

Psychiatric Times

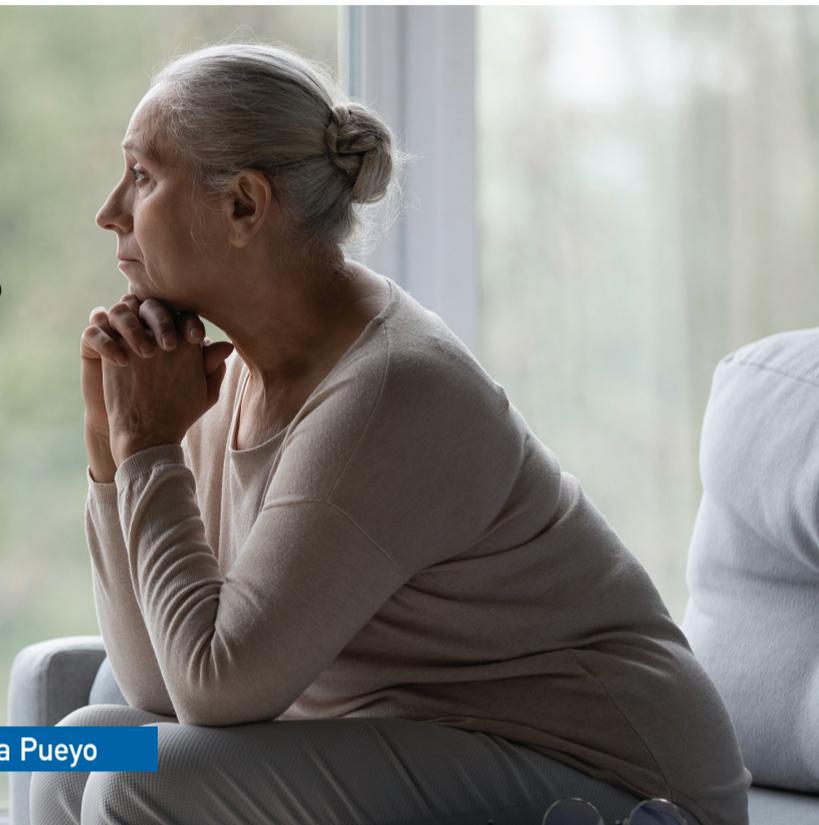
www.PsychiatricTimes.com

NÚMERO 6 - Año 2022

ACTUALIZACIÓN

La depresión en adultos mayores con enfermedad de Alzheimer

Por Dr. Carmelo Pelegrín Valero y Dr. Javier Olivera Pueyo



La interrelación entre la enfermedad de Alzheimer y la depresión mayor es una de las principales áreas de interés en la psicogeriatría por diversas razones y por las complejas relaciones entre ambas enfermedades. Las más destacables son las siguientes: a) la depresión puede ser un factor de riesgo de desarrollar una demencia tipo Alzheimer y/o ser un síndrome prodrómico de la enfermedad neurodegenerativa; b) la enfermedad de Alzheimer puede presentar de forma comórbida un síndrome depresivo, el cual puede ser de dos subtipos: reactivo a la enfermedad o de origen neurobiológico; y c) la depresión mayor en el anciano puede presentarse con síntomas cognitivos que cumplan criterios de un síndrome de demencia¹.

A pesar de la importancia de ambos síndromes en la práctica clínica psicogeriátrica, todavía hay muchos interrogantes con relación a la etiología y factores de riesgo para el desarrollo de una depresión en la demencia; las características clínicas de la depresión en las demencias; los criterios diagnósticos de la depresión en la enfermedad de Alzheimer y la utilización de antidepresivos en las personas con demencias.

Consensos

Para abordar, entre otros, estos interrogantes, la Sociedad Española de Psicogeriatría (SEPG) ha publicado recientemente un documento de consenso sobre la depresión geriátrica que supone la actualización del previamente publicado en 2011 y que está disponible en su página web (www.sepg.es). De forma más reciente, y

Informe especial

Facilitación del diagnóstico de autismo

Andrew J. Schuman, MD

Reconocer y abordar las implicaciones psiquiátricas de los trastornos del sueño

Por Christine Juang, PhD; Colleen Mills-Finnerty, PhD; Erin Cassidy-Eagle, PhD, DBSM; Makoto Kawai, MD, and Christine Gould, PhD

auspiciado por la Universidad Europea, un grupo de trabajo de las sociedades de Psicogeriatría y de Neurología han elaborado otro documento de consenso sobre la depresión en las enfermedades de Alzheimer y Parkinson².

Ambos consensos se han realizado siguiendo la versión más moderna de la metodología Delphi, y han tenido como objetivo fundamental explorar la opinión de sendos paneles de expertos, para alcanzar un acuerdo profesional suficiente en torno a los aspectos anteriormente detallados. Un esquema de las fases de desarrollo del estudio se presenta en la Figura 1.

El método Delphi es una técnica de información basada en la consulta a expertos de un área,

con el fin de obtener la opinión de consenso más fiable de los profesionales consultados. Estos son sometidos individualmente a una serie de cuestionarios en profundidad, que se intercalan con retroalimentación de lo expresado por el grupo y que, partiendo de una exploración abierta, tras las sucesivas devoluciones, producen una opinión que representa al grupo (Figura 2).

Exponemos a continuación algunas conclusiones relevantes consensuadas por los expertos sobre la depresión en la enfermedad de Alzheimer.

Etiología y factores de riesgo para la depresión en pacientes con demencia

Las preguntas que se evaluaron en esta área temática se resumen en la Tabla 1.

La mayoría de los expertos estuvieron de acuerdo en que la depresión mayor de inicio tardío aumenta el riesgo de demencia; en la misma línea los expertos coinciden en considerar los síntomas depresivos como un síndrome prodrómico de la demencia y no como una entidad única, algo que concuerda con la mayoría de los estudios publicados sobre el tema hasta la fecha³. Estas afirmaciones serán congruentes con la actual controvertida teoría monoaminérgica de la depresión. Así, los estudios neuropatológicos clásicos han puesto de relevancia una pérdida neuronal por depósito de ovillos neurofibrilares tanto en los núcleos dorsales del rafe del tallo encefálico (que son la mayor fuente de serotonina), como en *el locus coeruleus (LC)* del mesencefalo (que es la fuente principal de la

En este número

Psychiatric Times

Portada

La depresión en adultos mayores con enfermedad de Alzheimer

Página 8

Melatonina, la formulación sí importa

Página 12

Evaluación psiquiátrica de la paciente en el periodo periparto

Página 17

Facilitación del diagnóstico de autismo

Página 20

Aproximación a la psicoterapia sobre una base cerebral

Página 22

Exploración de las aminos vitales. El quién, qué, cuándo, dónde, porqué y cómo del déficit de vitamina B₁₂

Página 25

Reconocer y abordar las implicaciones psiquiátricas de los trastornos del sueño

Página 30

Funcionamiento cognitivo/neuropsicológico y conducta suicida

Página 36

Puesta al día en el trastorno bipolar

Página 37

Reducción de la heterogeneidad en la esquizofrenia resistente y no resistente al tratamiento

Ci Capital intelectual

Los artículos de esta edición de la revista PSYCHIATRIC TIMES (U.S.A.) son publicados con el permiso de UBM LLC. Los artículos que aparecen en estas páginas fueron traducidos y reimprimos con el permiso de UBM LLC. Copyright 2011, UBM LLC. Todos los derechos reservados en inglés y español.

STAFF

Psychiatric Times Argentina es una publicación de Capital Intelectual S.A. Edificio Insud, Paraguay 1535 (C1061 ABC) Ciudad de Buenos Aires. Tel. 4872-1300. Editores de la versión española: L.F. Aguera y J.M. Montes
Diagramación: Fabiana Di Matteo
Traducción: TMS Traducciones
Corrección: Carlos Alfieri
Imágenes de tapa e interior: Shutterstock

Registro de propiedad intelectual: Todos los derechos reservados. Prohibida su reproducción total o parcial.

noradrenalina), con pérdidas entre el 40-80% cuando se realiza el diagnóstico de EA.

Para algunos autores, existirían depósitos de proteína *tau* en el líquido cefalorraquídeo en la fase preclínica de la EA, con una pérdida del 55 % de las neuronas cuando se realiza el diagnóstico de EA⁴. Estos hallazgos podrían relacionarse con la aparición de un síndrome depresivo antes de realizar el diagnóstico clínico de EA. De acuerdo con esta hipótesis la depresión podría considerarse un síndrome prodromico de la enfermedad de Alzheimer; no obstante, todavía no hay consenso suficiente para saber si es un factor etiopatogénico de la EA, un síndrome prodromico, un hallazgo coincidente o un síntoma secundario de la demencia¹.

No obstante, la etiopatogenia de los cuadros depresivos en la enfermedad de Alzheimer muy probablemente tenga un origen multifactorial, asociándose a la pérdida neuronal de las vías monoaminérgicas otros mecanismos, como la hiperactivación del eje hipotálamo-adrenal secundario al estrés crónico; la neuroinflamación con la producción de elevados niveles de citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa, interleucinas 1 beta y 6); y la disminución de los factores de crecimiento neuronal como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y el factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF-β1)⁶.

Por lo tanto, la neuroinflamación, producida por una hiperactivación de las células de la microglía conduciría a un aumento de las citocinas proinflamatorias y una disminución de los factores neurotróficos, estableciéndose un vínculo entre la depresión y los procesos neurodegenerativos (ver figura 3)⁷. El tratamiento crónico con antidepresivos aumenta las concentraciones de BDNF y revierte la atrofia hipocampal secundaria al estrés crónico; por ello es congruente con el hecho de que los expertos del estudio estén de acuerdo en que el tratamiento de los síntomas de la depresión puede enlentecer la evolución del proceso neurodegenerativo.

También la comorbilidad de síntomas depresivos y quejas subjetivas de pérdida de memoria han sido considerados por el grupo de expertos como factor de predisposición para desarrollar demencia. Esta recomendación resulta lógica si consideramos que la depresión produce quejas subjetivas de memoria y, como se ha comentado, la depresión predispone o es un síndrome prodromico de la enfermedad neurodegenerativa. Más controvertido resulta considerar si las quejas subjetivas de memoria pueden incluirse dentro del constructo de deterioro cognitivo leve amnésico (DCLA), que predispone a la enfermedad de Alzheimer, ya que las mismas son especialmente relacionadas con estados de ansiedad y depresión⁷.

No obstante, estas quejas se incluyen implícitamente en los criterios de DCL debido a EA publicados por el *National Institute on Aging-Alzheimer's Association* (NIAA)⁸. Y tenemos que tener en cuenta que cuando se agrupan ambos síndromes (DCL más depresión con pobre respuesta al tratamiento antidepresivo) se aumenta el riesgo de desarrollar una EA⁶.

Los expertos también están de acuerdo en la importancia de los factores psicosociales, incluida

la sobrecarga emocional de los cuidadores, en la etiopatogenia de los trastornos afectivos en la enfermedad de Alzheimer. Estos resultados destacan la importancia de tener muy en cuenta la salud mental de los cuidadores en el tratamiento de los trastornos psicológicos y conductuales de las demencias⁹. Al margen de estas consideraciones, los expertos enfatizan los aspectos neurobiológicos, en especial de tipo vascular, sobre los psicológicos, al no existir acuerdo en que la depresión en la EA sea fundamentalmente de origen reactivo y en relación con la respuesta adaptativa del individuo a la enfermedad. En este sentido conviene recordar la importancia de la autoconciencia en la respuesta emocional en las enfermedades neurológicas. La ausencia de conciencia de los déficits en los trastornos neurológicos ha sido considerada casi siempre como un "factor de protección" de la depresión y por ende del riesgo de suicidio¹⁰.

En parte relacionado con lo anterior, no existió acuerdo en la pregunta de si la revelación del diagnóstico de demencia aumenta el riesgo de depresión. En primer lugar, comunicar el diagnóstico de demencia es un aspecto controvertido, donde se contraponen el principio de maleficiencia y el de autonomía. En el momento actual, al realizarse el diagnóstico en fases ya clínicas de la enfermedad, con frecuencia existe falta de conciencia de enfermedad; las reacciones emocionales depresivas son más bien "leves" y calificadas por algunos autores como "distímicas". Probablemente, la progresiva generalización de la revelación del diagnóstico de enfermedad de Alzheimer en fases preclínicas tendrá una mayor repercusión psicológica en los pacientes, que deberán ser objeto de apoyo por parte de los profesionales implicados en el tema.

Manifestaciones clínicas de la depresión en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias.

En esta área se realizaron las preguntas resumidas en la Tabla 2.

Como ya se comentó en un anterior artículo en esta revista¹¹, se llegó a un acuerdo para la utilización clínica de los conceptos de *depresión de inicio tardío* y de *depresión vascular*, a pesar de que todavía no se dispone de suficiente evidencia empírica. Por el contrario, no hubo consenso en la utilización del concepto de "pseudodemencia depresiva". Este término introducido por Kiloh en el año 1961 ha caído en desuso; en la actualidad se hace referencia a los "trastornos cognitivos depresivos", que se definen como el deterioro cognitivo y funcional que imita los trastornos neurodegenerativos secundarios a síntomas neuropsiquiátricos.

La depresión con deterioro cognitivo recibió menos importancia en el pasado. Aunque la práctica actual ha prestado mayor atención a estos trastornos, ya que se ha constatado que los síntomas cognitivos asociados con la depresión persisten, como síntomas residuales (además de los síntomas del estado de ánimo), y en algunos casos se transforman en una verdadera demencia neurocognitiva con el tiempo; por otra parte, los déficit cognitivos afectan considerablemente

FIGURA 1 Fases del desarrollo del estudio Delphi



FIGURA 2

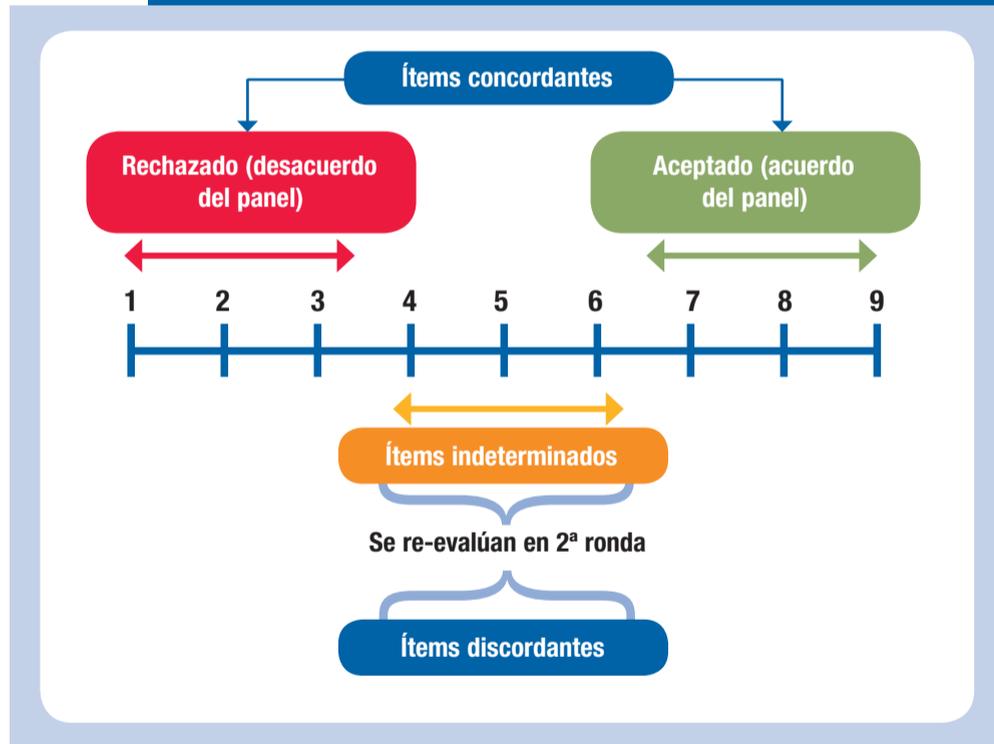


TABLA 3. Alteraciones cognitivas en la depresión mayor

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

- Orientación preservada, pero con aumento de la latencia en la respuesta.
- Autoconciencia de los déficits.

PERFIL NEUROPSICOLÓGICO

- Enlentecimiento psicomotor como signo nuclear.
- Peor rendimiento en el “recuerdo libre”, con aprendizaje intacto en el reconocimiento.
- Mejora con la repetición del estímulo.
- Lenguaje, cálculo y funciones visuoespaciales menos afectadas.

el funcionamiento del paciente y aumentan el riesgo de recurrencia de un trastorno depresivo.

El perfil neuropsicológico y clínico del deterioro neuropsicológico asociado a la depresión se describe muy resumido en la siguiente Tabla 3 (resumido de Pelegrín)¹².

Otro perfil neuropsicológico es la depresión con disfunción ejecutiva, con dificultades en la motivación, organización, planificación, secuenciación y abstracción, que se ha vinculado con la enfermedad cerebrovascular o neurodegeneración relacionada con la edad. Por lo general, la “depresión vascular” presenta anhedonia y apatía en lugar de tristeza y tiene un enlentecimiento psicomotor evidente¹³. Por es-

tas razones los expertos coinciden en considerar que la exploración neuropsicológica en pacientes con depresión en la enfermedad de Alzheimer puede ser menos fiable y posponer su evaluación hasta objetivar si ha existido una respuesta al tratamiento antidepressivo.

Los expertos están de acuerdo en considerar los síntomas somáticos (anorexia, enlentecimiento psicomotor) y cronobiológicos (empeoramiento matutino y despertar precoz) como los síntomas más específicos de la depresión en la enfermedad de Alzheimer de fases precoces; asimismo coinciden en que conforme aumenta la gravedad de la demencia, la fenomenología de los síntomas depresivos se modifica. También

existió acuerdo en utilizar el término “síntomas depresivos” en estas fases más avanzadas donde predomina la conducta agresiva, la agitación e inversión del ritmo vigilia-sueño.

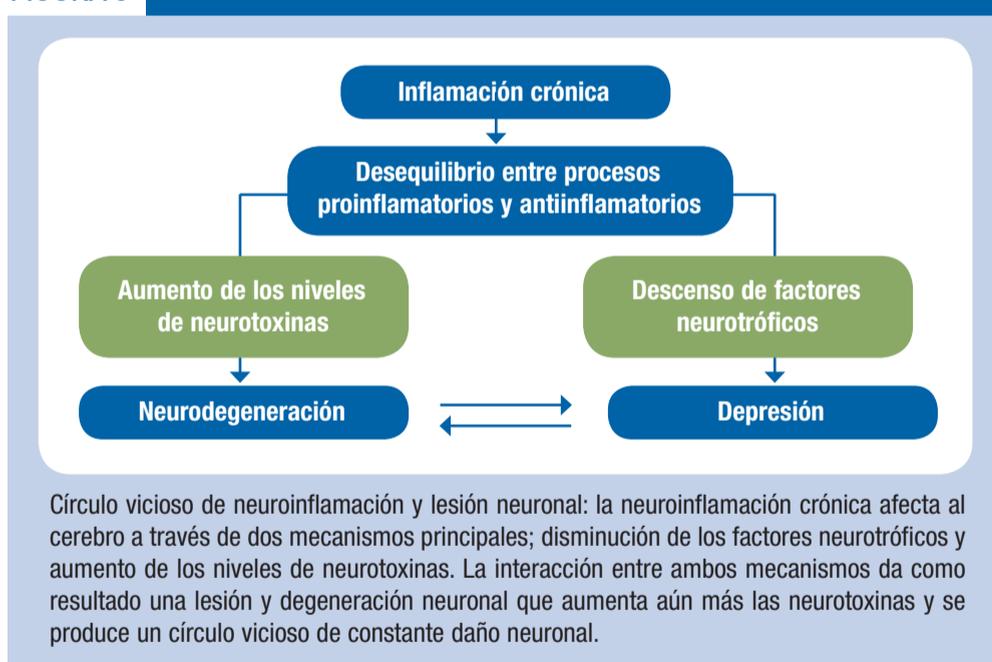
Por el contrario, los expertos no coinciden en considerar la conducta suicida como algo “excepcional”. Aunque afortunadamente no es una conducta frecuente, en absoluto es excepcional, en especial en los pacientes con conciencia de enfermedad que van percibiendo el progresivo deterioro funcional que están sufriendo. De hecho, revisiones sistemáticas y metaanálisis recientes realizados sobre el tema sugieren la necesidad de prestar atención a la ideación suicida, especialmente tras el diagnóstico reciente de demencia¹⁴.

El factor de riesgo más destacado fue la comorbilidad con una depresión mayor de inicio, posterior al desarrollo de la demencia.

TABLA 1 Etiología y factores de riesgo en la enfermedad de Alzheimer

	Desacuerdo	No consenso	Acuerdo
2.1.1 El estrés y/o los síntomas depresivos en los cuidadores agravan la depresión en los pacientes con demencia.			■
2.1.2 El entorno social es determinante para la aparición de la depresión en la demencia.			■
2.1.3 En el contexto de las enfermedades neurológicas asociadas a demencia, la depresión es fundamentalmente reactiva y depende del modo personal de enfermar.	■		
2.1.4 La depresión de inicio tardío confiere mayor riesgo de demencia.			■
2.1.5 La depresión que precede en pocos años a la demencia es un síntoma precoz de la misma y no una enfermedad independiente.			■
2.1.6 La depresión con muchas quejas subjetivas de memoria en personas mayores confiere mayor riesgo de demencia.			■
2.1.7 La mayor carga vascular incrementa el riesgo de depresión en la demencia.			■
2.1.8 El tratamiento de la depresión que aparece en el contexto de la demencia mejora la evolución de la misma.			■
2.1.9 La revelación del diagnóstico de demencia supone un factor de riesgo importante para desarrollar una depresión clínicamente significativa en la persona mayor.		■	
2.1.10 La depresión hace que la demencia evolucione más rápidamente.			■
2.1.11 La depresión que se inicia por encima de los 50 años debe seguirse regularmente aunque mejore, por el riesgo de desarrollar una enfermedad neurodegenerativa.			■

FIGURA 3



Se señala el estado inicial de la demencia como el momento de mayor riesgo de suicidio, aunque sucediera tiempo después de recibir el diagnóstico. Obviamente, el suicidio es más común en las fases precoces de la enfermedad, cuando se conservan las funciones ejecutivas para poder llevar a cabo la planificación del mismo. La existencia de intentos previos incrementa el riesgo de suicidio. Las variables sociodemográficas destacadas fueron el género masculino y un alto nivel socioeconómico¹⁵.

Criterios diagnósticos para la depresión en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias

Las preguntas de este apartado se resumen en la Tabla 4. En este apartado todos los expertos estuvieron de acuerdo en distintos aspectos básicos, como la necesidad de seguir investigando para establecer unos criterios diagnósticos de depresión en las distintas fases de la demencia. Hay que destacar asimismo la distinta exigencia (al menos tres síntomas frente al menos cinco síntomas), influyendo en aspectos como la sensibilidad

y especificidad, respecto a los criterios propuestos por la National Institutes of Mental Health (NIMH) en cuanto a los criterios para el diagnóstico de depresión mayor propuesto por el DSM-IV¹⁶. También existió acuerdo en considerar la escala de depresión en demencia de Cornell como la más útil para realizar la detección (*screening* o cribado) para el diagnóstico de depresión en personas con demencia.

Si bien, no existió un consenso unánime de los expertos, la experiencia clínica nos induce a considerar la información de los cuidadores como una fuente de información clínica relevante para realizar el diagnóstico de depresión en la demencia, como puso de manifiesto el clásico estudio de Mackenzie y cols., que encontraron una prevalencia de episodios de depresión mayor en un 4% en diferentes entrevistas realizadas a pacientes no hospitalizados con enfermedad de Alzheimer, mientras que la información obtenida por sus familias mostraba hasta un 31% de prevalencia¹⁷.

