorecer cambios con efectos subjetivos inmediatos mínimos. Es decir, con las mismas sustancias se plantean terapias completamente distintas en cuanto al *set*, *setting* y fundamentos. A su vez, las personas que realizan microdosificación pueden perseguir diferentes objetivos; en un estudio que analizó el contenido de discusiones acerca de microdosificación en el foro Reddit (Lea et al., 2020) los autores pudieron identificar 3 motivaciones principales que en orden de frecuencia son:

1. Tratar síntomas de depresión y ansiedad. En ocasiones para reemplazar o complementar medicamentos recetados.
2. Mejorar el bienestar psicosocial. Esto incluye una variedad de metas, como la autoaceptación, la búsqueda de un mayor significado y propósito en la vida y cultivar relaciones interpersonales de mejor calidad.

3. Mejorar el rendimiento cognitivo, aumentar la concentración, productividad y creatividad.

Asimismo, en dicho estudio se pudieron identificar, según la perspectiva de los usuarios, las problemáticas más comúnmente asociadas al uso de microdosis. Se refieren frecuentemente a dificultades en la precisión de la dosificación y la aparición de efectos adversos, siendo los más comunes: cefalea, fatigas y náuseas que aparecen los días de toma. En relación a la eficacia, algunos usuarios reportan que no perciben beneficios, o que estos son nulos o de corto plazo y, paradójicamente, algunos usuarios perciben un aumento de la ansiedad en lugar de un alivio. También se relatan experiencias de un fenómeno *on/off* que corresponden respectivamente a los días de toma y de descanso, tanto para los efectos adversos como para los benéficos.

La evidencia disponible sobre el uso de microdosis está mayormente compuesta por cuestionarios de usuarios, análisis de foros y autorreportes, muchas veces agrupados bajo el rótulo de “ciencia ciudadana”. Estos estudios, en general, carecen de comparadores y ambientes controlados. En menor medida, se encuentran estudios controlados con distintos diseños y niveles de calidad. En una revisión sistemática de los estudios sobre microdosis realizados entre los años 1955 y 2021 (Polito et al., 2022), los autores encontraron que los trabajos basados en autorreportes suelen brindar datos más optimistas que aquellos estudios realizados en condiciones controladas, en los que se describe que las expectativas condicionan los beneficios reportados por los usuarios (Szigeti et al., 2021). De esta forma, no se ha podido refrendar las mejoras, frecuentemente reportadas en el estado de ánimo, ansiedad, concentración y creatividad y otras (Rosenbaum et al., 2020; Kaypak et al., 2020). Ciertos cambios en la percepción de la consciencia con microdosis fueron corroborados tanto por autorreportes como por estudios controlados, esto implica alteraciones sobre percepción temporal, leves efectos subjetivos visuales y el aumento de la tolerancia al dolor (Polito et al., 2022). No contamos aún con estudios controlados que aborden los efectos sostenidos de la microdosificación, con diseños adaptados a minimizar el impacto de las expectativas y que separen los grupos de intervención en base a los criterios estándares diagnósticos de salud mental.

Perfil de seguridad

Hoy en día se considera que los psicodélicos son drogas muy seguras, en la medida en que prácticamente no presentan efectos adversos graves o duraderos (Nichols et al., 2016; Johnson et al., 2008), no son orgánicamente tóxicos y son fisiológicamente seguros

incluso a dosis elevadas (Schlag et al., 2022). Distintos estudios los han ubicado en el menor nivel de riesgo entre todas las sustancias consideradas de abuso, tanto para el propio usuario como para terceros (Nutt et al., 2007; Nutt et al., 2010; Van Amsterdam et al., 2010). Asimismo, los psicodélicos no producen neurotoxicidad, e incluso sus efectos neuroplásticos podrían jugar un papel en los mecanismos que median su potencial terapéutico (Calder et al., 2023; Schlag et al., 2022).

Podemos mencionar, sin embargo, algunos de los efectos adversos que se presentaron en los diversos ensayos clínicos, todos ellos leves y transitorios. Pueden producir mareos, debilidad, temblores, náuseas, somnolencia, parestesia, visión borrosa, pupilas dilatadas y aumento de los reflejos tendinosos. Aumentan levemente la presión arterial y el ritmo cardíaco en forma transitoria, por lo que se desaconseja su consumo en personas con enfermedad cardíaca severa. Pueden, también, presentarse vómitos y cefaleas dosis-dependientes (Johnson et al., 2019).

Por otro lado, cabe la posibilidad de experimentar una reacción aguda de tipo ansiosa y disfórica, rara vez confusa y paranoide, conocida coloquialmente como "mal viaje" o, como algunos autores proponen llamar, "experiencia desafiante". Esta es acotada en el tiempo, y se ha visto que no sólo no implica generalmente la persistencia de síntomas a largo plazo sino que en la mayor parte de los casos tampoco condiciona negativamente la eficacia del tratamiento, teniendo para los participantes un valor relevante en la experiencia (Carbonaro et al., 2016; Carhart Harris et al., 2016). Si bien se considera que pueden precipitar la exacerbación de trastornos psicóticos preexistentes, la posibilidad de que produzcan el desencadenamiento de un desorden de este tipo que luego se prolongue en el tiempo es un punto controvertido. La información acerca de complicaciones prolongadas está basada, en general, en reportes de casos que no descartan antecedentes psiquiátricos, otros factores causales o el consumo de otras sustancias (Krebs et al., 2013; Johansen et al., 2015). A su vez, la edad de comienzo de muchos trastornos psiquiátricos coincide en gran medida con la del uso de psicodélicos, y dado los llamativos efectos de estos a nivel subjetivo se ha establecido una relación de asociación entre ambos eventos que podría no ser tal. En los ensayos clínicos modernos, en los cuales se realiza una rigurosa evaluación de los antecedentes y factores de riesgo, en los que se excluyó a pacientes con diagnóstico de esquizofrenia o trastorno bipolar, no se ha producido ningún caso de trastor-

nos mentales mantenidos en el tiempo (Schlag et al., 2022). Resulta interesante comentar que los reportes de casos acerca de problemas de salud mental subsiguientes a la toma de psicodélicos son comparables a aquellos vinculados a meditación intensa, a la visita a sitios sagrados, o a la contemplación de arte o de entornos naturales sublimes (Krebs et al., 2013). Incluso, en estudios poblacionales, se observó que el uso de psicodélicos se asocia con menor incidencia de problemas de salud mental (Krebs et al., 2013; Johansen et al., 2015), de padecimiento mental severo e ideas y conductas suicidas (Hendricks et al., 2015).

Se ha descrito el trastorno perceptivo persistente por alucinógenos, caracterizado por la permanencia en el tiempo de *flashbacks* y alteraciones visuales que remedan a las producidas por la sustancia. Si bien no se ha constatado en ninguno de los miles de participantes de los ensayos clínicos que se han realizado desde el año 2000, se detecta incidencia baja en estudios poblacionales, no siendo sin embargo específico para los psicodélicos y pudiendo estar producido por el consumo de otras sustancias (Schlag et al., 2022).

Los psicodélicos no producen dependencia o uso compulsivo. Sus efectos no son universalmente euforizantes, producen tolerancia en forma rápida incluso frente al aumento de dosis, y no existe síndrome de abstinencia (Nichols et al., 2016). En general, si bien se ha considerado previamente la posibilidad de generar patrones de abuso, la evidencia actual sugiere que se encuentran entre las sustancias de menor riesgo y, a la luz de las evidencias, se las considera incluso potencialmente útiles en el tratamiento de las adicciones (Krebs et al., 2012; Johnson et al., 2016; Johnson et al., 2017; Schlag et al., 2022).

Conclusiones

Los psicodélicos han mostrado utilidad terapéutica en un agrupamiento aparentemente dispar de trastornos que comparten el hecho de ser desórdenes de internalización: en la depresión, los pacientes rumian constantemente acerca de sus fallas, reiteran pensamientos de culpa y se sumen en narrativas signadas por el autorreproche; en las adicciones, el objeto de consumo toma el lugar del pensamiento negativo en la depresión, conduciendo y condicionando un comportamiento que se vuelve fijo, estrecho y rígido, con rumiaciones constantes acerca de dicho objeto; en anorexia y TOC, la rumiación ejerce su efecto en relación a pensamientos intrusivos, como por ejemplo acerca

de la contaminación, la propia imagen o el recuento de calorías. Los psicodélicos podrían ejercer su efecto al desregular la actividad en sistemas y circuitos que codifican estas estructuras de pensamiento y comportamiento, permitiendo su re-calibración. Más aún, se está utilizando la experiencia psicodélica para conocer y estudiar las estructuras y procesos neurobiológicos subyacentes a dichos cuadros psicopatológicos y a fenómenos no patológicos.

Si los resultados vistos hasta el momento son replicados en ensayos de fase III será importante proceder a la ampliación del uso de estos compuestos en la psiquiatría clínica a gran escala. Es importante ubicar los desafíos pendientes (Meikle et al., 2019), como puedan ser las dificultades metodológicas para mantener el método doble ciego, dado los notorios efectos de los psicodélicos; el impacto de las expectativas de los sujetos en los resultados de los estudios, cada vez más relevante por la creciente presencia de la temática en la agenda pública y mediática; establecer con precisión los criterios de exclusión; esclarecer si existe un enfoque psicoterapéutico que sea más adecuado y específico para alcanzar los objetivos del tratamiento; determinar las dosis y los esquemas de dosificación adecuados, aspecto que comienzan a profundizar estudios como el de Goodwin (2022), anteriormente mencionado. A esto también responde el aumento del interés por la microdosificación, otro campo prometedor para la salud psicosocial en el que las mejoras reportadas por los usuarios buscan ser respaldadas por evidencia formal.

La terapia asistida por psicodélicos se presenta como una opción novedosa, con un método completamente distinto a las terapias farmacológicas habituales. Estas suelen enfocarse en la supresión de síntomas y depender de una administración crónica de medicación, que en muchos casos presentan efectos adversos importantes y cuya eficacia es limitada. Por el contrario, la terapia psicodélica parece abrir una ventana de oportunidades vía efectos farmacológicos, permitiendo el *insight* y la liberación emocional que, junto con el soporte psicoterapéutico, posibilita una revisión de miradas, preceptos, estilos de vida y formas de vincularse con uno mismo y con el entorno. Como comentamos, esto se trataría de los efectos mediados por el receptor de serotonina 2A en combinación con lo que se hace con esos efectos. Parece haber una relación sinérgica, y no simplemente aditiva, entre la intervención farmacológica, su impacto en la neurobiología, la activación de fenómenos psicológicos, el marco terapéutico y la experiencia subjetiva.

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

Agradecimientos: agradecemos a los demás miembros del Grupo de Estudio de Psicodélicos: Aníbal Goldchluk, Luis Herbst, Victoria Gándara y Luis Lublinsky por el apoyo y trabajo en conjunto sobre la temática.

Referencias bibliográficas

- Breeksema, J. J., Niemeijer, A. R., Krediet, E., Vermetten, E., & Schoevers, R. A. (2020). Psychedelic Treatments for Psychiatric Disorders: A Systematic Review and Thematic Synthesis of Patient Experiences in Qualitative Studies. *CNS drugs*, 34(9), 925–946. <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00748-y>
- Brouwer, A., & Carhart-Harris, R. L. (2020). Pivotal mental states. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 35(4), 319–352. <https://doi.org/10.1177/0269881120959637>
- Brown, J. (9 de noviembre de 2022). Colorado becomes second state to legalize “magic mushrooms”. *The colorado sun*. <https://coloradosun.com/2022/11/09/proposition-122-colorado-results-psylocybin-mushrooms-2/>
- Carbonaro, T. M., Bradstreet, M. P., Barrett, F. S., MacLean, K. A., Jesse, R., Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2016). Survey study of challenging experiences after ingesting psilocybin mushrooms: Acute and enduring positive and negative consequences. *Journal of psychopharmacology*, 30(12), 1268–1278. <https://doi.org/10.1177/0269881116662634>
- Carhart-Harris, R. L., & Friston, K. J. (2019). REBUS and the Anarchic Brain: Toward a Unified Model of the Brain Action of Psychedelics. *Pharmacological Reviews*, 71(3), 316–344. <https://doi.org/10.1124/pr.118.017160>
- Carhart-Harris, R. L., & Nutt, D. J. (2017). Serotonin and brain function: a tale of two receptors. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 31(9), 1091–1120. <https://doi.org/10.1177/0269881117725915>
- Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Rucker, J., Day, C. M. J., Erritzoe, D., Kaelen, M., ... Nutt, D. J. (2016). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *The Lancet Psychiatry*, 3(7), 619–627. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(16\)30065-7](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(16)30065-7)
- Carhart-Harris, R. L., Leech, R., Hellyer, P. J., Shanahan, M., Feilding, A., Tagliazucchi, E., ... Nutt, D. (2014). The entropic brain: a theory of conscious states informed by neuroimaging research with psychedelic drugs. *Frontiers in human neuroscience*, 8, 20. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00020>
- Carhart-Harris, R., Giribaldi, B., Watts, R., Baker-Jones, M., Murphy-Berner, A., Murphy, R., Martell, J., Blemings, A., Erritzoe, D., & Nutt, D. J. (2021). Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *The New England journal of medicine*, 384(15), 1402–1411. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032994>
- Fadiman, J. (2011). *The Psychedelic Explorer's Guide: Safe, Therapeutic, and Sacred Journeys*. Park Street Press.
- Feuer, W. (4 de noviembre de 2020). Oregon becomes first state to legalize magic mushrooms as more states ease drug laws in ‘psychedelic renaissance’. *CNBC*. <https://www.cnn.com/2020/11/04/oregon-becomes-first-state-to-legalize-magic-mushrooms-as-more-states-ease-drug-laws.html>
- Galvão-Coelho, N. L., Marx, W., Gonzalez, M., Sinclair, J., de Manincor, M., Perkins, D., & Sarris, J. (2021). Classic serotonergic psychedelics for mood and depressive symptoms: a meta-analysis of mood disorder patients and healthy participants. *Psychopharmacology*, 238(2), 341–354. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05719-1>
- Gandy, S., Forstmann, M., Carhart-Harris, R. L., Timmermann, C., Luke, D., & Watts, R. (2020). The potential synergistic effects between psychedelic administration and nature contact for the improvement of mental health. *Health psychology open*, 7(2). <https://doi.org/10.1177/2055102920978123>

- Girn, M., Mills, C., Roseman, L., Carhart-Harris, R. L., & Christoff, K. (2020). Updating the dynamic framework of thought: Creativity and psychedelics. *NeuroImage*, 213. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116726>.
- Goodwin, G. M., Aaronson, S. T., Alvarez, O., Arden, P. C., Baker, A., Bennett, J. C., Bird, C., Blom, R. E., Brennan, C., Bruschi, D., Burke, L., Campbell-Coker, K., Carhart-Harris, R., Cattell, J., Daniel, A., DeBattista, C., Dunlop, B. W., Eisen, K., Feifel, D., Forbes, M., ... Malievskaia, E. (2022). Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression. *The New England Journal of Medicine*, 387(18), 1637–1648. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206443>
- Gopnik, A., O'Grady, S., Lucas, C. G., Griffiths, T. L., Wente, A., Bridgers, S., Aboody, R., Fung, H., & Dahl, R. E. (2017). Changes in cognitive flexibility and hypothesis search across human life history from childhood to adolescence to adulthood. *Proc Natl Acad Sci USA*. <https://doi.org/10.1073/pnas.1700811114> [published ahead of print].
- Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Carducci, M. A., Umbricht, A., Richards, W. A., Richards, B. D., ... Klindinst, M. A. (2016). Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology*, 30(12), 1181–1197. <https://doi.org/10.1177/0269881116675513>
- Guss, J., Krause, R., & Slosower, J. (2020, August 13). *The Yale Manual for Psilocybin-Assisted Therapy of Depression* (using Acceptance and Commitment Therapy as a Therapeutic Frame). <https://doi.org/10.31234/osf.io/u6v9y>
- Hayes, C., Wahba, M., & Watson, S. (2022). Will psilocybin lose its magic in the clinical setting? *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 12. <https://doi.org/10.1177/20451253221090822>
- Hendricks, P. S., Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2015). Psilocybin, psychological distress, and suicidality. *Journal of psychopharmacology*, 29(9), 1041–1043. <https://doi.org/10.1177/0269881115598338>
- Johansen, P. Ø., & Krebs, T. S. (2015). Psychedelics not linked to mental health problems or suicidal behavior: a population study. *Journal of psychopharmacology*, 29(3), 270–279. <https://doi.org/10.1177/0269881114568039>
- Johnson, M. W., Garcia-Romeu, A., & Griffiths, R. R. (2016). Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 43(1), 55–60. <https://doi.org/10.3109/00952990.2016.1170135>
- Johnson, M. W., Garcia-Romeu, A., & Griffiths, R. R. (2017). Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation. *The American journal of drug and alcohol abuse*, 43(1), 55–60. <https://doi.org/10.3109/00952990.2016.1170135>
- Johnson, M., Richards, W., & Griffiths, R. (2008). Human hallucinogen research: guidelines for safety. *Journal of psychopharmacology*, 22(6), 603–620. <https://doi.org/10.1177/0269881108093587>
- Johnson, M. W., Hendricks, P. S., Barrett, F. S., & Griffiths, R. R. (2019). Classic psychedelics: An integrative review of epidemiology, therapeutics, mystical experience, and brain network function. *Pharmacology & Therapeutics*, 197, 83–102.
- Kaypak, A. C., & Raz, A. (2022). Macro dosing to micro dosing with psychedelics: Clinical, social, and cultural perspectives. *Transcultural psychiatry*, 59(5), 665–674. <https://doi.org/10.1177/13634615221119386>
- Krebs, T. S., & Johansen, P. Ø. (2012). Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Psychopharmacology*, 26(7), 994–1002. <https://doi.org/10.1177/0269881112439253>
- Krebs, T. S., & Johansen, P. Ø. (2013). Psychedelics and Mental Health: A Population Study. *PLoS ONE*, 8(8), e63972. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063972>
- Lamkin, M. (2022). Prescription Psychedelics: The Road from FDA Approval to Clinical Practice. *The American journal of medicine*, 135(1), 15–16. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.07.033>
- Lea, T., Amada, N., & Jungaberle, H. (2020). Psychedelic Microdosing: A Subreddit Analysis. *Journal of psychoactive drugs*, 52(2), 101–112. <https://doi.org/10.1080/02791072.2019.1683260>
- Lebedev, A.V., Lovden, M., Rosenthal, G., Feilding, A., Nutt, D.J., Carhart-Harris, L. (2015). Finding the Self by Losing the Self: Neural Correlates of Ego-Dissolution Under Psilocybin. *Human Brain Mapping*, 36(8):3137-53. <https://doi.org/10.1002/hbm.22833>
- Leptourgos, P., Fortier-Davy, M., Carhart-Harris, R., Corlett, P. R., Dupuis, D., Halberstadt, A. L., Kometer, M., Kozakova, E., Larøi, F., Noorani, T. N., Preller, K. H., Waters, F., Zaytseva, Y., & Jardri, R. (2020). Hallucinations Under Psychedelics and in the Schizophrenia Spectrum: An Interdisciplinary and Multiscale Comparison. *Schizophrenia bulletin*, 46(6), 1396–1408. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa117>
- Letheby, C. (2016). The epistemic innocence of psychedelic states. *Consciousness and cognition*, 39, 28–37. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2015.11.012>
- Lyons, T., & Carhart-Harris, R. L. (2018). More Realistic Forecasting of Future Life Events After Psilocybin for Treatment-Resistant Depression. *Frontiers in psychology*, 9, 1721. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01721>
- Meikle, S. E., Liknaitzky, P., Rossell, S. L., Ross, M., Strauss, N., Thomas, N., Murray, G., Williams, M., & Castle, D. J. (2020). Psilocybin-assisted therapy for depression: How do we advance the field?. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 54(3), 225–231. <https://doi.org/10.1177/0004867419888575>
- Mertz, E. (5 de Octubre de 2022). *Alberta sets standards for psychedelic drug-assisted therapy*. Global News <https://globalnews.ca/news/9179633/alberta-standards-psychedelic-drug-assisted-therapy/amp/>
- Millière, R., Carhart-Harris, R. L., Roseman, L., Trautwein, F. M., & Berkovich-Ohana, A. (2018). Psychedelics, Meditation, and Self-Consciousness. *Frontiers in psychology*, 9, 1475. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01475>
- Mitchell, J. M., Bogenschutz, M., Lilienstein, A., Harrison, C., Kleiman, S., Parker-Guilbert, K., Ot'alora G, M., Garas, W., Paleos, C., Gorman, I., Nicholas, C., Mithoefer, M., Carlin, S., Poulter, B., Mithoefer, A., Quevedo, S., Wells, G., Klaire, S. S., van der Kolk, B., Tzarfaty, K., ... Doblin, R. (2021). MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nature medicine*, 27(6), 1025–1033. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01336-3>
- Moreno, F. A., Wiegand, C. B., Taitano, E. K., & Delgado, P. L. (2006). Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 67(11), 1735–1740. <https://doi.org/10.4088/jcp.v67n1110>
- Nichols, D.E. (2016). Psychedelics. *Pharmacological Reviews*, 68 (2) 264-355. <https://doi.org/10.1124/pr.115.011478>
- Nutt, D., Erritzoe, D., & Carhart-Harris, R. (2020). Psychedelic Psychiatry's Brave New World. *Cell*, 181(1), 24–28. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.020>
- Nutt, D. J., King, L. A., Phillips, L. D., & Independent Scientific Committee on Drugs (2010). Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet (London, England)*, 376(9752), 1558–1565. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61462-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61462-6)
- Nutt, D., King, L. A., Saulsbury, W., & Blakemore, C. (2007). Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *Lancet (London, England)*, 369(9566), 1047–1053. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60464-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60464-4)
- Palhano-Fontes, F., Barreto, D., Onias, H., Andrade, K., Novaes, M., Pessoa, J., ... Araújo, D. (2019). Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: A randomized placebo-controlled trial. *Psychological Medicine*, 49(4), 655–663. <https://doi.org/10.1017/S0033291718001356>
- Petri, G., Expert, P., Turkheimer, F., Carhart-Harris, R., Nutt, D., Hellyer, P. J., & Vaccarino, F. (2014). Homological scaffolds of brain functional networks. *Journal of the Royal Society, Interface*, 11(101). <https://doi.org/10.1098/rsif.2014.0873>