No existió consenso en si la depresión era muy poco prevalente en la demencia frontotemporal. Paradójicamente, la depresión mayor es el diagnóstico psiquiátrico que con más frecuencia se realiza en las fases precoces de la demencia frontotemporal variante conductual (DFT VC); así en un estudio de seguimiento de pacientes que cumplían los criterios de DFT VC, a los dos años se objetivó que el diagnóstico de inicio más frecuente era el de depresión, en un porcentaje próximo al 10%¹⁸. Esto podría atribuirse a que la “apatía-abulia” es el síntoma neuropsiquiátrico inicial más común o frecuente

TABLA 2 **Clínica en la enfermedad de Alzheimer**

		Desacuerdo	No consenso	Acuerdo
2.2.1	Los síntomas más específicos para el diagnóstico de la depresión en la demencia son los que constituyen el denominado síndrome somático de la depresión (fluctuación diurna del humor, despertar precoz, enlentecimiento o anorexia con pérdida de peso).			■
2.2.2	En la demencia grave, la depresión se manifiesta en forma de inversión del ciclo sueño-vigilia, agresividad o agitación.			■
2.2.3	Apatía es un factor de riesgo de depresión en las demencias.		■	
2.2.4	La presencia de depresión resta validez a la exploración neuropsicológica en la demencia.			■
2.2.5	En fases avanzadas de la demencia no debemos hablar de depresión sino de síntomas depresivos.			■
2.2.6	En el paciente con depresión y demencia, la conducta autolítica es excepcional.		■	
2.2.7	El concepto de pseudodemencia depresiva tiene una clara utilidad en la práctica clínica y debe mantenerse.		■	

de la DFT VC, en porcentajes en torno al 90%, y está presente en todos los pacientes conforme la enfermedad progresa; asociado a una importante discapacidad en las actividades de la vida diaria¹⁹. En este contexto, el grupo de expertos consideró necesario hacer el diagnóstico diferencial entre síndrome depresivo y apático.

Respecto a las técnicas de neuroimagen, tanto estructurales como funcionales, los expertos consideraron que en el momento actual su aportación para el diagnóstico de la depresión en la enfermedad de Alzheimer era muy escasa o con resultados todavía no generalizables como biomarcadores de la depresión en la EA.

Tratamiento con antidepresivos en la demencia y en la enfermedad de Alzheimer

Las preguntas relacionadas con esta área se recogen en la Tabla 5.

Nos remitimos de nuevo, en este apartado, a la publicación en *Psychiatric Times*¹¹ en relación con el consenso sobre el abordaje de la depresión en las personas mayores. Todos los expertos estuvieron de acuerdo en tratar con un medicamento antidepresivo y en muchos casos antes o al mismo tiempo que las terapias no farmacológicas, a pesar de que un metaanálisis reciente de Cochrane encontró poco apoyo para la eficacia de los antidepresivos para tratar la depresión en la demencia. Los déficits monoaminérgicos en la enfermedad de Alzheimer; el aumento de la síntesis del factor de crecimiento neuronal que promueve la neurogénesis; la respuesta a los antidepresivos en muchos estudios¹⁶, y la acción positiva sobre otros aspectos como el tratamiento de la ansiedad, la irritabilidad y el mantenimiento del ritmo vigilia-sueño son factores que apoyan de forma contundente la utilización de antidepresivos en la depresión asociada a la enfermedad de Alzheimer.

En el estudio Delphi realizado²⁰, los expertos muestran su preferencia por los antide-

presivos con múltiples mecanismos de acción (como venlafaxina o duloxetina, mirtazapina, tianeptina o vortioxetina) sobre el resto. Así mismo, el tratamiento con antidepresivos debe ir asociado con los fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa. Por el contrario, la memantina no se considera eficaz para el tratamiento de la depresión. Tampoco resultan convincentes para los expertos los antidepresivos tricíclicos, por sus efectos secundarios, el bupropión o la agomelatina.

Sobre la elección de antidepresivos con actividad precognitiva, los expertos consideraron unánimemente que el tratamiento de elección debe ser un antidepresivo que ofrezca una mejora en la función cognitiva en el paciente anciano. Entre ellos, duloxetina, tianeptina y vortioxetina muestran un buen perfil de eficacia y tolerabilidad.

No existe consenso respecto a la dosis y la duración del tratamiento; en general, las guías y la práctica clínica sugieren la utilización de la dosis necesaria para que el fármaco sea eficaz durante un tiempo de al menos seis meses, a partir de entonces la dosis deberá ser reducida lentamente.

Dentro de las terapias no farmacológicas destaca el ejercicio o actividad física; así, en un reciente estudio de revisión se concluye que la gran mayoría de estos artículos de investigación tienden a respaldar que la actividad física ofrece beneficios significativos a las personas que padecen la enfermedad de Alzheimer u otras demencias. En concreto, ayuda a estabilizar y mejorar la función cognitiva, así como a reducir y retrasar la aparición de síntomas neuropsiquiátricos graves como depresión, confusión, apatía, etc.

Además, el ejercicio físico desempeña un papel importante en la mejora del funcionamiento ejecutivo de los pacientes con demencia, aumentando la autonomía en sus actividades

cotidianas y reduciendo el riesgo de caídas²¹. Todos los expertos están de acuerdo en que la combinación de terapias no farmacológicas (aumento del contacto social, terapia de reminiscencia, rehabilitación cognitiva...) y farmacológicas es el abordaje adecuado de la depresión en la demencia, y por ende de los síntomas psicológicos y conductuales. No obstante, debemos considerar que la propia depresión podría ser una limitación importante para la participación en terapias no farmacológicas, por ejemplo, en la actividad física¹.

Por último, se destaca que no hubo consenso respecto a la utilización de terapia electroconvulsiva (TEC) en la depresión de la enfermedad de Alzheimer; muy probablemente este resultado puede estar en relación con que la mitad de los expertos consultados eran neurólogos que no están familiarizados con el uso de esta práctica clínica; no obstante, como ha puesto de relieve recientemente la agencia canadiense de medicamentos y tecnología en salud, deben seleccionarse cuidadosamente los casos por el riesgo de la aparición de cuadros confusionales y agravamiento del deterioro cognitivo. La implementación de la terapia electroconvulsiva unilateral con menores sesiones semanales y posteriormente terapia de mantenimiento cada uno o dos meses con una adecuada monitorización cognitiva durante el tratamiento son aspectos que debemos tener en consideración²².

CONCLUSIÓN

Este artículo resume la posición de un grupo de expertos sobre la depresión en la enfermedad de Alzheimer.

Los expertos han alcanzado un acuerdo en la mayoría de las preguntas planteadas, bien positivo (están de acuerdo) o bien negativo (están en desacuerdo). Así, se considera que los síntomas somáticos y cronobiológicos son los más específicos de la depresión en las fases

precoces de la enfermedad de Alzheimer. Y recomiendan la escala de depresión de Cornell para la detección de la depresión en personas con demencia. Respecto al tratamiento farmacológico, el antidepressivo de elección debe seleccionarse entre los que mejoren la función cognitiva y/o tengan una acción multimodal.

Los resultados aportan luz para un mejor entendimiento del diagnóstico y tratamiento de la depresión en la enfermedad de Alzheimer.

Dr. Carmelo Pelegrín Valero: Jefe del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario San Jorge, de Huesca, Aragón.

Dr. Javier Olivera Pueyo: Responsable del programa de Psicogeriatría de dicho hospital.

Ambos son profesores asociados de la Universidad de Zaragoza.

Referencias

- Dafsari FS, Jessen F. "Depression an underrecognized target for prevention of dementia in Alzheimer's disease". *Translacional Psychiatry*. 2020; 10:160.
- Agüera Ortiz L, García-Ramos R, Grandas-Pérez F, López Álvarez J, Montes Rodríguez JM, Olazarán Rodríguez J., et al. *Consenso depresión y enfermedades neurodegenerativas en España*, Agüera Ortiz, L. ed., Barcelona: Marketing Aid Systems & Services; 2020.
- Gracia-García P, De la Cámara C, López-Antón R, Roy FJ, Lobo A. "Depresión y riesgo de demencia. Una revisión actualizada de la bibliografía". *Psicogeriatría*. 2015; 5(1): 15-22.
- Kelly SC, He B, Pérez SE, Ginsberg SD, Mufson EJ, Counts SE. "Locus coeruleus cellular and molecular pathology during the progression of Alzheimer's disease". *Acta Neuropathol Commun*, 2017; 5: 8.
- Caraci F, Copani A, Nicoletti F, Drago F., "Depression and Alzheimer's disease: Neurobiological links and common pharmacological targets". *Eur J Pharmacol*, 2010; 626: 64-71.
- Hussain M, Kumar P, Khan S, Gordon DK, Khan S., "Similarities Between Depression and Neurodegenerative Diseases: Pathophysiology, Challenges in Diagnosis and Treatment Options. *Cureus*". 2020-21;12(11): e11613.
- Yates J, Clare L, Woods RT., "Subjective memory complaints, mood and MCI: a follow-up study". *Aging Ment Health*. 2017 Mar; 21(3): 313-321.
- Albert MS, DeKosky ST, Dicson D et al. "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 Dement*, 2011; 7: 270-9.
- Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. "Management of Neuropsychiatric Symptoms of Dementia in Clinical Settings: Recommendations from a Multidisciplinary Expert Panel". *J Am Geriatr Soc*, 2014; 62 (4): 762-769.
- Yen CF, Chen CC, Lee Y, Tang TC, Ko CH, "Insight and correlates among outpatients with depressive disorders". *Comp Psychiatry*, 2005; 46: 384-389.
- Agüera L. "La depresión en el anciano. Una actualización basada en documentos de consenso". *Psychiatric Times*, 2020 (2): 22-26.
- Pelegrín C. "Trastornos cognitivos menores". En: *Psiquiatría Geriátrica*, 3ª ed., Agüera L, Martín M, Sánchez M, eds.; 2021; Elsevier, Barcelona; págs.: 158-185.
- Alexopoulos GS, Kiosses DN, Heo M, Murphy CF, Shanmugham B, Gumming-Dixon F., "Executive Dysfunction and the Course of Geriatric Depression". *Biol Psychiatry*, 2005; 58(3): 204-210.
- Álvarez Muñoz FJ, Rubio-Aparicio M, Gurillo Muñoz P, García Herrero AM, Sánchez-Meca J, Navarro-Mateu F., "Suicidio y demencia: revisión sistemática y metaanálisis". *Rev Psiquiatr Salud Ment*, (Barc). 2020; 13(4): 213-227.
- Serafini G, Calcagno P, Lester D, Girardi P, Amore M, Pompili M., "Suicide Risk in Alzheimer's disease: A Systematic Review". *Curr Alzheimer Res*, 2016; 13 (10): 1083-1099.
- Mackenzie TB, Robiner WN, Knopman DS, "Diferences between patient and family assessments of depression in Alzheimer's disease". *Am J Psychiatry*, 1987; 144: 41-45.
- Novais F, Starkstein S., "Phenomenology of Depression in Alzheimer's Disease". *J Alzheimer Dis*, 2015; 47: 845-855.
- Lamata SC, Miller BC., "The behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD) síndrome in psychiatry". *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016; 87(5): 501-511.
- Piguet O, Hornberger M, Mioshi E, Hogdes JR., "Behavioural variant frontotemporal dementia: diagnosis, clinical staging, and management". *Lancet Neurology*, 2011; 10: 162-172.
- Agüera-Ortiz L, García-Ramos R, Grandas-Pérez FJ, et al., "Depression in Alzheimer's Disease: A Delphi Consensus on Etiology, Risk Factors, and Clinical Management". *Front Psychiatry*, 2021 Feb 26;12:638651.
- Adamson BC, Ensari I, Motl RV., "Effect of exercise on depressive symptoms in adults with neurologic disorders: a systematic review and meta-analysis". *Arch Phys Med Rehabil*, 2015; 96 (7): 1329-38.
- Williams D, Campbell K., "Electroconvulsive Therapy for the Treatment of the Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines". Ottawa, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; 2019.

TABLA 4 Diagnóstico en la enfermedad de Alzheimer

		Desacuerdo	No consenso	Acuerdo
2.3.1	La información que proporcionan los familiares es poco precisa para el diagnóstico de la depresión en la demencia.	■		
2.3.2	La tristeza, las cogniciones depresivas y el despertar precoz diferencian la depresión de la apatía en las demencias.			■
2.3.3	La neuroimagen estructural no es útil para el diagnóstico de la depresión en la demencia.			■
2.3.4	La realización de una prueba cerebral funcional (SPECT, o, preferiblemente, PET craneal) es útil para distinguir entre una depresión primaria y una depresión secundaria a demencia.		■	■
2.3.5	La depresión es excepcional en la demencia frontotemporal.	■		
2.3.6	Es necesario establecer criterios diagnósticos diferenciados de depresión para las distintas entidades clínicas que pueden cursar con demencia, por ejemplo, para la enfermedad de Alzheimer, la de Parkinson, la demencia frontotemporal, etc.			■
2.3.7	Es necesario establecer criterios diagnósticos diferenciados de depresión en las distintas fases (leve, moderada, grave) del síndrome de demencia.			■
2.3.8	La escala Cornell de depresión en demencia es útil en la práctica clínica diaria para detectar y valorar la depresión en ancianos con demencia.			■

TABLA 5 Tratamiento en la enfermedad de Alzheimer

	Desacuerdo	No consenso	Acuerdo
2.4.1 El ejercicio físico mejora la depresión en las demencias.			■
2.4.2 Los fármacos antidepresivos son eficaces para el tratamiento de la depresión en la demencia.			■
2.4.3 La combinación de antidepresivos con un inhibidor de la colinesterasa tiene un efecto sinérgico en el tratamiento de los síntomas de la depresión en la enfermedad de Alzheimer.			■
2.4.4 La tianeptina es eficaz en la depresión de los pacientes con demencia.			■
2.4.5 Las terapias psicológicas, como el aumento del contacto social, las terapias de reminiscencia y la rehabilitación cognitiva, son eficaces para el tratamiento de la depresión en la demencia.			■
2.4.6 La intervención no farmacológica es la mejor opción inicial en el tratamiento de la depresión asociada a demencia.		■	
2.4.7 En un paciente con Alzheimer y depresión debe iniciarse tratamiento con un inhibidor de la colinesterasa antes que con un fármaco antidepresivo.	■		
2.4.8 En un paciente con Alzheimer y depresión debe iniciarse tratamiento con un fármaco antidepresivo antes que con un inhibidor de la colinesterasa.		■	
2.4.9 En un paciente con Alzheimer y depresión debe iniciarse tratamiento con un fármaco antidepresivo y con un inhibidor de la colinesterasa al mismo tiempo.		■	
2.4.10 Los antidepresivos con acción sobre más de una vía de neurotransmisión son preferibles en el tratamiento de la depresión en el paciente con demencia.			■
2.4.11 Los anticolinesterásicos tienen un efecto positivo sobre la depresión en la demencia.			■
2.4.12 La memantina tiene un efecto positivo sobre la depresión en la demencia.			■
2.4.13 En el caso de depresión y deterioro cognitivo no debe hacerse un diagnóstico de demencia hasta haber tratado la depresión y ver la evolución de ambos síntomas.			■
2.4.14 En el tratamiento de la depresión que aparece en la demencia son preferibles los antidepresivos que han mostrado mejoría en la cognición (tianeptina, vortioxetina, duloxetine).			■
2.4.15 El tratamiento antidepresivo en los pacientes con demencia tiene menor eficacia que en el anciano sin problemas cognitivos.			■
2.4.16 Los antidepresivos deben usarse a dosis inferiores en la depresión que aparece en el contexto de la demencia que en la que ocurre en ancianos sin deterioro cognitivo.			■
2.4.17 La terapia electroconvulsiva es una alternativa terapéutica aconsejable en pacientes con demencia y depresión con mala respuesta a antidepresivos.		■	
2.4.18 No deben utilizarse los antidepresivos tricíclicos en los pacientes con demencia y depresión.			■
2.4.19 Los ISRS no deben usarse en pacientes con demencia y depresión y con apatía significativa, porque pueden agravar la apatía.		■	
2.4.20 Teniendo en cuenta su eficacia y tolerabilidad específicamente en la enfermedad de Alzheimer, los ISRS son una buena opción en el tratamiento de la depresión en esta enfermedad.			■
2.4.21 Teniendo en cuenta su eficacia y tolerabilidad específicamente en la enfermedad de Alzheimer, los fármacos duales y multimodales son una buena opción en el tratamiento de la depresión en esta enfermedad.			■
2.4.22 Teniendo en cuenta su eficacia y tolerabilidad específicamente en la enfermedad de Alzheimer, mirtazapina es una buena opción en el tratamiento de la depresión en esta enfermedad.			■
2.4.23 Teniendo en cuenta su eficacia y tolerabilidad específicamente en la enfermedad de Alzheimer, bupropion es una buena opción en el tratamiento de la depresión en esta enfermedad.		■	
2.4.24 Teniendo en cuenta su eficacia y tolerabilidad específicamente en la enfermedad de Alzheimer, nortriptilina es una buena opción en el tratamiento de la depresión en esta enfermedad.	■		
2.4.25 Teniendo en cuenta su eficacia y tolerabilidad específicamente en la enfermedad de Alzheimer, agomelatina es una buena opción en el tratamiento de la depresión en esta enfermedad.		■	
2.4.26 Teniendo en cuenta su eficacia y tolerabilidad específicamente en la enfermedad de Alzheimer, tianeptina es una buena opción en el tratamiento de la depresión en esta enfermedad.			■
2.4.27 En la depresión que aparece en el contexto de la demencia, los antidepresivos generalmente deben mantenerse un tiempo menor que en la que ocurre en ancianos sin deterioro cognitivo.	■		

Melatonina, la formulación sí importa

Por Dr. Esteban Gergic y Dr. Jaime Algorta



En un artículo previo de esta misma revista se realizó un repaso de las diferencias entre dos tipos de productos para la salud que tanto el paciente como también el propio sanitario corren en ocasiones el peligro de confundir: los medicamentos y los complementos alimenticios¹. También en esta revista se ha repasado la importancia de la formulación, más allá del propio principio activo, en la eficacia y seguridad (y tolerabilidad) de un medicamento².

En ambas ocasiones se ha tratado de un acercamiento teórico, basado en la evidencia científica publicada. Pero en esta ocasión presentaremos los resultados de evaluar la influencia de la formulación mediante la metodología *in vitro* más apropiada, comparando un medicamento con dos complementos alimenticios. Así, haremos en primer lugar un repaso metodológico de las técnicas más utilizadas en el desarrollo farmacéutico, para finalizar presentando los resultados de un estudio que compara formulaciones de un medicamento y dos complementos.

Perfiles de disolución

A su vez, la realización de perfiles de disolución es una técnica fundamental en la

La realización de perfiles de disolución es una técnica fundamental en la tecnología farmacéutica y es la herramienta principal para evaluar la calidad de los productos farmacéuticos

tecnología farmacéutica, ya que permite diferenciar incluso pequeñas modificaciones entre formulaciones y entre parámetros de proceso, y es la herramienta principal para evaluar la calidad de los productos farmacéuticos sólidos para administración por vía oral.

Por un lado, su uso tiene aplicaciones legales, en cuyo caso la legislación establece los criterios de aceptación que deben cumplirse para asegurar la calidad y eficacia de los medicamentos antes de que sean liberados y lleguen al consumo humano. Por ejemplo, cada vez que se fabrica un lote de

medicamento, se compara con los lotes anteriores mediante la realización de un test de disolución, y en caso de que resulte significativamente diferente, ese lote no se libera al mercado para su comercialización. También, cuando se realizan pequeñas modificaciones en la forma de fabricación de un medicamento (por ejemplo, cambio en algunos de los equipos involucrados en el proceso de fabricación, como ser reemplazo de algún equipo mezclador o comprimidor por una actualización de la tecnología).

Aunque puedan considerarse como cambios menores, los perfiles de disolución son necesarios para demostrar a la autoridad sanitaria que esos cambios en la fabricación no han afectado las características de la formulación y que el producto continuará teniendo la misma seguridad y eficacia que el que se elaboraba previamente. Finalmente, otro ejemplo de aplicación legal es cuando el medicamento pasa a elaborarse en una nueva fábrica, la cual deberá demostrar que los perfiles de disolución son similares a los obtenidos en la fábrica original.

Por otro lado, esta técnica también tiene aplicaciones durante el desarrollo de nuevos medicamentos. Así, por ejemplo, cuando un

medicamento innovador busca una formulación que permita la administración una vez al día (ya que es conocido que mejora la adherencia respecto a varias veces al día), los perfiles permiten ir afinando la formulación para que no sea ni demasiado rápida ni demasiado lenta, asegurando que los niveles de fármaco en el organismo se mantienen durante periodos prolongados de tiempo dentro de la ventana de concentración eficaz, obteniendo el efecto farmacológico deseado, como paso previo antes de los indispensables estudios clínicos.

En resumen, los perfiles de disolución permiten comparar una misma formulación de un mismo producto (ante un cambio de lote, de fabricación o incluso de fabricante) o también comparar entre formulaciones de distintos productos.

Funcionamiento

Para entender su funcionamiento, partimos del principio farmacológico básico que afirma que para que un ingrediente activo sea efectivo debe ser absorbido, y el paso previo a la absorción es que esté disuelto. Por lo tanto, la posibilidad de determinar cómo y a qué velocidad es disuelto nos permite una correlación con el que será su comportamiento en vivo.

La técnica se basa en la determinación de la cantidad de principio activo disuelto en un determinado volumen, bajo condiciones de agitación definidas y realizando la cuantificación de principio activo disuelto en un determinado intervalo de tiempo.

La primera parte de la técnica consiste en depositar el comprimido en un vaso que cuenta con un medio de disolución acuoso que pretende reproducir el líquido gástrico e intestinal y que es sometido a una velocidad de agitación que genera fuerzas hidrodinámicas que se asemejan a las condiciones de estrés que sufren los comprimidos durante el movimiento peristáltico del sistema gastrointestinal.

Existen distintos medios de disolución (con diferente pH y concentración salina), pues el comportamiento del comprimido puede variar entre medios. Así, por ejemplo, se pueden diseñar comprimidos gastrorresistentes, que no se disuelvan en el pH ácido del estómago y sí en un pH más neutro (5-6), como el que se encuentra en el intestino.

A la hora de realizar este tipo de prueba y con el objetivo de asegurar que los resultados son representativos del lote completo de producto terminado, se realiza el ensayo sobre 12 comprimidos obtenidos a lo largo de todo el proceso de fabricación. Este número nos asegura tener un poder estadístico suficientemente robusto como para asegurar que los resultados son representativos. En la Figura 1 se puede observar un equipo que nos permite evaluar de forma simultánea 12 comprimidos.

Tras la incorporación de un comprimido por vaso, se comienza a medir el tiempo y se extraerán muestras seriadas a lo largo del mismo. Posteriormente se cuantificará en cada una de estas muestras la cantidad de principio activo que se ha disuelto (a lo largo del

FIGURA 1 Disolutor de 12 vasos y esquema detallado de un vaso



tiempo). La técnica de cuantificación estándar es la cromatografía.

La frecuencia con la que obtener muestras y la duración del tiempo de muestreo dependerá del tipo de formulación. Así, para el caso de formulaciones de liberación inmediata, las muestras se obtienen a intervalos cortos de tiempo, ya que por tratarse de productos que se disuelven inmediatamente, la disolución será completa antes de 45 minutos (duración máxima). Por tanto, un esquema de muestreo habitual para este tipo de formulaciones inmediatas suele ser a los siguientes tiempos, 5-10-15-30-45 minutos.

Por el contrario, si se trata de una formulación prolongada, la duración del muestreo se extiende durante horas, para dar tiempo a que el medicamento se haya disuelto totalmente y liberado por completo su contenido de principio activo. Los muestreos son más frecuentes al inicio (cada 15-20 minutos) y menos frecuentes según se avanza a lo largo del tiempo.

Finalmente, los resultados se representan en unas gráficas muy características que reflejan el porcentaje de principio activo liberado en función del tiempo, lo que permite realizar comparativas con cierta facilidad, y de esta forma, llegar a conclusiones que nos permitan definir la eficacia de distintos productos o distintas formulaciones por medio

de la realización de correlación *in vivo-in vitro*. Un ejemplo de gráfica típica de una formulación de liberación inmediata y otra prolongada se muestra en la Figura 2.