- Polito, V., & Liknaitzky, P. (2022). The emerging science of microdosing: A systematic review of research on low dose psychedelics (1955-2021) and recommendations for the field. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 139, 104706. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104706>
- Preller, K. H., & Vollenweider, F. X. (2018). Erratum to: Phenomenology, Structure, and Dynamic of Psychedelic States. *Current topics in behavioral neurosciences*, 36, 1. https://doi.org/10.1007/7854_2017_477
- Preller, K. H., & Vollenweider, F. X. (2019). Modulation of Social Cognition via Hallucinogens and “Entactogens.” *Frontiers in Psychiatry*, 10. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00881>
- Reiff, C. M., Richman, E. E., Nemeroff, C. B., Carpenter, L. L., Widge, A. S., Rodriguez, C. I., Kalin, N. H., McDonald, W. M., & the Work Group on Biomarkers and Novel Treatments, a Division of the American Psychiatric Association Council of Research (2020). Psychedelics and Psychedelic-Assisted Psychotherapy. *The American journal of psychiatry*, 177(5), 391–410. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19010035>
- Rosenbaum, D., Weissman, C., Anderson, T., Petranker, R., Dinh-Williams, L. A., Hui, K., & Hapke, E. (2020). Microdosing psychedelics: Demographics, practices, and psychiatric comorbidities. *Journal of psychopharmacology*, 34(6), 612–622. <https://doi.org/10.1177/0269881120908004>
- Schlag, A. K., Aday, J., Salam, I., Neill, J. C., & Nutt, D. J. (2022). Adverse effects of psychedelics: From anecdotes and misinformation to systematic science. *Journal of psychopharmacology*, 36(3), 258–272. <https://doi.org/10.1177/02698811211069100>
- Sessa, B., Higbed, L., & Nutt, D.J. (2019). A Review of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-Assisted Psychotherapy. *Frontiers in psychiatry*, 10, 138. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00138>
- Sessa, B., Nutt D. J. (2015). Making a medicine out of MDMA. *Br J Psychiatry*. 206:4–6. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.152751>
- Shepherd, T. (3 de febrero de 2023). Australia to allow prescription of MDMA and psilocybin for treatment-resistant mental illnesses. *The Guardian*. <https://www.theguardian.com/australia-news/2023/feb/03/australia-to-allow-prescription-of-mdma-and-psilocybin-for-treatment-resistant-mental-illnesses>
- Szigeti, B., Kartner, L., Blemings, A., Rosas, F., Feilding, A., Nutt, D. J., Carhart-Harris, R. L., & Erritzoe, D. (2021). Self-blinding citizen science to explore psychedelic microdosing. *eLife*, 10, e62878. <https://doi.org/10.7554/eLife.62878>
- Tagliazucchi, E., Roseman, L., Kaelen, M., Orban, C., Muthukumaraswamy, S. D., Murphy, K., ... Carhart-Harris, R. (2016). Increased Global Functional Connectivity Correlates with LSD-Induced Ego Dissolution. *Current Biology*, 26(8), 1043–1050. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.02.010>
- Van Amsterdam, J., Opperhuizen, A., Koeter, M., & van den Brink, W. (2010). Ranking the Harm of Alcohol, Tobacco and Illicit Drugs for the Individual and the Population. *European Addiction Research*, 16(4), 202–207. <https://doi.org/10.1159/000317249>
- Vollenweider, F. X., & Preller, K. H. (2020). Psychedelic drugs: neurobiology and potential for treatment of psychiatric disorders. *Nature reviews. Neuroscience*, 21(11), 611–624. <https://doi.org/10.1038/s41583-020-0367-2>

El carácter científico del psicoanálisis: Freud en la discusión actual

The scientific character of psychoanalysis: Freud in the current discussion

Daniel Leserre¹

<https://doi.org/10.53680/vertex.v34i160.464>

Resumen

La discusión respecto del carácter científico del psicoanálisis es continuada y multifacética. En la actualidad la extensión y variedad de aspectos implicados en ella sigue aun incrementándose. En este contexto el presente trabajo plantea para su análisis y evaluación una reconsideración de la argumentación de Freud respecto del carácter científico del psicoanálisis. Frente a una difundida visión que concibe la perspectiva científica de Freud como un reflejo de caracterizaciones generales de época, por ejemplo, positivismo, el presente trabajo, apoyándose en líneas de investigación sobre Freud recientes, propone la reconsideración de su perspectiva de modo más específico y matizado. Sostiene que ella se basa en una argumentación basada en una concepción flexible de la metodología ciencia y en una concepción de la ciencia como forma cultural en desarrollo; argumentación compuesta de partes integradas, unificada y consistente, mantenida a través de toda la obra de Freud. La reconsideración del diseño de la argumentación de Freud permite sostener entonces que su propia formulación es fructífera aún para el presente en tanto posibilita, justifica y requiere la conexión del psicoanálisis con el desarrollo del conocimiento.

Palabras clave: Freud - Psicoanálisis - Psicoanálisis y ciencia - Cosmovisión.

Abstract

The discussion on the scientific character of psychoanalysis is continuous and multifaceted. Nowadays the extent and variety of the implied aspects in it is even increased. In this context this article presents for its analysis and assessment a reconsideration of Freud's line of argument regarding the scientific character of psychoanalysis. Against a quite spread view that conceives Freud's scientific perspective as a reflex of general traits of his time such as positivism, sustained by recent research on Freud this article proposes the reconsideration of Freud's perspective in a more exhaustive and nuanced way and holds that it is based on a composed by integrated parts, unified and consistent line of argument maintained through all his work. The reconsideration of the design of Freud's argument allows to hold that his own formulation is still fruitful and suitable for the present, particularly as it possibilitates, justifies and requires the connection of psychoanalysis to the development of knowledge.

Keywords: Freud - Psychoanalysis - Psychoanalysis and Science - Worldview.

RECIBIDO 19/9/22 - ACEPTADO 21/12/22

¹Licenciado en Psicología (UBA), Doctor en Filosofía (UBA), Investigador (CONICET 1992-2018). ORCID 0000-0002-6903-8790

Correspondencia:

dleserre@hotmail.com



Introducción

El análisis y discusión de la cuestión de, en los términos más simples posibles, si el psicoanálisis es o no una ciencia o del carácter científico del psicoanálisis comienza prácticamente con el mismo inicio de éste y continúa hasta el presente. En el centro de atención de esta discusión aparece en las últimas décadas la investigación de la eficacia terapéutica de los tratamientos psicoanalíticos y los criterios para evaluar tal eficacia (Leuzinger-Bohleber & Kächele, 2015; Report on the Progress, 2018).

Si bien es claro que la discusión sobre el carácter científico del psicoanálisis refiere a éste como forma de tratamiento, ello remite igualmente al psicoanálisis como teoría del funcionamiento y desarrollo de la mente (Eagle, 2019). De forma tal que en dicha discusión se hallan también preguntas epistemológicas y metodológicas como, por ejemplo: qué se debe entender por investigación en psicoanálisis, el valor lógico de la teoría en la práctica, marcos epistemológicos para el psicoanálisis y el análisis de los modelos y paradigmas desde los cuales enfocar al psicoanálisis (Lacewing, 2013; Petoetz, 2015; Wallerstein, 2006; Wallerstein, 2009).

En este contexto este trabajo se centra en la cuestión de cómo comprender la posición de Freud al respecto como base para una posterior proyección. Debe subrayarse que se trata de su comprensión y proyección, ya que, desde diversos enfoques y evaluaciones, hay coincidencia en que la posición de Freud fue que el psicoanálisis debía conformarse según el enfoque de la ciencia natural. Lo que aún se halla bajo examen y debate es, precisamente, cómo entender esta posición, evaluarla y, a partir de ello, proyectarla hacia la configuración actual y futura del psicoanálisis.

Simplificando en forma extrema y prestando atención a los términos de este debate en forma general, las posiciones pueden agruparse en dos grandes líneas. Una de ellas podría ser ubicada bajo el denominador común de que Freud habría incurrido en un malentendido, una comprensión científicista del psicoanálisis que él mismo formuló (Zepf, 2016). Aquí pueden incluirse todas las posturas que, diferenciándose en otros aspectos, coinciden en sostener que la propia formulación epistemológica de Freud debe ser modificada, transformada en otra, sencillamente dejada de lado y semejantes. Esta línea de interpretación se muestra con claridad desde, en general, el último tercio del siglo pasado y prosigue prácticamente sin interrupción hasta el presente. Así, la tesis según la cual Freud al usarlo subvierte el lenguaje de las cien-

cias naturales (Assoun, 2001, pp. 207-211), sostiene la idea, presentada en forma reiterada, de que la adopción del enfoque de la ciencia natural obedece al positivismo de Freud que refleja las ideas reinantes en la época (Gori, 2005a; Gori, 2005b). Freud, al sostener para el psicoanálisis el enfoque de la ciencia natural, estaría reflejando una visión científicista, adjudicable a la época, posteriormente superada.

La otra línea que también incluye múltiples formas puede ser identificada bajo la idea de que el “enfoque epistemológico propio de Freud” (Giampieri-Deutsch, 2005, p.18) muestra una bien fundamentada y consistente explicación del psicoanálisis como ciencia.

El presente trabajo, por su parte, propone para su discusión una reconsideración de la argumentación de Freud respecto del carácter científico del psicoanálisis. Esto es, propone: *reconsiderar* la perspectiva de Freud respecto del carácter científico del psicoanálisis, *sostener* que se trata de una argumentación unificada y consistente, mantenida a través de toda su obra, *indicar* los trazos centrales de su diseño y *sugerir* que a partir de ello esta argumentación es cuando menos compatible con la investigación actual respecto de la mente, particularmente como se muestra en líneas de investigación que conjugan el enfoque psicoanalítico con dicha investigación.

A pesar de su obiedad, debe con todo tenerse presente que por cierto la situación actual de las ciencias y la reflexión acerca de ellas no es la misma que en la época de Freud. Pero ello, más que un motivo para descartar por anacrónica la posición de Freud respecto del enfoque del psicoanálisis como ciencia natural como tal parece, antes bien, justamente una razón para reconsiderar el diseño de la argumentación como tal y, en base a ello, evaluar su posible significación aún en la actualidad.

Desde el *Proyecto de una psicología* de 1895, donde se bosqueja el primer diseño de una teoría de los procesos psíquicos para neurólogos, hasta el inicio de lo que resultaría la última síntesis teórica del psicoanálisis (Freud, 1940b) la obra de Freud muestra de manera constante y consistente que la nueva disciplina del psicoanálisis configura su estructuración del conocimiento conforme al enfoque de la ciencia natural.

Este enfoque se plasma en la determinación del ámbito propio del psicoanálisis constituido en triple forma. Psicoanálisis “es el nombre de 1) un procedimiento para la investigación de procesos anímicos, que normalmente apenas son accesibles; 2) un método de tratamiento de perturbaciones neuróticas, que se fun-

da en esta investigación; 3) una serie de intelecciones psicológicas, conseguidas por tal medio, que paulatinamente se van amalgamando en una nueva disciplina científica” (Freud, 1923, p. 211). (Las versiones en español de los pasajes citados son propias). Con ello quedan indicadas las tres dimensiones del psicoanálisis: investigación, tratamiento terapéutico y ciencia de la mente en tanto tal, no sólo de sus estados patológicos. Quedan asimismo trazadas las coordenadas que proyectan el espacio propio del psicoanálisis en el sentido que Freud lo diseñó. En este espacio cada una de estas dimensiones se relaciona con las otras de varias y múltiples maneras generando una red de referencias cruzadas que sirven para retroalimentar el proceso de investigación, el enfoque terapéutico y el conocimiento amalgamado como disciplina. Así, por ejemplo, la conjunción entre método de investigación y método terapéutico resulta en la producción de conocimiento que se configura como una nueva disciplina científica. La síntesis lograda en esta triple articulación muestra el diseño original del psicoanálisis en su conjunto y delimita con precisión el ámbito en el cual puede desarrollarse.

La construcción del psicoanálisis como ciencia

La columna vertebral del psicoanálisis como conjunto de conocimientos psicológicos que se van amalgamando en una nueva disciplina científica radica en ser “una ciencia construida sobre la interpretación de la experiencia” (Freud, 1914, p. 142). La construcción del psicoanálisis como ciencia parte de la investigación terapéutica y se desarrolla sobre los lineamientos básicos del proceder científico el cual, esquemáticamente, según Freud se caracteriza por: a) someter “estrictamente a prueba las percepciones de los sentidos, sobre las cuales construye sus conclusiones” (Freud, 1933, p. 184), b) procurarse “nuevas percepciones inalcanzables con los medios cotidianos” (Freud, 1933, p. 184), y c) separar “las condiciones de esas experiencias en experimentos intencionalmente variados” (Freud, 1933, p. 184). El propósito central que alienta el pensar científico es “lograr la concordancia con la realidad, o sea, con lo que existe fuera e independientemente de nosotros” (Freud, 1933, p. 184). Asimismo, sostiene que la verdad es “la meta del trabajo científico” (Freud, 1933, p. 184) y la entiende como “concordancia con el mundo exterior real” (Freud, 1933, p. 184); lo cual, a su vez, es lo “decisivo para el cumplimiento o la frustración de nuestros deseos” (Freud, 1933, p. 184).

El contraste con los sistemas filosóficos sirve como confirmación de lo dicho y precisión del diseño de la configuración del conocimiento psicoanalítico. El psi-

coanálisis no es un sistema como los filosóficos, que parte de algunos conceptos básicos definidos con precisión y busca captar con ellos el universo en su totalidad, lo cual no deja espacio para nuevos descubrimientos y progreso en la intelección. El psicoanálisis, por el contrario, “adhiera a los hechos de su campo de trabajo, busca resolver los problemas inmediatos de la observación, sigue tanteando en la experiencia, siempre inacabado y siempre dispuesto a corregir o variar sus doctrinas” (Freud, 1923, p. 229).

El trabajo científico se halla “fortalecido en la observación de los procesos naturales” (Freud, 1933, p. 179). La observación es “el fundamento de la ciencia, sobre el cual todo descansa” (Freud, 1914 p. 143). La observación es uno de los instrumentos conceptuales centrales disponibles en el enfoque de la ciencia natural que se aplican en la situación clínica diseñada por el psicoanálisis y constituye una de las bases en la conformación de la evidencia clínica. Ello se aplica en el estudio de las neurosis; mientras se intenta influir en ellas “reunimos las observaciones que nos dan una imagen de su procedencia y el modo de su surgimiento” (Freud, 1940a, p. 109). El ejercicio de la observación muestra que hay conceptos implicados en ella, de lo cual resulta tanto la necesidad de formularlos como de referirlos a observaciones subsecuentes. Los conceptos fundamentales de las ciencias naturales comienzan siendo indeterminados y “sólo a través del progresivo análisis del material de observación llegan a ser ricos en contenido y libres de contradicción” (Freud, 1925, pp. 84).