El valor que aportan los perfiles de disolución (*in vitro*) es que mediante la metodología de “correlación *in vitro-in vivo*” permiten predecir con bastante exactitud cómo será la curva farmacocinética en el paciente (*in vivo*) (Figura 3).

Caracterización farmacéutica

Es conocido que la garantía de calidad farmacéutica es la más exigente entre todas las industrias (solo comparable a la aeronáutica). Y esta calidad debe estar presente no solo durante el desarrollo de un nuevo medicamento, sino a lo largo de toda su vida útil. Así, un lote de cualquier medicamento no puede liberarse (esto es, enviarse a las farmacias para que llegue al paciente) sin antes haber superado con éxito una serie de pruebas para demostrar que cumple con unas especificaciones prefijadas, marcadas por las autoridades sanitarias.

Así, el parámetro “contenido” es la comprobación de que la cantidad de principio activo responde a lo manifestado por el fabricante. Por ejemplo, que un comprimido de 2 mg contenga realmente tal cantidad. De acuerdo con la calidad farmacéutica, el contenido de un medicamento puede variar en un $\pm 5\%$ entre

FIGURA 2

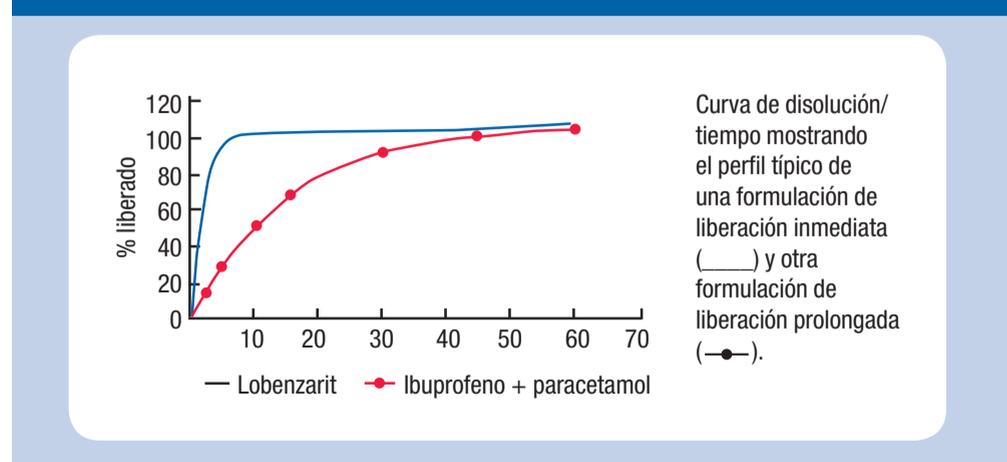


FIGURA 3

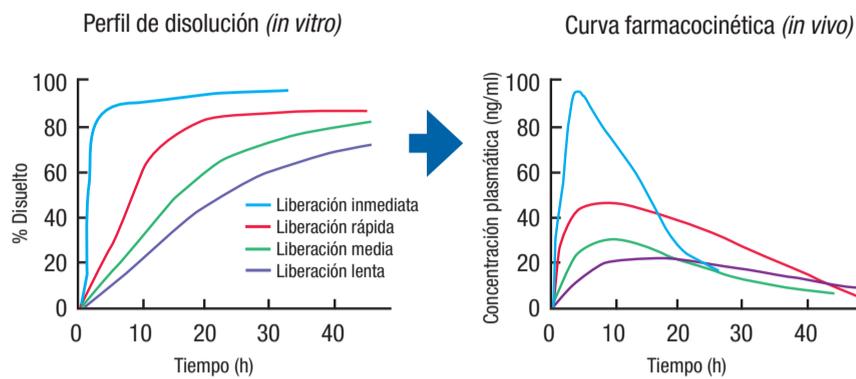
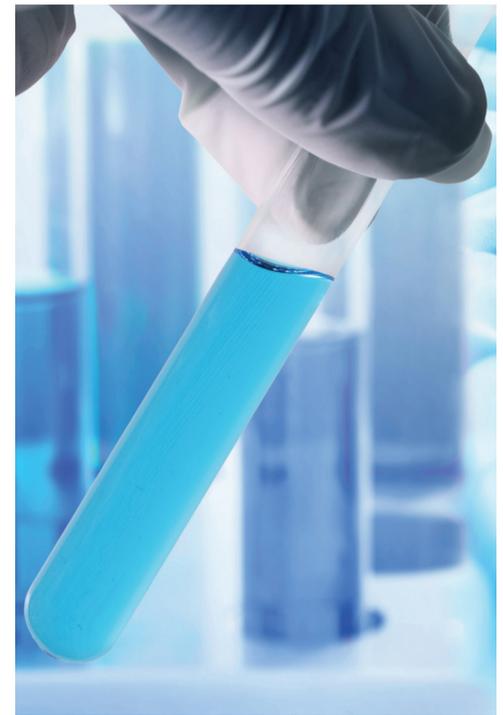
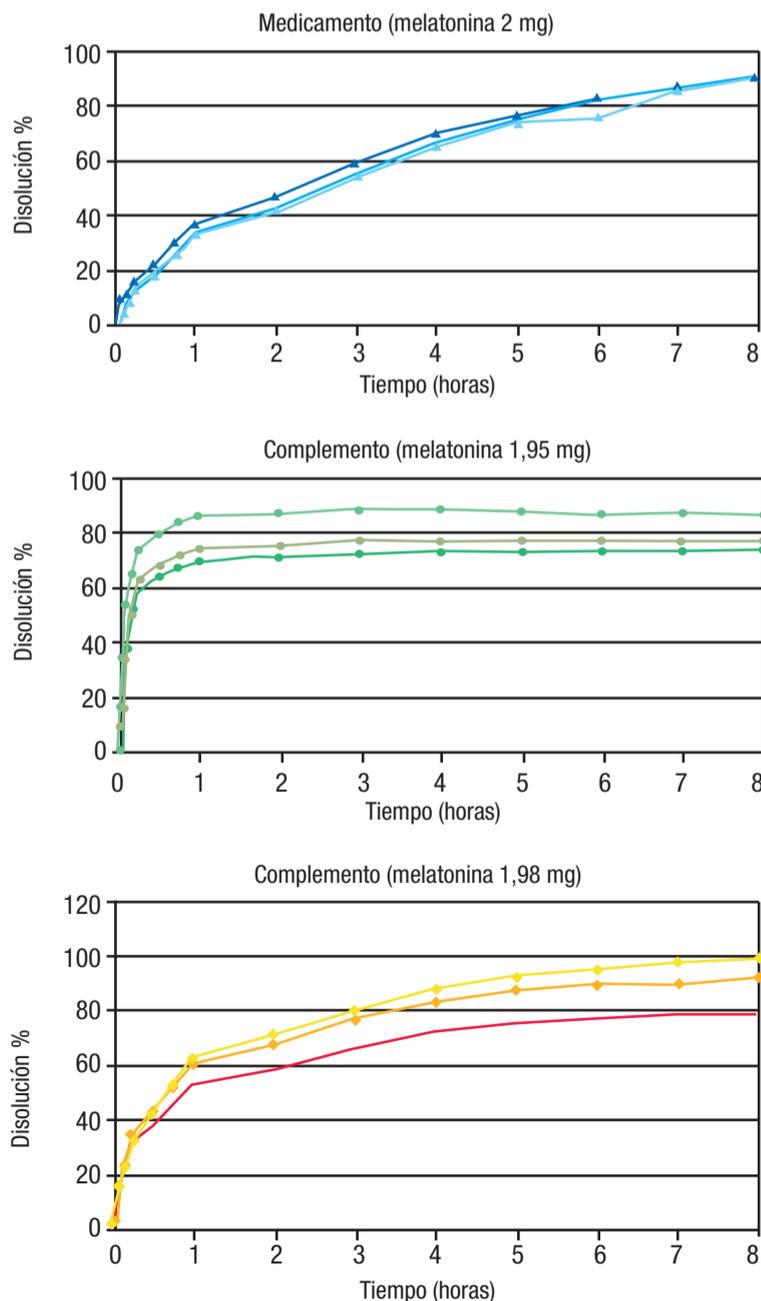


FIGURA 4

Perfiles de disolución mostrando los tres lotes de cada uno de los productos analizados. Los resultados se expresan como porcentaje de disolución a lo largo del tiempo (media de 12 vasos)³



cada lote, de forma tal que, si excede esa variabilidad, el lote no puede ser liberado (y por tanto, no puede ser comercializado).

Otros parámetros analizados son el peso y la dureza. El peso debe ajustarse al establecido, porque es en función del peso del comprimido final que se asegura que la cantidad de principio activo es la adecuada y, sobre todo, que no haya habido diferencias en la fabricación que puedan afectar a la eficacia y/o seguridad.

La dureza debe mantenerse estable a lo largo de los lotes. Si la dureza de un comprimido disminuye, se rompería al intentar sacarlo del empaquetamiento (“blíster”). Y, por el contrario, si la dureza aumenta, se complica la desintegración del comprimido y por tanto su posterior disolución, lo que como hemos visto en el apartado anterior, afecta a su velocidad de liberación y absorción por el organismo.

Finalmente, atención especial merece la detección de impurezas. La mayoría de las moléculas sufren degradaciones que deben ser estrictamente controladas, ya que pueden disminuir la eficacia de los medicamentos o incluso podrían potencialmente ser dañinas. Para asegurar que se protege al máximo la calidad de los productos farmacéuticos, se controlan las condiciones de fabricación y acondicionamiento de dichos productos, con el fin de asegurar que se mantiene al mínimo posible la degradación de los principios activos durante toda la vida útil, por lo que también se analizan antes de liberar para su comercialización cada lote de fabricación.

Comparación de formulaciones de melatonina

Como ejemplo práctico de los conceptos teóricos anteriormente expuestos, revisaremos aquí los resultados de un estudio recientemente publicado que ha comparado tres formulaciones de melatonina [Figura 4, Figura 5]: un medicamento (conteniendo 2 mg de melatonina de liberación prolongada) y dos complementos alimenticios (conteniendo 1,95 mg de melatonina de liberación inmediata y 1,98 mg de melatonina, nominado como de liberación

prolongada, aunque dicha liberación se explicará más adelante). Se compararon tres lotes distintos de cada uno de los productos y se analizaron 12 comprimidos de cada lote.

En primer lugar, se compararon los perfiles de disolución de los tres productos [Figura 4]. Los perfiles se realizaron en dos medios de disolución distintos y los resultados fueron muy similares con ambos, por lo que aquí se presentan sólo los resultados obtenidos con un medio HCl 0,1M. En cada vaso se recogieron 15 muestras a lo largo de 8 horas, de forma más frecuente al inicio y más espaciada después.

La primera conclusión que se obtiene se muestra de forma muy aparente en la Figura 4, donde se observa que la variabilidad entre los tres lotes ensayados es muy grande en ambos complementos alimenticios, mientras que en el caso del medicamento la variabilidad es mínima. En este último caso los perfiles de los tres lotes están prácticamente superpuestos, mostrando una gran homogeneidad entre los tres lotes analizados (lo que hablaría a favor de una consistencia en su efecto a lo largo del tiempo).

La segunda conclusión que se obtiene de los perfiles de disolución puede observarse en la Figura 5, donde aparecen las medias de los tres lotes de cada uno de los productos analizados. Se observa a simple vista que el complemento conteniendo melatonina 1,95 mg tiene un perfil típico de liberación inmediata, pues en la primera hora ya ha liberado prácticamente el total de su contenido. El otro complemento muestra un perfil intermedio, habiendo liberado más de la mitad de su contenido (60%) en la primera hora, y el 80% disuelto a las 4h. Finalmente, el medicamento muestra un perfil típico de liberación prolongada, con una liberación del 35% de su contenido en la primera hora, liberando el 80% del contenido a las 6h y al llegar al último punto de evaluación todavía continúa liberando lentamente.

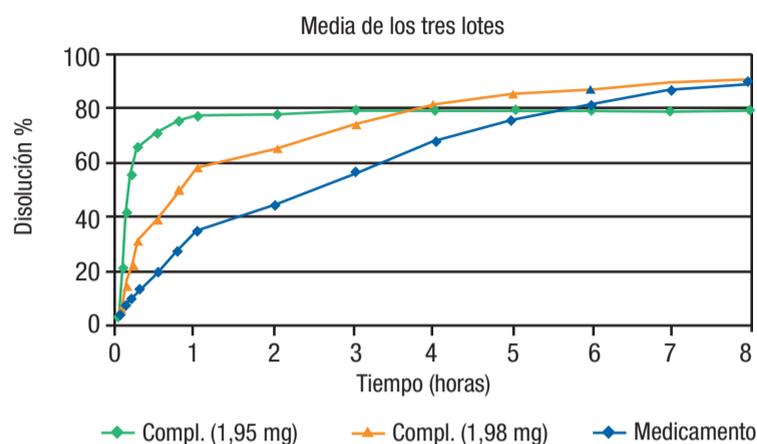
La comparación respecto a la calidad farmacéutica se resume en la tabla 1. Como puede observarse, la variabilidad entre lotes, medida como coeficiente de variación, es superior en el caso de los complementos alimenticios evaluados comparado con el medicamento. Llama la atención que uno de los complementos sólo contiene el 74% de la cantidad de melatonina declarada. También es destacable que en el otro complemento se detecta un porcentaje de impurezas elevado, con una gran variabilidad entre lotes.

Resumen

Un concepto muchas veces olvidado es que la formulación es fundamental para la eficacia y seguridad de un medicamento. El fármaco puede ser el mismo, su cantidad de principio activo puede ser la misma, pero la formulación cambia la eficacia y la seguridad. Incluso el mismo medicamento puede tener distintas formas de liberación según lo que se busque: así, con una formulación inmediata va a tener efecto rápido, pero poco duradero, mientras que con una formulación retardada va a tener un efecto más lento, pero más duradero. Este efecto es crucial en el caso de productos conteniendo melatonina, pues cambia su utilidad. Así, productos de liberación

FIGURA 5

Perfiles de disolución mostrando la media de los tres lotes de cada uno de los productos analizados. Los resultados se expresan como porcentaje de disolución a lo largo del tiempo.



inmediata conteniendo melatonina pueden ayudar a conciliar el sueño (también en el caso concreto de “jet-lag” tras viajes intercontinentales), pero sólo la liberación prolongada de melatonina asegura un sueño reparador a lo largo de toda la noche. Por ello es importante elegir el tipo de formulación según la utilidad que se persiga.

Los resultados revisados muestran que sólo uno de los productos analizados (el medicamento Circadin®) presenta una formulación de liberación prolongada, que permite mantener un sueño natural a lo largo de toda la noche y un despertar fresco y sin somnolencia residual. También muestran que, como era de esperar, la calidad farmacéutica sólo se mantiene con el medicamento, y no con los complementos analizados.

Como recomendación final, el sanitario, y el paciente, a la hora de elegir un producto que contenga melatonina deben tener en cuenta la formulación más apropiada para el tipo de beneficio que espere obtener.

Dr. Esteban Gergic pertenece al Departamento de I+D de Insud Pharma, y Dr. Jaime Algorta al Departamento Médico de Exeltis.

Referencias

- Algorta J & Álamo C. “No todo vale”. *Psychiatric Times*, 2020, Nº 1.
- Gergic E. “Desde el comprimido hasta su lugar de acción. Distintos tipos de cinética de liberación de medicamentos”. *Psychiatric Times*, 2020, Nº 2.
- Castilla-Olea M et al. Evaluación comparativa del perfil de disolución de tres formulaciones de comprimidos diferentes de melatonina, un medicamento y dos suplementos. En: XXVIII Reunión Anual SES y 25º Congreso de la ESRS. Congreso Virtual 2020 (Sep): pp-14. Póster disponible en: <https://neuroexeltis.es/poster-esrs/> (Acceso: Mayo 2022) Abstract disponible en: https://ses.org.es/wp-content/uploads/2020/11/ses-2020_posters.pdf (Acceso: Mayo 2022)
- Suanzes C, Algorta J. Calidad farmacéutica de un medicamento y dos complementos alimenticios conteniendo melatonina. En: 11 Congreso Virtual SEGG Junio 2021): pc-194. Presentación y póster disponibles en <https://intranet.pacificomeeti.ngs.com/amsysweb/faces/publicacionOn1ine.xhtml?id=613> y en <https://neuroexeltis.es/calidad-farmacéutica-melatonina> (Acceso: Mayo 2022)

TABLA 1

Pruebas de calidad farmacéutica. Los resultados se expresan como: media [Coeficiente de variación]⁴

	Medicamento	Complemento (1,95 mg)	Complemento (1,98 mg)
Contenido (% sobre el nominal)	97,3 [0%]	74,6 [18%]	99,1 [1%]
Peso del comprimido (mg)	169,2 [0%]	667,2 [32%]	130,0 [1%]
Dureza (N)	69,3 [8%]	213,0 [23%]	56,3 [7%]
Impurezas (%)	0,12 [22%]	*	0,21 [49%]

* No analizado.

MEDICINA PSICOSOMÁTICA

Evaluación psiquiátrica de la paciente en el periodo periparto

Por Rubiahna Vaughn, MD, MPH;
Julia Vileisis, MD; Rachel Caravella,
MD, y Allison B. Deutch, MD

El periodo del periparto no es necesariamente un tiempo de bienestar emocional,^{1,2} como lo pone de relieve el hecho de que una de cada trece mujeres desarrolla un episodio inicial de depresión mayor (EDM) durante el embarazo.³ (En este artículo, el término periparto se refiere a mujeres embarazadas y a mujeres hasta un año después del parto.) En el periodo periparto, una de cada siete mujeres va a desarrollar un EDM; además, estas mujeres se encuentran en riesgo elevado de hospitalización psiquiátrica.^{4,5} Por lo tanto, la evaluación exhaustiva de la paciente en el periodo periparto debe constituir una destreza clínica esencial.

La base de la evaluación sigue siendo la entrevista clínica; a través de ella, la evaluación cuidadosa y sistemática durante este periodo es clave para el diagnóstico, la valoración del riesgo y el tratamiento. La evaluación psiquiátrica general debe, sin embargo, ampliarse y adaptarse a las necesidades del paciente en el periodo periparto (**Tabla 1**).

PRESENTACIÓN DE UN CASO

La Sra. Sastre es una mujer casada de 28 años, que se halla embarazada de 24 semanas y sin historia psiquiátrica previa. Manifiesta que no puede dormir más de seis horas por la noche y que se encuentra agotada durante todo el día. Otros síntomas presentes son propensión al llanto, pérdida de energía y de motivación. También relata disputas frecuentes con su marido sobre el reparto de las tareas domésticas y la responsabilidad del cuidado infantil.

Historia de la enfermedad actual

Además de esclarecer el contenido de la narración de la paciente e investigar a fondo el problema principal, el clínico puede plantearse preguntar de modo específico sobre los siguientes aspectos: pensamientos y sentimientos acerca del embarazo, medidas anticonceptivas, estado de la relación con el padre, así como la procedencia y calidad de apoyo psicosocial. Si la paciente se encuentra embarazada, el clínico puede interrogar sobre sus pensamientos y sentimientos del embarazo actual. Lo cual debe incluir temores específicos sobre el embarazo, parto y periodo postparto; relación con el ginecólogo; relación con su pareja (si es apropiado); uso de tecnologías de reproducción asistida para lograr la concepción; pensamientos y sentimientos acerca de ser madre;



planes para el parto y planes para la alimentación del recién nacido.

La averiguación acerca de si el embarazo ha sido planificado o no puede ser una productiva fuente de información, sobre todo si se considera que el 45% de los embarazos en los EE.UU. no son buscados.⁶ Si la paciente se encuentra en el periodo postparto, se debe enfocar la anamnesis en los pensamientos y sentimientos sobre el recién nacido y las nuevas responsabilidades. La conversación debe abarcar la nueva identidad como madre que asume la paciente (o como madre de varios niños, si este no es el primero); su experiencia durante el parto y el periodo expulsivo; los planes para alimentar al recién nacido; los apoyos emocionales con los que puede contar y si tiene planes para el cuidado infantil.

CONTINUACIÓN DEL CASO

La Sra. Sastre, entre lágrimas, confiesa que ella no quería quedar embarazada. Se vio presionada para tener un segundo hijo y dejó de tomar el anticonceptivo. Cree que no es capaz de cuidar al recién nacido porque ya

tiene demasiado de qué ocuparse. No ha sido capaz de concentrarse en el trabajo, incumpliendo algunos plazos para presentar cosas y se siente desmotivada.

Revisión de síntomas

Al revisar los síntomas positivos y negativos de relevancia para el problema principal, el clínico debe considerar los síndromes psiquiátricos frecuentes, raros y urgentes que pueden afectar a la paciente en el periodo periparto. Aunque el estigma asociado a la enfermedad mental es universal, el clínico debe ser consciente de que el estigma se agudiza en esta población de pacientes. Por lo tanto, las pacientes van a tener una menor predisposición a manifestar sus síntomas a no ser que el clínico les pregunte específicamente sobre ellos.

SÍNTOMAS DEPRESIVOS. Alrededor de entre el 3% y el 6% de las mujeres van a sufrir el comienzo de un episodio depresivo mayor durante el embarazo o en las semanas o meses siguientes al parto.⁷

El cincuenta por ciento de los episodios depresivos postparto comienzan antes del parto⁸ y, por tanto, estos episodios se consideran

TABLA 1

Modificación de la evaluación psiquiátrica habitual para la paciente en el periodo periparto

Evaluación psiquiátrica habitual	Elementos adicionales para la paciente en el periodo periparto	Preguntas (P) tipo
Revisión de síntomas		
<ul style="list-style-type: none"> - Revisión de cualquier síntoma relevante, positivo o negativo, en las esferas emocional, cognitiva o conductual, que no se haya recogido previamente en la historia de la enfermedad actual. - Revisión de síntomas somáticos siguiendo los principales sistemas del organismo y que incluya síntomas neurológicos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Denegación psicótica de la presencia de embarazo, ideas delirantes relativas al feto o al recién nacido. - Ideación paranoide relativa a lesiones que vaya a sufrir el niño. - Insomnio. - Sensaciones somáticas agudizadas. - Dificultad para recuperar el peso adecuado. - Falta de adherencia a las citas de consultas prenatales o de las recomendaciones obstétricas. - Temor, culpa o vergüenza por el hecho de ser madre. - Preocupación sobre la propia capacidad para ser una buena madre. - Síntomas de ansiedad, que comprenden una rumia ansiosa o pensamientos obsesivos relativos a un posible daño al niño. - Reactivación de pensamientos de trastornos de la alimentación en relación con los cambios somáticos durante el embarazo - Reactivación de síntomas traumáticos en el caso de antecedentes de trauma sexual o de mutilación genital - Síntomas de reacción de hiperalerta en relación con el uso de sustancias, violencia causada por la persona con quien mantiene una relación íntima, agitación o inquietud - Pensamientos o conductas relacionados con auto-lesiones o suicidio, lesiones al niño, feticidio o infanticidio 	<p>P: Si no puede dormir mientras el niño duerme, ¿qué es lo que se lo impide?</p> <p>P: Algunas madres desean que su hijo hubiera muerto: ¿Ha pensado Vd. algo así?</p> <p>P: ¿Se ha sentido preocupada alguna vez porque la vida de su hijo, o la suya, se puedan encontrar en peligro?</p> <p>P: ¿Ha evitado a su hijo en alguna ocasión porque le preocupa que pueda hacerle daño?</p> <p>P: ¿Se ha visto comprobando todo el rato si su niño se encuentra bien, o buscando la confirmación de que está bien de sus familiares o de personal sanitario?</p> <p>P: ¿Ha tenido pensamientos o visiones que no puede apartar de que algo malo le sucede a su niño?</p> <p>P: ¿Le preocupa que pueda hacerle algo malo a su niño?</p> <p>P: ¿Le preocupa que otras personas piensen o intenten hacerle daño a su niño?</p> <p>P: ¿Ha tenido pensamientos sobre el deseo de lesionar o matar a su niño para evitarle que otra persona le haga daño?</p> <p>P: ¿Ha sentido la experiencia de que se hallase como fuera de su propio cuerpo o de que no está en contacto con la realidad?</p> <p>P: ¿Ha tenido la sensación de tener la mente oscurecida, o de estar muy confundida o haber perdido la noción del tiempo?</p> <p>P: ¿Le preocupa que su niño presente alguna malformación o de que se halle poseído?</p> <p>P: ¿Ha presentado pensamientos no deseados que se le meten en la cabeza, relativos a su niño?</p>
Antecedentes psiquiátricos		
<p>Anamnesis sobre la enfermedad actual con revisión completa de todos los episodios previos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnósticos. - Tratamientos: medicaciones, psicoterapia o terapia somática. - Hospitalizaciones. - Intentos de suicidios. - Conductas auto-lesivas. - Violencia. - Antecedentes judiciales. - Traumas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Correlación de episodios o síntomas con periodos de alteraciones hormonales, tales como el ciclo menstrual. - Embarazos y periodos postparto previos; inicio o finalización de anticonceptivos hormonales; utilización de tecnologías de reproducción asistida. - Antecedentes de síntomas premenstruales: diagnósticos anteriores de trastorno disfórico premenstrual; depresión, episodios maníacos o psicosis postparto. - Historia de auto-lesiones, agitación, violencia o conductas de alto riesgo durante embarazos o periodos postparto anteriores. 	<p>P: ¿Ha notado cambios en su estado de ánimo antes del inicio de la regla o tras empezar o parar de tomar anticonceptivos?</p> <p>P: ¿Ha notado cambios en el estado de ánimo durante o después de embarazos anteriores?</p>
Exploración del estado mental		
<p>Evaluación objetiva y sistemática del estado mental actual de la paciente: aspecto, conducta, lenguaje, estado de ánimo, afectividad, procesos y contenidos del pensamiento, percepciones, cognición, introspección, juicio y control de impulsos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Observar la interacción entre la madre y el niño, que incluya la capacidad de respuesta, conductas afectivas en espejo, vinculación. - Observar el ambiente físico de la paciente (visitas al hogar mediante telemedicina). - Estado de aseo e higiene: contenido psicótico del pensamiento. - Pensamientos de auto-reproche, culpa, perfeccionismo, cogniciones negativas; desesperanza; desamparo, indignidad, autoestima negativa. - Percepciones o respuestas anormales a estímulos internos. - Cambios ligeros de la cognición, tales como una capacidad de estimulación reducida, desorientación o falta de atención. 	