El comienzo de la actividad científica consiste en la descripción de fenómenos que luego son agrupados, ordenados e inscriptos en conexiones, pero “ya en la descripción no se puede evitar aplicar al material ciertas ideas abstractas” (Freud, p. 210). Con ello se muestra la necesidad de la síntesis conceptual como la otra parte de la conjunción que constituye, junto a la observación, al psicoanálisis como ciencia construida sobre la interpretación de la experiencia. Este papel del concepto en la observación se hace particularmente visible cuando, como en el caso de las pulsiones, no hay ya una teoría “que de algún modo nos oriente” (Freud, 1914, p. 143). En este caso, es necesario “para comenzar adoptar alguna premisa básica y someterla a prueba de manera consecuente hasta que fracase o se corrobore” (Freud, 1914, p. 143). Tales premisas son en un comienzo conceptos indeterminados y su significado se va fijando y delimitando por la remisión repetida al material de experiencia del cual parecen extraídos, pero al cual, en realidad,

ordenan. Tienen al comienzo el carácter de convenciones, pero su elección debe estar determinada por relaciones significativas con el material empírico. Las relaciones de significación entre los conceptos y el material seleccionado por la observación al que se refieren comienzan por ser supuestas antes de que se las pueda conocer y demostrar: “Sólo después de la investigación más a fondo del campo de fenómenos en cuestión se puede también captar más nítidamente sus conceptos científicos fundamentales y modificarlos progresivamente de modo que lleguen a ser utilizables en mayor alcance y, con ello, completamente libres de contradicción. Entonces quizás sea la hora de acuñarlos en definiciones” (Freud, 1915b, pp. 210-11). Esta dinámica entre observación y síntesis conceptual que caracteriza la construcción del psicoanálisis como forma de conocimiento es expresamente identificable como progreso del conocimiento en la ciencia natural, la cual tampoco tolera rigidez alguna en las definiciones: “Como enseña de modo brillante el ejemplo de la física, también los conceptos fundamentales fijados en definiciones experimentan un constante cambio de contenido” (Freud, 1915b, p. 211). Estos conceptos fundamentales como los de materia, fuerza, atracción y semejantes en física son, pues, respecto de su nitidez y precisión, más bien el resultado del proceso de conocimiento. En este sentido lo culminan y son los conceptos superiores a los cuales se arriba en el proceso de construcción del conocimiento.

Ello permite identificar con claridad cómo el enfoque de la ciencia natural caracteriza expresamente al psicoanálisis en tanto construcción de conocimiento: “Conceptos fundamentales claros y definiciones de nítidos contornos sólo son posibles en las ciencias del espíritu en la medida en que éstas quieren captar un campo de hechos en el marco de una formación intelectual de sistema. En las ciencias naturales, a las que pertenece la psicología, semejante claridad de los conceptos es innecesaria e imposible” (Freud, 1925, p. 84). El carácter de ciencia natural posibilita la específica construcción del conocimiento del psicoanálisis como ciencia construida sobre la interpretación de la experiencia. La conjunción entre observación y síntesis conceptual constituye la base de la construcción del psicoanálisis como conocimiento. En ella se integran la proposición y clarificación de conceptos, la formulación de los conocimientos, la validación de éstos y su resultado, la producción de evidencia, en tanto son justificados a través de la confirmación. Todo esto como proceso de investigación científica adquiere una identidad propia en tanto en el contexto del método de trata-

miento se aplica a un nuevo dominio, el de los procesos anímicos que normalmente apenas son accesibles. En este contexto la evidencia es evidencia clínica; es decir la justificación de los conocimientos logrados se halla en que se muestran válidos en relación con cierto fin, adecuados a una finalidad terapéutica. El paralelismo con la ciencia natural se aplica prácticamente en todo su alcance: “De manera en un todo semejante [a la física] procedemos en el psicoanálisis. Hemos hallado el recurso técnico para llenar los vacíos de nuestros fenómenos de conciencia, y de él nos valemos como los físicos del experimento” (Freud, 1940a, p. 127). La única excepción expresa es que: “En el análisis uno debe prescindir sólo de la ayuda que el experimento provee a la investigación” (Freud, 1933, 188).

La conceptualización científico-natural de lo psíquico

Al adoptar el enfoque de la ciencia natural para la construcción del conocimiento el psicoanálisis delimita y fija un dominio de fenómenos: lo usualmente referido bajo denominaciones como las de vida anímica, alma, psique o mente. Subraya Freud que lo “psíquico es algo tan exclusivamente particular, que ninguna comparación aislada puede reproducir su naturaleza” (Freud, 1919, p. 186) y lo investiga desde el enfoque de la ciencia natural. La aplicación del enfoque de la ciencia natural al conocimiento de la naturaleza de lo psíquico parte del siguiente estado del conocimiento de la vida anímica: “De lo que llamamos nuestra psique (vida anímica) nos son conocidas dos clases distintas de cosas: en primer lugar, el órgano corporal y escenario de ella, el cerebro (sistema nervioso), por otra parte, nuestros actos de conciencia, que nos son dados inmediatamente y a los cuales ninguna descripción puede aproximarnos más. Todo lo que está en el medio nos es desconocido, no es dada una relación entre ambos puntos terminales de nuestro saber” (Freud, 1940a, p. 67). Mientras la discusión respecto de esta suposición fundamental permanece como tal abierta para la filosofía, progresar en su desarrollo como conocimiento es la meta propuesta “cuya justificación se halla en sus resultados” (Freud, 1940a, p. 67). El desarrollo del conocimiento de lo psíquico transita pues una doble vía, referida respectivamente a cada uno de los puntos terminales indicados, los conceptos de: aparato psíquico y actos psíquicos inconscientes.

En relación con el órgano corporal y escenario de lo psíquico Freud propone una construcción conceptual que posibilita dicha investigación de la vida anímica través de la aplicación a ésta del andamiaje de

un aparato o sistema óptico: el aparato anímico. Este término técnico es “una representación auxiliar como hay tantas en las ciencias” (Freud, 1926, p. 221), configurada en el desarrollo de la investigación psicoanalítica. Conforme a ella “la vida anímica es la función de un aparato al que atribuimos extensión espacial y montaje de varias partes y al que nos representamos en forma semejante a un telescopio, un microscopio, etc.” (Freud, 1940a, p. 67). Cada una de estas partes o instancias cumple una función particular y “tienen entre sí una relación espacial fija” (Freud, 1926, p. 221), cuyo sentido radica en exhibir la secuencia regular de las funciones. Se trata de un instrumento inicialmente rudimentario y en tanto tal sujeto a revisión.

El segundo punto terminal de la vida anímica está constituido por los actos conscientes. A este segundo punto terminal se refiere la construcción del concepto de actos psíquicos inconscientes, donde se adopta la idea de “un inconsciente anímico” (Freud, 1915a, p. 264) y se procede a “trabajar científicamente con esta premisa” (Freud, 1915a, p. 264). El punto de partida para ello está dado por “el hecho incomparable de la conciencia, el cual resiste a todo intento de explicación y descripción” (Freud, 1940a, p. 79). La percepción inmediata de la consciencia sabe por experiencia propia qué se quiere decir con estar consciente. Conforme a ello los actos conscientes “forman series sin lagunas, cerradas en sí mismas, de forma tal que no habría nada más que hacer que aceptar procesos físicos o somáticos concomitantes de lo psíquico” (Freud, 1940a, p. 80). Frente a ello la segunda premisa básica del psicoanálisis sostiene “que esos procesos concomitantes [...] son lo propiamente psíquico, para ello ante todo prescinde de la cualidad de la conciencia” (Freud, 1940a, p. 80). Subraya Freud que como tal la idea de estados psíquicos inconscientes había sido ya formulada, “pero de un modo tan impreciso e inasible que no pudo lograr ninguna influencia en la ciencia” (Freud, 1940a, p. 80). Así Freud reconoce explícitamente que el carácter inconsciente de lo psíquico había ya sido sostenido como tal por T. Lipps, “pero la ciencia no sabía emplearlo. El psicoanálisis se ha apoderado de este concepto, lo ha tomado en serio, lo ha llenado con un contenido nuevo. Sus investigaciones llevaron al conocimiento de hasta entonces caracteres insospechados de lo psíquico inconsciente, descubrieron algunas de las leyes que lo gobiernan” (Freud, 1940b, p. 147).

El establecimiento del segundo punto de partida es un paso decisivo, frente a la psicología de la conciencia que se mantiene dentro de la concepción de series con

lagunas, que las muestran dependientes de algo exterior a ellas, “la concepción de que lo psíquico es en sí inconsciente posibilita configurar la psicología como una ciencia natural como cualquier otra” (Freud, 1940a, p. 80). El concepto de inconsciente culmina la determinación científico-natural de lo psíquico y es, simultáneamente, la base conceptual ordenadora de su conocimiento. Desde este punto de vista, lo psíquico se muestra claramente como fenómeno natural. Su complejidad y el desconocimiento que se tiene de ello no suprimen esta condición. Los procesos de los que se ocupa la psicología como una ciencia natural “son en sí tan incognoscibles como los de otras ciencias, químicas o físicas, pero es posible establecer las leyes a las que obedecen, seguir, a lo largo de tramos completos, sus relaciones y dependencia recíprocas, o sea, lo que se designa como comprensión del respectivo ámbito de fenómenos naturales” (Freud, 1940a, p. 80).

Acorde a ello la psicología configurada como ciencia natural procede como ésta y la creación de nuevos conceptos apunta al progreso del conocimiento. Estos conceptos tienen, “en calidad de aproximaciones, el mismo valor que a las correspondientes construcciones intelectuales auxiliares de otras ciencias naturales” (Freud, 1940a, p. 80); pueden ser modificados, rectificados y afinados mediante acumulación y depuración de la experiencia. Por lo tanto, es esperable que “los conceptos fundamentales de la nueva ciencia, sus principios (pulsión, energía nerviosa, entre otros), permanezcan durante largo tiempo tan imprecisos como los de las ciencias ya establecidas (fuerza, masa, atracción)” (Freud, 1940a, p. 81).

De forma tal que la argumentación de Freud muestra el itinerario que va de la observación de fenómenos discordantes con el curso de la vida consciente y el reconocimiento de concepciones tradicionales de la idea de inconsciente a la construcción del concepto explicativo central que establece la base y fundamento de la nueva ciencia de lo psíquico en la cual el concepto de inconsciente unifica la configuración de esta nueva estructura de conocimiento. De este modo la determinación de la naturaleza de lo psíquico, esencialmente caracterizada por el punto de vista del inconsciente, configura teóricamente el dominio de investigación del psicoanálisis, es decir el espacio determinado por la triple articulación de procedimiento de investigación, tratamiento y conocimiento psicológico, fija con ello el concepto articulador central que lo define como disciplina científica y, a partir de ello, propone una nueva concepción de lo psíquico.

El enfoque de la ciencia natural y el inconsciente como concepto fundamental del psicoanálisis

La aplicación al dominio de la vida anímica del enfoque de la ciencia natural sobre la base de la idea de que la mente es un objeto como cualquier otra cosa en la naturaleza se sintetiza en la determinación y construcción cognitiva del concepto fundamental del psicoanálisis para Freud, el inconsciente (Lothane, 2006), cuya discusión ha sido desde entonces ininterrumpida (Lacewing, 2018).

El enfoque de la ciencia natural guía y articula la construcción de este concepto central del conocimiento psicoanalítico. El punto de partida, como dijimos, es la conciencia y el conocimiento que ella puede tener de sí. El enfoque de la ciencia natural se contrapone a este conocimiento inmediato de la conciencia y frente a la certeza de ésta desarrolla el conocimiento de lo psíquico más allá de esta apariencia inmediata. Una doble justificación muestra la necesidad y legitimidad del concepto de inconsciente como premisa básica del conocimiento psicoanalítico.

El inconsciente es necesario porque los datos que ofrece la conciencia son incompletos y presentan múltiples lagunas o lugares vacíos. Tanto en la vida psíquica normal (p. ej. actos fallidos, sueños) como la patológica (p. ej. síntomas obsesivos) aparecen actos psíquicos cuya explicación presupone otros actos de los que, sin embargo, la conciencia como tal no sabe y cuya elaboración permanece oculta para ella. Los actos conscientes “quedarían inconexos e incomprensibles” (Freud, 1915a, p. 265) si uno se empeñase en sostener que la conciencia debe saber todo lo que ocurre en nuestra vida anímica.

Por el contrario, si se interpolan los actos inconscientes inferidos, tales actos conscientes se “ordenan en una conexión que se hace evidente” (Freud, 1915a, p. 265). A ello agrega Freud una justificación por el resultado de la admisión del supuesto del inconsciente, ya que sobre él es posible “construir un procedimiento que nos permite influir con éxito sobre el curso de los procesos conscientes para conseguir ciertos fines” (Freud, 1915a, p. 265). Con ello queda brevemente indicada la necesidad del concepto de inconsciente, frente a lo cual la exigencia de que todo lo que sucede en lo anímico debe ser conocido a la conciencia resulta “una presunción insostenible” (Freud, 1915a, p. 265).

La aceptación del inconsciente como premisa básica se legitima en tanto se establece siguiendo la forma de pensar usual en el siguiente sentido. La conciencia

nos da el conocimiento de nuestros propios estados anímicos pero que otro ser humano posea también conciencia no nos es dado de la misma manera. Estos estados anímicos de los otros nos son dados, comparativamente, en forma mediada sobre la base de sus exteriorizaciones y acciones perceptibles, es decir, por analogía. Ahora bien, la conclusión de que los otros poseen conciencia no es igual a la certeza inmediata de la propia conciencia. El psicoanálisis no pide más para el concepto de inconsciente. El psicoanálisis sólo exige que este proceso de pensamiento guiado por la analogía se vuelva también hacia uno mismo. En este caso los actos y exteriorizaciones que yo noto en mí y no sé enlazar con el resto de mi vida psíquica tendrían que juzgarse como si pertenecieran a otra persona. Pero ello no lleva a descubrir un inconsciente sino, en rigor, al supuesto de una conciencia otra, una conciencia segunda que en el interior de mi persona estaría unida a la que me es conocida. Ello da el fundamento para reformular aquel razonamiento aplicado a la persona propia: no nos prueba la existencia en nosotros de una conciencia segunda, sino la de actos psíquicos que carecen de conciencia (Freud, 1915a, pp. 267-269).

Ello muestra la legitimidad del inconsciente como premisa básica, pero no llega a su formulación como concepto fundamental del conocimiento psicoanalítico, para lo cual es necesario proseguir el análisis según el enfoque de la ciencia natural.

El psicoanálisis sostiene que los procesos anímicos son en sí inconscientes y compara su percepción por la conciencia con la percepción del mundo exterior por los órganos sensoriales. El supuesto psicoanalítico de la actividad anímica inconsciente aparece como una continuación de la corrección que Kant introdujo en la manera de concebir la percepción exterior. Así como Kant alertó para no juzgar a la percepción como idéntica a lo percibido incognoscible, descuidando el condicionamiento subjetivo de ella, “así el psicoanálisis nos advierte que no hemos de sustituir el proceso psíquico inconsciente, que es el objeto de la conciencia, por la percepción que ésta hace de él. Como lo físico, tampoco lo psíquico es necesariamente en la realidad según se nos aparece” (Freud, 1915a, 270). De este modo el concepto de inconsciente es formulado como concepto científico. Ello posibilita fundar y construir “la psicología sobre una base análoga al de cualquier otra ciencia natural, por ejemplo, la física. Aquí como allí, la tarea consiste en descubrir, tras las propiedades (cualidades) del objeto de investigación dadas directamente a nuestra percepción, algo otro

que es independiente de la receptividad particular de nuestros órganos sensoriales y está más próximo al estado de cosas conjeturado” (Freud, 1940a, p. 126).

Este conocimiento posible está sometido a la condición básica de que todo lo nuevo inferido debe ser traducido nuevamente “al lenguaje de nuestras percepciones, del que nunca podemos liberarnos” (Freud, 1940a, p. 126). Esta limitación caracteriza esencialmente al conocimiento psicoanalítico, cuya situación al respecto es paralela la de la física: “Es como si en física dijéramos: si tuviéramos una vista tan aguda encontraríamos que los cuerpos en apariencia sólidos consisten en partículas de tal y cual figura, magnitud y situación recíproca. Mientras tanto, ensayamos acrecentar al máximo la capacidad de operación de nuestros órganos sensoriales mediante recursos auxiliares artificiales” (Freud, 1940a, p. 126). El resultado para el psicoanálisis como forma de conocimiento es también semejante al de la física. El trabajo científico produce una ganancia respecto de nuestras percepciones sensoriales primarias que consiste en la intelección de nexos y relaciones de dependencia que están presentes en el mundo exterior. El procedimiento en el psicoanálisis es enteramente semejante, tal como vimos, el psicoanálisis llena los vacíos de nuestros fenómenos de conciencia, valiéndose de este recurso técnico “como los físicos del experimento” (Freud, 1940a, p. 127). También enteramente semejante es el resultado en tanto que por esta vía el psicoanálisis infiere una serie de procesos de por sí incognoscibles, los interpola entre los procesos conscientes y postula que “aquí ha ocurrido algo por completo incomprendible para nosotros, pero si ello nos hubiera llegado a la conciencia sólo podría haber sido descripto de esta manera” (Freud, 1940a, p. 127).

La inscripción del psicoanálisis en la cosmovisión científica

La argumentación de Freud propone, además de lo visto hasta aquí, un nuevo nivel de reflexión respecto del carácter científico del psicoanálisis en tanto elabora una respuesta a la pregunta de si el psicoanálisis conduce a una cosmovisión o concepción del mundo y en caso afirmativo a cuál (De Block & Kirsner, 2012). Esto implica una reflexión unitaria respecto del psicoanálisis en tanto tal, donde se integran desde el punto de vista de su carácter de conocimiento científico las tres dimensiones señaladas que configuran el espacio del psicoanálisis. Freud ubica al psicoanálisis en relación con lo que identifica como formas básicas de comprender e interpretar el mundo en su conjunto, comparables en

la medida en que pueden valer como cosmovisiones: la científica, la religiosa, la filosofía, el arte, y concepciones políticas que resultan en cosmovisiones.