TABLA 2 Factores de riesgo de depresión y psicosis postparto

	Depresión postparto	Psicosis postparto
Factores de riesgo prenatales	<ol style="list-style-type: none"> 1. Violencia doméstica. 2. Embarazo no planificado. 3. Acontecimientos vitales importantes negativos. 4. Falta de apoyo social. 5. Ansiedad durante el embarazo. 6. Edad joven. 7. Antecedentes de cualquier trastorno psiquiátrico. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Antecedentes de trastorno bipolar (TB). 2. Antecedentes de episodios psiquiátricos graves postparto. 3. Antecedentes familiares de TB. 4. Primípara.
Factores de riesgo postnatales	<ol style="list-style-type: none"> 1. Violencia doméstica. 2. Escaso apoyo de la pareja o dificultades maritales. 3. Acontecimientos vitales importantes negativos. 4. Ansiedad durante el embarazo. 5. Neuroticismo. 6. Nivel socioeconómico bajo. 7. Enfermedad crónica o enfermedad médica. 8. Antecedentes de depresión o de decaimiento postparto ("baby blues"). 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Privación de sueño. 2. Traumatismo obstétrico.

como de inicio en el periodo periparto. Las mujeres con episodios de depresión mayor periparto sufren con frecuencia ansiedad intensa y pueden presentar ataques de pánico.⁹ La depresión acompañada de síntomas somáticos puede tener mayores tasas de frecuencia en el periodo del periparto que las descritas en la población general.²

Muchas mujeres embarazadas toman la decisión de suspender la medicación durante el embarazo. Por desgracia, las mujeres que suspenden la medicación tienen una tasa de recaída del 68%, cinco veces mayor que la tasa de las que continúan tomando la medicación antidepressiva.^{1,10}

Es de destacar la presencia del decaimiento postparto ("baby blues"), término que se usa para describir un bajo estado de ánimo en las dos semanas siguientes al parto, pero que no cumple con los criterios de episodio depresivo mayor.

Sin embargo, algunos estudios han demostrado que los síntomas de alteración del estado del ánimo y de ansiedad durante el embarazo, así como el decaimiento postparto (*baby blues*), aumentan el riesgo de presentar un episodio depresivo mayor postparto (Tabla 2).¹

SÍNTOMAS DE ANSIEDAD. Las tasas de trastornos del espectro de la ansiedad en pacientes en el periodo periparto se aproximan a las de la población general de mujeres.² No obstante, puede haber un ligero aumento de la prevalencia de estos trastornos en el primer trimestre del embarazo.¹ Por ejemplo, las tasas de trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) son más altas en las pacientes en el periodo periparto en comparación con las de la población general.¹² Los pensamientos o imágenes intrusivas o pensamientos ansiosos persistentes que se asocian con el TOC suelen consistir particularmente en pensamientos egodistónicos, o de daño que le ocurra al recién nacido.² Dichos pensamientos intrusivos permiten distinguir los pensamientos egodistónicos de los egosintónicos de lesión al niño que se observan frecuentemente en la psicosis

postparto: estos últimos constituyen una emergencia psiquiátrica. Es importante evaluar la presencia de síntomas de estrés postraumático en pacientes que hayan sufrido un embarazo o parto traumático.

SÍNTOMAS PSICÓTICOS. La psicosis postparto puede presentarse bien como parte de un trastorno bipolar (TB) ya presente o que se inicia en este momento, o como un incidente postparto sin TB concomitante.¹³ La psicosis postparto es una emergencia psiquiátrica que por lo general suele precisar del ingreso hospitalario de la paciente por el riesgo aumentado de suicidio e infanticidio. A menudo se presenta poco después del parto y cursa con un rápido deterioro.¹⁴ La psicosis postparto puede manifestarse de forma similar al delirio, con ideas delirantes de la paciente relativas al recién nacido.³

Una cuidadosa anamnesis acerca de la presencia de ideación anormal, extraña, extravagante o psicótica acerca del niño por nacer (durante el embarazo) o del recién nacido (tras el parto) es crucial. Rara vez se observan síntomas de primer orden de la clasificación de K. Schneider (p. ej., alucinaciones auditivas, retirada o inserción de pensamientos, difusión del pensamiento, percepciones delirantes, etc.).¹⁵

Los factores predictivos de síntomas psicóticos más conocidos son los antecedentes de episodios previos de psicosis postparto o la historia de TB (Tabla 2).^{3,16} Otros factores de riesgo reconocidos son el ser primípara,³ antecedentes familiares,^{3,13,16} traumatismo obstétrico,¹⁶ y la privación de sueño.¹³ Es importante descartar causas médicas tales como infecciones, eclampsia, disfunción tiroidea,³ y encefalitis autoinmune.^{14,17} Una vez que una mujer ha sufrido un episodio de rasgos psicóticos postparto, el riesgo de recurrencia en partos ulteriores se estima entre un 30% y un 50%.¹⁸

A pesar de que se cuenta con escasos datos sobre el riesgo de recaída de pacientes diagnosticadas de un trastorno psicótico primario durante el periodo periparto, el riesgo parece

ser comparativamente menor que en las pacientes diagnosticadas de TB, y quizás sea incluso comparable al que tienen estas mujeres sin estar embarazadas.³

SÍNTOMAS DE MANÍA O HIPOMANÍA.

Las mujeres que padecen TB tienen un 37% de riesgo de recaída en el periodo periparto. Este riesgo es extremadamente más alto (85,5%) en las mujeres que abandonan la medicación.^{16,19} Las mujeres con TB tienen mayor probabilidad de presentar una recaída que las que sufren depresión unipolar o cualquier otra enfermedad psiquiátrica.^{3,16} El interrogatorio acerca de la presencia de síntomas maníacos o hipomaníacos debe siempre acompañarse de una revisión a fondo de la presencia de síntomas depresivos.

AUTO-LESIONES O VIOLENCIA. Junto con el cribado sistemático de ideación suicida u homicida, el clínico debe también realizar un cribado de ideas de feticidio, infanticidio o filicidio. Los estudios indican que el 41% de mujeres que sufren depresión postparto y que tienen hijos menores de tres años declaran pensamientos de filicidio,²⁰ y el 19,3% de mujeres manifiestan pensamientos de auto-lesión.⁴

La psicosis postparto está asociada con un riesgo aumentado de infanticidio y suicidio.

CONTINUACIÓN DEL CASO

La Sra. Sastre ha pensado a menudo que todo sería más fácil si se durmiese y nunca se volviera a despertar. Niega rotundamente que tenga deseo de matarse, ya que eso sería terrible para su familia. También niega presentar ideación homicida, filicida o feticida. Aunque sufre dificultad para dormirse, niega cualquier otro síntoma de manía o psicosis. Ya no disfruta con las actividades que antes le resultaban placenteras. Declara que con anterioridad ha tenido síntomas parecidos.

Antecedentes psiquiátricos

Al revisar los antecedentes de enfermedades pasadas, conviene que el clínico pregunte específicamente sobre la presencia de síntomas psiquiátricos anteriormente en periodos de modificación importante del equilibrio de hormonas sexuales: ciclo menstrual, embarazos y periodos postparto previos, inicio o suspensión de anticonceptivos hormonales o utilización de técnicas de reproducción asistida (TRA). Esta información puede arrojar luz sobre la evaluación clínica del riesgo futuro de presentar síntomas psiquiátricos en el periodo periparto. El síndrome premenstrual y el síndrome disfórico premenstrual se asocian con un riesgo de casi el doble de padecer depresión postparto.²¹

CONTINUACIÓN DEL CASO

La Sra. Sastre sufrió un episodio depresivo tras el nacimiento de su primer hijo. Su esposo se preocupa de que vuelva a presentar estos síntomas de nuevo y quiere que vuelva a

tomar medicación antidepresiva; sin embargo, la Sra. Sastre rechaza tal idea. Dice que no quiere hacer nada que pueda “hacer daño a mi hijo”. Piensa que es normal encontrarse triste tras el parto y declara que es capaz de “pasar por ello”. Tras profundizar en la anamnesis, intima que tuvo dificultades para sentir apego por su primer hijo, y manifiesta pensamientos intrusivos inquietantes frecuentes sobre la propia asfixia del recién nacido con las mantas. De mala gana consintió en tomar sertralina, que el ginecólogo le prescribió a las seis semanas postparto; los síntomas depresivos desaparecieron al cabo de un mes.

Componentes de la historia psiquiátrica

Antecedentes de uso de sustancias. El uso de sustancias durante el embarazo no suele ser reconocido y se asocia con un mayor riesgo de malformaciones congénitas, bajo peso al nacer, parto prematuro, baja talla para la edad gestacional y pérdida fetal.²² Si la paciente se encuentra usando sustancias en este momento, debe de precisarse la última vez que las utilizó en relación con la fecha estimada de concepción. Es esencial apoyar a la paciente para que colabore con el ginecólogo para realizar las pruebas adecuadas de detección de posibles defectos fetales, así como prever posibles síndromes de retirada en el recién nacido. Se debe prestar una especial atención sobre si la paciente se encuentra recibiendo un tratamiento medicamentoso para un trastorno por uso de sustancias, así como sobre qué tratamientos han sido efectivos anteriormente para ayudar a la paciente en lograr o mantener la abstinencia.

Antecedentes familiares psiquiátricos. Una historia familiar de enfermedad psiquiátrica en el periodo periparto se asocia con un riesgo más elevado para la paciente en este periodo. Se debe interrogar sobre antecedentes psiquiátricos de la madre, hermanas y tías de la paciente, ya que es una información útil para poder estratificar su riesgo.^{13,14}

Medicaciones. Hay que documentar los tratamientos, presentes y previos, con medicación psicotrópica, anotando las dosis máximas recibidas, eficacia, efectos adversos, así como cuándo se administraron: antes de la concepción, durante el embarazo o en el periodo postparto. A pesar de que la seguridad del uso de medicamentos durante el periodo periparto cae fuera del ámbito de este artículo, el psiquiatra que evalúe a la paciente debe explorar los pensamientos y sentimientos de esta (y de su pareja) acerca de la toma de medicación durante el embarazo y el periodo postparto.

Historia social. El entorno social de la paciente puede predecir el riesgo de padecer síntomas psiquiátricos o de descompensación durante el periodo periparto. Esto es importante, ya que se pueden identificar factores de riesgo modificables que pueden abordarse en el plan integral de tratamiento.

La historia social debe comprender traumas y abusos previos, acontecimientos vitales estresantes, apoyos financieros, apoyos sociales, cuidado infantil y relación con otras personas

TABLA 3

Exploración del estado mental de pacientes en el periodo periparto¹⁴

1. Conducta: registre cualquier observación relativa a la diada madre-recién nacido.
2. Contenido del pensamiento: documente la presencia o ausencia de pensamientos, fantasías, métodos, planes o intentos en relación con suicidio, homicidio, feticidio, infanticidio o filicidio.
3. Cognición: perciba cambios ligeros de la cognición, tales como una menor capacidad de la paciente para ser estimulada, desorientación e inatención, ya que pueden representar indicadores sutiles de psicosis postparto.

importantes para la paciente. La falta de apoyo social es un predictor clínico de depresión postparto; por lo tanto, es vital identificar posibles apoyos para la paciente.

Exploración del estado mental. La exploración del estado mental de las pacientes en el periodo periparto es diferente de la que se realiza en otros pacientes (Tabla 3).¹⁴

Historia médica/quirúrgica/obstétrica. La historia médica y quirúrgica de la paciente en el periodo periparto debe incluir la revisión de los aspectos obstétricos clave: embarazos, partos, lactancia, uso de métodos anticonceptivos, cualquier asunto relacionado con infertilidad, así como secuelas psicológicas consecutivas a cualquiera de ellos.

Métodos anticonceptivos e infertilidad. La obtención de la historia obstétrica de la mujer debe contener preguntas acerca de embarazos futuros y métodos anticonceptivos.

Esto no solo tiene implicaciones directas sobre la planificación familiar, sino que también influye en la selección de la medicación en cuanto se relaciona con la posible teratogenicidad de esta. La conversación en torno a la planificación familiar debe introducir preguntas relativas a la utilización de TRA. El impacto psicológico de la infertilidad y TRA se halla bien documentado, con manifestaciones tales como ansiedad, depresión, culpa, inculpação, impotencia, ira, falta de control y un sentido de pérdida o de duelo.^{23,24}

Embarazo y parto. Se debe explorar con tacto, para cada embarazo de la paciente, si fue deseado o planificado, así como el desenlace y método de parto. Los embarazos no planificados se asocian con consecuencias físicas y mentales adversas tanto para la madre como para el niño, entre otras el acceso más tardío a los servicios de cuidado prenatal, peor relación con la pareja, un nivel más bajo de apoyo social, mayores tasas de conflicto de pareja, menor participación del padre en el cuidado del niño y depresión postparto.^{25,26}

En mujeres con historia de aborto electivo o espontáneo, o pérdida fetal, el clínico debe interrogar acerca de reacciones psicológicas, capacidad de adaptación y expectativas para el embarazo actual u otros futuros. Se debe prestar atención a toda complicación o traumatismo obstétrico.

Lactancia. El clínico debe explorar específicamente las preferencias y creencias de la madre sobre la lactancia, y compararlas con las de

su pareja. Cuando la pareja se implica de modo explícito en las conversaciones acerca del amamantamiento, es capaz de identificar su propio papel, bien contribuyendo a las tareas domésticas, estando con el recién nacido, cambiando pañales y asegurándose que la madre se sienta a gusto mientras amamanta.²⁷

En mujeres que han estado ya embarazadas, resulta útil revisar los métodos de alimentación infantil previamente utilizados (es decir, amamantamiento, biberón, uso de fórmulas, leche materna extraída, leche procedente de una donante, alimentación combinada, etc.), así como el tiempo durante el cual se utilizó cada modalidad. Se deben registrar las barreras para el amamantamiento y explorarlas adecuadamente, especialmente si se desea amamantar en embarazos futuros.

El decaimiento postnatal (*baby blues*) se limita a las dos primeras semanas postparto y no se considera un trastorno psiquiátrico.

CONTINUACIÓN DEL CASO

La Sra. Sastre está preocupada por la lactancia debido a la dificultad para conseguir que cogiera el pecho y aparición de mastitis con su primer hijo. El nacimiento de su primer hijo se vio complicado por la rotura prematura de membranas y parto por cesárea a las 32 semanas de gestación. Su hijo precisó de ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales. Recuerda la dificultad para amamantar y desarrollar apego hacia su hijo. Siente ansiedad por tener otro hijo nacido antes de tiempo.

Consideraciones finales

El periodo periparto, desde el embarazo hasta un año después del parto, constituye un tiempo de mayor vulnerabilidad para enfermedades psiquiátricas, tanto incidentes como recurrentes (Tabla 4).^{2,3,12,28-30} La evaluación psiquiátrica se basa en la entrevista clínica tradicional que debe proporcionar una base crítica para establecer la alianza terapéutica con la paciente. El clínico debe explorar la presencia de pensamientos y sentimientos relativos al embarazo, parto, alimentación del niño, fertilidad, concepción y apoyos sociales disponibles; debe documentar los antecedentes obstétricos y ginecológicos, y prestar gran atención a los síntomas psiquiátricos que añaden riesgo, entre ellos los síntomas maníacos y psicóticos postparto, así



como pensamientos de feticidio, infanticidio, filicidio o suicidio. Una entrevista metódica y empática puede facilitar un diagnóstico psiquiátrico preciso y a tiempo. Lo cual, a su vez, permitirá que el clínico y el paciente puedan actuar de forma colaborativa para lograr la resolución y remisión de los síntomas.

CONCLUSIÓN DEL CASO

La Sra. Sastre finalmente está de acuerdo en continuar el tratamiento con sertralina para la atención de un trastorno de depresión mayor moderado, de inicio en el periodo periparto. Experimentó una remisión completa a las 35 semanas del embarazo. Dio luz a una niña sana por parto vaginal espontáneo normal y, con el apoyo de un experto en lactancia, fue capaz de amamantarla. Su esposo alimentaba a la recién nacida con una preparación de fórmula alimenticia por la noche, lo cual permitía a la Sra. Sastre obtener el descanso que tanto necesitaba. Permaneció eutímica con sertralina durante todo el año del periodo postparto.

Dra. Vaughn es profesora asistente en el Albert Einstein College of Medicine y directora de consulta y psiquiatría de enlace y emergencias del Montefiore Medical Center, Weiler Hospital. Es también directora del programa de subespecialización en consulta y psiquiatría de enlace del Montefiore-Einstein.

Dra. Vileisis finalizó su residencia en psiquiatría en el Montefiore Medical Center en junio de 2021 y actualmente es fellow en salud mental de la mujer en la Brown University.

Dra. Caravella es profesora asociada de psiquiatría en la NYU Grossman School of Medicine y directora asociada del servicio de consulta y psiquiatría de enlace de los campus de NYU Langone Health's Manhattan.

Dra. Deutch es profesora asistente clínica de la NYU Grossman School of Medicine y psiquiatra de plantilla del servicio de consulta y psiquiatría de enlace del NYU Langone Tisch Hospital. También es directora del centro de salud mental de la mujer de NYU Langone.

Agradecimientos: Los autores quieren agradecer a Natalie Rasgon, MD, PhD, por su orientación en la preparación de este artículo.

TABLA 4

Prevalencia de trastornos psiquiátricos en el periodo perinatal^{2,3,7,12,28-30}

	Embarazo	Hasta un año postparto
Decaimiento postnatal (Baby blues).*	No aplicable.	34%*
Trastorno depresivo mayor.	8,4%	9,3%
Trastorno bipolar.	2,8%	2,9%
Psicosis postparto.	No aplicable.	0,1%-0,2%
Trastornos del espectro de la ansiedad.	13%	13%
Ataque de pánico.	1,3%-2,0%	1,4%-1,5%
Trastorno obsesivo-compulsivo.	2,07%	2,43%
Trastorno de estrés postraumático.	0%-7,7%	0%-6,9%

Referencias

- Raffi ER, Nonacs R, Cohen LS. "Safety of psychotropic medications during pregnancy". *Clin Perinatol*. 2019; 46(2): 215-234.
- Howard LM, Molyneux E, Dennis C-L, et al. "Non-psychotic mental disorders in the perinatal period". *Lancet*. 2014; 384(9956): 1775-1788.
- Jones I, Chandra PS, Dazzan P, Howard LM. "Bipolar disorder, affective psychosis, and schizophrenia in pregnancy and the post-partum period". *Lancet*. 2014; 384(9956): 1789-1799.
- Wisner KL, Sit D, McShea MC, et al. "Onset timing, thoughts of self-harm, and diagnoses in postpartum women with screen-positive depression findings". *JAMA Psychiatry*. 2013; 70(5): 490-498.
- Appleby L, Mortensen PB, Faragher EB. "Suicide and other causes of mortality after post-partum psychiatric admission". *Br J Psychiatry*. 1998; 173: 209-211.
- Finer LB, Zolna MR. "Declines in unintended pregnancy in the United States, 2008-2011". *N Engl J Med*. 2016; 374(9): 843-852.
- Gaynes BN, Gavin N, Meltzer-Brody S, et al. "Perinatal depression: prevalence, screening accuracy, and screening outcomes". *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2005; (119): 1-8.
- Yonkers KA, Ramin SM, Rush AJ, et al. "Onset and persistence of postpartum depression in an inner-city maternal health clinic system". *Am J Psychiatry*. 2001; 158(11): 1856-1863.
- Miller RL, Pallant JF, Negri LM. "Anxiety and stress in the postpartum: is there more to postnatal distress than depression?". *BMC Psychiatry*. 2006; 6:12.
- Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL, et al. "Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment". *JAMA*. 2006; 295(5): 499-507. Se publicó una corrección que aparece en *JAMA*, 2006; 296(2): 170.
- O'Hara MW, Schlechte JA, Lewis DA, Wright EJ. "Prospective study of postpartum blues. biologic and psychosocial factors". *Arch Gen Psychiatry*. 1991; 48(9): 801-806.
- Russell EJ, Fawcett JM, Mazmanian D. "Risk of obsessive-compulsive disorder in pregnant and postpartum women: a meta-analysis". *J Clin Psychiatry*. 2013; 74(4): 377-385.
- Khan SJ, Fersh ME, Ernst C, et al. "Bipolar disorder in pregnancy and postpartum: principles of management". *Curr Psychiatry Rep*. 2016; 18(2): 13.
- Bergink V, Rasgon N, Wisner KL. "Postpartum psychosis: madness, mania, and melancholia in motherhood". *Am J Psychiatry*. 2016; 173(12): 1179-1188.
- Sharma V, Mazmanian D. "Sleep loss and postpartum psychosis". *Bipolar Disord*. 2003; 5(2): 98-105.

- Wesseloo R, Kamperman AM, Munk-Olsen T, et al. "Risk of postpartum relapse in bipolar disorder and postpartum psychosis: a systematic review and meta-analysis". *Am J Psychiatry*. 2016; 173(2): 117-127.
- Bergink V, Armangue T, Titulaer MJ, et al. "Autoimmune encephalitis in postpartum psychosis". *Am J Psychiatry*. 2015; 172(9): 901-908.
- Munk-Olsen T, Munk Laursen T, Mendelson T, et al. "Risks and predictors of readmission for a mental disorder during the postpartum period". *Arch Gen Psychiatry*. 2009; 66(2): 189-195.
- Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ, et al. "Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation". *Am J Psychiatry*. 2007; 164(12): 1817-1824; quiz 1923.
- Jennings KD, Ross S, Popper S, Elmore M. "Thoughts of harming infants in depressed and nondepressed mothers". *J Affect Disord*. 1999; 54(1-2): 21-28.
- Buttner MM, Mott SL, Pearlstein T, et al. "Examination of premenstrual symptoms as a risk factor for depression in postpartum women". *Arch Womens Ment Health*. 2013; 16(3): 219-225.
- Furray A. "Substance use during pregnancy". *F1000Res*. 2016; 5: F1000, *Faculty Rev*-887.
- Rosenthal MB, Goldfarb J. "Infertility and assisted reproductive technology: an update for mental health professionals". *Harv Rev Psychiatry*. 1997; 5(3): 169-172.
- Bhat A, Byatt N. "Infertility and perinatal loss: when the bough breaks". *Curr Psychiatry Rep*. 2016; 18(3): 31.
- Barton K, Redshaw M, Quigley MA, Carson C. "Unplanned pregnancy and subsequent psychological distress in partnered women: a cross-sectional study of the role of relationship quality and wider social support". *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017; 17(1): 44.
- Goossens J, Van Den Branden Y, Van der Sluys L, et al. "The prevalence of unplanned pregnancy ending in birth, associated factors, and health outcomes". *Hum Reprod*. 2016; 31(12): 2821-2833.
- Sayres S, Visentin L. "Breastfeeding: uncovering barriers and offering solutions". *Curr Opin Pediatr*. 2018; 30(4): 591-596.
- Munk-Olsen T, Munk Laursen T, Bøcker Pedersen C, et al. "New parents and mental disorders: a population-based register study". *JAMA*. 2006; 296(21): 2582-2589.
- Vesga-López O, Blanco C, Keyes K, et al. "Psychiatric disorders in pregnant and postpartum women in the United States". *Arch Gen Psychiatry*. 2008; 65(7): 805-815.
- Ross LE, McLean LM. "Anxiety disorders during pregnancy and the postpartum period: a systematic review". *J Clin Psychiatry*. 2006; 67(8): 1285-1298.

INFORME ESPECIAL: PSIQUIATRÍA INFANTIL Y DE LA ADOLESCENCIA

Facilitación del diagnóstico de autismo

Por Andrew J. Schuman, MD

Los clínicos suelen realizar un cribado a los niños para detectar trastornos del espectro autista (TEA) en dos ocasiones: a los 18 meses y a los dos años, como parte de las revisiones de salud habituales. Por desgracia, este trastorno del desarrollo neurológico frecuentemente escapa a un diagnóstico formal hasta que el niño tiene cuatro años o más.^{1,2} Para agilizar el diagnóstico, algunos investigadores están explorando diversos sistemas basados en Inteligencia Artificial (IA), así como tecnologías de telemedicina o basadas en sensores.

Cuestiones relativas al diagnóstico

En los Estados Unidos, el TEA afecta a 1 de cada 59 niños.³ En muchos casos, se remite al niño en el que se sospecha un TEA a un equipo diagnóstico multidisciplinar compuesto por especialistas, tanto médicos como no médicos. Como consecuencia, se producen a menudo prolongados tiempos de espera para la evaluación. Si el niño no cumple con los criterios umbral de presencia del trastorno, la evaluación se considera no concluyente y los padres deben esperar a que el niño sea mayor para que se le repita la valoración.

Muchos factores pueden retrasar el diagnóstico. Las personas de comunidades pobres y los miembros de una minoría racial tienen con frecuencia un acceso restringido a estos servicios.⁴ Junto a esto, solo el 60% de los pediatras del país llevan a cabo un cribado de retraso del desarrollo en los niños, pese a las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría (AAP) de realizarlos durante las visitas de control a los 18 y 24 meses de edad. Además, el cribado puede no continuar con la adecuada atención de seguimiento. Por ejemplo, en un estudio se comprobó que solo a las dos terceras partes de los niños con un cribado positivo se les refirió para realizar una evaluación diagnóstica de TEA.^{5,6}

Las propias herramientas de cribado presentan dificultades. Así, por ejemplo, la *Modified Checklist for Autism in Toddlers—Revised with Follow-up; M-CHAT-R/F* (Lista de Comprobación Modificada para el Autismo en Niños Pequeños—Revisión con Seguimiento) solo posee una sensibilidad del 39% en la detección de niños con TEA.⁷ Finalmente, la pandemia de COVID-19 ha provocado importantes retrasos en las evaluaciones.

Se cuenta con muchas herramientas para el cribado de TEA, tales como *Ages and Stages Questionnaires* (Cuestionarios Edades y Etapas), *Communication and Symbolic Behavior Scales* (Escala de Conducta Comunicativa y Simbólica), *Parents Evaluation of Developmental Status* (Evaluación de los Padres del Nivel de Desarrollo), *Screening Tool for Autism in Toddlers and Young Children* (Herramienta de Criba-



do de Autismo en Niños Pequeños) y la ya mencionada *M-CHAT-R/F* (Tabla). Los pediatras frecuentemente utilizan la *M-CHAT-R/F* a los 18 y 24 meses; esta interroga a los padres acerca de la percepción que el niño tiene de los otros, el uso de gesticulación, el contacto visual interactivo, así como la comunicación oral y su capacidad para relacionarse con los padres y otros niños. La AAP recomienda referir para una evaluación diagnóstica a aquellos niños con un cribado positivo o si el pediatra sospecha el diagnóstico.

La DSM-5 consolidó las categorías anteriores de TEA en una única categoría. Para cumplir con los criterios de TEA el niño ha de presentar los tres síntomas relativos a comunicación e interacción social, más dos de los cuatro síntomas relacionados con conductas repetitivas o restrictivas (Figura).⁸

Esta recalificación y simplificación de los elementos requeridos para un diagnóstico de TEA ha facilitado su diagnóstico por el especialista. Muchos de ellos utilizan una tabla similar a la mostrada en la figura como un método de cribado inicial antes de proceder con la evaluación diagnóstica.

La prueba *Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS)* (Escala de Observación para el Diagnóstico del Autismo) y/o la *Autism Diagnostic Interview—Revised (ADI-R)* (Entrevista para el Diagnóstico del Autismo—Revisada) pueden

también utilizarse para evaluar una sospecha de diagnóstico. La *ADOS* consiste en la evaluación mediante la observación del juego y de la actividad y se tarda hasta una hora en completarse, mientras que la *ADI-R* consiste en un cuestionario de 93 puntos que puede requerir varias horas en cumplimentarse.⁹ Muchos pediatras especializados en trastornos del desarrollo y psicólogos infantiles utilizan sus propios métodos de cribado en lugar de completar una *ADOS* o *ADI-R* en su totalidad, utilizando a veces herramientas de cribado tales como la *Social Responsive Scale* (Escala de Respuesta Social) y la *Childhood Autism Rating Scale* (Escala de Autismo Infantil). Hay que destacar que aunque todas estas herramientas ayudan al diagnóstico, el TEA supone un diagnóstico clínico que debe ser realizado preferentemente por clínicos con la formación y experiencia adecuadas para hacerlo.

Tecnologías que emplean sensores

Los niños que se ven afectados por un TEA constituyen un grupo heterogéneo, con diversos grados de limitación funcional. Muchos de ellos presentan comorbilidades tales como crisis, trastornos de déficit de atención / hiperactividad, trastorno negativista desafiante, trastornos del sueño, retraso del lenguaje y otros. Se han investigado desde hace tiempo las tecnologías basadas en sensores, muchas

de ellas con algoritmos de IA, para realizar un cribado de presencia de TEA en los niños. El uso de la IA es de especial utilidad para identificar patrones a partir de los datos y, en consecuencia, puede tener ventajas para identificar marcadores asociados con un diagnóstico de TEA. Los algoritmos de IA solo son tan buenos como los conjuntos de datos reales que se introducen en el sistema de diagnóstico, pero tienen sin embargo la capacidad de mejorar la asistencia médica.¹⁰

A pesar de que queda fuera del alcance de este artículo una discusión completa de las tecnologías basadas en sensores, la investigación ha obtenido resultados prometedores con el empleo de tales sensores en el análisis de las expresiones faciales, vocalizaciones, sensibilidad al tacto, movimientos de seguimiento ocular e interacción con robots, todos los cuales pueden servir para identificar niños con TEA. Por desgracia, hasta la fecha ninguna de estas tecnologías ha demostrado poseer una sensibilidad suficiente para su utilización diagnóstica.¹¹

Herramientas basadas en DTx (terapia digital)

A lo largo de varios años, *Behavior Imaging Solutions (BSI)* ha desarrollado la Evaluación Diagnóstica por Observación Naturalista (*Naturalistic Observation Diagnostic Assessment, NODA*), financiada por fondos de desarrollo de los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU (*National Institutes of Health*). Esta herramienta es una terapia digital (*digital therapeutic, DTx*) que puede facilitar el diagnóstico de TEA y que consta de dos componentes. Los padres utilizan una aplicación a través de un *smartphone* para completar un cuestionario sobre el desarrollo y para grabar y cargar videos de 10 minutos de su hijo. Los escenarios previstos por la NODA comprenden secuencias del niño jugando solo, jugando con otros, una comida familiar y conductas que preocupan a los padres.

Un portal en la web permite al clínico acceder y analizar los videos cargados para detectar rasgos de TEA. El clínico completa a continuación una lista de comprobación de TEA basada en el DSM-5 y considera la posibilidad de este diagnóstico. Los resultados de varios estudios indican que el Sistema de BSI resulta fácil de usar y que proporciona diagnósticos comparables a los obtenidos por la evaluación tradicional con ADOS.^{12,13} Por ejemplo, un estudio de 2017 comparó la precisión diagnóstica del sistema NODA con las evaluaciones presenciales realizadas por clínicos con experiencia en el diagnóstico de TEA en 40 familias que solicitaban una evaluación por TEA y de 11 familias de niños con un desarrollo normal. Se enmascaró el grupo de evaluación a los clínicos que realizaban el diagnóstico y que utilizaron ADOS, ADI-R u otras herramientas diagnósticas para determinar en cada niño su situación respecto a un posible diagnóstico de TEA. La sensibilidad de la evaluación por NODA frente a la exploración personal fue de 85%, con una especificidad de 94%.¹⁴

La empresa que desarrolla el sistema se encuentra actualmente en el proceso de integrar la

FIGURA

Criterios diagnósticos de TEA de acuerdo con el DSM-5⁸

DEFICIENCIAS PERSISTENTES EN LA COMUNICACIÓN SOCIAL Y EN LA INTERACCIÓN SOCIAL

Se requiere la presencia de los tres déficits, actualmente o por los antecedentes.

1. Deficiencias en la reciprocidad socioemocional. El niño muestra un fracaso de la conversación normal en ambos sentidos, pasando por la disminución en intereses, emociones o afectos compartidos hasta el fracaso en iniciar o responder a interacciones sociales.
2. Deficiencias en las conductas comunicativas no verbales. El niño muestra una comunicación verbal y no verbal poco integrada, pasando por anomalías del contacto visual y del lenguaje corporal o deficiencias en el uso de gestos.
3. Deficiencias en el desarrollo, mantenimiento y comprensión de las relaciones. El niño muestra desinterés por sus compañeros, para compartir juegos imaginativos o para hacer amigos.

PATRONES RESTRICTIVOS Y REPETITIVOS DE COMPORTAMIENTO

Se requieren dos o más de los cuatro puntos, actualmente o por los antecedentes:

1. Movimientos, utilización de objetos o habla estereotipados o repetitivos (p. ej., frases idiosincrásicas, alineación de los juguetes, etc.).
2. Insistencia en la monotonía, patrones ritualizados de comportamiento verbal o no verbal (p. ej., gran angustia frente a cambios pequeños, dificultades con las transiciones, etc.).
3. Intereses fijos que son anormales en cuanto a su intensidad (p. ej., fuerte apego a objetos).
4. Hiper o hipo-reactividad a los estímulos sensoriales o interés inhabitual por aspectos sensoriales del entorno (p. ej., indiferencia al dolor, respuesta adversa a sonidos o texturas, fascinación visual por las luces o el movimiento).

IA en la NODA mediante la utilización de algoritmos de visionado que identifican secuencias de video que contienen elementos que hacen sospechar el diagnóstico. Este elemento de IA espera poderse incorporar al portal en los próximos dos años y agilizará el proceso diagnóstico.

Como sucede con muchas DTx, la facilidad de uso y de acceso del sistema puede acortar el tiempo hasta el diagnóstico de forma considerable. Y, lo mejor, la evaluación se puede realizar de forma remota, incluso en las condiciones de la pandemia, con lo que el especialista puede pronunciar un diagnóstico que acelere las intervenciones apropiadas para el niño con TEA.

Un diagnóstico de TEA prometedor

Otra posibilidad para diagnosticar TEA es utilizar un sistema multimodular basado en IA.^{15,16} Al sistema Cognoa, desarrollado por Canvas Dx, de uso exclusivo bajo prescripción, se le otorgó la categoría de dispositivo innovador mediante una solicitud preliminar a la Food and Drug Administration (FDA), habiendo recibido recientemente la autorización por dicha agencia reguladora estadounidense.¹⁷

La aplicación informática de IA de Cognoa fue entrenada mediante conjuntos de datos obtenidos a partir de las hojas de puntuación de ADOS y ADI-R procedentes de niños de entre 18 y 84 meses, proporcionadas por numerosos centros de evaluación y tratamiento de TEA. El sistema Cognoa comprende: 1) un cuestionario para los padres; 2) un cuestionario completado por el pediatra del paciente; y 3) un análisis de dos a tres videos cortos, de uno o dos minutos de duración, del niño durante comidas o jugando en casa, que se cargan al sistema. Los videos se analizan y puntúan por un evaluador entrenado para reconocer rasgos de TEA de acuerdo

con un cuestionario de comportamiento. Los algoritmos de IA analizan los cuestionarios y el informe de los videos y llegan a una decisión sobre si el niño tiene o no TEA, o si la evaluación no es concluyente.

Los resultados de estudios realizados han validado el sistema Cognoa; una muestra de 375 pacientes evaluados a lo largo de dos años indica que el sistema pudo identificar a los niños con TEA, con una alta sensibilidad y especificidad, de 90% y 83% respectivamente.¹⁸

Más recientemente, la compañía completó un ensayo clínico doble-ciego en 14 centros de Estados Unidos, en el que se utilizó un algoritmo mejorado para obtener datos. El ensayo clínico incluyó 425 participantes, con edades de entre 18 y 72 meses, cuyos padres o médicos expresaron preocupación sobre su desarrollo pero que no habían sido evaluados con anterioridad para TEA. Cada niño fue evaluado en dos ocasiones: una, utilizando el sistema diagnóstico Cognoa, y otra, por un clínico especialista basándose en los criterios de DSM-5. El estudio se desarrolló entre julio de 2019 y mayo de 2020, por lo que algunos de los niños fueron evaluados a distancia durante la pandemia, mediante telemedicina. Según la compañía, la herramienta funcionó igualmente bien cuando se aplicó de forma remota y se comprobó que el diagnóstico proporcionado por Cognoa tiene una alta precisión, tanto en niños como en niñas, así como en pacientes de diversos orígenes étnicos y raciales.

Consideraciones finales

El diagnóstico de TEA sigue presentando desafíos, pero los recientes avances de la tecnología pueden acelerar la identificación de los niños afectados, de modo que se pueda realizar una pronta intervención en ellos. Mirando al

TABLA

Herramientas de cribado y diagnóstico utilizadas en el TEA¹⁹

AGES AND STAGES QUESTIONNAIRES
Cuestionario completado por los padres; consiste en una serie de 19 cuestionarios específicos para la edad y que sirven para realizar un cribado relativo a la comunicación, motricidad gruesa, motricidad fina, resolución de problemas y habilidades personales adaptativas; los resultados se presentan como una puntuación de éxito/fracaso para cada área.
COMMUNICATION AND SYMBOLIC BEHAVIOR SCALES
Herramienta estandarizada para el cribado de las capacidades de comunicación y simbólicas hasta el nivel de los 24 meses; la Infant/Toddler Checklist es una herramienta de cribado de una hoja completada por los padres.
PARENTS EVALUATION OF DEVELOPMENTAL STATUS
Formulario para entrevista a los padres: cribado de problemas de desarrollo y de comportamiento que necesitan de una ulterior evaluación; formulario de respuesta única utilizado para todas las edades; puede ser de utilidad como herramienta de observación.
SCREENING TOOL FOR AUTISM IN TODDLERS AND YOUNG CHILDREN
Herramienta de cribado interactivo diseñada para niños en los que se sospecha alguna alteración en su desarrollo; consiste en 12 actividades que evalúan el juego, la comunicación, la imitación; se tarda 20 minutos en administrarla.
MODIFIED CHECKLIST FOR AUTISM IN TODDLERS – REVISED WITH FOLLOW-UP
Cuestionario completado por los padres, diseñado para identificar niños con riesgo de autismo en la población general.
AUTISM DIAGNOSIS INTERVIEW – REVISED
Instrumento diagnóstico centrado en el comportamiento, en tres áreas principales: interacción social recíproca, comunicación y lenguaje; intereses y comportamientos restrictivos y repetitivos o estereotipados. Apropiado para niños con edad mental de 18 meses y superior.
AUTISM DIAGNOSTIC OBSERVATION SCHEDULE–GENERIC
Evaluación estandarizada semi-estructurada de interacción social, comunicación, juego y uso imaginativo de objetos. La secuencia de observación consiste en cuatro módulos de 30 minutos.
CHILDHOOD AUTISM RATING SCALE
Evaluación breve de uso en niños de dos o más años. Comprende ítems obtenidos de los cinco principales sistemas para el diagnóstico de autismo: cada ítem se centra en una característica, capacidad o comportamiento especial.
GILLIAM AUTISM RATING SCALE –SEGUNDA EDICIÓN
Ayuda para maestros, padres y clínicos para la identificación y diagnóstico del autismo y de su gravedad en personas de tres a 22 años de edad.
DSM-5
Proporciona criterios estandarizados como ayuda para el diagnóstico de TEA.

futuro, diversas aplicaciones basadas en dispositivos se encuentran en desarrollo o van a estar pronto disponibles para ayudar a los padres en la socialización de los niños con TEA. Se están realizando progresos y pronto los padres y los clínicos van a poder beneficiarse de los avances tecnológicos para mejorar la identificación de niños con TEA.

Dr Schuman es profesor clínico asistente de pediatría en la Geisel School of Medicine de la Dartmouth University, y es miembro del comité asesor de Contemporary Pediatrics, una publicación hermana de Psychiatric Times.

Referencias

- Baio J, Wiggins L, Christensen DL, et al. "Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years" – *Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network*, 11 sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ*. 2018; 67(6): 1-23. Se publicaron correcciones en *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018; 67(19): 564 and 2018; 67(45): 1280.
- Øien RA, Schjølberg S, Volkmar FR, et al. "Clinical features of children with autism who passed 18-month screening". *Pediatrics*. 2018; 141(6): e20173596.
- Hyman SL, Levy SE, Myers SM; "Council on Children With Disabilities, Section on Develop-

mental and Behavioral Pediatrics. Executive summary: identification, evaluation, and management of children with autism spectrum disorder". *Pediatrics*. 2020; 145(1): e20193448.

- Siu AL, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al; US Preventive Services Task Force (USPSTF). "Screening for autism spectrum disorder in young children: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement". *JAMA*. 2016; 315(7): 691-696.
- Monteiro SA, Dempsey J, Berry LN, et al. "Screening and referral practices for autism spectrum disorder in primary pediatric care". *Pediatrics*. 2019; 144(4): e20183326.
- Chlebowski C, Robins DL, Barton ML, Fein D. "Large-scale use of the modified checklist for autism in low-risk toddlers". *Pediatrics*. 2013; 131(4): e1121-e1127.
- Guthrie W, Wallis K, Bennett A, et al. "Accuracy of autism screening in a large pediatric network". *Pediatrics*. 2019; 144(4): e20183963.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fifth Edition: DSM-5. American Psychiatric Association; 2013.
- Le Couteur A, Haden G, Hammal D, McConachie H. "Diagnosing autism spectrum disorders in preschool children using two standardized assessment instruments: the ADI-R and the ADOS". *J Autism Dev Disord*. 2008; 38(2): 362-372.
- Schuman AJ. "AI in pediatrics: past, present and future". *Contemporary Pediatrics*. 2019; 36(5).
- Cabibihan J-J, Javed H, Aldosari M, et al. "Sensing technologies for autism spectrum disorder screening and intervention". *Sensors*. 2017; 17(1): 46.
- Nazneen N, Rozga A, Smith CJ, et al. "A novel system for supporting autism diagnosis using home videos: iterative development and evaluation of system design". *JMIR Mhealth Uhealth*. 2015; 3(2): e68.
- Oberleitner R, Laxminarayan S, Suri J, et al. "The potential of a store and forward tele-behavioral platform for effective treatment and research of autism". *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2004;2004:3294-3296.
- Smith CJ, Rozga A, Matthews N, et al. "Investigating the accuracy of a novel telehealth diagnostic approach for autism spectrum disorder". *Psychol Assess*. 2017; 29(3): 245-252.
- Wall DP, Dally RL, Luyster R, et al. "Use of artificial intelligence to shorten the behavioral diagnosis of autism". *PLoS One*. 2012; 7(8): e43855.
- Abbas H, Garberson F, Glover E, Wall DP. "Machine learning approach for early detection of autism by combining questionnaire and home video screening". *J Am Med Informatics Assoc*. 2018; 25(8): 1000-1007.
- "AI-driven autism diagnosis aid receives FDA authorization". News release. Cognoa; August 18, 2021. Accessed September 2, 2021. <https://cognoa.com/ai-driven-autism-diagnosis-aid-receives-fda-authorization/>
- Abbas H, Garberson F, Liu-Mayo S, et al. "Multi-modular AI approach to streamline autism diagnosis in young children". *Sci Rep*. 2020; 10(1): 5014.

NEUROPSIQUIATRÍA. REFLEXIONES CLÍNICAS

Aproximación a la psicoterapia sobre una base cerebral



Por Richard D. Lane, MD, PhD.

La psicoterapia es uno de los instrumentos más viejos con los que contamos en la “caja de herramientas” clínicas. Aunque, pese a nuestra familiaridad con ella, continúa siendo un poco misteriosa. ¿Cómo funciona realmente? ¿Cuáles son los mecanismos neurales mediante los que las diversas formas de psicoterapia (terapia cognitiva conductual [TCC], terapia psicodinámica y otras) producen cambios duraderos en la salud mental de los pacientes?

A lo largo de varios años he trabajado con otros investigadores en la búsqueda de las respuestas a estas preguntas, adentrándonos en las fronteras de la neurociencia de la memoria. Nuestro objetivo ha sido hacer uso de los grandes avances en el conocimiento de las bases neurales de la memoria, la emoción y las interacciones entre ambas. Si se pudiera comenzar a explicar el mecanismo de acción básico que subyace a la psicoterapia, quizás pudiéramos explicar cómo realizar psicoterapia de modo más efectivo, y lograr el fin último de trabajar junto con nuestros pacientes para lograr un cambio duradero y transformador.

Las fronteras de la neurociencia de la memoria

Estudios recientes han dado lugar a importantes descubrimientos sobre los mecanismos neurales que subyacen a la memoria;

cuatro de ellos resultan de particular interés. (Tabla).¹⁻⁵

Aprovechando estas observaciones, mis colaboradores y yo hemos propuesto la hipótesis de que existen tres ingredientes en los cambios persistentes que produce la psicoterapia:

- 1 Provocar la activación de recuerdos conflictivos y de la afectividad dolorosa que los acompaña.
- 2 Vincular experiencias emocionales nuevas, que den lugar a su intercambio con recuerdos previos a través de un proceso de reconsolidación.
- 3 Reforzar el peso de los nuevos recuerdos y de sus estructuras semánticas, mediante la práctica de nuevas conductas y de experimentar la realidad en diversos contextos.