Según Freud una cosmovisión es una construcción intelectual que provee un principio o base unitaria en la cual puedan ubicarse y resolverse todos los problemas de la existencia. La creencia en ella proporciona “sentirse seguro en la vida, a qué se debe aspirar y cómo uno puede orientar sus afectos e intereses de la manera más acorde al fin” (Freud, 1933a, 170).

La posición desarrollada en el análisis de la pregunta de si el psicoanálisis da lugar a una cosmovisión propia puede ser identificada en la siguiente síntesis: “el psicoanálisis no es capaz de crear una cosmovisión suya propia. No le hace falta; él forma parte de la ciencia y puede sumarse a la cosmovisión científica” (Freud, 1933a, 197). Es decir, no sólo no lo hace de hecho, sino que la creación de una cosmovisión propia queda excluida.

Las metas del psicoanálisis como concepción y teoría deben tener en cuenta que éste “apenas merece ese grandilocuente nombre [cosmovisión], pues no lo contempla todo, es demasiado incompleto, no pretende unanimidad o cierre alguno ni la construcción de un sistema” (Freud, 1933a, 197).

Conforme a ello Freud indica cómo el psicoanálisis se suma a e inscribe en la cosmovisión científica: el psicoanálisis es una ciencia especial, una rama de la psicología, “una psicología de lo profundo o psicología del inconsciente” (Freud, 1933a, 171). En primer lugar, la cosmovisión científica se distancia notablemente de la caracterización general de cosmovisión presentada. Comparte con ella “la unicidad de la explicación del mundo, pero sólo como un programa cuyo cumplimiento se difiere al futuro” (Freud, 1933a, 171). A no ser por ello la cosmovisión de la ciencia se caracteriza sólo por rasgos negativos a través de la restricción a lo que es cognoscible hasta el momento dado y el rechazo tajante a elementos que sean ajenos a ella. Sostiene que “no hay otra fuente de conocimiento del mundo que la elaboración intelectual de observaciones cuidadosamente comprobadas, es decir, lo que se llama investigación” (Freud, 1933a, 171). En la concepción científica a esta fuente no se le agrega ningún otro principio de conocimiento proveniente de revelación, intuición o adivinación.

El psicoanálisis puede abogar por la cosmovisión científica ya que “su contribución a la ciencia consiste precisamente en la ampliación de la investigación al ámbito del alma” (Freud, 1933a, 171). Cuando se

incorpora en la ciencia la investigación de las funciones intelectuales y emocionales del ser humano y de los animales nada cambia respecto de la fuente de conocimiento ni del método de investigación. Intuición y adivinación no sólo son excluidas como fuentes de conocimiento, sino que ellas revelan ser parte de la base afectiva de las cosmovisiones, compuesta de deseos y demandas, que debe ser separada del conocimiento como tal. La adscripción a la concepción científica debe distinguir y separar la afectividad y el deseo de su resultado en el conocimiento. No es posible permitir la transferencia de esas demandas al dominio del conocimiento. En esta base, constituida por el deseo y la afectividad, se halla la fuente del conflicto entre las cosmovisiones. Se trata de un conflicto de poderes en tanto ellas, en general, brindan una orientación unitaria y abarcadora de la existencia humana que se vuelve excluyente de otras pretensiones semejantes. Es claro que la discusión así planteada puede ser proyectada filosóficamente, sin embargo, la argumentación de Freud se circunscribe a la concisa indicación de la justificación de la decisión por la cosmovisión científica. Ésta se basa y atiende a la posibilidad de la construcción de conocimiento y el logro de su meta, la verdad. Conforme a ello “la verdad no puede ser tolerante, no admite compromisos ni restricciones; la investigación considera como propios todos los campos de la actividad humana y no puede menos que criticar sin miramientos cualquier invasión ensayada por otro poder” (Freud, 1933a, p. 173).

Conclusión: psicoanálisis como ciencia y conocimiento de la mente humana

Una reconsideración de la argumentación de Freud respecto del carácter científico del psicoanálisis, aun cuando sólo sea dentro de los límites de los trazos centrales de su diseño, permite ver que es estrictamente consistente y que las razones que la articulan se conectan en núcleos de reflexión a lo largo de su obra. En tal argumentación se mantiene una línea conceptual integrada por una comprensión plástica de la metodología de la ciencia y metas de conocimiento que, consideradas en conjunto, se sintetizan y rematan en la inscripción del psicoanálisis en la cosmovisión científica.

Freud al determinar el psicoanálisis como ciencia natural más que simplemente reflejar particularidades de un momento del estado de conocimiento asume, aplica y proyecta un enfoque y perspectiva cuya meta es *el desarrollo del conocimiento* y cuya estructuración se orienta por la ciencia como forma de cultura (Nitzsche, 2011). En consonancia con ello recientes aportes

a la investigación sobre Freud llegan a la evaluación de que “la acusación de que Freud fue un positivista ha llegado a ser monótona. Es demasiado superficial y simplista” (Whitebook 2017, p. 398).

La reconsideración de la argumentación de Freud propuesta en este trabajo ayuda a poner en duda esta visión de su concepción epistemológica del psicoanálisis como un reflejo pasivo y mecánico de los tenidos por supuestos o prejuicios científicas o positivistas de la época. Su argumentación se inscribe en una perspectiva temporal radicalmente más amplia, rica y compleja, marcada por las configuraciones culturales en conexión con el cambio y desarrollo del conocimiento (Renn, 2020). En este sentido, “la ciencia es muy joven, una actividad humana desarrollada tardíamente” (Freud, 1933, p. 187). En ello se muestra un elemento central en la determinación de Freud del psicoanálisis como ciencia natural: su carácter de ciencia como forma de conocimiento. ¿Implica esto la aplicación simplista, simplificadora y esquemática del enfoque de la ciencia natural a la investigación de la mente humana? No, ya la complejidad epistemológica desarrollada en *La interpretación de los sueños* lo prueba con extrema claridad. Todo esto, asimismo, contribuye a sostener la posible actualidad de la perspectiva de Freud.

Sobre esta base el diseño del carácter científico del psicoanálisis según Freud puede discurrir con cierta facilidad hacia variadas formas de conexión con el desarrollo posterior de las ciencias hasta la actualidad.

Las razones para esta fluida conexión incluyen, tal como hemos visto hasta aquí, lo siguiente:

1. En el marco de una comprensión de la ciencia como una forma cultural reciente en el desarrollo de la humanidad el enfoque científico-natural asume que el psicoanálisis es parte del proceso de desarrollo del conocimiento científico como tal.
2. La inscripción del psicoanálisis en la concepción científica implica que éste en tanto conjunto de reglas remite a otro orden de reglas a las cuales se suma, pero entonces, como tales no son su resultado. Esto excluye la posibilidad de su autofundación conceptual.
3. El psicoanálisis, gracias a su enfoque basado en la concepción científico-natural ubica su punto de partida en un estado del conocimiento respecto de la mente humana.
4. Dada su novedad como forma específica de conocimiento para su construcción en tanto tal se refiere a otras ciencias como formas de estructuración del conocimiento. Es decir, la comparación y contraste al respecto con otras ciencias, valgan

en general la biología (Strenger, 2006) y la física (Appelbaum, 2012), tiene un papel estructural en la configuración de esta nueva ciencia de la mente.

De forma tal que el psicoanálisis en el diseño de Freud posibilita, justifica y requiere la conexión de éste con el desarrollo posterior del conocimiento. En este sentido, precisamente, la prosecución del rumbo de Freud, la aplicación del enfoque de la ciencia natural a la mente, puede verse, dentro de una tan amplia como variada lista, por ejemplo, en la integración entre psiquiatría, psicología cognitiva y psicoanálisis (Giampieri-Deutsch, 2005, p. 13), en los enfoques que apuntan a la conexión entre la ciencia de la mente como objeto con la de la mente como sujeto (Solms, 2015) o en la exploración del concepto de inconsciente desde una perspectiva crítica interdisciplinaria entre psicoanálisis y neurociencias cognitivas (Leuzinger-Bohleber et al., 2017).

A su vez, la vigencia de dicho rumbo sigue siendo reconocida actualmente más allá del psicoanálisis al sostener, proyectando la elaboración freudiana de la revolución copernicana en el conocimiento del ser humano, que “nuestras experiencias conscientes son parte de la naturaleza al igual que nuestros cuerpos y nuestro mundo” (Seth, 2021, p.18). La determinación del psicoanálisis como ciencia natural por parte de Freud indica que el inconsciente también lo es.

De acuerdo con la argumentación vista el espacio del psicoanálisis se constituye y conforma de acuerdo con el desarrollo del conocimiento. Los ejemplos recién mencionados son un testimonio entre otros de la actualidad de este carácter.

La reconsideración del diseño de la argumentación de Freud muestra su posible actualidad, precisamente en tanto ella tiende a señalar la integración del espacio del psicoanálisis en la producción de conocimiento y puede servir para indicar la potencia de su propia formulación aún para el presente. Acorde a ello el psicoanálisis se muestra como una forma abierta de conocimiento de la mente que se relaciona, en forma colectiva e interactiva, con otras formas de conocimiento, igualmente abiertas.

Conflictos de intereses: el autor declara no tener conflictos de intereses.

Referencias bibliográficas

- Appelbaum, J. (2012). Science and theory in modern physics and psychoanalysis. *International Forum of Psychoanalysis*, 21(2), 117-124. <https://doi.org/10.1080/0803706X.2011.592511>
- Assoun, P. (2001). *Introducción a la epistemología freudiana. Siglo XXI* (Obra original publicada 1981).

- Boag, S., Brakel, L and Talvitie, V. (Eds.). (2015). *Philosophy, Science and Psychoanalysis: A Critical Meeting*. Karnac.
- De Block, A. & Kirsner, D. (Eds.). (2012). Psychoanalysis as Weltanschauung. En A. Holowchak (Ed.). *Radical claims in Freudian psychoanalysis* (pp. 225-260). Jason Aronson.
- Eagle, M. (2019). Complexities in the Evaluation of the Scientific Status of Psychoanalysis. En R. Gipps and M. Lacey (Eds.). *The Oxford Handbook of Philosophy and Psychoanalysis* (pp.353-375). Oxford University Press.
- Freud, S. (1999 [1914]). Zur Einführung des Narzißmus. En *Gesammelte Werke*. X (pp.137-170). Fischer Taschenbuch. (1991 [1914]). *Introducción del narcisismo*. En *Obras Completas*. Vol. XIV (pp. 71-98) (J. L. Etcheverry, Trad.). Amorrortu.
- Freud, S. (1999 [1915a]). Das Unbewusste. En *Gesammelte Werke*. X (pp. 263- 303). Fischer Taschenbuch. (1991 [1915a]). *Lo inconsciente*. En *Obras Completas*. Vol. XIV (pp. 161-214) (J. L. Etcheverry, Trad.). Amorrortu.
- Freud, S. (1999 [1915b]). Triebe und Triebchicksale. En *Gesammelte Werke*. X (pp.209-232). Fischer Taschenbuch.1991 [1915b]). *Pulsiones y destinos de pulsión*. En *Obras Completas*. Vol. XIV (pp. 113-134) (J. L. Etcheverry, Trad.). Amorrortu.
- Freud, S. (1999 [1919]). Wege der psychoanalytischen Therapie. En *Gesammelte Werke*. XII (pp.181-194). Fischer Taschenbuch. (1991 [1919]). *Nuevos caminos de la terapia psicoanalítica*. En *Obras Completas*. Vol. XVII (pp. 155-164) (J. L. Etcheverry, Trad.). Amorrortu.
- Freud, S. (1999 [1923]). Psychoanalyse und Libidotheorie. En *Gesammelte Werke*. XIII (pp.209-233). Fischer Taschenbuch. (1991 [1923]). Dos artículos de enciclopedia: «Psicoanálisis» y «Teoría de la libido». En *Obras Completas*. Vol. XVIII (pp. 231-254) (J. L. Etcheverry, Trad.). Amorrortu.
- Freud, S. (1999 [1925]). Selbstdarstellung. En *Gesammelte Werke*. XIV (pp. 31-96). Fischer Taschenbuch. (1991 [1925]). *Presentación autobiográfica*. En *Obras Completas*. Vol. XX (pp.7-70) (J. L. Etcheverry, Trad.). Amorrortu.
- Freud, S. (1999 [1926]). Die Frage der Laienanalyse. En *Gesammelte Werke*. XIV (pp.207-296). Fischer Taschenbuch. (1991 [1926]). *¿Pueden los legos ejercer el análisis?* En *Obras Completas*. Vol. XX (pp. 171-234) (J. L. Etcheverry, Trad.). Amorrortu.
- Freud, S. (1999 [1933]). Über eine Weltanschauung. Neue Folge der Vorlesungen zur Einführung in die Psychoanalyse. En *Gesammelte Werke*. XV (pp.170-197). Fischer Taschenbuch. (1991 [1933]). *En torno de una cosmovisión. Nuevas conferencias de introducción al psicoanálisis*. En *Obras Completas*. Vol. XXII (pp. 146-168) (J. L. Etcheverry, Trad.). Amorrortu.
- Freud, S. (1999 [1940a]). Abriss der Psychoanalyse. En *Gesammelte Werke*. XVII (pp.61-138). Fischer Taschenbuch Verlag. (1991 [1940a]). *Esquema del psicoanálisis*. En *Obras Completas*. Vol. XXIII (pp. 139-210) (J. L. Etcheverry, Trad.). Amorrortu.
- Freud, S. (1999 [1940b]). Some Elementary Lessons in Psycho-Analysis. En *Gesammelte Werke*. XVII (pp.141- 147). Fischer Taschenbuch Verlag. (1999 [1940b]) *Algunas lecciones elementales de psicoanálisis*. En *Obras Completas*. Vol. XXIII (pp. 283-288) (J. L. Etcheverry, Trad.). Amorrortu.
- Giampieri-Deutsch, P. (2005). Approaching Contemporary Psychoanalytic Research. En P. Giampieri-Deutsch (Ed.). *Psychoanalysis as an Empirical, Interdisciplinary Science* (pp. 15-53). Verlag der Österreichischen Akademie der Wissenschaften.
- Gori, R. (2005a). Psychoanalytic epistemology. En A. Di Mejolla (Ed.). *International Dictionary of Psychoanalysis* (pp. 1369-72). Thomson Gale.
- Gori, R. (2005b). Science and psychoanalysis. En A. Di Mejolla (Ed.). *International Dictionary of Psychoanalysis* (pp. 1550-1552). Thomson Gale.
- Lacey, M. (2013). Could psychoanalysis be a science? En F. Davies, R. Gipps, R. Graham, G. Sadler, J., Stanghellini, and G. Thornton (Eds.). *The Oxford Handbook of Philosophy and Psychiatry* (pp. 1103- 1127). Oxford University Press.
- Lacey, M. (2018). How Should We Understand the Psychoanalytic Unconscious? En R. Gipps and M. Lacey (Eds.). *The Oxford Handbook of Philosophy and Psychoanalysis* (pp. 407-432). Oxford University Press.

- Leuzinger-Bohleber, M. & Kächele, H. (Eds.) (2015). An Open Door Review of Outcome and Process Studies in Psychoanalysis. International Psychoanalytic Association. http://www.ipa.org.uk/en/What_is_Psychoanalysis/Open_Door_Review/en/Psychoanalytic_Theory/Research/open_door.aspx?hkey=fade476a-ae81-48b3-8fab-280070a69bf6
- Leuzinger-Bohleber, M., Simon, A., and Solms, M. (Eds.). (2017). *The Unconscious: A bridge between psychoanalysis and cognitive neuroscience*. Routledge.
- Lothane, Z. (2006). Freud's legacy—is it still with us? *Psychoanalytic Psychology*, 23(2), 285–301. <https://doi.org/10.1037/0736-9735.23.2.285>
- Nitzschke, B. (2011). *Die Psychoanalyse Sigmund Freuds*. Verlag für Sozialwissenschaften.
- Petocz, A. (2015). The scientific status of psychoanalysis revisited. En S. Boag, L. Brael and V. Talvitie (Eds). *Philosophy, Science and Psychoanalysis: A Critical Meeting* (pp. 145-192). Karnac.
- Report on the Progress and Contributions Made by the French Psychoanalysts in the Field of Mental Health, Youth and Culture. (2018). <https://stop-dsm.com/en/report-on-the-progress-and-contributions-of-french-psychoanalysts-to-the-field-of-mental-health-youth-and-culture/> Último acceso 10 de septiembre de 2022.
- Renn, J. (2020). *The Evolution of Knowledge: Rethinking Science for the Anthropocene*. Princeton University Press.
- Seth, A. (2021). *Being You: A New Science of Consciousness*. Faber.
- Solms, M. (2015). *The Feeling: Brain Selected Papers on Neuropsychology*. Karnac.
- Strenger, C. (2006). Freud's forgotten evolutionary project. *Psychoanalytic Psychology*, 23(2), 420–429. <https://doi.org/10.1037/0736-9735.23.2.420>
- Wallerstein, R. (2006). The Relevance of Freud's Psychoanalysis in the 21st century. *Psychoanalytic Psychology*, 23(2), 302–326. <https://doi.org/10.1037/0736-9735.23.2.302>
- Wallerstein, R. (2009). What kind of research in psychoanalytic science? *The International Journal of Psychoanalysis*, 90(1), 109-33. <https://doi.org/10.1111/j.1745-8315.2008.00107.x>
- Whitebook, J. (2017). *Freud: An Intellectual Biography*. Cambridge University Press.
- Zepf, S. (2016). Psychoanalysis as a natural science: Reconsidering Freud's "scientific self-misunderstanding". *International Forum of Psychoanalysis*. 25(3), 1-12. <https://doi.org/10.1080/0803706X.2015.1132847>

Empatía como eje de los cuidados. Repensando las políticas y prácticas de cuidado de la salud integral con perspectiva de género

Empathy as the axis of care. Rethinking Comprehensive Health Care Policies and Practices with a Gender Perspective

Mariela Verzero¹

<https://doi.org/10.53680/vertex.v34i160.465>

Resumen

Este artículo surge del trabajo llevado a cabo en 2020 y 2021 como equipo interdisciplinario psicosocial en un hospital de alta complejidad de la localidad de Cañuelas, provincia de Buenos Aires, Argentina, durante la pandemia COVID-19, acompañando a personas internadas en las salas de cuidados intensivos y a sus familiares. La propuesta del presente trabajo apunta a resignificar las prácticas del cuidado de la salud integral de las personas, aplicando una perspectiva de género y derechos a la práctica hospitalaria. Desde esta experiencia, surge el postulado de la empatía como eje central de los cuidados.

Palabras clave: Empatía - Cuidados - Salud integral - Salud mental - Perspectiva de género y derechos.

Abstract

This article arises from the work carried out in 2020 and 2021 as an interdisciplinary psychosocial team in a high complexity hospital in the town of Cañuelas, province of Buenos Aires, Argentina, during the COVID-19 pandemic, assisting people and their families in intensive care rooms. The proposal of this work aims to give a resignification to the practices of comprehensive health care for people, applying a gender and rights perspective to hospital practice. From this experience, the postulate of empathy as the central axis of care arises.

Keywords: Empathy - Care - Comprehensive Health - Mental Health - Gender and rights perspective.

RECIBIDO 04/12/2022 - ACEPTADO 07/2/2023

¹Lic. en Psicología (UBA). Coordinadora de área en la Dirección de Niñez y Adolescencias del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires. Maestranda en Género, Sociedad y Políticas Públicas, FLACSO.

Correspondencia:

mariela.verzero@gmail.com



Introducción

Durante el período comprendido entre julio de 2020 y septiembre de 2021, que en Argentina estuvo signado por la primera y segunda ola de la pandemia por COVID-19, junto a la Lic. Tamara Bianni, trabajadora social, integramos un equipo profesional de abordaje de emergencias psicosociales, dedicado a situaciones de violencia por razones de género.

Según los registros del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS 2.0) la primera ola de la pandemia abarcó las fechas comprendidas del 27 de febrero de 2020 al 1 de diciembre de 2020 con un rebrote de verano, del 2 de diciembre de 2020 al 16 de febrero de 2021 y la segunda ola, del 17 de febrero de 2021 al 10 de octubre de 2021.

Como equipo, fuimos convocadas a acompañar las situaciones de personas con COVID-19 internadas en las salas de cuidados intensivos de un hospital de alta complejidad de la localidad de Cañuelas en la provincia de Buenos Aires. Si bien la localidad no pertenece al Área Metropolitana de Buenos Aires (AMBA), la cual presentó la mayor concentración de casos de COVID-19 en la Provincia de Buenos Aires, la misma se encuentra a pocos kilómetros del AMBA.

Durante el período antes especificado, la ocupación de camas superó el 80% y en el transcurso de los primeros ocho meses de 2021, pasaron por el hospital más de tres mil personas que se internaron en las diferentes áreas, 715 pacientes COVID (Cerrudo, 2021, Hospital Cuenca Alta Néstor Kirchner), muchas de esas personas fueron derivadas de otros hospitales del AMBA.

Inicialmente, nuestro equipo psicosocial, tenía por objetivo, responder a las situaciones de extrema vulneración que llegaban al hospital, pensado desde la lógica de la emergencia psicosocial para mujeres y diversidades en situación de violencia por motivos de género. Con la emergencia sanitaria en 2020 y 2021, y a partir de nuestra experiencia y formación en incidentes críticos, constituíamos el recurso humano más adecuado para la tarea de acompañar a las personas internadas y sus seres queridos. Aunque, en ese momento, dudábamos acerca de nuestra capacidad para afrontar el desafío, a causa de la incertidumbre que el COVID-19 trajo consigo.

Sin mediar racionalizaciones, y ante el calor de las vivencias subjetivas de personas en situación de vulnerabilidad extrema, internadas, sin contacto con sus familiares y en estado crítico, pasamos a la práctica, teniendo que cuidarnos y cuidar de ellas, de “lo desconocido”, así como de sus efectos y consecuencias, sin

tener siquiera una idea del cómo, pero contando con vivencias previas en cuidados, que nos proporcionaban la referencia experiencial. Nos encontramos utilizando nuestra disposición empática (Ministerio de Salud Argentina, Dirección Nacional de Salud Mental y Adicciones, Bentolila, 2020), intuición y nuestros valores en el cuidado, siendo conscientes de que el paradigma médico hegemónico (Menéndez, 1987) que aún impera en las instituciones de salud, desalienta este tipo de prácticas, las juzga como “poco científicas” y nos compele a no involucrarnos con usuarias o usuarios del sistema de salud, a escindir la emocionalidad de la praxis.

Es desde la óptica de género y derechos humanos que pudimos visualizar que había que correr el eje, bajar y dar de nuevo respecto de los protagonismos en las instituciones “de salud”, que en este caso quizá debamos llamar “de enfermedad”, y que comprendimos que nosotras, nuestro equipo, al igual que todo el personal sanitario, no éramos héroes en la trama ficcional que parecía estar desplegándose, sino, más bien facilitadores y facilitadoras del más completo bienestar posible en esos que, quizás, eran los últimos días de vida de alguien o, sino, al menos unos muy difíciles para sí y sus seres queridos. Es desde nuestra mirada feminista, que pudimos pensar en que había que correr el eje de los cuidados hacia la empatía para dar protagonismo a las subjetividades deseantes que estaban frente a nosotras, las personas usuarias del servicio de salud y sus referentes afectivos.

Cuidar desde la empatía

Escribir sobre la pandemia COVID-19 en la actualidad puede parecer sencillo, sin embargo, no lo es en absoluto. La pandemia COVID-19 ha llevado a las comunidades e instituciones, a través de las personas que las integran, a repensar cada una de las prácticas instituidas. Las que continuaban establecidas, considerando haber sido interpelada nuestra sociedad por cuatro momentos de los movimientos feministas (Pulleiro, 2019), organizados en torno a la conquista de derechos civiles y sociales, y por unas cuantas décadas de un mundo globalizado, que nos compelen a resignificar la experiencia desde un pensamiento crítico. No es sencillo, ya que no ha pasado suficiente tiempo, pero por sobre todo, porque aún nos moviliza.

Los feminismos introducen la perspectiva de los cuidados (CEPAL, 2018), no sólo en el sentido del cuidado de la salud, sino también de la vida, como en el caso de los cuidados de niños, niñas y adolescentes, personas con discapacidad o personas adultas mayores,

valorizándolos. Rompiendo así con los límites de “lo privado”, ese ámbito donde se ha circunscrito el destino de muchas mujeres durante generaciones con el mandato de parir y criar como única alternativa posible. La ruptura de la barrera de lo privado se debe producir, no sólo para proteger a estas mujeres de lo que puertas adentro ocurría (como nuestro equipo se proponía inicialmente), abordando las situaciones de violencia por motivos de género (que durante la pandemia crecieron exponencialmente, en gravedad sobre todo) (ONU, 2020); sino también para otorgarle valor a su labor de cuidado. Pautassi (2018), nos propone pensar el cuidado como un Derecho Humano, no sólo como derecho a recibir cuidados sino también, a cuidar.

Es a partir de nuestra lectura feminista de la realidad que nos rodeaba que notamos que para cuidar, hay que poder ponerse en el lugar de la otra persona, pero que no basta con poder hacerlo en algún momento, sino que ello debe ser el punto de partida de toda estrategia de cuidado. “Cuidar desde la empatía” implica poner por sobre la satisfacción que nos puede brindar la reparación de aquello que consideramos roto (la de “salvar” o “curar”) o el reconocimiento personal en la profesión, las necesidades de la persona que tiene derecho a los cuidados. Franco Berardi (en Gago, 2007), define a la empatía como la comprensión erótica del otro, entender el deseo de las personas se corresponde con esta definición y se convirtió en nuestro objetivo. Comprender el deseo de esas personas afectadas por la enfermedad y el aislamiento, y promover un acercamiento al mismo.

Consideramos que la empatía debe ser el eje, el punto nodal de los cuidados, a diferencia del paradigma médico hegemónico, que ha puesto en el centro al saber tecnócrata. Y, dentro de éste, jerarquizado aquel que obedecía al método científico por sobre el conocimiento a veces ancestral, otras, del sentido común. También ha ponderado a la racionalidad por sobre la emocionalidad y la espiritualidad, la corporalidad sobre la psiquis, escindiéndose y separándose de eso “otro” y también del otro como sujeto, persona. Consideramos que recuperar la empatía, ver al otro como un todo que sufre, que siente, que tiene historia y que ama, hace que podamos recuperar el protagonismo de las personas en el transcurso y el devenir de su salud, de su enfermedad, de su bienestar y su dolor. Recuperar el deseo, otorgarle valor a su subjetividad.

Es así que cuando Karina nos pedía que le tomásemos la mano. Todos los días, un ratito, mientras ella estaba en posición de “autoprono”, es decir, pronada pero sin estar sedada, nos turnábamos para darle la

mano. Cuando vino a visitarnos recuperada y nos sacamos una foto, pidió que sea tomadas de la mano y esta solicitud, se resignificó como un símbolo de nuestra práctica.

Creemos que las personas somos historias, experiencias, lazos sociales, vínculos, emociones, valores, sentimientos, creencias y también, cuerpo. Es por ello que durante la primera ola de la pandemia, este equipo psicosocial, en conjunto con las áreas de cuidados intensivos, decidió acompañar a las familias que se encontraban atravesando la enfermedad en aislamiento, con una o más personas del grupo familiar internada en estado crítico, de una forma diferente a la que se adoptaba en la mayoría de las instituciones hospitalarias. Comenzamos a pensar un modo de comunicación y acompañamiento a pacientes internados con COVID-19 detectable en el hospital y a realizar llamadas de acompañamiento a las familias todos los días y videollamadas de conexión con los seres queridos desde las salas de internación, cuando nos fue posible.

Luego, acompañamos a los pacientes críticos y que atravesaban los últimos días de su vida mediante visitas presenciales de sus personas allegadas, aún cuando las visitas se encontraban restringidas, previo a que los protocolos nacionales y provinciales las habilitaran, diseñamos un procedimiento que pensamos interdisciplinariamente con las áreas de cuidados intensivos, el Comité de Ética del hospital y el Servicio de Control de Infecciones. Esto nos permitió que cuando Josefina, que es una mujer joven que está en pareja y tiene dos hijos de los que cuida habitualmente, despertó de la sedación luego de largos días en terapia intensiva, pueda estar acompañada de su padre. Josefina se comportaba como si fuese niña nuevamente, lloraba a los gritos diciendo “quiero a mi papá”, “me quiero ir”, la ayudamos a que pueda estar acompañada por él. Necesitar de otros no la hizo más débil y hoy cuida de sus hijos nuevamente.

Otro ejemplo de cuidados de la salud desde la comprensión empática y de los derechos de las personas se dió con Andrea, quien estaba embarazada, y junto con Waldo habían buscado y deseado ese embarazo. Durante su internación en UTI tuvo un aborto espontáneo y hubo que hacerle un legrado estando ella pronada, inconsciente y en estado crítico. Se recuperó luego de más de cien días de salir y entrar varias veces del “tubo” (respirador) y, por lo tanto, dormir y despertar. Nos preguntó cerca de seis veces, en diferentes despertares: “¿Y mi bebé?” Cada vez, nos dolía más responderle, aunque ya supiésemos lo que venía,

lo hicimos, las veces que lo necesitó y estuvimos con Waldo, las veces que no sabía qué decir. Ella tenía derecho a saber y ambos, a estar acompañados. Cuando Andrea estuvo recuperada, se encontró con Larisa, otra paciente que necesitó de cuidados intensivos y estuvo internada en simultáneo con su marido en el hospital, ya recuperada, quien la ayudó con la rehabilitación. Ambas lo compartieron con nosotras.

La metáfora bélica, crueldad a sublimar

Durante la primera ola nos atravesaron palabras, frases y significantes como: “estar en la trinchera”, “primera línea de fuego”, “guerra, combate o batalla contra el COVID”, “invasión de virus”, “fortalecer defensas”, “amenaza”, “eliminar el virus”, “enemigo invisible”, “vacunas como armas”. Frases y significantes que aluden a estar viviendo una guerra, sentimientos de desvalimiento que afloran cuando lo desconocido e inesperado se presentifica y se vuelve real (Stolkiner, 2020). En lenguaje bélico nos propusimos “ganar una batalla”, pero ¿cómo ganar una guerra contra algo que no conocemos? ¿Cómo “contraatacar” lo desconocido? Saber nos sin herramientas, nos hace sentir sin fuerzas, desvalidos, en una encerrona trágica (Ulloa, 1988). Pero, en equipo, descubrimos nuestros valores, elaboramos vivencias y recurrimos a la intuición, para ir desarrollando otra manera de cuidar: cuidar desde la empatía.

Cuidar rescatando la empatía, implica revertir la paradoja con la que nos topamos al utilizar terminología bélica (que en la guerra, se pierde el humanismo, la condición humana). Implica, como Ulloa (1988) nos enseñó, revertir la crueldad que inviste los vínculos en un contexto de guerra simbólica, instituyendo la ternura, en sencillos actos empáticos de amor y cuidado. Creemos que la guerra es la pérdida del humanismo y, ante dicha realidad, este equipo necesitó sublimar el lenguaje bélico que invistió los vínculos, relaciones y las comunicaciones entre el personal de salud y sus pacientes, con ternura y empatía.

Además, realizando un recorrido histórico con los lentes de género, notamos que la guerra la hacen los hombres, los varones, y nos preguntamos qué lugar nos otorga la metáfora bélica en tiempos de COVID-19 a nosotras, las mujeres. Si ellos, son los que deben “armas tomar”, nosotras, ¿qué “debemos” hacer? En este sentido, aparece el rol estereotipado de la mujer como quien “cuida al guerrero”, quien “cura las heridas” para que el hombre siga la batalla, una vez más, tenemos el deber tácito de cuidar, de cumplir con el mandato social que nos fue asignado por el patriarcado.

Como mujeres, trabajadoras y feministas en un ámbito predominantemente femenino, donde quienes ocupan los espacios de poder y decisión fueron, y son, históricamente varones valiéndose del paradigma médico hegemónico, hemos transitado la emergencia sanitaria por la pandemia COVID-19, ocupando puestos sanitarios asistenciales y roles de cuidado en el hogar, sufriendo de esta manera una sobrecarga mental, desgaste físico y agotamiento por el contexto que atravesamos (OPS, 2021). Es importante mencionar al respecto, que las mujeres representamos más del 70% del personal de salud de la primera línea de respuesta y, a menudo, somos las principales proveedoras de atención domiciliaria y comunitaria. Además de las principales prestadoras de cuidados no remunerados. A pesar de lo cual, estamos infrarrepresentadas en los puestos directivos de las instituciones de salud (PNUD, 2018).

Algunas aproximaciones a una praxis enmarcada en una perspectiva de género y derechos y con la empatía como eje de los cuidados

Los y las pacientes para nosotras no son números, patologías o “covid positivo”, son personas que nos convocan, interpelan, así como sus familias, sus referentes afectivos. Cuidar desde la empatía es volver a humanizar las prácticas, aplicando una perspectiva de derechos y una mirada de género y diversidades. Es darle importancia a los actos sencillos, de las necesidades humanas más básicas, muchas veces por sobre intervenciones majestuosas fundadas en grandes teorías.

Miriam nos confrontó con la muerte. Fue una paciente del hospital a quien acompañábamos a diario, entre otras cosas, nos asegurábamos de que tuviera bastante agua y en particular, el agua saborizada que amaba. Tenía miedo a morir, tenía miedo de quedarse sin agua. A lo antedicho nos referimos al enunciar la necesidad de recuperar las necesidades humanas más básicas en el vínculo con pacientes. Miriam, nos contó un día, con la “CAFO” (cánula de alto flujo) colocada, que había tenido un sueño. Soñó que la forzaban a caber en jeans negros. Cuando le preguntamos con qué asociaba ese sueño nos dijo: “Un médico me dijo que me voy a morir porque yo soy gorda”. Visualizamos la violencia simbólica proferida contra ella y su cuerpo. Jeans como bolsas mortuorias. La forzaban a entrar allí. Cuando Miriam murió, nos vimos reflejadas en su sueño. Esos jeans bolsas mortuorias representaron para nosotras, los estereotipos en los que intentamos caber a diario, en los que nos quieren forzar a entrar utilizando

las violencias, entre otras cosas. No podemos escribir sin que rueden lágrimas en nuestras mejillas, sin pensar en el rostro de su hijo que en ese momento tenía 2 años y 8 meses y usaba boinas, no lo olvidaremos más. Personas duelando, nos dolían y aún nos duelen.

Las internaciones por COVID-19 rondaban los treinta días en promedio y cuando alguien no ve a su red afectiva por tanto tiempo, se encuentra en soledad en una “guerra” metafórica con un “enemigo invisible”. Es por ello que acompañar desde la escucha, desde la mirada cuando no hay palabras, desde la risa, desde sostener la mano, desde la reproducción de un audio o video de familiares, desde la compañía y el consejo, acompañar en el silencio a quien perdió un ser querido, ofrecer un trago de agua ante la sed de la desolación, dar un pañuelo cuando las lágrimas no cesan, un llamado, un mensaje, un carta, un dibujo de los niños de la familia, simplemente estar ahí para la otra persona, es cuidar desde la empatía.

La irrupción de la enfermedad en la vida cotidiana de las personas, genera a nivel organizativo familiar un desequilibrio funcional, por lo cual es necesario generar estrategias para continuar con las actividades de la vida diaria, reorganizando las tareas de cuidado. Cuando otra paciente del hospital tuvo una cesárea mientras estaba en terapia intensiva, intubada, inconsciente, dió a luz a su hija, que nació saludable. Desde Neonatología solicitaron la evaluación del padre para cuidar de la bebé. Nos preguntamos, acaso si no es mujer, ¿no puede cuidar?

En las experiencias y situaciones que abordamos, notamos que los varones, quienes tenían a sus parejas mujeres internadas, debían reorganizarse con los cuidados de los niños y niñas, ya que en mayor porcentaje los cuidados de éstos estaban a cargo de las mujeres. Ante la reorganización familiar que producía el COVID-19, estos varones convocaban a otras mujeres de sus familias para el cuidado de los niños, es por ello que creemos importante generar políticas que pongan en agenda los cuidados de la vida, de la salud y de las personas, transversalizando la perspectiva de género y redistribuyendo las tareas de cuidado equitativamente entre los integrantes de la familia. Cabe destacar que en muchas instituciones (privadas y públicas), en las cuales estos varones trabajaban, no se les permitía acceder a ningún tipo de licencia para ejercer los cuidados de sus hijos e hijas, durante el proceso de internación de sus parejas.