De modo breve, en un artículo anterior tratamos la aplicación de este modelo a cuatro vertientes diferentes de psicoterapia: terapia conductual, terapia cognitivo-conductual (TCC), terapia focalizada en las emociones (TFE) y psicoterapias psicodinámicas.⁴

Llevar la investigación a la clínica

Al apreciar que había mucho que decir sobre esta nueva forma de entender los cambios que promueve la psicoterapia, tomé la decisión de escribir con otro autor un libro que amplía la

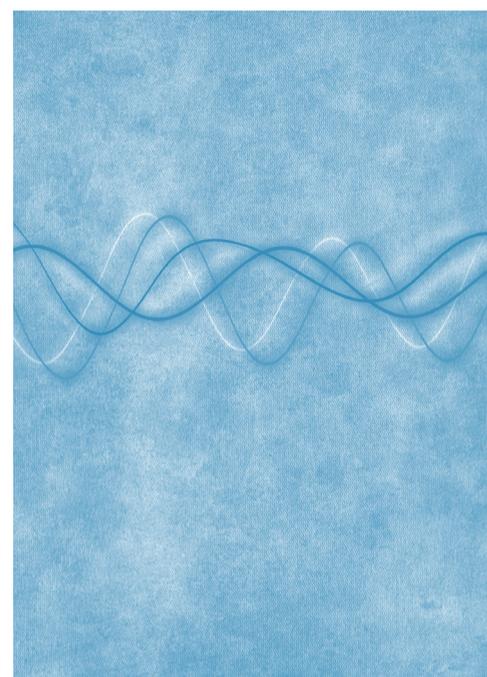
información sobre los datos de nuestra investigación anterior en tres secciones.⁶

La sección sobre ciencias básicas contiene capítulos sobre la emoción, la memoria, las interacciones entre memoria y emoción, el papel del lenguaje en la conformación de la emoción y la memoria, y el papel del sueño en la consolidación y reconsolidación de la memoria. La sección clínica contiene capítulos de expertos destacados en psicoterapia psicodinámica, TCC, TFE, terapia de la coherencia y abordajes integradores. Cada uno de los autores considera el papel que tiene la reconsolidación de la memoria tanto en la psicoterapia como en promover un cambio personal duradero. La última sección contiene capítulos sobre patrones maladaptativos recurrentes, una perspectiva desde la neurociencia computacional del modelo propuesto y una discusión acerca de la proposición de un plan de investigación preclínica y clínica. Se ha realizado un considerable esfuerzo en cada capítulo y a través de todos ellos, para promover la fertilización cruzada entre la ciencia básica y su aplicación clínica.

Si se toma seriamente este modelo, podría influir en la práctica psiquiátrica de diferentes formas. Por ejemplo, sería útil considerar cómo se pueden ajustar las intervenciones cuando las terapias se han estancado o han fallado. En lugar de hablar de sentimientos con el objetivo de promover la introspección, es también

TABLA Enseñanzas de la neurociencia de la memoria¹⁻⁵

Hallazgo neurocientífico	Implicación clínica
1. Los recuerdos no son entes permanentes.	Los recuerdos entran en un estado de labilidad cada vez que se reactivan, y pueden modificarse o actualizarse con información nueva durante un periodo ventana de 4 a 6 horas tras su reactivación.
2. Los recuerdos concretos y el conocimiento general comparten los mecanismos neurales de la memoria.	Los recuerdos concretos episódicos (de acontecimientos) y los recuerdos semánticos (conocimientos generalizables) se hallan muy interrelacionados al compartir los mecanismos neurales, y estos últimos constituyen un destilado de los primeros.
3. Los recuerdos con carga emocional se recuerdan mejor que aquellos que no la poseen.	Los acontecimientos que son dolorosos emocionalmente permanecen durante años en los pacientes e interfieren de modo importante en su bienestar mental.
4. Cuando se rememoran los recuerdos, también pueden evocarse las emociones a las que se asocian.	La activación de la emoción parece constituir un ingrediente necesario para obtener buenos resultados mediante la psicoterapia. Le permite al paciente reexaminar los acontecimientos pasados y construir asociaciones menos dolorosas desde el punto de vista emocional.



emocional. Si fuera así, debería entonces determinarse cómo se aplica esto a la psicoterapia. Aunque todavía se está desarrollando la investigación sobre esta cuestión, cabe alegar la importancia de considerar las implicaciones clínicas de este modelo en el caso de que fuese correcto.

importante experimentar sentimientos, especialmente aquellos antiguos y dolorosos de los que las personas se han protegido durante muchos años, y yuxtaponer estos sentimientos a experiencias emocionales correctivas.

Otra implicación clínica surge de la observación de que la consolidación de recuerdos emocionales se produce fundamentalmente durante la fase REM del sueño. Ya que la reconsolidación puede provocarse del mismo modo, los medicamentos que inhiben la fase REM pueden resultar contraproducentes para lograr un cambio duradero mediante psicoterapia. Por consiguiente, es importante tener en cuenta que los inhibidores de la recaptación de la serotonina, los inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina, los tricíclicos y las benzodiazepinas inhiben el sueño REM, mientras que no tienen este efecto trazodona, bupropión y mirtazapina.^{7,8} El libro describe estas y otras implicaciones y proporciona una nueva perspectiva de cómo la práctica de la psicoterapia puede optimizarse e integrarse en la atención psiquiátrica.

Exploración del trasfondo: ¿qué me produjo este interés?

Mi interés en este tema surgió a lo largo de mi carrera de 35 años como psiquiatra universitario. Mi formación inicial fue como psiquiatra clínico y psicoterapeuta psicodinámico, y he continuado en la práctica clínica y supervisando residentes desde entonces. Tuve la fortuna de haber recibido formación en investigación (lo cual tuvo como resultado un doctorado en psicología experimental), la cual se centró en neurociencia y neuroimagen

de la emoción. He descubierto que el diálogo entre la ciencia básica y la psiquiatría y sus aplicaciones clínicas es particularmente enriquecedor y esclarecedor.

En mi función como docente, me he visto familiarizado con los desafíos a los que se enfrentan los residentes para desarrollar competencia en TCC, psicoterapia psicodinámica y psicoterapia de apoyo (p. ej., diferencias importantes en los contextos teóricos, mentalidad e intervenciones clínicas que requieren cada uno de los abordajes). Dado que hay un fuerte interés en encontrar los factores y mecanismos comunes a todas las modalidades de psicoterapia, pensé que una perspectiva sistémica basada en la neurociencia podría proporcionar un marco mecanístico integrador que subraye a aquello compartido entre ellas, en lugar de sus diferencias. Más aún, el objetivo de integrar farmacoterapia y psicoterapia puede promoverse mediante la explicación de cómo cada una ejerce su efecto sobre la base de su acción en términos de función del cerebro.

Consideraciones finales

Resulta importante subrayar que no hemos establecido todavía que los cambios que se producen con la psicoterapia se deban a la reconsolidación de la memoria. Una de las conclusiones de nuestro libro es que una prioridad de la intervención deben ser los patrones maladaptativos, que pueden entenderse como la expresión de esquemas. La memoria esquemática es un tipo de memoria semántica y, como tal, es un área de investigación neurocientífica relativamente nueva. Queda por demostrar empíricamente que los recuerdos esquemáticos pueden ser actualizados con información

Dr Lane es profesor de psiquiatría, psicología y neurociencia de la University of Arizona. Junto con Lynn Nadel, PhD, Lane es autor del libro Neuroscience of Enduring Change: Implications for Psychotherapy (Neurociencia de los cambios duraderos: implicaciones para la psicoterapia).

Referencias

1. Phelps EA, Hofmann SG. "Memory editing from science fiction to clinical practice". *Nature*. 2019; 572(7767): 43-50. doi:10.1038/s41586-019-1433-7.
2. Ryan L, Hoscheidt S, Nadel L. "Perspectives on episodic and semantic memory retrieval". In: Dere E, Easton A, Huston J, Nadel L, eds. *Handbook of Episodic Memory*. Elsevier; 2008: 5-18, 616.
3. Kalbe F, Schwabe L. "Beyond arousal: prediction error related to aversive events promotes episodic memory formation". *J. Exp Psychol Learn Mem Cogn*. 2020; 46(2): 234-246.
4. Lane RD, Ryan L, Nadel L, Greenberg L. "Memory reconsolidation, emotional arousal, and the process of change in psychotherapy: new insights from brain science". *Behav Brain Sci*. 2015; 38: e1.
5. Auszra L, Greenberg LS, Herrmann I. "Client emotional productivity-optimal client in-session emotional processing in experiential therapy". *Psychother Res*. 2013; 23(6): 732-746.
6. Lane RD, Nadel L, eds. *Neuroscience of Enduring Change: Implications for Psychotherapy*. Oxford University Press; 2020.
7. Doghramji K, Jangro WC. "Adverse effects of psychotropic medications on sleep". *Psychiatr Clin North Am*. 2016; 39(3): 487-502.
8. Borbély AA, Mattmann P, Loepfe M, et al. "Effect of benzodiazepine hypnotics on all-night sleep EEG spectra". *Hum Neurobiol*. 1985; 4(3): 189-194.

Exploración de las aminos vitales

El quién, qué, cuándo, dónde, porqué y cómo del déficit de vitamina B₁₂

EDITOR DE LA SECCIÓN
James A. Bourgeois, MD

Por Dustin DeMoss, DO; Olla Elbasheer, MD, and Nayana Kunnel, DO; Mahi Raju

Exploración de las vitaminas

Los nutrientes clave, o lo que el Dr. Casimir Funk denominó aminos vitales, son esenciales para mantenerse sanos. Los déficits de estos nutrientes clave conducen a ciertas enfermedades patognomónicas, tal como Funk inicialmente observó cuando dio de comer a pájaros una dieta de solo arroz blanco refinado y desarrollaron una polineuropatía difusa (beriberi). Posteriormente, cuando se les administró a estos pájaros una dieta de arroz moreno, sus “síntomas nerviosos desaparecieron rápidamente”.¹

¿Qué estableció este experimento? La importancia de las aminos vitales, o vitaminas, como las conocemos hoy en día. Las vitaminas pueden clasificarse en dos grandes categorías, hidrosolubles y liposolubles. Las vitaminas hidrosolubles se absorben rápidamente en el tubo digestivo y se distribuyen ampliamente en diversos tejidos del organismo; sin embargo, a causa de su solubilidad en agua no se almacenan de modo eficiente en los tejidos.

Por lo tanto, estas vitaminas requieren ser consumidas de modo regular (bien a través de la dieta o como suplemento) para evitar estados de déficit. Las vitaminas liposolubles, por otra parte, se almacenan con mayor facilidad, habitualmente en el tejido adiposo, y precisan de una ingesta menos frecuente.² La **Tabla 1** muestra ejemplos de vitaminas hidrosolubles y liposolubles.²

¿Qué es la vitamina B₁₂?

B₁₂ (cobalamina) es una vitamina hidrosoluble presente en determinados alimentos, y necesaria para la síntesis del ADN y la formación de varios elementos hemáticos, tales como hematíes, leucocitos y plaquetas.³

Las personas con niveles bajos de vitamina B₁₂, a causa de demandas aumentadas o mala absorción, se consideran como deficitarias en vitamina B₁₂. El déficit de vitamina B₁₂ puede dar lugar a la formación de células hematopoyéticas anormales, tales como hematíes megaloblásticos, como se indica en la **Figura 1**.

El déficit de vitamina B₁₂ no solo es perjudicial para la hematopoyesis; también tiene consecuencias neuropsiquiátricas graves, que



comprenden la alteración cognitiva, depresión, insomnio, psicosis, déficit periférico y debilidad. El signo de Lhermitte (**Figura 2**)⁴ puede provocarse mediante la flexión del cuello, lo que da lugar a una sensación como de choque eléctrico que irradia hasta los pies. El mecanismo fisiopatológico asociado a este déficit es mejor conocido para las neuropatías (particularmente mielopatía dorsolateral), en contraposición con las manifestaciones neuropsiquiátricas. La mayor parte de las teorías señalan que la elevación de los niveles de ácido metilmalónico (AMM), que se produce por el déficit de vitamina B₁₂, provoca desmielinización

del sistema nervioso periférico y del sistema nervioso central.⁵ El AMM se acumula en las células a causa de la falta de vitamina B₁₂, ya que esta es un cofactor del metabolismo celular que favorece la conversión del AMM a succinil Co-A.

¿Por qué se produce el déficit?

Existen diversas causas potenciales de déficit de vitamina B₁₂. La anemia perniciosa autoinmune representa la causa más frecuente de déficit de vitamina B₁₂. El factor intrínseco (FI) y las células gástricas parietales se ven atacados por auto-anticuerpos gástricos. El FI

TABLA 1 Vitaminas hidrosolubles y vitaminas liposolubles²

Hidrosolubles	Liposolubles
B ₁ (Tiamina)	Vitamina A (Retinol)
B ₂ (Riboflavina)	Vitamina D (Ergocalciferol)
B ₃ (Niacina)	Vitamina E (Tocoferol)
B ₅ (Ácido pantoténico)	Vitamina K (Fitonadiona)
B ₆ (Piridoxina)	
B ₇ (Biotina)	
B ₉ (Folato)	
B ₁₂ (Cobalamina)	
Vitamina C (Ácido ascórbico)	



es una glicoproteína que liga la cobalamina y que favorece la absorción de la vitamina B₁₂ en el íleon terminal. La depleción o la ausencia de FI en la anemia perniciosa causa déficit de cobalamina.⁶ Otras causas, tales como mala absorción por insuficiencia pancreática, gastrectomía, cirugía intestinal y enfermedad inflamatoria intestinal, pueden asimismo contribuir a una deficiente absorción de la vitamina B₁₂.

Las infecciones intestinales compiten en la absorción de vitamina B₁₂, por lo que también hay que tomar en consideración la proliferación bacteriana intestinal o la presencia de infecciones parasitarias. En la actualidad se están investigando trastornos genéticos que pueden afectar a la absorción y al transporte de la vitamina B₁₂, como la deficiencia de transcobalamina. Diversos medicamentos pueden provocar igualmente déficit de vitamina B₁₂ a través de la alteración de su absorción, metabolismo o utilización; estos fármacos aparecen listados en la **Tabla 2**.^{7,8} El déficit de origen puramente nutricional solo suele verse en veganos estrictos y es algo extremadamente raro.⁹ La **Tabla 3** muestra fuentes alimentarias seleccionadas de vitamina B₁₂.⁹

¿Quién se encuentra en mayor riesgo de desarrollar este trastorno?

Algunas personas tienen un mayor riesgo que otras de presentar déficit de vitamina B₁₂. Las personas mayores tienen un mayor riesgo de déficit de vitamina B₁₂ a causa de mala absorción de origen gástrico por atrofia del estómago, infección crónica por H. pylori, mayor probabilidad de antecedentes de cirugía gástrica y uso crónico de fármacos tales como metformina o inhibidores de la bomba de protones.¹⁰ En pacientes con enfermedad hepática alcohólica, los niveles de cobalamina permanecen falsamente normales o elevados a pesar de tener bajas concentraciones de cobalamina y de sus metabolitos activos en el tejido hepático. Esto da lugar a un déficit funcional de cobalamina. Los mecanismos de acción propuestos para esta situación son la alteración de la captación de cobalamina sérica por el hígado enfermo, almacenamiento reducido de cobalamina en el hígado que provoca que se pierda, y una capacidad disminuida de síntesis de transcobalamina por el hígado. El tratamiento con vitamina B₁₂ ha mostrado ser beneficioso en algunos pacientes alcohólicos con anemia megaloblástica.¹¹

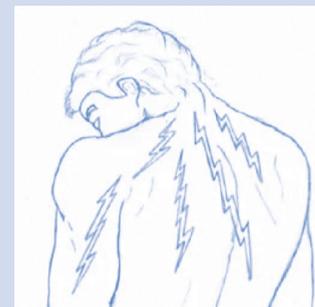
Las personas mayores, las que toman medicamentos de la **Tabla 2**,⁸ las que sufren de trastornos relacionados con el uso de alcohol, los veganos estrictos, así como las que no tienen acceso a una adecuada nutrición (bien por razones económicas o por mala absorción) son las que tienen el riesgo más elevado.

La Organización Mundial de la Salud recomendó en 2008 los estándares de fortificación de alimentos con vitamina B₁₂ para prevenir su déficit en poblaciones de alto riesgo. Desde entonces, algunos estados han puesto en marcha estas estrategias y se hallan trabajando para mejorar los estándares de dosificación.

FIGURA 1 Déficit de Vitamina B₁₂

- Disminución de la síntesis de timidilato y de purinas.
- Alteración de la síntesis del ADN.
- Formación de un núcleo inmaduro de aspecto grande y denso.
- Desarrollo asincrónico del citoplasma a causa de una síntesis normal de ARN.
- Formación de megaloblastos.

FIGURA 2 Signo de Lhermitte



Los Estados Unidos tienen todavía que implementar la fortificación obligatoria con vitamina B₁₂, aunque se cuenta con algunos alimentos, como los cereales, que voluntariamente están fortificados.

¿Cuándo debe realizarse el cribado y la prevención?

El cribado y la realización de determinaciones debe realizarse en los siguientes grupos: personas

con alto riesgo de déficit, personas que presenten macrocitosis o neutrófilos hipersegmentados en frotis de sangre periférica; aquellas con trastornos neurológicos no filiados (p. ej., declinar cognitivo, debilidad, ataxia, parestesias), y aquellas con psicosis y alteraciones del estado de ánimo no aclaradas. Los niveles de cobalamina en suero no siempre son fiables para detectar déficit de vitamina B₁₂. Si un paciente asintomático pero de alto ries-

TABLA 2 Medicaciones que producen déficit de vitamina B₁₂^{7,8}

Clase de fármaco	Mecanismo que produce el déficit de vitamina B ₁₂
Antagonistas del receptor H ₂ : ranitidina, famotidina.	Reduce la secreción de FI y en consecuencia altera la absorción.
Inhibidores de la bomba de protones: omeprazol, lansoprazol	Reduce la secreción de ácido gástrico y en consecuencia altera la absorción de la vitamina B ₁₂ de la dieta.
Biguanidas Metformina.	Reduce la secreción de FI y altera la absorción de vitamina B ₁₂ -FI por la mucosa del íleon.
Clofibrato y otros fibratos.	Puede alterar la absorción.
Óxido nitroso.	Inactiva la vitamina B ₁₂ y en consecuencia inhibe la actividad de la metionina-sintasa.
Aminoglicósidos.	Reduce la absorción y la biosíntesis, aumenta la eliminación e interfiere con el metabolismo.
Cloramfenicol.	Reduce la absorción y se opone a la actividad eritropoyética.
Anticonvulsivantes (p. ej, fenitoína, fenobarbital, primidona).	Reduce la absorción.
Colchicina.	Puede interferir en la absorción e interfiere en el metabolismo al reducir los receptores de vitamina B ₁₂ -FI.
Metotrexato.	Interfiere en el metabolismo de folato y aumenta el riesgo de déficit de vitamina B ₁₂ .
Anticonceptivos orales.	Reduce los niveles de vitamina B ₁₂ .
Fármacos anti-retrovirales inhibidores de la transcriptasa inversa. Zidovudine.	Mala absorción de vitamina B ₁₂ .
Preparados de potasio de liberación prolongada.	Reduce la absorción.
Ácido aminosalicílico	Reduce la absorción.
FI, factor intrínseco.	

TABLA 3 Fuentes alimentarias seleccionadas de vitamina B₁₂⁹ VD, valor diario

Alimento	Valor diario
• Carne	
• Hígado de vaca cocido, 85 g.	1178%
• Hamburguesa doble de queso con panecillo, una pieza	35%
• Vaca, solomillo alto a la parrilla, 85 g.	23%
• Taco de carne blando, una pieza	15%
• Jamón curado, asado, 85 g.	10%
• Pollo asado, carne de pechuga, 85 g.	5%
• Pescado	
• Almejas cocinadas, 85 g.	1402%
• Salmón de lomo azul cocinado, 85 g.	80%
• Trucha arco iris de piscifactoría cocinada, 85 g.	58%
• Atún magro, enlatado con agua, 85 g.	42%
• Lácteos	
• Leche, 1% grasa, una taza	18%
• Yogur de fruta bajo en grasa, 227 g.	18%
• Queso suizo, 28 g.	15%
• Cereales	
• Cereales de desayuno fortificados con el 100% del VD de vitamina B ₁₂ , una porción	100%
• Cereales de desayuno fortificados con el 25% del VD de vitamina B ₁₂ , una porción	25%

go presenta niveles de bajos a normales de vitamina B₁₂, se deben obtener niveles de homocisteína y de AMM en suero como prueba de confirmación.¹² Si se sospecha una anemia perniciosa, se deben obtener niveles de anticuerpos anti-FI y niveles de gastrina y pepsinógeno para confirmar el diagnóstico.¹²

Las personas de más de 50 años y los vegetarianos estrictos pueden beneficiarse de suplementos de vitamina B₁₂ o de tomar alimentos fortificados con vitamina B₁₂, dado que su formulación cristalina se absorbe mejor que la cobalamina natural de la dieta. Los pacientes que hayan sufrido cirugía gástrica de derivación deben recibir un suplemento de 1 mg al día de vitamina B₁₂.¹³

¿Dónde es más prevalente este trastorno?

En los Estados Unidos son las personas mayores las que presentan la mayor prevalencia de déficit de vitamina B₁₂. En este país y en el Reino Unido, la prevalencia de déficit de vitamina B₁₂ se ha determinado en un 6% de las personas de menos de 60 años. En los mayores de 60 años, la prevalencia sube al 20%.¹⁴

¿Cómo diagnosticar y tratar este déficit?

Se debe evaluar a los pacientes que presenten una anemia macrocítica en un recuento hemático completo y frotis sanguíneo periférico basal, para descartar déficits tanto de folato como de vitamina B₁₂, ya que ambos suelen presentarse de forma simultánea. Esto se debe realizar mediante la determinación de los niveles séricos de folato y vitamina B₁₂. El

diagnóstico de déficit de vitamina B₁₂ suele realizarse cuando los niveles séricos son inferiores a 111 pmol/l (150 pg/ml).¹⁵ También puede ser de ayuda la determinación de niveles séricos de homocisteína y de AMM para diferenciar entre déficit de folato y de vitamina B₁₂. En el déficit de vitamina B₁₂, los niveles de tanto la homocisteína como del AMM se encuentran elevados.

El tratamiento habitual es la repleción con vitamina B₁₂. La causa del déficit debe dirigir la forma de administración de la medicación y la cantidad de dosis a utilizar. Las personas con mala absorción, alteración anatómica y/o alteraciones neurológicas o neuropsiquiátricas posiblemente se beneficien más de la administración parenteral que de la oral. La dosis habitual en adultos es de 1.000 mcg por vía parenteral varias veces a la semana hasta la corrección del déficit, y a partir de entonces se puede pasar a una administración mensual.¹⁶ Tanto la administración oral a dosis altas de vitamina B₁₂ como su administración intramuscular, son tratamientos efectivos del déficit de vitamina B₁₂.¹²

Consideraciones finales

La vitamina B12 es un nutriente clave, esencial para la función hemática y neuropsiquiátrica. Dada la prevalencia del déficit de vitamina B₁₂, que alcanza al 20% de determinadas poblaciones, es crucial identificar a los pacientes de riesgo y que precisan de tratamiento. La reposición de vitamina B₁₂ es relativamente barata y puede salvar la vida cuando se administra por la vía adecuada a las dosis apropiadas.

Dr. DeMoss es profesor clínico asociado del Departamento de psiquiatría de la University of North Texas Health Science Center en Fort Worth, Texas. Dra. Elbasheer es coordinadora de investigación del Departamento de investigación conductual de la salud del John Peter Smith Health Network en Fort Worth, Texas. Dra Kunnel es médico residente del Departamento de psiquiatría del John Peter Smith Hospital. Mahi Raju es una estudiante pre-graduada de neurociencias de la University of Texas en Austin. Los doctores DeMoss, Elbasheer y Kunnel, y Mahi Raju no manifiestan ningún conflicto de interés en relación con el tema de este artículo.