El proyecto de acompañamiento COVID-19 llevado adelante por nosotras, intentó transformar en positivo lo transcurrido entre la primera y la segunda ola de la pandemia, teniendo en cuenta la perspectiva de derechos y de género a la hora de cuidar a quienes cuidan, acompañando a las familias y comunidades, pacientes y trabajadores de la salud, que han (hemos) arribado a un punto de agotamiento tal, capaz de hacernos creer que nada tiene sentido, que no importa lo que nos pasa. Pero lo tiene. Tiene sentido. Los cuidados desde la empatía ponen en valor la implicación con las personas que atraviesan situaciones de adversidad, vinculándolas con su deseo. Jerarquizar a las personas y sus deseos en sus propios cuidados, significan nuestras subjetividades, otorgándole valor a nuestra identidad como cuidadores y cuidadoras, como *personal* de salud. Pues no hay trabajo más *personal* que el de cuidar de otros y otras empáticamente. Hemos escuchado la frase: “después de esta pandemia no seremos iguales”, pues claro, no lo seremos, ya que los buenos vínculos: ¡nos salvan!

Conclusiones

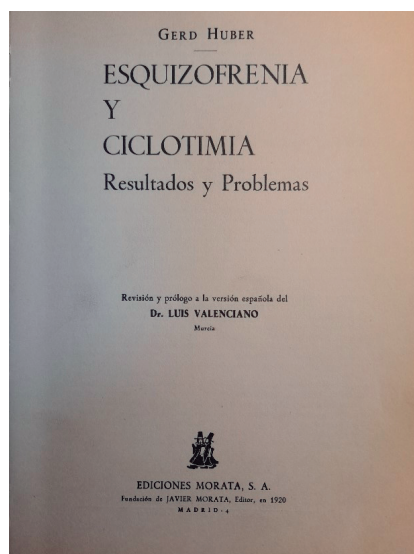
Acordamos con la idea de que la salud no es universalizable (Pérez, 2019) y, por ende, los procesos de cuidado tampoco pueden equipararse a prestaciones estándar, sino que deben adecuarse a las necesidades específicas de cada persona. Entendemos a los cuidados desde la empatía como esa adecuación a las necesidades de cada quien en su singularidad.

Es, desde la experiencia de trabajo en equipo interdisciplinario (comprendido por psicología, trabajo social, medicina, kinesología y enfermería), nuestras vivencias previas en cuidados y nuestros valores, pero por sobre todo, gracias a la presencia en nuestras vidas de las personas que necesitaron cuidados durante la pandemia COVID-19, más arriba representadas en Miriam, Mariana, Josefina, Karina y Andrea, que comprendimos que cuidar es un derecho, así como lo es, ser cuidados cuando nos encontramos en situación de vulnerabilidad. Y postulamos que la empatía, conecta a las personas en su singularidad, restableciendo los nexos que la enfermedad, la incertidumbre y el desvalimiento debilitan. La empatía como eje de los cuidados resignifica la práctica del personal de salud, jerarquizándola.

Conflictos de intereses: La autora declara no tener conflictos de intereses.

Referencias bibliográficas

- Comisión Económica para América Latina y el Caribe [CEPAL]. (2018). *Los cuidados en América Latina y el Caribe*. Textos seleccionados 2007-2018.
- Gago, V. (2007, 12 de Noviembre). Página/12: Diálogos: "La felicidad es subversiva".
- Página12. Consultado diciembre de 2022. <https://www.pagina12.com.ar/diario/dialogos/294544-2007-11-12.html>
- Hospital Cuenca Alta Néstor Kirchner; Cerrudo, D. (2021, 21 de septiembre). Reconocimiento a los trabajadores del HCANK en el Día de la Sanidad. Hospital Cuenca Alta Néstor Kirchner. Consultado diciembre de 2022. https://www.hospitalcuencaalta.org.ar/public_html/web/index.php/ultimas-noticias/415-reconocimiento-a-los-trabajadores-del-hcank-en-el-dia-de-la-sanidad
- Menéndez, E. (1987). Modelo Médico Hegemónico, Modelo Alternativo Subordinado. Modelo de Autoatención. *Caracteres estructurales*. Anuales de las Primeras Jornadas de Atención Primaria de la Salud, Buenos Aires.
- Ministerio de Salud Argentina [MSal], Dirección Nacional de Salud Mental y Adicciones [DNSMA] y Bentolila S. (2020). *Prácticas de Salud Mental y Apoyo Psicosocial (SMAPS) en Emergencias y Desastres*. Enfoque en COVID.
- Organización Panamericana de la Salud [OPS]. (2021). *Resultados de salud desglosados por sexo en relación con la pandemia de COVID en la Región de las Américas*. De enero del 2020 a enero del 2021 (No OPS/PHE/EGC/COVID-19/21-0007).
- Organización Naciones Unidas [ONU]. (2020, 6 de Abril). *Violencia contra las mujeres: la pandemia en la sombra*. ONU Mujeres. Consultado diciembre de 2022. <https://www.unwomen.org/es/news/stories/2020/4/state-ment-ed-phumzile-violence-against-women-during-pandemic>
- Pautassi, L. (2018). El Cuidado Como Derecho. Un Camino Virtuoso, Un Desafío Inmediato. *Revista de La Facultad de Derecho y Ciencias Políticas*. Tomo LXVIII, Número 272. <http://www.derecho.uba.ar/investigacion/documentos/2019-laura-pautassi-el-cuidado-como-derecho.pdf>
- Pérez, M. (2019). *Salud y soberanía de los cuerpos: propuestas y tensiones desde una perspectiva queer*. Soberanía Sanitaria, ISBN 978-987-3687-58-7, p.31. Tinta Limón Ediciones.
- Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo [PNUD]. (2018). Género en el sector salud: feminización y brechas laborales. *Aportes para el desarrollo humano en Argentina, número 9*. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/20180409-genero-sector-salud-feminizacion-brechas-laborales.pdf>
- Pulleiro, L. (2019). *La experiencia de la Ola Verde: una aproximación sobre la Cuarta Ola Feminista en la Argentina*. XIII Jornadas de Sociología. Facultad de Ciencias Sociales, Universidad de Buenos Aires.
- Ulloa, F. (1988). *La ternura como contraste y denuncia del horror represivo*. Presentado en las Jornadas de reflexión de Abuelas de Plaza de Mayo. Septiembre de 1988. Buenos Aires, Argentina. Disponible en: https://conboca.ces.edu.uy/images/recursos/ternura_represion.pdf
- Stolkiner, A. (2020, 15 de Junio). *El campo de la salud mental y sus prácticas en la situación de pandemia. Soberanía Sanitaria*. Consultado: diciembre de 2022. <http://revistasoberaniasanitaria.com.ar/el-campo-de-la-salud-mental-y-sus-practicas-en-la-situacion-de-pandemia/>



Esquizofrenia y Ciclotimia, resultados y problemas, Comp. Gerd Huber, Ed. Morata, Madrid, 1972

EL RESCATE Y LA MEMORIA

A 50 años de *Esquizofrenia y Ciclotimia, resultados y problemas*

Norberto Aldo Conti

<https://doi.org/10.53680/vertex.v34i160.466>



En mayo de 1969 salía publicado, en Stuttgart, el libro *Schizophrenie und zyklotymie ergebnisse und probleme*, editado por Gerd Huber (1921-2012) con la colaboración de un selecto grupo de investigadores entre los cuales destacan Angst, Arnold, Astrup, Gross, Hoff, Hole, Janzarik, Kielholz, Meyer, Ploog, Schulte, Störning y Zerbin-Rüdin. (Edición española, *Esquizofrenia y Ciclotimia, resultados y problemas*, Ed. Morata, Madrid, 1972).

El motivo de la reunión de tan notable grupo en este volumen era rendir homenaje a la figura de Hans Joerg Weibrecht (1909-1975) considerado maestro de toda esa generación, quien cumplía, a la sazón, sesenta años. Cabe destacar que Weibrecht se formó con Kurt Schneider, Robert Gaupp y Ernst Kretschmer y, luego de trabajar en Stuttgart y Tübingen, en 1956, fue designado Profesor de Psiquiatría y Neurología en la Universidad de Bonn, donde creó el Departamento de Psicología Profunda, Psicoterapia y Medicina Psicosomática, allí fue también nombrado Decano de Medicina y, en 1970, Rector de la Universidad, finalmente, en 1974, recibió la Gran Cruz al Mérito de la República Federal de Alemania.

En el campo de la psiquiatría se especializó en la conceptualización e investigación clínica en psicosis endógenas, desde 1946 fue editor de la revista *Progresos en Neurología, Psiquiatría y áreas afines* y, desde 1964, del *Archivo de Psiquiatría y Enfermedades Nerviosas*. Escribió varias revisiones señeras para sus contemporáneos entre ellas destacan, Ciclotimia (1949), Psicosis Depresivas (1953) y Psicosis Fásicas (1961) y su Compendio de Psiquiatría (1968) fue referencia obligada de varias generaciones de psiquiatras alemanes y se publicó en castellano como Manual de Psiquiatría, en Madrid (1970).

Este volumen homenaje al maestro Weibrecht tiene el mérito de poner en sincronía 22 trabajos de primera línea en torno a las psicosis endógenas, su nosografía, sus problemas diferenciales, su acuciante discusión etiológica entre la genética y las modulaciones ambientales, el inicio de las cartografías demográficas y el estudio de comportamientos atípicos y problemas específicos como el suicidio.

En esta entrega de *El rescate y la memoria* presentamos uno de los trabajos publicados en este volumen homenaje titulado *Las múltiples relaciones, en el aspecto genético, de las psicosis endógenas* cuya autora, Edith Zerbin-Rüdin, fue una destacada especialista en genética de las enfermedades mentales, hija de Ernst Rüdin (1874-1952), el mayor referente en genética y psiquiatría alemán de la primera mitad del siglo XX, quien trabajó en el Instituto de Psiquiatría de Múnich desde su creación en 1917, siendo nombrado allí por Kraepelin, y siendo él también su Director desde 1930. Edith Zerbin-Rüdin publicó, en 1974, Herencia y ambiente

en el desarrollo de las enfermedades mentales, y el artículo que estamos presentando es una mirada general y prospectiva del estado de estas cuestiones para 1969, destacamos su importancia, desde la mirada histórica, por la centralidad de estas discusiones a lo largo del resto del siglo XX.

Las múltiples relaciones, en el aspecto genético, de las psicosis endógenas

por E. ZERBIN-RÜDIN

Cuanto más numerosos y exactos son los hechos de que dispone la genética psiquiátrica, tanto más complicada parece la situación. Han cristalizado, sin embargo, en estos últimos tiempos algunas líneas principales que, si bien por desgracia no llevan a menudo directamente a soluciones rotundas, definen, no obstante, en cada caso y con mayor claridad los problemas, a la vez que suscitan el planteamiento de cuestiones fructíferas.

Desde el punto de vista genético se bosquejan cuatro grupos de problemas que, en verdad, se superponen repetidamente: 1. ¿En la génesis de las psicosis endógenas interviene en realidad un factor hereditario, o cabe atribuir a otras causas la acumulación familiar? 2. ¿Qué relación guardan entre sí las psicosis endógenas? 3. ¿Cuáles son las relaciones de las psicosis endógenas con las psicosis reactivas, sintomáticas, etc., y con los trastornos psíquicos no psicóticos? 4. ¿Cuál es la base genética de las psicosis endógenas y cómo colaboran la constitución genética (*anlage*) y el mundo exterior sobre la génesis de una psicosis manifiesta?

Recordemos, en primer lugar, las bien conocidas, hace ya tiempo, cifras del riesgo familiar en la esquizofrenia (ver Tabla 1). Nuevos trabajos practicados en diferentes países han confirmado, por lo general, las cifras

del riesgo empírico calculadas por vez primera por RÜDIN en 1916. Los resultados de diferentes investigadores varían, pero su margen se explica fácilmente por los distintos métodos empleados, la heterogeneidad de las series y el margen de error estadístico. Investigaciones llevadas inteligentemente permiten considerar como muy probable que las elevadas cifras del riesgo familiar se deben, por lo menos en parte, a factores genéticos, y no exclusivamente a factores del mundo exterior.

Así, 47 niños separados, de inmediato y definitivamente después de nacer, de sus madres esquizofrénicas presentaron por lo menos unas cifras tan elevadas de enfermedad como los hijos de esquizofrénicos en general; a saber, 16% (HESTON, 1966). Sólo 3 de entre 20 padres adoptivos de niños que más tarde se volvieron esquizofrénicos presentaron síntomas de esquizofrenia, mientras que 7 de entre los 14 padres carnales enfermaron después de esquizofrenia (ROSENTHAL Y WENDER, 1966). En una serie estudiada en Islandia, los niños criados junto a padres psicóticos o sospechosos de psicosis no enfermaron con mayor frecuencia (12 de entre 102) que sus hermanos no criados en una «familia esquizofrénica» (5 de entre 17). De 28 hermanos adoptivos, no parientes entre sí, ninguno enfermó de esquizofrenia, y, en cambio, de 29 hermanos carnales enfermaron 6. De 16 gemelos monovitelinos (GM) criados aparte desde su primera infancia, no menos de 10 fueron esquizofrenia-concordantes. La proporción de la concordancia es así casi tan elevada como en los GM criados juntos (cerca del 60%).

En lo que concierne a las psicosis maniáco-depresivas, se han suscitado bastantes dudas, aparentemente bien justificadas, hasta la fecha. Esta incertidumbre se ha concretado en el término usado cada vez con más frecuencia, y que a nada obliga, de «psicosis afectivas». Se sospecha en particular que el cuadro clínico resumido hasta hoy bajo el nombre de «psicosis

Tabla 1. Riesgo de enfermar de esquizofrenia para los parientes de enfermos esquizofrénicos

(Cifras porcentuales corregidas. Se han omitido los valores extremos aislados. Las cifras entre paréntesis corresponden en todas las series a valores medios.)

Promedio	0,85
Padres	5-10 (6,3 ± 0,3)
Hijos	9-16 (13,7 ± 1,0)
Hermanos	8-14 (10,4 ± 0,3)
Hijos de ambos padres enfermos	40-68
Hermanastro	1-7 (3,5 ± 1,7)
Gemelos monovitelinos	20-70 (56)
Gemelos bivitelinos	10-16 (15)

maníaco-depresiva» carece de uniformidad. Cabe afirmar fundadamente que las depresiones puras (psicosis monopulares) son, por su naturaleza y genética, algo distinto que las psicosis maníaco-depresivas (bipolares). Es probable, por otra parte, que por lo menos en algunas de las depresiones consideradas como reactivas intervinieron también factores endógenos.

Creemos justificado citar ahora, como antes (*ver Tabla 2*), las cifras del riesgo familiar en «la» psicosis maníaco-depresiva (incluyendo las depresiones puras), aun cuando designen estados aparentemente heterogéneos. Suministran una buena idea general y son siempre útiles para el asesoramiento genético de muchos enfermos. No es posible, empero, durante la primera o la única fase depresiva saber si se desarrollará o se habría desarrollado ulteriormente una psicosis depresiva pura o una psicosis maníaco-depresiva. Indudablemente, parte de las depresiones «puras» pertenecen a las psicosis maníaco-depresivas, sólo que no se ha manifestado (todavía) una fase maníaca.

La *tabla 3* muestra las circunstancias en el estudio por separado de las psicosis monopulares y bipolares. Las psicosis bipolares están claramente más gravadas que las monopulares, y los casos secundarios siguen

Tabla 2. Riesgo aproximativo de enfermar para los parientes de enfermos maníaco-depresivos, incluidos los depresivos puros

Promedio	0,4% - 2,5%
Padres	10% - 15%
Hijos	10% - 15%
Hermanos	10% - 15%
Gemelos monovitelinos	20%
Gemelos bivitelinos	70%

Tabla 3. Riesgo distinto de enfermedad de los padres y hermanos de pacientes de psicosis cíclicas (maníaco-depresivas) y depresivas fásicas. (Según ANGST y PERRIS, 1968, ligeramente modificada.)

Pacientes	PADRES Y HERMANOS		
	Psicosis cíclicas y maníacas	Psicosis depresivas fásicas	Otras enfermedades depresivas, suicidio
Pacientes cíclicos } ANGST PERRIS	3,7 ± 1,5 10,8 ± 1,4	11,2 ± 2,5 0,58 ± 0,03	3,1 ± 1,4 8,6 ± 1,2
Pacientes depresivos fásicos } ANGST PERRIS	0,29 ± 0,03 0,35 ± 0,02	9,1 ± 1,6 7,4 ± 1,1	2,3 ± 0,8 6,8 ± 1,0

generalmente la misma regla. También la representación del sexo femenino es mayor en las depresivas puras que en las maníaco-depresivas.

Problema particularmente difícil lo plantean las psicosis atípicas. ¿Dónde acaban las psicosis clásicas, con mezclas atípicas, y dónde empiezan las psicosis atípicas «verdaderas»? ¿Está justificada en principio una separación definida? Como ocurre con tanta frecuencia en los trastornos psíquicos, existen formas fenomenológicas de transición. Las atipias corresponden a veces más al curso y desenlace de las formas, y a veces más a la sintomatología, que puede ser muy abigarrada. Los síntomas esquizofrénicos y maníaco-depresivos no sólo pueden combinarse entre sí, sino también con síndromes orgánicos y psicógenos.

A causa de la falta de claridad, la investigación de la herencia, de las psicosis atípicas, debe quedar en principio en lo posible en suspenso. Tal falta de claridad es, sin embargo, tan frecuente, que puede motivar conclusiones erróneas si absolutamente no se tiene en cuenta. En las investigaciones sobre gemelos una delimitación demasiado rígida de las formas clínicas puede originar valores de concordancia demasiado bajos. Mientras que en particular muchos probandos, a pesar de algunas atipias, son diagnosticados todavía como esquizofrénicos o maníaco-depresivos, y son incluidos consiguientemente en una serie, predominan de tal modo las atipias en el otro gemelo, que se diagnostica una psicosis atípica, y el par debe ser considerado como discordante. El par sería, en cambio, concordante si se usaran las atipias como criterio diagnóstico. La aseveración «concordante-discordante» es muy grosera y obliga a una dicotomía arbitraria en lugar de formas sin discontinuidad de transición. Se intenta hoy por ello, en general, en definir con mayor precisión las circunstancias propias de la concordancia. La fidelidad fotográfica regular de las psicosis de los gemelos pertenece, como es bien sabido, al reino de la fábula. Se conocen pares de gemelos monovitelinos (GM) con psicosis atípicas en ambos, pero uno de los cuales, sin conocer al otro, se incluiría más bien entre los esquizofrénicos, y el otro, mejor entre los maníaco-depresivos. Los gemelos se asemejan así, puesto que ambos están atípicamente enfermos, y de haber nacido por separado se les hubiera aplicado probablemente un diagnóstico distinto. No se conoce hasta hoy, en todo caso, ningún par monovitelino GM, uno de cuyos gemelos sea esquizofrénico clásico y el otro sufra de psicosis maníaco-depresiva clásica.

ANGST (1966) incluyó en su investigación de las psicosis maníaco-depresivas un grupo de 73 «psicosis mixtas». Insistió, de modo explícito, en que esta deno-

minación se refería a la sintomatología y no a las condiciones hereditarias. Etiológicamente, sus casos no eran uniformes. En las psicosis que empezaron con un cuadro depresivo y terminaron con otro esquizofrénico, las circunstancias hereditarias se asemejaban a las de las esquizofrenias; y en aquellos que comenzaron con sintomatología esquizofrénica y desarrollaron más tarde una psicosis maníaco-depresiva, los datos familiares se hallaban entre los de los esquizofrénicos y los maníaco-depresivos. La carga global de todos los psicóticos mixtos era mezclada y muy elevada, más que en los maníaco-depresivos y los depresivos. Para los padres y hermanos el riesgo de enfermedad era en las psicosis maníaco-depresivas $5,6 \pm 2,2\%$; en las esquizofrenias, $7,1 \pm 1,3\%$, y en las psicosis mixtas $6,5 \pm 3,4\%$.

Las psicosis atípicas son, lo mismo desde el punto de vista clínico que genético, heterogéneas. Pueden ser consideradas: 1) Como mezclas de dos psicosis clásicas, y así como psicosis mixtas en el verdadero sentido de la palabra; 2) como psicosis clásicas, a las que rasgos de la personalidad, tiempo que ya lleva la enfermedad y otros factores han conferido un cariz atípico; 5) como verdaderas entidades nosológicas. Caben ciertamente estas tres posibilidades.

En cuanto a 1), las opiniones de los clínicos sobre la frecuencia de las «verdaderas» psicosis mixtas difieren considerablemente. PAULEIKHOFF, p. ej., no observó casi ninguna, y creyó que casi todas las psicosis atípicas podían ser incluidas fundadamente en las formas esquizofrénicas o maníaco-depresivas.

SCHULZ encontró en los hijos de parejas de padres, uno esquizofrénico y el otro psicótico-afectivo, el 3% de psicosis mixtas, lo que corresponde a la expectación teórica de una combinación de ambos patrimonios genéticos (*anlages*). Prescindiendo de esta observación, las psicosis mixtas genéticamente confirmadas, con diferente carga psicótica por parte del padre y de la madre, son, empero, extremadamente raras. Precisamente en las psicosis mixtas sintomáticamente típicas falta a menudo la prueba de una herencia mixta, mientras que, a la inversa, también con una carga opuesta se ven psicosis enteramente clásicas.

Los resultados son algo más fructíferos si se tienen en cuenta en los probandos y sus parientes consanguíneos los elementos constitucionales. Acaso, en verdad, sólo por el hecho de que el concepto de constitución es aún menos claro que el de psicosis y ofrece por ello mayores posibilidades de interpretación personal. Sea lo que sea, se ha comprobado repetidamente que la mezcla con factores constitucionales propios de otros

grupos de psicosis influyen sobre, y les confieren ciertos rasgos a la sintomatología y el curso de la enfermedad. Así, elementos ciclotímicos-pícnicos originan en los esquizofrénicos rasgos paranoides o catatónicos, a la vez que mejoran el curso de la enfermedad. En cambio, los rasgos esquizotímicos-leptosómicos agravan el pronóstico en los maníaco-depresivos.

Indudablemente, se producen en general psicosis atípicas, pero no como resultado del concurso de patrimonios genéticos (*anlage*) esquizofrénicos y maníaco-depresivos, y con razón se previene en contra del supuesto, excesivamente generoso, de una combinación de factores genéticos. Se borran en otro caso las delimitaciones establecidas con mucho trabajo y no se tienen en cuenta factores pato plásticos importantes.

En cuanto a 2), las psicosis atípicas como variantes de las psicosis clásicas. Los autores europeos estudiaban las psicosis atípicas generalmente en combinación con el problema de la esquizofrenia. Los resultados son muy contradictorios, lo que se explica, por otra parte, por la diversidad de las series, aparentemente tan semejantes.

En las esquizofrenias de «curso ondulatorio hasta la curación», de BLEULER, y en las psicosis de tipo esquizofrénico de LANGFELDT, existía una carga esquizofrénica tan elevada como en las de curso típico; y aún mayor en las psicosis atípicas de LEONHARD. En las esquizofrenias atípicas de HALLGREN y SJOGREN y en las psicosis benignas de WELNER y STROMGREN, así como en las «esquizofrenias curadas» de WITTERMANN y SCHULZ, era, en cambio, esencialmente menor. La nomenclatura estándar norteamericana clasifica las schizoaffective varieties entre las schizophrenic reactions. Sin embargo, CLAYTON y sus colaboradores (1968) observaron el predominio de enfermedades afectivas en las familias de 31 pacientes esquizoaffectivos, y llegaron a la conclusión de que por lo menos una parte de estos estados cabe atribuirlos a trastornos afectivos.

El cuadro clínico de las psicosis está determinado y alterado, de modo evidente, por los más diversos factores. Factores sociológicos y culturales, edad en el momento de enfermar y de ser observado el paciente, sexo, lesiones orgánicas y, no en último lugar, la personalidad global, influyen en grado considerable. Las psicosis endógenas no ocupan por ello ninguna situación excepcional. La mayoría de enfermedades son influidas por múltiples factores, y siguen, en un caso dado, un curso ligero o grave, generalizado o localizado, agudo o crónico, abundante o escaso en síntomas.

Tampoco ningún enfermo presenta la totalidad de los síntomas indicados en los textos, y en algunos enfermos se ven síntomas raros, poco comunes.

Los datos bioquímicos, morfológicos y clínicos en modo alguno concuerdan siempre. Casos que imponen por su uniformidad clínica pueden ofrecer diferentes datos serológicos, bioquímicos o de autopsia; y a su vez, cuadros clínicamente distintos pueden ser debidos ocasionalmente a un mismo, o muy análogo, substrato. El organismo humano sólo dispone de un repertorio constante y limitado de reacciones, y, por ello, diferentes lesiones se manifiestan por una misma reacción. Por otra parte, los polimorfismos bioquímicos determinados genéticamente son en el hombre muy numerosos, y la individualidad serológica y bioquímica considerable. Tan considerable que, según HARRIS, el análisis enzimático y serológico completo de un individuo garantiza con más seguridad su identificación –totalmente inequívoca– que sus huellas digitales. No debe sorprendernos por ello cómo individuos constituidos así, de modo tan diverso, respondan distintamente a un mismo estímulo, sea éste el gen de una enfermedad o una noxa dañina del mundo exterior.

En cuanto a 3), en familias diferentes repiten, siempre bajo la misma forma o en forma muy parecida, psicosis atípicas. Cabe pensar en este caso en enfermedades como unidades propias bien delimitadas. También en el Japón, MITSUDA (1967) y sus discípulos vieron en las psicosis atípicas, que presentan a menudo trastornos de la conciencia –son «más bien enfermedades de la conciencia que enfermedades de la personalidad»–, como unidades propias, definidas, con homotipias intrafamiliares intensas, y las colocaron mejor junto a las psicosis circulares que con las esquizofrenias. Trastornos psíquicos de otra clase ocurren dentro de familias ciclotímicas, ocasionalmente epilepsias, y, sólo en casos excepcionales, esquizofrenias. Se atribuye una significación considerable a influencias del mundo exterior, y se piensa en un posible estado hipofuncional del sistema mesencéfalo-hipófisis.

Mientras que en las series de gemelos europeos se encuentran pares GM, uno de cuyos miembros es esquizofrénico típico y el otro atípico, los autores japoneses no creen haber observado nunca uno de estos pares. La discrepancia, lo mismo en lo que concierne a los datos sobre gemelos como a la propia casuística, permite suponer que las psicosis atípicas descritas en el Japón pudieran ser distintas de las europeas.

A veces no sólo es difícil distinguir unas de otras las diferentes psicosis endógenas, sino también los

trastornos psicóticos de los no psicóticos. Una ya antigua manzana de la discordia la constituye el «psicópata esquizoide» (término mencionado aquí con toda reserva). El clínico duda a veces de si detrás de un tipo raro, estrafalario, se oculta un psicópata esquizoide o un defecto esquizofrénico. El estudio completo no siempre sirve, sobre todo si debe ser retrospectivo. El genetista encuentra en las familias de esquizofrénicos un mayor número de personalidades esquizoides, en las que se descubren fenotipos modificados de un patrimonio genético (*anlage*) esquizofrénico completo, como también heterocigotos o portadores de un patrimonio genético (*anlage*) parcial. Cabe considerar con motivo a la esquizoidia y la esquizotimia como factores predisponentes de la manifestación de una psicosis esquizofrénica. Tal puede ocurrir en algunos casos, pero no es la regla general. «Esquizoide» es, probablemente, una entidad heterogénea, no etiológica.

Consideraciones análogas son también válidas para las relaciones de las psicosis maniaco-depresivas con el temperamento cicloide, y de las depresiones endógenas con el estado de ánimo constitucionalmente depresivo. Particularmente difícil resulta, a causa del flujo de las formas fenomenológicas de transición, el establecimiento de una delimitación definida.

Mientras que las investigaciones anteriores insistían más sobre las relaciones de la esquizofrenia con el desarrollo anormal de la personalidad (psicopatía), los trabajos modernos se ocupan más de sus relaciones con la reacción anormal de la personalidad (neurosis). Las esquizofrenias presentan ocasionalmente, en su período inicial, el cuadro clásico de una neurosis. En 10 de entre 70 neuróticas hospitalizadas (ERNST, 1965) existía la sospecha de una esquizofrenia incipiente. La catamnesis reveló 9 veces que tal sospecha era errónea, y sólo una vez correcta, lo que pudiera ser una coincidencia fortuita. En cambio, 6 pacientes, de las que nadie hubiera podido sospecharlo, enfermaron de esquizofrenia. Si las esquizofrenias pueden presentar así en sus comienzos el cuadro clásico de una neurosis, ¿por qué no pudieran conducirse de este modo durante todo su curso ulterior? MITSUDA, SAKAI y KOBAYASHI (1967) han descrito, de su numerosa colección de casos, 4 pares GM, en cada uno de los cuales uno de sus miembros tenía una esquizofrenia típica, mientras que al otro miembro sólo cabía aplicarle el diagnóstico de neurosis. SAKAI (1968) añadió luego 2 pares GM, uno de cuyos gemelos era esquizofrénico atípico, y el otro tenía una neurosis y «carácter epileptoide»; 6 de los 16 esquizofrénicos GM

estudiados por TIENARI tenían en su respectivo par un miembro neurótico.

Una esquizofrenia puede presentar así, de cuando en cuando o de modo duradero, el cuadro de una neurosis, pero, a la inversa, no debe considerarse a toda neurosis como una esquizofrenia abortiva, pues la carga psicótica de los neuróticos apenas es mayor que el riesgo promedio. También hay cruces en estos casos: un mismo cuadro clínico en diferentes trastornos, y diferentes cuadros clínicos en un mismo trastorno básico.

¿Qué relaciones guardan las psicosis maníaco-depresivas y endógenas depresivas con las formas de depresión consideradas como reactivas y psicógenas? Cuando WINOKUR, con su grupo de trabajo, en una serie de publicaciones llega a la conclusión de que las depresiones endógena y reactiva son una misma cosa, y su carga familiar no es, en suma, distinta, esto es, evidentemente, resultado de su disputa con muchos psiquiatras norteamericanos, que consideran a casi todas las psicosis como «funcionales» y, en todo caso, toda depresión como reactiva e influida por el mundo exterior: opinión que complace mucho, en su búsqueda de una causa, al médico y al enfermo. Sin embargo, como lo revelan sus últimas publicaciones, WINOKUR conoce bien lo que es una reacción depresiva, distinta de la depresión endógena.

Algunas depresiones descritas también por los autores europeos como «reactivas» pertenecen ciertamente en el fondo a las endógenas, o bien tienen un fuerte componente endógeno (genético). Tal lo expresa de modo sobresaliente WEITBRECHT (1968) al llamarlas «distimias endorreactivas». De la denominada depresión por mudanza poseemos dos observaciones en gemelos (DA FONSECA). En dos pares GM concordantes femeninos con psicosis afectivas sólo enfermó en cada caso una de las hermanas de depresión por mudanza. La gemela de uno de los pares sufría desde los 7 años de cambios periódicos: depresivos de humor, claustrofobia e impulsos compulsivos. En el segundo par, la enferma se echó la culpa de la muerte por suicidio de su hermana y contrajo una depresión grave, algo atípica. La mudanza sólo parece haber sido en estos casos un factor desencadenante fortuito. Como hecho interesante, las depresiones de ambas enfermas presentaron rasgos atípicos.

Entre los familiares de depresivos neuróticos los trastornos psicóticos sólo eran escasamente más frecuentes, y de ningún modo las psicosis afectivas. A la inversa, todas las psicosis o trastornos definidos como psicógenos en los parientes de melancólicos

involutivos y maníaco-depresivos fueron, en cambio, depresiones y nada más (STENSTEDT). También las depresiones neuróticas y reactivas son de modo paciente heterogéneas, y pueden ser ocasionalmente la expresión de psicosis depresivas endógenas.

Como resumen crítico podemos afirmar: el margen de variación de los cuadros clínicos, o bien de los diagnósticos clínico-psiquiátricos, es considerable, y también se dan cruces dentro del ámbito familiar.

Así, los maníaco-depresivos tienen ocasionalmente descendientes esquizofrénicos; pero a la inversa, sólo en casos excepcionales los esquizofrénicos tienen un hijo con psicosis afectiva. SLATER (1953) sólo encontró entre los otros miembros de pares de gemelos dicigóticos, y hermanos y padres de los gemelos probandos, enfermos afectivos, un caso de esquizofrenia, pero entre los parientes de probandos esquizofrénicos, en cambio, 36 psicosis afectivas, de ellas, en verdad, sólo 4 maníaco-depresivas verdaderas y 6 psicosis depresivas (¿endógenas?); luego, 17 melancolías involutivas, 3 depresiones atípicas, tres depresiones reactivas y 3 casos de suicidio. Si se agrupan por parejas los parientes de primer grado hospitalizados, presentan generalmente, pero no siempre, el mismo diagnóstico psiquiátrico. TSUANG, p. ej., encontró en 71 pares de hermanos hospitalizados, en el 68% de ellos el mismo diagnóstico o muy parecido; en el 21%, un diagnóstico en cierto modo análogo, y en el 11%, diagnósticos diferentes. El porcentaje de una misma psicosis es algo más elevado en otros autores.

En resumidas cuentas, los esquizofrénicos tienen sobre todo parientes enfermos de esquizofrenia, y en los maníaco-depresivos predominan los enfermos de psicosis afectivas. Las psicosis atípicas ocurren en los familiares de los psicóticos, en todas sus formas, pero en particular en los familiares de psicóticos atípicos.

La psicosis única (véase más adelante W. JANZARIK. en este mismo texto), en el sentido de un trastorno básico común, que por la acción de factores aditivos toma la forma de una esquizofrenia o de una psicosis maníaco-depresiva, es poco probable. Lo mismo cabe decir del concepto de una serie continua de variaciones. RENNERT presupone en las psicosis combinaciones de varios factores que forman una serie continua de variaciones, con los cuadros melancólico y hebefrénico en sus dos polos terminales. Cada enfermedad correspondería genéticamente a una combinación disarmonica, única, de factores genéticos y ambientales. Dentro de este marco encajarían sin esfuerzo todas las

psicosis endógenas, así como también las reactivas, sintomáticas y orgánicas. Sin embargo, esta concepción parece abarcar demasiado y ser demasiado laxa, a la vez que contradice nuestras experiencias en las enfermedades hereditarias somáticas.

Los resultados de las investigaciones genéticas no obligan por de pronto, en modo alguno, a prescindir por completo del esquema, formulado con fines diagnósticos por KRAEPELIN, sino que indican más bien que las esquizofrenias y psicosis maniaco-depresivas, las depresiones endógenas y las psicosis atípicas son en realidad verdaderas enfermedades cada una de ellas.

Existen también, sin embargo, formas de reacción semejantes a la esquizofrenia, y depresivas que no guardan ninguna relación estrecha con las psicosis «verdaderas». Se trata, probablemente, de reacciones de la personalidad y, por tanto, de manifestaciones poligénicas. Pudieran explicar los matices esquizofrénicos y depresivos de los más diversos estados psicóticos y no psicóticos. En los casos extremos pueden parecerse a las psicosis verdaderas. La situación sería semejante a la del nanismo: parte de los enanos corresponde al extremo negativo de la serie natural de variación, mientras que los demás sufren una forma específica de nanismo.

¿Cuál es la naturaleza del defecto genético en las psicosis endógenas? No se sabe bien en qué consiste la propia pieza clave: la expresión de BLEULER «La casi totalidad de la sintomatología descrita hasta hoy de la *dementia praecox* es secundaria y, en cierto sentido, fortuita... No conocemos con certeza los síntomas primarios de la afección esquizofrénica del cerebro», es todavía hoy válida para todas las psicosis. Así, p. ej., HUBER (1967) considera a los síntomas específicos de las psicosis endógenas más o menos como reacciones de la personalidad. El trastorno básico estriba, según este autor, en alteraciones de la dinámica del potencial psíquico (véase más adelante el artículo de HUBER en este texto).

Mucho menos conocemos aún el genotipo, o también sólo un substrato más próximo al gen, acaso el defecto de una enzima. Sólo tenemos en cuenta, en las psicosis, los fenotipos, y no sus rasgos inalterables, sino sus modos de conducta, que varían en el curso del tiempo. No sabemos si son el producto fenomenológico terminal de un solo gen o de un complejo de genes. En verdad, los gemelos monovitelinos se asemejan ocasionalmente más por sus síndromes individuales que por el cuadro global de la psicosis, pero todos los intentos realizados hasta hoy para definir el

curso hereditario de los distintos síndromes han sido infructuosos. TSUANG (1967) comprobó, en cambio, que en la agrupación por pares de hermanos hospitalizados, los diagnósticos clínicos se asemejaban más que los síndromes individuales, y llegó a la conclusión de que las categorías de diagnósticos psiquiátricos, a pesar de cruces ocasionales, tenían un fundamento biológico. También SHIELDS y SLATER (1966), basándose en sus observaciones en gemelos, insistieron en que las entidades de los esquemas internacionales de diagnóstico concuerdan, por lo general, con las entidades biológicas.