Referencias

- Piro A, Tagarelli G, Lagonia P, et al. "Casimir Funk: his discovery of the vitamins and their deficiency disorders". *Ann Nutr Metab.* 2010; 57(2): 85-88.
- Reinhard T. *The Vitamin Sourcebook.* NTC Contemporary, 1998.
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 46853873, Cobalamin. Accedido el 26 de agosto de 2021. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cobalamin>.
- Khare S, Seth D. "Lhermitte's Sign: the current status". *Ann Indian Acad Neurol.* 2015; 18(2): 154-156.
- Leishear K, Boudreau RM, Studenski SA, et al. "Relationship between vitamin B12 and sensory and motor peripheral nerve function in older adults". *J Am Geriatr Soc.* 2012; 60(6): 1057-1063.
- Rodriguez NM, Shackelford K. "Pernicious anemia". In: *StatPearls.* StatPearls Publishing, 2021.
- Busti AJ. "Medications known to decrease vitamin B12 levels. Evidence-Based Medicine Consult". October 2015. Accedido el 26 de agosto de 2021. <https://www.ebmconsult.com/articles/vitamin-b12-medication-interactions-lower-levels>
- Stargrove MB, Treasure J, McKee DL. "Herb, Nutrient and Drug Interactions: Clinical Implications and Therapeutic Strategies". *Mosby*, 2007: 338-339.
- US Department of Agriculture, Agricultural Research Service. *USDA National Nutrient Database for Standard Reference.* Accedido el 26 de agosto de 2021. https://www.ars.usda.gov/ARSUserFiles/80400535/DATA/sr21/sr21_doc.pdf
- Andrès E, Loukili NH, Noel E, et al. "Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients". *CMAJ.* 2004; 171(3): 251-259.
- Fragasso A, Mannarella C, Ciancio A, Sacco A. "Functional vitamin B12 deficiency in alcoholics: an intriguing finding in a retrospective study of megaloblastic anemic patients". *Eur J Intern Med.* 2010; 21(2): 97-100.
- Langan RC, Zawistoski KJ. "Update on vitamin B12 deficiency". *Am Fam Physician.* 2011; 83(12): 1425-1430.
- Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline.* National Academy Press; 1998.
- Allen LH. "How common is vitamin B-12 deficiency?". *Am J Clin Nutr.* 2009; 89(2): 693S-696S.
- Hunt A, Harrington D, Robinson S. "Vitamin B12 deficiency". *BMJ.* 2014; 349: g5226.
- Stabler SP. "Clinical practice. Vitamin B12 deficiency". *N Engl J Med.* 2013; 368(2): 149-160.

INFORME ESPECIAL: PSICOGERIATRÍA

Reconocer y abordar las implicaciones psiquiátricas de los trastornos del sueño

Por Christine Juang, PhD; Colleen Mills-Finnerty, PhD; Erin Cassidy-Eagle, PhD, DBSM; Makoto Kawai, MD, and Christine Gould, PhD.

Las quejas en relación con el sueño son frecuentes en las personas mayores.¹ Tales quejas pueden reflejar preocupaciones sobre alteraciones del sueño propias de la edad, tales como reducción del tiempo total de sueño, sueño más ligero y mayor número de despertares durante la noche,² así como la prevalencia de trastornos del sueño frecuentes en edad avanzada, tales como trastornos respiratorios durante el sueño e insomnio crónico. La **Tabla 1** presenta los trastornos del sueño frecuentes en las personas mayores junto con los factores de riesgo y sus correlaciones.^{1,3-5}

Los trastornos respiratorios durante el sueño representan acontecimientos respiratorios que se producen durante este, y van desde el simple roncar a hipopneas (reducción del flujo aéreo) y/o apneas (cese temporal de la respiración) patológicas. La apnea obstructiva del sueño (AOS) se define como un índice de apnea-hipopnea (promedio de episodios de hipopnea y apnea por hora) superior a 5. La prevalencia general de AOS es de aproximadamente un 22% en hombres y de un 17% en mujeres, y aumenta con la edad.⁶ El insomnio crónico se caracteriza por la dificultad de iniciar y mantener el sueño, y es igualmente prevalente en la población mayor, en la que se estima la presencia de síntomas de insomnio en casi el 50%, aunque las estimaciones de un diagnóstico de insomnio son variables.⁷

Tanto la AOS como el insomnio crónico están ligados a diversos problemas psiquiátricos. La AOS se asocia con un riesgo más alto de demencia vascular, enfermedad de Alzheimer,⁸ y de trastorno depresivo mayor.⁹ El insomnio también se asocia con inicio de depresión, ansiedad, abuso de alcohol y psicosis.¹⁰ Los trastornos del sueño pueden potenciar los síntomas de enfermedad mental a través de varios mecanismos: interrupción de los procesos de consolidación de la memoria que ocurren de forma normal durante el sueño, aumento de la irritabilidad y de la fatiga, así como tienen un impacto negativo sobre la función cognitiva.¹¹

Es importante destacar la relación bidireccional entre los trastornos del sueño y los trastornos psiquiátricos en las personas mayores. Es decir, los trastornos psiquiátricos pueden ser tanto causa como consecuencia



de las alteraciones del sueño. Por lo tanto, la dificultad estriba en determinar si la interrupción del sueño debe constituir el objetivo primario de intervención o si existen síntomas psiquiátricos comórbidos que necesitan ser abordados para que el tratamiento tenga éxito.

Evaluación de los trastornos

Resulta de utilidad comenzar con una historia detallada de la naturaleza de las quejas de pacientes relativas al sueño sobre otras áreas de funcionamiento, y de cualquier otra alteración comórbida que puede estar afectando al sueño. También es útil recorrer con el paciente el ciclo habitual de 24 horas para caracterizar los problemas de sueño en mayor detalle, es decir el inicio, duración, frecuencia de alteraciones y posible contribución del ambiente donde se duerme (p. ej., temperatura, ruido, etc.). Asimismo, llevar un diario del sueño en el que el paciente va registrando su sueño proporciona una muestra de una semana normal. Los problemas del sueño manifestados tienen a menudo consecuencias durante el día, por lo que es importante interrogar sobre conductas diurnas (p. ej., sesteo, cancelación de planes) que se usan por el paciente para contrarrestar o afrontar la pérdida de sueño, real o percibida. Esta información arroja luz sobre la relación que el paciente establece con su sueño, cómo el sueño afecta a su capacidad funcional y el grado de preocupación por las consecuencias derivadas de la pérdida de sueño. La **Figura** resume el flujo a seguir en la evaluación.

Se debe comentar la presencia de enfermedades orgánicas, uso de medicación, el nivel de dolor y el uso de alcohol o drogas, ya que estos factores pueden tener un efecto adverso sobre el sueño. La **Tabla 2** proporciona herramientas de cribado que pueden ser útiles para obtener información sobre estos factores que contribuyen a la alteración del sueño, y que comprenden trastornos comórbidos del sueño.¹²⁻¹⁶ Por ejemplo, el Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh (*Pittsburgh Sleep Quality Index*) representa una medición global de la calidad del sueño, que puede servir para detectar la presencia de una posible alteración del sueño global debido a comorbilidades médicas (p. ej., dolor, necesidad de levantarse para ir al baño), comorbilidad psiquiátrica (p. ej., pesadillas) y uso de hipnóticos, que comprenden aquellos de dispensación sin receta. Más aún, la evaluación de la somnolencia diurna y el cribado de apnea del sueño pueden ser de utilidad para determinar si es necesario realizar un estudio de sueño.

Para realizar un diagnóstico de AOS, es preciso llevar a cabo un estudio de polisomnografía (PSG), bien en el hogar (estudio de sueño de nivel 3) o en el laboratorio de sueño (estudio de sueño de nivel 1). Este último se considera el "patrón oro" de los estudios de sueño; los estudios en el hogar son menos precisos, ya que emplean un menor número de sensores.¹⁷ Los estudios realizados en el hogar están indicados por lo general para la confirmación de un diagnóstico de AOS en pacientes que tienen una alta probabilidad pre-test de

TABLA 1 Trastornos del sueño en personas mayores^{1,3-5}

Trastornos primarios del sueño	Síntomas	Factores de riesgo y correlaciones
Alteraciones de la respiración durante el sueño (p. ej., apnea obstructiva del sueño).	Acontecimientos respiratorios que se producen durante el sueño, que incluyen roncar, hipopneas y apneas, junto con somnolencia diurna.	Edad elevada, varones, obesidad, roncar, uso de medicaciones sedantes o alcohol, historia familiar, configuración anatómica y cambios relacionados con la edad de las vías respiratorias superiores, pérdida de elasticidad tisular. ^{1,3,4}
Insomnio.	Dificultad persistente en iniciar o mantener el sueño, con alteración del funcionamiento diurno.	Trastornos psiquiátricos (p. ej., ansiedad, depresión), enfermedades médicas crónicas (p. ej., artrosis, diabetes, dolor crónico, cáncer). ^{1,3,4}
Trastornos del movimiento relacionados con el sueño:		
• Síndrome de piernas inquietas.	Sensaciones anormales en una o en las dos piernas en reposo, que aparecen con frecuencia en la cama al irse a dormir.	Edad avanzada, sexo (mujeres). ¹
• Movimientos periódicos de extremidades.	Pataleo o movimientos bruscos de las piernas durante el sueño a lo largo de la noche, que puede producir fragmentación del sueño o somnolencia diurna. ¹	Edad avanzada.
• Parasomnias: Pesadillas.	Sueños vívidos y perturbadores que se producen durante el sueño REM, de movimientos oculares rápidos (Rapid Eye Movement, REM), lo que provoca malestar tras despertarse.	Depresión, ansiedad, insomnio. ⁵
• Trastorno de conducta del sueño REM.	Ausencia de atonía muscular que normalmente se observa durante el sueño REM, lo cual provoca movimientos durante las ensoñaciones (es decir, se representan los propios sueños). ^{1,3}	Demencia de cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson, narcolepsia. ^{1,3}
• Trastornos del ciclo sueño-vigilia circadiano (p. ej., trastorno de avance de fase del sueño).	Somnolencia precoz durante la tarde y despertar muy temprano por la mañana. Los ritmos circadianos no se ajustan a las normas sociales de vigilia-sueño, por lo que causan malestar. ¹	Edad avanzada. ¹

tal diagnóstico. Los estudios de sueño en el laboratorio se recomiendan en los pacientes que presentan comorbilidades, tales como insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar crónica y trastornos neurológicos.

Finalmente, es crucial preguntar al paciente qué está haciendo en este momento para controlar sus síntomas y su grado de optimismo con las medidas para ayudarlo. Dicha información va a ser de utilidad para diseñar un plan de tratamiento que no solo mejore la calidad y cantidad del sueño, sino que también aborde el impacto psicológico a través de psicoeducación, apoyo y resolución de problemas.

Tratamientos

Apnea obstructiva del sueño. La presión positiva aplicada en la vía aérea (*Positive Airway Pressure*, PAP) mediante un dispositivo que permite mantener abierta la vía aérea durante el sueño mediante un flujo de aire comprimido, supone el tratamiento médico de primera línea para la apnea del sueño moderada o grave. Se cuenta con diversos dispositivos PAP; el más frecuentemente

utilizado es el de PAP continua, siendo otras opciones más avanzadas el de PAP binivel. Para las personas que tienen dificultades en adaptarse al uso de PAP existen otras opciones de tratamiento que pueden considerarse, entre ellas los aparatos bucales (p. ej., dispositivos de avance mandibular) y alternativas quirúrgicas (cirugía sobre tejidos blandos u óseos o implante de un dispositivo de estimulación nerviosa). Cuando se trata adecuadamente la OAS, suelen observarse mejoras en la calidad del sueño, síntomas diurnos y función cognitiva.

Insomnio crónico; abordajes farmacológicos. Se cuenta con diversos fármacos hipnóticos de prescripción aprobados por la agencia reguladora estadounidense, la *Food and Drug Administration*, entre los que se hallan las benzodiazepinas (p. ej., estazolam, temazepam), no-benzodiazepinas (p. ej., eszopiclona, zolpidem), agonistas del receptor de melatonina (p. ej., ramelteon), antagonistas del receptor de orexina/hipocretina (p. ej., suvorexant), y antihistamínicos (doxepina).

Otros fármacos con efectos sedantes que se recetan con frecuencia para problemas del sueño son trazodona, mirtazapina y gabapentina; un antipsicótico sedante es la quetiapina. Sin embargo, muchos hipnóticos sedantes tienen efectos secundarios negativos. En particular, las benzodiazepinas no se recomiendan para el insomnio en edad avanzada debido al riesgo de disfunción cognitiva y caídas.¹⁸ Por ello, los tratamientos no farmacológicos se consideran como la primera línea de tratamiento del insomnio, ya que se ha visto que son más efectivos y con mínimos efectos secundarios.¹⁹

Abordajes no farmacológicos. La terapia cognitiva conductual para el insomnio (TCCI) es una terapia multicomponentes basada en pruebas, que se recomienda como el tratamiento de primera línea para el insomnio, y que cuenta con un sólido apoyo empírico para la población general²⁰ y de edad avanzada.²¹ En un contexto de comorbilidad médica y psiquiátrica, se halló que la TCCI mejoró el sueño y los síntomas psiquiátricos comórbidos.²²

TABLA 2 Cuestionario de cribado de alteraciones del sueño¹²⁻¹⁶

Instrumento	Descripción	Puntuación	Cómo acceder a ellos
Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). ¹²	19 ítems puntuables para crear siete componentes de medición de la calidad global del sueño.	Alteración del sueño > 5.	www.sleep.pitt.edu/instruments/
Índice de Gravedad del Insomnio (Insomnia Severity Index; ISI). ¹³	7 ítems que miden la gravedad de los síntomas de insomnio		
	• 0-7, no insomnio;		
	• 8-14; insomnio por debajo del umbral;		
	• 15-21, insomnio clínico moderado;		
	• 22-28, insomnio clínico grave.		
	www.ons.org/sites/default/files/InsomniaSeverityIndex_ISI.pdf		
Escala de Somnolencia de Epworth (Epworth Sleepiness Scale; ESS). ¹⁴	8 ítems que evalúan la probabilidad de quedarse dormido en diversas situaciones.	Somnolencia diurna excesiva >10.	https://epworthsleepinessscale.com/
STOP-BANG ^{15,16}	Roncar, cansancio, apnea observada, presión sanguínea, índice de masa corporal, edad, circunferencia del cuello y sexo (Snoring, Tiredness, Observed apnea, blood Pressure, Body mass index, Age, Neck circumference, and Gender).	8 ítems que valoran el riesgo de apnea obstructiva del sueño.	
	Respuestas afirmativas a 3-4 de las preguntas indica un riesgo intermedio; respuestas afirmativas a 5-8 preguntas indica riesgo elevado.		
	http://stopbang.ca/osa/screening.php		
El portal contiene información adicional para la puntuación			

La **Tabla 3** indica los componentes de la intervención mediante TCCI, así como las consideraciones necesarias para adaptarla en personas de edad avanzada²³, y las modificaciones a introducir en el contexto de depresión o ansiedad comórbidas.

En las personas mayores con comorbilidades psiquiátricas, puede estar indicado el introducir modificaciones adicionales. Los síntomas depresivos, tales como baja motivación y energía, pueden asociarse con una peor adherencia a las recomendaciones conductuales de la TCCI, lo que destaca la necesidad de usar estrategias de promoción de la motivación. La incorporación a la TCCI de estrategias de estado de ánimo positivo, tales como activación conductual (p. ej., la programación de actividades placenteras durante el día), reestructuración cognitiva (p. ej., registros de pensamientos centrados en aquellos relacionados con depresión), y afirmación positiva (p. ej., archivo de datos y tarjetas de recuerdo) pueden ayudar, todas

ellas, en el abordaje del insomnio y depresión comórbida.²⁴

En las personas mayores con ansiedad, las consideraciones a tener en cuenta comprenden la evaluación de la ansiedad en relación con el sueño, ya que ciertas estrategias de TCCI pueden resultar menos efectivas en estas personas con niveles elevados de ansiedad. Por ejemplo, la restricción de sueño, utilizada para estimular el sueño, puede ser menos efectiva en el mantenimiento del sueño debido a altos niveles de activación, lo que puede enmascarar el estímulo para dormir.²⁵ Para reducir la activación aumentada por la noche puede ser beneficioso introducir ejercicios de relajación (p. ej., respiración diafragmática o relajación muscular progresiva), así como otras estrategias cognitivo-conductuales para manejar la ansiedad (p. ej., preocupación constructiva).

Se precisa de más investigación para obtener un mejor conocimiento de si se deben tratar estos trastornos comórbidos de manera

secuencial o concurrente para optimizar el resultado del tratamiento, tanto de la alteración del sueño como de los síntomas psiquiátricos. Datos recientes apoyan el desarrollo de tratamientos transdiagnósticos que se dirigen a la vez a las bases cognitivas, conductuales y biológicas comunes a los diversos trastornos psiquiátricos, tales como las alteraciones del sueño. Un ejemplo es la intervención sobre el sueño y circadiana transdiagnóstica (*Transdiagnostic Sleep and Circadian Intervention*), que supone un tratamiento transdiagnóstico dirigido a los problemas del sueño y del ritmo circadiano en personas con trastornos psiquiátricos comórbidos.²⁶

Este abordaje se fundamenta en la TCCI y otras estrategias de optimización circadiana. Aunque se están llevando a cabo estudios sobre los tratamientos transdiagnóstico, la TCCI es adecuada para las personas mayores con trastornos del sueño y psiquiátricos comórbidos.

TABLA 3 TCCI y adaptaciones para las personas mayores²³

Componente de la intervención con TCCI	Consideraciones para adaptarlo
Restricción del sueño: supone la reducción del tiempo que se permanece en la cama respecto al tiempo total aproximado de sueño, mediante el ajuste de los horarios del paciente con el objetivo de consolidar el sueño.	<ul style="list-style-type: none"> • La compresión del sueño es una alternativa que reduce el tiempo que el paciente pasa en la cama, disminuyéndolo gradualmente en pequeños periodos (p. ej., 30 minutos) a la semana, en contraposición con la reducción del tiempo que se pasa en la cama de forma significativa de una sola vez, lo cual puede ser difícil de tolerar por las personas mayores. • Identifica las actividades a desarrollar en relación con el nuevo horario, tales como actividades a realizar por la mañana y actividades no estimulantes antes de irse a la cama, que eviten el quedarse en la cama por la mañana a causa de aburrimiento o por haberse quedado dormido antes de tiempo antes de acostarse.
Controles de estímulos: un conjunto de recomendaciones, tales como usar la cama solo para dormir y levantarse tras un periodo prolongado de estar despierto, con el objetivo de reforzar la asociación entre cama y sueño, de acuerdo con el condicionamiento clásico.	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar los riesgos de caída y modificaciones del entorno (p. ej., eliminar las alfombrillas de la zona) para reducir los riesgos de caída al levantarse de la cama tras una fase prolongada de mantenerse despierto. • El contra-control supone una alternativa que promueve que los pacientes realicen actividades relajantes en la cama en una postura diferente (p. ej., sentado), frente a dar vueltas en la cama durante periodos prolongados de estar despierto.
Terapia cognitiva: la reestructuración cognitiva comprende el cuestionar y redefinir los patrones cognitivos disfuncionales que contribuyen al insomnio.	<ul style="list-style-type: none"> • Las creencias no beneficiosas que son frecuentes en las poblaciones de edad avanzada, tales como “voy a tener demencia si no duermo esta noche” o “no me debo despertar a mitad de la noche”, necesitan ser abordadas mediante un cuestionamiento socrático o de educación sobre el sueño. • Se deben reforzar las acciones que aportan valor mediante la promoción del bienestar diurno, independientemente del sueño.
Entrenamiento en relajación: comprende ejercicios estructurados de relajación (p. ej., respiración diafragmática, técnicas de relajación muscular progresiva y terapia guiada por imágenes) para reducir los niveles elevados de activación por la noche.	<ul style="list-style-type: none"> • Se deben sugerir métodos pasivos de relajación muscular cuando el dolor es más pronunciado.
Técnicas de higiene del sueño: hábitos del sueño que con frecuencia se recomiendan y que son de utilidad para mantener el sueño, p. ej., reducir al máximo el consumo de alcohol antes de ir a la cama y aumentar el ejercicio físico durante el día; aunque una mala higiene del sueño puede provocar la disrupción del sueño, con frecuencia su práctica no suele ser por sí sola el único tratamiento del insomnio crónico.	<p>Poner más énfasis en las ventajas y en los inconvenientes de cada una de las recomendaciones de higiene del sueño, así como en los medios para ponerlas en marcha de forma realista. Por ejemplo, la recomendación de utilizar pantallas puede carecer de beneficios para las personas mayores con alteraciones visuales que utilizan dispositivos para la lectura.</p>
Consideraciones a nivel de procesos: los clínicos deben estar atentos a las fluctuaciones frecuentes de la función debidas a la edad para promover el aprendizaje de TCCI en estas personas, tales como los cambios en la visión, audición, motricidad fina, velocidad de procesado y memoria.	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizar medios fáciles de empleo con letras y espacios para escribir grandes. • Reducir la cantidad de contenidos. • Revisar y repetir los contenidos. • Animar a que se tomen notas y del uso de otros métodos que ayuden a recordar. • Llamadas de recuerdo entre las sesiones. • Apoyo familiar fuera de las sesiones de tratamiento.

Consideraciones finales

Los trastornos del sueño a menudo se presentan en las personas mayores junto con síntomas y alteraciones psiquiátricos. La evaluación concienzuda, explorando las dificultades para iniciar y mantener el sueño, disfunción y somnolencia diurna, así como la presencia de otros marcadores físicos (p. ej., roncar) van a ser de utilidad a los clínicos para identificar la presencia de trastornos del sueño, tales como AOS o insomnio crónico, que coexisten con alteraciones psiquiátricas. Se deben introducir modificaciones en el abordaje que optimicen la terapia del trastorno del sueño en presencia de alteraciones psiquiátricas tales como depresión y ansiedad.

El tratamiento adecuado es esencial, ya que las consecuencias a largo plazo de no abordar las alteraciones del sueño pueden ser graves. La interacción entre la disrupción del sueño y los síntomas mentales puede incluso iniciar una cascada de neurodegeneración que eventualmente produzca demencia.²⁷

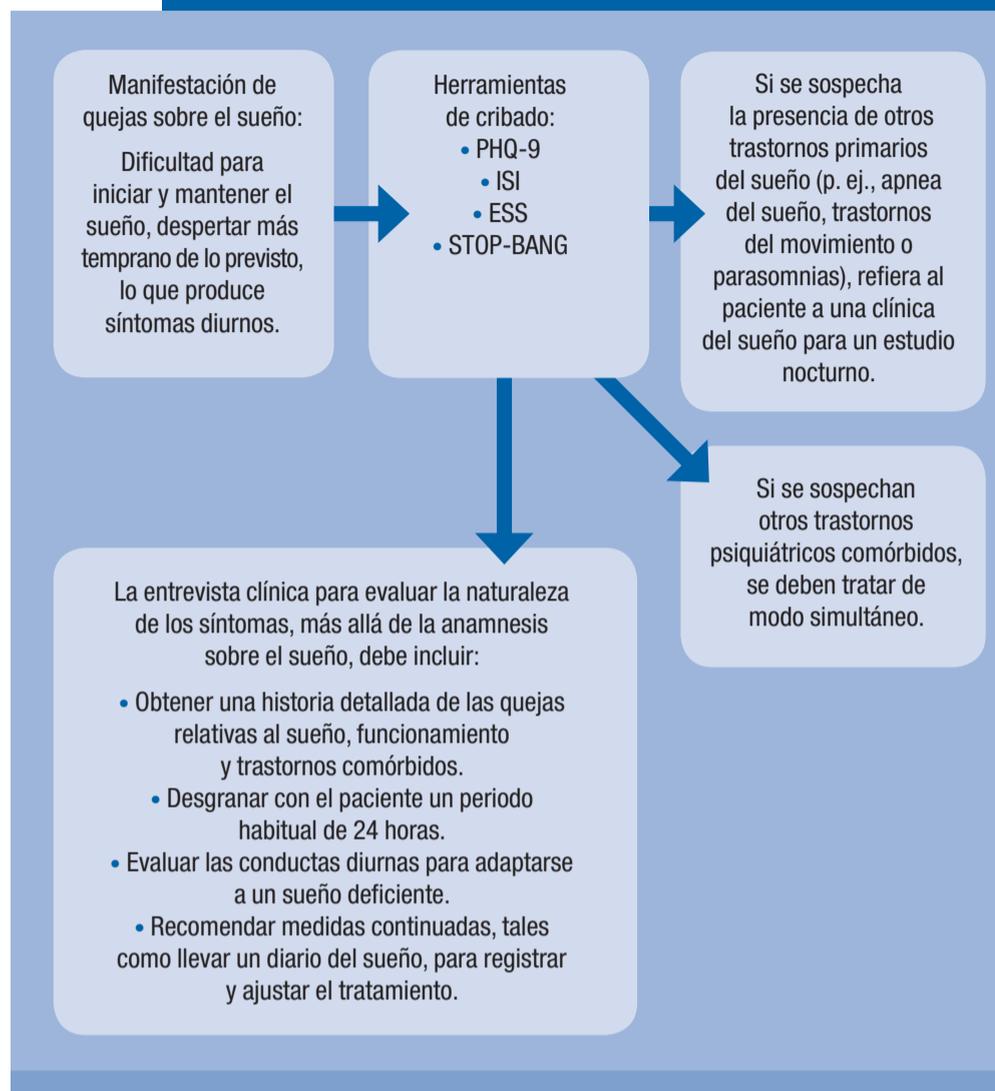
Los trastornos del estado de ánimo también aumentan el riesgo de demencia, posiblemente mediante un envejecimiento cerebral acelerado por la exposición a estrés, lo cual conduce a cambios anatomopatológicos del cerebro que se han denominado la “brecha cerebro-edad” (*brain-age gap*). Los trastornos del sueño pueden constituir un tipo de estresor que ensanche dicha

brecha cerebro-edad. Es esencial el tratamiento de estos pacientes numerosos, aunque complejos, con métodos basados en pruebas para mejorar sus síntomas, calidad de vida y salud cerebral.