No son así posibles, en la actualidad, aseveraciones positivas sobre el defecto genético. Cabe sospechar, sin embargo, una base somática y, en verdad, más bien de naturaleza funcional que estructural. Trastornos funcionales explicarían la reversibilidad de los trastornos psíquicos, las fluctuaciones de las manifestaciones, las atipias y las fenocopias. Un defecto funcional es, sobre todo al principio, reversible. El cuadro clínico puede ser alterado o reprimido como resultado de una localización poco común, de su interferencia con áreas colindantes, por mecanismos compensadores, etc., y el trastorno funcional puede revelarse por vía hereditaria o no hereditaria. En verdad, la doctrina según la cual una molécula alterada sería responsable de un pensamiento alterado, es tan difícil de demostrar como la antigua creencia según la cual un pensamiento defectuoso sería debido a una neurona defectuosa (DASTUR).

En lo que concierne a la forma de la transmisión hereditaria, ésta se atribuye, desde ya hace mucho tiempo, en las esquizofrenias a un tipo recesivo y en las psicosis maniaco-depresivas a un tipo dominante. Ambas tesis han sido discutidas, pues las cifras del riesgo empírico no corresponden nunca a las proporciones clásicas de MENDEL, y no se explican sin el concurso adicional de hipótesis auxiliares, tales como fluctuaciones de las manifestaciones, genes accesorios, influencias ambientales, etc. La doctrina moderna ya no se preocupa del recuento de las cifras según MENDEL, y esto tanto más cuanto que la hipótesis de la poligenia (participación de varios genes) adquiere un número creciente de adeptos, y no cabe esperar, según ella, las cifras simples de MENDEL.

Se puede afirmar con bastante seguridad que las esquizofrenias, las psicosis maniaco-depresivas, las depresiones endógenas y, en particular, las psicosis atípicas, son en sí heterogéneas; es decir, cada uno de los trastornos puede ser producido por diferentes genes o complejos de genes. Esto cabe sospecharlo tan-

to más cuanto que, a medida que aumentan nuestros conocimientos, también cuadros nosológicos clínicamente bien definidos, como las distrofias musculares o la sordera hereditaria, han revelado su falta de unidad genética. En verdad se corre el peligro, en la heterogeneidad como en la poligenia, de que se explica todo y, por consiguiente, nada.

¿Cómo debemos imaginarnos la base material genética? No existen aberraciones de los cromosomas, si bien un mayor número de personas con un número excedente de cromosomas X, sobre todo enfermos del síndrome de KLINEFELTER, tienden a sufrir psicosis paranoides psicógenas y depresiones reactivas. Habría que pensar así en mutaciones moleculares, en alteraciones de la molécula del DNA. Trastornos enzimáticos mutativos concordarían con todos los datos disponibles, pero por de pronto no cabe demostrarlos. Las mutaciones pudieran afectar a genes estructurales, pero asimismo, o aún mejor, a genes de control. Los genes estructurales determinan primariamente la formación de substratos materiales, enzimas u otras proteínas, y su actividad o reposo es regulada por genes de control. Estos son, probablemente, más numerosos que los genes estructurales.

Eminentemente importante, pero no bien aclarada todavía, es la interacción del patrimonio genético (*anlage*) y el mundo exterior. En favor de una cierta influencia de la herencia sobre las psicosis endógenas habla en primer lugar la distinta concordancia entre los gemelos monovitelinos y bivitelinos. En el mismo sentido cabe interpretar los resultados observados en gemelos monovitelinos criados por separado; en niños separados de sus madres esquizofrénicas desde su nacimiento y en niños adoptados (véase anteriormente). Además, la frecuencia promedio de las psicosis se mantiene sensiblemente constante, ni aumenta tampoco de modo evidente en épocas de catástrofe. Los traumas sutiles y los efectos del *stress*, inculcados a este respecto, son tan inespecíficos y ubicuos que el observador imparcial puede preguntarse por qué sólo reacciona patológicamente a ellos una proporción insignificante de los hombres. Si un individuo, p. ej., se vuelve esquizofrénico, ¿por qué precisamente contrae esta enfermedad y no una depresión o una neurosis? ARNOLD y HOFF han descrito dos destinos personales muy análogos, con situaciones psicológicas muy parecidas, y uno de los cuales terminó en una neurosis y el otro en una esquizofrenia. En este último caso existía una carga esquizofrénica. «El individuo no es sólo un producto de las vivencias de su primera infan-

cia y de las actitudes erróneas de quienes le rodean, sino que lleva también en sí mismo sus propias posibilidades de reacción» (W. LENZ).

No a favor, sino más bien en contra de una etiología influida exclusivamente por el ambiente exterior, habla la posición fortuita de los psicóticos dentro de la serie de hijos de una misma familia. Aun en las series numerosas de hermanos son raras las veces en que muchos o casi todos están afectados, y falta el desarrollo de una enfermedad preferentemente en los hijos sucesivos; es decir, la formación de una cadena.

Si las madres de esquizofrénicos son también esquizofrénicas con una frecuencia unas dos veces mayor que los respectivos padres, esto no constituye un argumento en favor de la teoría psicogenética, sino un dato de selección estadística. Los progenitores de los esquizofrénicos suelen enfermar casi siempre después del nacimiento del hijo que luego, más tarde, contraerá la enfermedad. En el momento de nacer su hijo las madres tienen, sin embargo, estadísticamente un riesgo casi el doble que el de los respectivos padres: 1) Porque son más jóvenes, y 2) porque el riesgo promedio de enfermedad del sexo femenino es mayor que el del masculino. Además, las mujeres esquizofrénicas son con frecuencia, generalmente, más fértiles que los varones esquizofrénicos.

Sin embargo, ya en 1916 RÜDIN consideró probable que en las psicosis endógenas «intervengan también factores que en principio nada tienen que ver con la herencia, y sí con el *milieu*». Las investigaciones en gemelos indican asimismo que no basta el patrimonio genético (*anlage*), por sí solo, para el desarrollo de una psicosis manifiesta. No se explicaría, en otro caso, cómo un porcentaje considerable de gemelos monovitelinos se mantiene justamente discordante: en la esquizofrenia, cerca del 30-40%, y en la psicosis maniaco-depresiva, aproximadamente el 30%. Por desgracia ignoramos cuáles sean los factores desencadenantes o preventivos, hecho tanto más de lamentar cuanto que dispondríamos entonces de condiciones oportunas para la prevención y el tratamiento. Sin embargo, ninguno de los factores somáticos o psíquicos inculcados ocurre de modo tan constante que quepa atribuirle con seguridad una acción desencadenante, o hasta causal, sobre el desarrollo de la enfermedad.

Si bien es poco probable que factores exógenos y mecanismos psicodinámicos sean la causa única de las psicosis endógenas, desempeñan, en cambio, un papel en la conversión del genotipo en el fenotipo. Los factores hereditarios serían, pues, condición previa

para el desarrollo de una psicosis, pero las influencias ambientales y los procesos intrapsíquicos serían el factor decisivo de si la anomalía adquiere o no valor de enfermedad, o de si la psicosis se manifiesta o no. La investigación de la psicodinámica es, por tanto, muy adecuada para aclarar los procesos complicados de reacción, contrarreacción y ulterior desarrollo. Hay que evitar, sin embargo, el creer que la comprensión de *cómo* la enfermedad de un paciente se desarrolló en y fuera de una determinada situación, explicaría por completo *por qué* el individuo afectado reaccionó así y no de otra manera. El conocimiento de la psicodinámica en la esquizofrenia excluye tan poco la herencia como lo hace el conocimiento del trastorno metabólico en la fenilcetonuria. El hecho de que la fenilcetonuria sea provocada por factores ambientales, a saber, componentes de la alimentación, y que pueda ser evitada por factores ambientales como la dieta, en nada cambian el hecho de que sea una enfermedad hereditaria debida al déficit –hereditario recesivo– de la fenilalaninaoxidasasa (SHIELDS, 1968).

La asociación fructífera de criterios genético-hereditarios y psicogenéticos es enteramente posible. GASTAGER y HOFMANN (1962), p. ej., intentaron en gemelos esquizofrénicos monovitelinos y en trillizos diferenciar los factores hereditarios responsables de la base de las psicosis, de los factores del *milieu* interno y externo determinantes de la psicodinámica. El trastorno vivencial básico era el mismo en ambos gemelos. Los dos enfermaron de esquizofrenia, a pesar de su distinta situación respecto de sus padres. Difieron, en cambio, claramente, la sintomatología, la gravedad y el grado de remisión; el gemelo preferido sufrió la enfermedad más grave. Cabe esperar conclusiones útiles de la investigación de la conducta y,

en particular, de las recientes investigaciones psiquiátricas sobre la conducta (PLOOG, 1964). El modelo básico: estímulo clave-suscitación de un mecanismo desencadenante congénito-liberación de un acto instintivo, refleja de modo evidente un engranaje del patrimonio genético (*anlage*) y el ambiente exterior: acción ambiental-reacción condicionada hereditaria-manifestación de una conducta. Como resultado de procesos de troquelado pueden quedar fijados irreversiblemente modos hereditarios y arraigados de conducta y de respuesta, y por reacciones en cadena ser desviados progresivamente en una determinada dirección.

La alternativa patrimonio genético (*anlage*) o mundo exterior es anticuada. El problema estriba en el concurso, extremadamente complicado, de ambas magnitudes. Enfermedades *sólo* genéticamente determinadas, y *sólo* debidas al ambiente exterior, son puntos terminales teóricos, raros en la práctica. Entre ellos se extiende la multiplicidad de combinaciones, cuyo centro de gravedad se halla a veces más cerca del factor genético, y otras, en cambio, más próximo al ambiente exterior. Los genes son ajustados siempre a un determinado ambiente, y éste, a su vez, influye siempre sobre ciertos genes. De ello se deduce que «genético» no debe equipararse a todo trance con «determinado», tal como ocurre, por desgracia, a menudo. Los patrimonios genéticos bosquejan el círculo de las posibles reacciones, y cuál de entre las posibilidades existentes será realizada depende también de otros factores. Casi todos los aspectos de nuestro organismo pueden ser considerados el 100% como genéticos, pero en modo alguno son el 100% determinados. La identificación de los conceptos «genético» y «determinado» ha contribuido mucho, probablemente, a desacreditar el concepto genético.

Rosa Montero

El peligro de estar cuerda



LECTURAS

Nicole M. Moreno

El peligro de estar cuerda

Rosa Montero

Seix Barral, 2022

“Y es que también los locos (supongo que ellos más) están muertos de miedo ante la locura”

Rosa Montero

“Tengo la impresión de estar haciendo una especie de autopsia invertida de la creatividad”, afirma la española Rosa Montero en esta suerte de ensayo que busca establecer el vínculo entre “la creatividad y cierta extravagancia”. Para responderse a si ser artista te hace más proclive al desequilibrio mental o viceversa, la periodista, psicóloga y (sobre todo) novelista, se sumerge en un recorrido íntimo por su historia personal, pero también naufraga por la vida de aquellos creadores que nos han dejado un incommensurable legado, “como la niña que ha desmontado por completo el reloj de la abuela y ahora, sentada en el suelo y rodeada de piezas, va cogiéndolas de una en una intentando entenderlas”.

El disparador que da lugar a esta investigación se evidencia desde una de sus premisas iniciales: *“Siempre he sabido que algo no funcionaba bien dentro de mi cabeza”*. La escritora nos regala una anécdota de su infancia que sustentaría dicha creencia: todas las noches antes de dormir, le pedía a su madre que escondiera un adorno de cobre de su cuarto ante el temor de envenenarse involuntariamente mientras lo lamía sonámbula. Ante dicha excentricidad y ya desde una perspectiva adulta, Montero comenzará a preguntarse por los límites entre la normalidad y la rareza, entendiéndola a la primera como una construcción estadística derivada de lo más frecuente.

Una de las preguntas preliminares que se hace para lograr este desmembramiento de la creatividad es: *¿Por qué escribimos lo que escribimos?* Y a lo largo del texto irá esbozando distintas teorías. La primera, afirma, tiene que ver con la falta de firmeza en el ser de los es-

critores y la experimentación de una pluralidad, lo cual se ve claramente reflejado en el gusto por los seudónimos, los impostores, los juegos en torno a la dualidad, etc. Escribir nacería como un deseo de escapar del encierro de la propia vida, como ella misma afirma: *“una sola existencia por muy grande y muy buena que sea siempre será una especie de cárcel, una mutilación de las otras posibles realidades, de los otros individuos que pudimos ser. Contenerse dentro de una sola identidad resulta empobrecedor”*.

Otra de las hipótesis que propone tiene que ver con el acto de escribir como intento de transformar el horror en algo valioso. Según su investigación, un factor común en muchos de los artistas es el de una experiencia temprana de pérdida, un desencuentro prematuro con la vida. La creatividad estaría ligada entonces, o emergería, a partir de este encuentro temprano con el trauma. Y cita al cineasta George Pollock: *“el acto creativo es un intento siempre vano de reparar dicha pérdida”*.

En el transcurso del libro, además, va reuniendo los rasgos de personalidad que caracterizan al perfil del creador. Uno de ellos tiene que ver con la incesante necesidad de experimentar emociones agudas, de vivir en un cierto nivel de euforia porque la vida les resulta insuficiente, los proclamaría como *“Yonquis de la intensidad”*. Y no se queda simplemente con la descripción de los hechos, también busca establecer el origen de este rasgo: plantea que la dificultad para experimentar la realidad de manera directa tiene que ver con la disociación experimentada en la infancia como modo de defensa ante el trauma. Y redobla la apuesta mencionando que para poder hacer propio el dolor, para poder experimentarlo *“es posible que tengamos que contárnoslo atribuido a un personaje, o alojado (y alejado) en un verso”*.

Particularmente interesante resulta la cita del belga suizo Henri Roorda, autor del libro *Mi suicidio*, quien escribió justo antes de matarse: “Me había hecho de la vida una idea completamente falsa. Daba mucha importancia a todo aquello que es excepcional: el entusiasmo, la exaltación, la embriaguez... el hombre normal es aquel que sabe vegetar”, o de Carrère, quien afirma: “No tengo acceso directo a la experiencia, siempre debo adosarle palabras”. De esta incapacidad de “vivir sin más, directa y llanamente como el perro que se tumba bajo el rayo del sol” es que surge otra de las características a las que Montero le dedicará unas cuantas páginas: el temperamento adictivo.

Fitzgerald y el alcohol. Voltaire y el café, Nietzsche y el cloral, Freud y la cocaína, Philip Dick y las anfetaminas, Huxley y el LSD... infinitos son los ejemplos que la escritora va exponiendo al hacer un recorrido por el mundo de las adicciones en la historia del arte y la literatura. Y el uso de estas sustancias, *a priori* tan disímiles entre sí, tendrían un denominador común: un intento de acallar al yo consciente, facilitar la asociación de ideas. Citando a Fitzgerald: “cuando estoy sobrio todo aparece muy racionalizado”. Y en este punto Montero nos presenta una sugestiva analogía entre los requisitos para escribir bien, bailar bien y hacer bien el amor: hay que anestesiarse al yo controlador. Dice: “Nunca aprendí a bailar agarrado y lo hago mal. Pero a veces estoy intentándolo y de pronto me doy cuenta de que llevo un buen rato sin pisarlo, moviéndome al unísono. Eso sí, justamente en el momento en que me hago consciente de ello, pierdo el ritmo, tropiezo, se acaba la danza milagrosa”. Ahora bien, el recorrido por la historia de los antes mencionados acaba evidenciando cómo todos terminan presos de la misma paradoja: la propia sustancia que en un momento les facilita la palabra termina por arrebatárselas. Dice Montero: “la musa química acaba primero con la obra y luego con el autor”. Y cita a Bukowski quien, a sabiendas ya de esta condena, afirmaba: “beber ayuda a crear, aunque no lo recomiendo”.

Siguiendo con las características comunes a este *cluster* de gente, la escritora enuncia otro rasgo llamativo: la tendencia a la extravagancia. En su proceso de exploración, Montero se encontró con ciertas peculiaridades

en el comportamiento de los escritores, lo cual resume muy bien citando al psiquiatra Philippe Brenot: “Parece razonable pensar que esa creatividad es la expresión de una estructura estafalaria de personalidad de la que proceden, además de la obra, las dificultades de la vida”. A esta extravagancia se añade la tendencia a una hipersensibilidad emocional y sensorial (las denominadas Personas Altamente Sensibles/PAS), una de cuyas manifestaciones es la propensión a una cosmovisión trágica de la vida, a pensar en términos de potenciales desgracias, citando a Sylvia Plath: “soy ese tipo de mujer que cuando empieza a llover solo puede pensar en ventanas abiertas”. Tal vez la cita del texto que mejor resume esta asociación entre estructura de personalidad y creatividad sea la del novelista francés Marcel Proust, quien afirma que “todo lo que conocemos que es grande proviene de los nerviosos”.

Por último, y no por ello menor, destaca otras cualidades propias de quienes se han dedicado a concebir una creatividad productiva: la tenacidad y la tendencia al perfeccionismo. Y para ambos atributos toma de ejemplo a Picasso, quien ha afirmado que “la obra es 1% de inspiración y 99% de transpiración”. Para ahondar en estas características nos narra cómo su exigencia era tan grande que a menudo lo conducía a una inseguridad demoleadora, con dificultad para terminar un cuadro y en consecuencia con el hecho de tener tan poca obra.

Entre tantas hipótesis pareciera que la respuesta a sus interrogantes se le va deslizando a Montero entre renglones, tal vez con mayor claridad que cualquier otra teoría que va tejiendo finamente. Y si no puede dar cuenta del proceso de todos los escritores, al menos deja en claro qué la motiva a ella a escribir: sus novelas, dice, son sus pequeños delirios controlados, aquellos que la sujetan a la tierra y a los otros y por ende a la realidad. Cita una vez más a Sylvia Plath: “temo que la felicidad me vuelva perezosa”. Escribir como una válvula de escape. Escribir como una forma de sobrellevar las enfermedades. Escribir como una suerte de enajenación. Escribir como una entrega absoluta a lo imaginario. Porque, como dice la escritora, “escribiendo nos jugamos la aceptación en el mundo, la posibilidad de ser normales”.