Dra. Juang es profesora clínica asistente en la División de medicina del sueño, Departamento de psiquiatría y ciencias conductuales de la Stanford University School of Medicine.

Dra Mills-Finnerty es instructora (agregada) del departamento de psiquiatría y ciencias conductuales de la Stanford University School of Medicine. Es especialista en investigación de ciencias de la salud en la Veterans Administration (VA) Palo Alto Health Care System.

FIGURA Evaluación de los trastornos del sueño



Dra Cassidy-Eagle es profesora clínica del Departamento de psiquiatría y ciencias conductuales de la Stanford University School of Medicine.

Dra Kawai es profesora clínica asociada en la División de medicina del sueño, Departamento de psiquiatría y ciencias conductuales de la Stanford University School of Medicine.

Dra Gould es directora asociada de Educación y evaluación del VA Palo Alto Health Care System's Geriatric Research, Education and Clinical Center. Es también profesora clínica asistente del Departamento de psiquiatría y ciencias conductuales de la Stanford University School of Medicine.

La Dra. Juang es miembro del consejo asesor de Koko. La Dra. Gould recibe financiación para la investigación de Meru Health, Inc. Ninguna de las otras autoras manifiesta tener ninguna otra declaración de conflicto de intereses que comunicar.

Referencias

1. Neikrug AB, Ancoli-Israel S. "Sleep disorders in the older adult – a mini-review". *Gerontology*. 2010; 56(2): 181-189.
2. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. "Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan". *Sleep*. 2004; 27(7): 1255-1273.

3. Miner B, Kryger MH. "Sleep in the aging population". *Sleep Med Clin*. 2020; 15(2): 311-318.
4. Roepke SK, Ancoli-Israel S. "Sleep disorders in the elderly". *Indian J Med Res*. 2010; 131: 302-310.
5. Nadorff MR, Drapeau CW, Pigeon WR. "Psychiatric illness and sleep in older adults: comorbidity and opportunities for intervention". *Sleep Med Clin*. 2018; 13(8): 81-91.
6. Franklin KA, Lindberg E. "Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population. A review on the epidemiology of sleep apnea". *J Thorac Dis*. 2015; 7(8): 1311-1322.
7. Ohayon MM. "Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn". *Sleep Med Rev*. 2002; 6(2): 97-111.
8. Liguori C, Maestri M, Spanetta M, et al. "Sleep-disordered breathing and the risk of Alzheimer's disease". *Sleep Med Rev*. 2021; 55: 101-375.
9. Gupta MA, Simpson FC. "Obstructive sleep apnea and psychiatric disorders: a systematic review". *J Clin Sleep Med*. 2015; 11(2): 165-175.
10. Hertenstein E, Feige B, Gmeiner T, et al. "Insomnia as a predictor of mental disorders: a systematic review and meta-analysis". *Sleep Med Rev*. 2019; 43: 96-105.
11. Pace-Schott EF, Spencer RMC. "Sleep-dependent memory consolidation in healthy aging and mild cognitive impairment". *Curr Top Behav Neurosci*. 2015; 25: 307-330.
12. Buysse DJ, Reynolds CF III, Monk TH, et al. "The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new

instrument for psychiatric practice and research". *Psychiatry Res*. 1989; 28(2): 193-213.

13. Bastien CH, Vallières A, Morin CM. "Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research". *Sleep Med*. 2001; 2(4): 297-307.

14. Johns MW. "A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale". *Sleep*. 1991; 14(6): 540-545.

15. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, et al. "STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnoea". *Anesthesiology*. 2008; 108(5): 812-821.

16. Chung F, Subramanyam R, Liao P, et al. "High STOP-Bang score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea". *Br J Anaesth*. 2012; 108(5): 768-775.

17. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. "Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline". *J Clin Sleep Med*. 2017; 13(3): 479-504.

18. 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019; 67(4): 674-694.

19. Mitchell MD, Gehrman P, Perlis M, Umscheid CA. "Comparative effectiveness of cognitive behavioral therapy for insomnia: a systematic review". *BMC Fam Pract*. 2012; 13: 40.

20. van der Zweerde T, Bisdounis L, Kyle SD, et al. "Cognitive behavioral therapy for insomnia: a meta-analysis of long-term effects in controlled studies". *Sleep Med Rev*. 2019; 48: 101208.

21. Irwin MR, Cole JC, Nicassio PM. "Comparative meta-analysis of behavioral interventions for insomnia and their efficacy in middle-aged adults and in older adults 55+ years of age". *Health Psychol*. 2006; 25(1): 3-14.

22. Wu JQ, Appleman ER, Salazar RD, Ong JC. "Cognitive behavioural therapy for insomnia comorbid with psychiatric and medical conditions: a meta-analysis". *JAMA Intern Med*. 2015; 175(9): 1461-1472.

23. Cassidy-Eagle EL, Siebern A, Chen H, et al. "Cognitive-behavioral therapy for insomnia in older adults". *Cogn Behav Pract*. Published online May 8, 2021.

24. Sadler P, McLaren S, Klein B, et al. "Cognitive behavior therapy for older adults with insomnia and depression: a randomized controlled trial in community mental health services". *Sleep*. 2018; 41(8).

25. Smith MT, Huang MI, Manber R. "Cognitive behavior therapy for chronic insomnia occurring within the context of medical and psychiatric disorders". *Clin Psychol Rev*. 2005; 25(5): 559-592.

26. Harvey AG, Hein K, Dong L, et al. "A transdiagnostic sleep and circadian treatment to improve severe mental illness outcomes in a community setting: study protocol for a randomized controlled trial". *Trials*. 2016; 17(1): 606.

27. Alfini AJ, Tzuan M, Owusu JT, Spira AP. "Later-life sleep, cognition, and neuroimaging research: an update for 2020". *Curr Opin Behav Sci*. 2020; 33: 72-77.

NEUROPSIQUIATRÍA. UNA REVISIÓN DE LA INVESTIGACIÓN
E IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

Funcionamiento cognitivo/neuropsicológico y conducta suicida

Por Jerrold Pollak, PhD

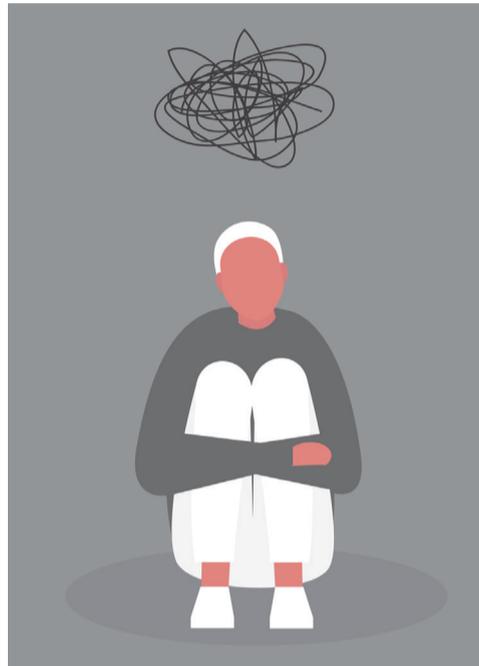
La conducta suicida constituye un síndrome biopsicosocial complejo y está lejos de ser completamente conocido. Comprende tanto la ideación suicida (a veces acompañada de un plan y/o de intento), como la tentativa de suicidio y muerte por suicidio. Pese a su estudio intenso a lo largo de décadas, la conducta suicida esquiva su prevención y predicción fiable y, para muchos pacientes, se plantea como una serie de circunstancias no adecuadamente tratadas.¹

En los últimos años, la base de pruebas acerca de la etiología, prevención, evaluación e intervención en el suicidio se ha ensanchado y se han desarrollado diversas innovaciones prometedoras para la prevención y tratamiento de la conducta suicida.² Pese a ello, las tasas de suicidio consumado siguen creciendo en casi todos los grupos de edad.³ Desde por lo menos el comienzo de este siglo, la muerte por suicidio se ha convertido en una epidemia de salud pública bien arraigada que no muestra trazas de ceder.

Durante la segunda mitad del siglo veinte, los estudios clínicos y de investigación se centraron principalmente en los determinantes psicosociales y psicodinámicos de la conducta suicida (la definición operativa de la conducta suicida se presenta en la **Tabla 1**). Sin embargo, con este abordaje, se prestó escasa atención a posibles correlaciones y factores causales neurobiológicos.

La idea de que la conducta suicida pueda tener su origen parcialmente en la neurobiología surgió ya en los años 1960.⁴ No obstante, el estudio de la interfaz entre la neurobiología y lo que se denomina como trastornos neuropsiquiátricos en la práctica clínica contemporánea solo se inició en serio en los años 1980. Ello contribuyó a impulsar la investigación sobre la disfunción cognitiva/neuropsicológica como un factor significativo de riesgo de la conducta suicida y, en consecuencia, a identificar su importancia como un potencial objetivo para la evaluación y la intervención. Los hallazgos de la investigación en los comienzos de los años 2000 han delineado los correlatos cognitivos/neuropsicológicos de la conducta suicida, subrayando el papel que los trastornos cognitivos/neuropsicológicos pueden jugar tanto como un factor de diátesis, o como estresor, en relación con la susceptibilidad para presentar una conducta suicida.

Dicha investigación puede ayudar a los clínicos en las áreas de evaluación e intervención.



Para evaluar el riesgo de conducta suicida las opciones son los modelos de estrés-diátesis y los de factores de riesgo-protección. Según estudios recientes, tres grandes grupos clínicos se caracterizan por altas tasas basales de alteración cognitiva/neuropsiquiátrica y conducta suicida. Por lo tanto, un buen conocimiento operativo del estado cognitivo del paciente puede ayudar a dirigir la evaluación e intervención clínicas. La investigación futura puede aclarar la relación entre la alteración cognitiva/neuropsicológica y el suicidio, lo que esperamos que dé lugar a avances en su prevención.

Modelos de estrés-diátesis y factores de riesgo-protección

El modelo de estrés-diátesis conceptualiza la conducta suicida como multi-determinada, y como el resultado de vulnerabilidades pre-existentes distales (diátesis) que interactúan

con estresores/desencadenantes proximales de situaciones presentes.⁵ Esto último puede contribuir a la probabilidad y al tiempo en que se presenta aquella, así como al patrón y gravedad relativa de la conducta suicida en un caso concreto.^{6,7}

Las vulnerabilidades predisponentes comprenden una amalgama de factores neurobiológicos e influencias favorecedoras que poseen una base psicosocial/psicodinámica (**Tabla 2**). Dichos factores pueden reflejar en parte el efecto de múltiples influencias biológicas (que pueden comprender antecedentes de problemas del desarrollo neurológico), aunque también se considera que puedan verse negativamente influenciados por acontecimientos vitales y traumas, especialmente los que suceden pronto en la vida: maltrato, falta de cuidados, abandono y otras experiencias vitales perjudiciales.⁸⁻¹⁰

En muchos pacientes, la interacción de tales factores biopsicosociales da lugar a problemas graves para el desarrollo de capacidades y habilidades conductuales y de autorregulación emocional apropiadas para la edad, así como a dificultades adaptativas más generales a lo largo de la vida. Esto comprende problemas notables para hacer frente a la adversidad, particularmente en cuestiones de apego y pérdida que se asocian con estresores situacionales y transiciones del desarrollo durante la vida.

La interrelación entre la diátesis del paciente y los estresores/desencadenantes de diversos tipos (frecuentemente experimentados por los pacientes como amenazas existenciales contra su bienestar psicológico y/o físico) puede aumentar de modo importante el riesgo de conducta suicida.^{8,11} Los factores de protección, fortalezas de la personalidad del paciente, –buen apoyo social, acceso a atención psiquiátrica y otras circunstancias vitales favorables– pueden atenuar el grado o la intensidad del riesgo.

El modelo de estrés-diátesis se concilia bien con el modelo de factores de riesgo-protección, tanto conceptualmente como en términos de valor heurístico para la evaluación e intervención clínicas. Su estructura conceptual subraya la importancia de la interacción entre influencias distales y proximales que aumentan la vulnerabilidad (factores de riesgo), y de influencias que reducen la susceptibilidad de conductas suicidas (factores de protección). Este paradigma cabe usarlo para crear un perfil general de riesgo suicida en los pacientes que acuden para su evaluación clínica.¹¹

TABLA 1 Conductas suicidas

- Ideación, impulsos/deseos potentes, planes y/o preparativos/ensayos suicidas, recurrentes o persistentes, a lo largo de un periodo extendido de tiempo: días, semanas, meses o años.
- Antecedentes de una o más tentativas de suicidio.
- Muerte por suicidio, suicidio consumado.

Identificación de tres grupos clínicos de riesgo

Tres grupos clínicos poseen un riesgo significativo a causa de una combinación de alteración cognitiva/neuropsicológica y de conducta suicida: personas con trastornos del desarrollo neurológico, trastornos neuropsiquiátricos y trastornos cognitivos o neuropsicológicos adquiridos. Los detalles de cada uno de estos tres desórdenes se presentan en la **Tabla 3**.¹²⁻²³

Los pacientes que se ubican en uno o más de estos tres grupos tienen que lidiar con diversas dificultades que pueden afectar de forma negativa a su desarrollo psicosocial, función ejecutiva y calidad de vida. Tienen que esforzarse para lograr la formación y consolidación de su identidad, la regulación de su autoestima, introspección psicológica y cognitiva, capacidad de juicio, cognición social, flexibilidad cognitiva, control de impulsos e inhibición de respuestas, inicio de tareas, organización y planificación, toma de decisiones y resolución de problemas.

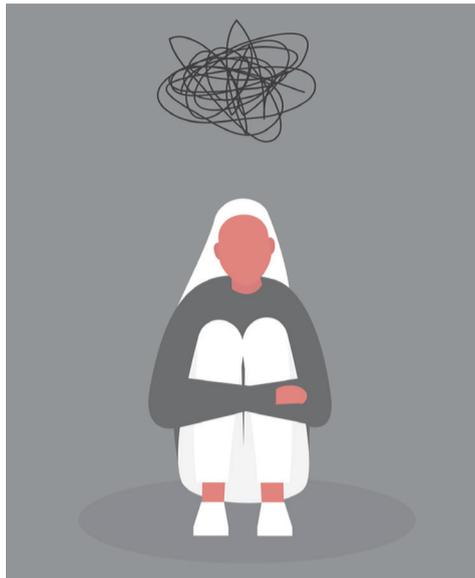
Otras dificultades añadidas comprenden uno o más componentes de la afectividad negativa, como enojo, irritabilidad, labilidad, ansiedad y depresión. Algunos pacientes expresan dolor psicológico y emocional intolerable, de modo crónico y recurrente, con tendencia a reaccionar de forma excesiva o a encerrarse en sí mismos en respuesta a estresores agudos y crónicos.⁹ Este constructo se superpone en gran medida con el término de neuroticismo, que constituye el componente clave del modelo de personalidad dimensional de cinco factores, con aplicabilidad a los trastornos de personalidad, como lo contempla el DSM-5.²⁴

Un considerable número de pacientes ubicables en uno o más de estos tres grupos tienen una reducción, al menos ligera, de la capacidad de aprender de la experiencia. Pueden tener dificultad para aprender y utilizar de forma eficaz las capacidades de afrontamiento con el fin de tolerar la angustia, reducir el estrés y responder de manera flexible a los acontecimientos problemáticos de la vida. En general, estos pacientes muestran importantes dificultades para desarrollar resiliencia frente a obstáculos y demandas propias del desarrollo a lo largo de la vida. Sus esfuerzos para lograrlo se complican frecuentemente por las altas tasas de trastornos concurrentes de salud mental y uso de sustancias.

El sinfín de demandas cognitivas y emocionales a las que estos pacientes deben enfrentarse cada día contribuye a su importante vulnerabilidad para presentar inestabilidad, recurrente y persistente, de su conducta y de su estado de ánimo. Los pacientes que caen en uno o más de estos grupos presentan elevadas tasas de conducta suicida.

Desarrollo neurológico.²⁵⁻²⁷

Los pacientes con trastorno de déficit de atención/hiperactividad presentan una tasa de conducta suicida cinco veces superior.²⁵ Para las personas con trastornos del espectro del autismo, las tasas de conducta suicida oscilan entre el 7% y el 47%.²⁶



Neuropsiquiatría.²⁸⁻³⁷

El riesgo a lo largo de la vida de llevar a cabo una o más tentativas de suicidio oscila entre el 25% y el 50% en personas con esquizofrenia y otras psicosis, y el riesgo de suicidio consumado va del 4% al 10%.²⁹ A lo largo de su vida, las personas con trastorno bipolar tienen un riesgo de entre el 15% y el 50% de cometer uno o más intentos de suicidio.³¹ Entre los pacientes que han cometido una o más tentativas de suicidio, más del 70% presentan antecedentes de trastornos de ansiedad.³⁴ Los pacientes con trastorno depresivo mayor sufren un riesgo de entre el 2% y el 15% de suicidio consumado a lo largo de su vida.³⁷ Para las personas con trastorno de la personalidad límite, el riesgo durante la vida de cometer uno o más intentos de suicidio oscila entre el 50% y el 90%; el riesgo de suicidio consumado llega hasta el 10%.⁶

Déficit cognitivo/neurológico adquirido.^{20,21,38-40}

En pacientes recientemente diagnosticados de enfermedad de Alzheimer o de otras demencias relacionadas, la razón de mortalidad estandarizada para el suicidio consumado fue del 1,53, con un intervalo de confianza del 95% de entre 1,42 y 1,65; sin embargo, para los pacientes de nuevo diagnóstico de entre 65 y 74 años, dicha razón de mortalidad estandarizada alcanza el 3,40, con un intervalo de confianza del 95% de entre 2,94 y 3,86.³⁸ Los datos comunicados de tasas de suicidio completado a lo largo de su vida en personas con epilepsia varían entre el 1% y el 33%.³⁹ Los pacientes con daño cerebral traumático presentan un riesgo aumentado de suicidio consumado, de entre dos a cuatro veces mayor que el de la población general.⁴⁰

Investigación sobre la capacidad funcional cognitiva/neuropsicológica

Diversos estudios en pacientes con diagnóstico de trastornos del desarrollo neurológico, neuropsiquiátricos y médicos/neurológicos que presentan tasas elevadas de conducta suicida, han investigado su capacidad funcional cognitiva/neuropsicológica.^{20,26,41} En la mayor parte de ellos participaron pacien-

tes adultos con trastornos neuropsiquiátricos, especialmente trastornos del estado de ánimo y del espectro de la esquizofrenia.

Algunos estudios se han centrado en las relaciones entre la capacidad funcional cognitiva/neuropsicológica y la ideación suicida, mientras que otros examinaron esta relación y la conducta suicida, concretada como una o más tentativas de suicidio, o antecedentes de suicidalidad en sentido amplio, definida esta tanto como ideación suicida como tentativas de suicidio.

Se han encontrado en varios estudios relaciones positivas entre la alteración cognitiva/neuropsicológica y la ideación suicida. Por ejemplo, un estudio realizado en una muestra de población general y un subgrupo de personas con trastornos depresivos encontró una asociación significativamente positiva entre la alteración cognitiva/neuropsicológica y la ideación suicida, especialmente una relación estrecha con la ideación suicida de alta frecuencia.⁴² Un estudio de investigación que evaluó la integridad cognitiva/neuropsicológica de pacientes con trastorno depresivo mayor, con y sin ideación suicida, encontró que las puntuaciones de mediciones de velocidad motora y función ejecutiva eran significativamente más bajas en pacientes con ideación suicida.⁴³ Además, una mayor alteración de la función cognitiva/neuropsicológica se correlacionó con una ideación suicida más grave.

Otros estudios han comparado el rendimiento en pruebas cognitivas o neuropsicológicas de pacientes psiquiátricos con antecedentes de conducta suicida (definida como una o más tentativas graves de suicidio), frente a controles psiquiátricos; pacientes con dificultades mentales similares pero sin antecedentes de conducta suicida, así como frente a participantes sin antecedentes negativos de salud mental (es decir, controles sanos).⁴⁴

Las revisiones mediante meta-análisis de los datos de la literatura que comparan estos tres grupos destacan la presencia de un conjunto de dificultades cognitivas/neuropsicológicas en los pacientes que sufren de uno o más trastornos de salud mental y con antecedentes de tentativas de suicidio, en comparación con los controles psiquiátricos y no psiquiátricos. Tales dificultades comprenden un peor rendimiento en pruebas de toma de decisión, en la fluencia dentro de una categoría e inhibición de respuesta en el caso de los pacientes con trastornos afectivos, depresivos y bipolar; asimismo se encuentra un peor rendimiento en las pruebas de memoria a largo plazo y memoria de trabajo en pacientes con trastornos depresivo y bipolar, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y otras afecciones, como la de personalidad límite.^{45,46}

Una revisión reciente de la literatura comparó a los pacientes con diagnósticos de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y trastorno afectivo mayor (trastorno depresivo mayor, bipolar I y bipolar II) y antecedentes de tentativas de suicidio, frente a pacientes con los mismos dictámenes pero sin tentativas de suicidio.

TABLA 2 Factores de riesgo neurobiológicos y psicosociales

Neurobiológicos	Psicosociales
1. ANTECEDENTES FAMILIARES DE SUICIDIO. Esto comprende los antecedentes de conducta suicida en parientes biológicos de primer y segundo grado; puede también comprender los antecedentes de enfermedades neuropsiquiátricas, tales como trastornos de personalidad, trastorno bipolar y esquizofrenia, que se asocian con tasas de conducta suicida relativamente elevadas.	1. RASGOS DE PERSONALIDAD. Incluye, aunque sin excluir otros, a los pacientes con alteraciones importantes de la personalidad del grupo A, por ejemplo, características de personalidad paranoide; del grupo B, tales como rasgos de personalidad histriónica o límite; del grupo C, especialmente rasgos de personalidad obsesivo-compulsiva y dependiente.
2. GENÉTICA. Comprende a los parientes de primer y segundo grado, que comparten, en grados diversos, su dotación genética con la del paciente.	2. CONFLICTOS INTERPSÍQUICOS. Estos comprenden un abanico de conflictos psicológicos de larga duración internalizados, que contribuyen a que el paciente se encuentre emocionalmente atrapado en respuesta a determinadores estresores/desencadenantes.
3. VARIABLES EPIGENÉTICAS Y TEMPERAMENTALES. La epigenética se refiere al impacto de las influencias del entorno, tales como el trauma psicosocial, sobre la actividad y expresión de los genes. Estas alteraciones genéticas son potencialmente transmisibles y pueden conferir una mayor vulnerabilidad frente a los efectos negativos de estresores en los descendientes. Los temperamentos problemáticos comprenden, aunque no solo son estos, una afectividad negativa, perfeccionismo rígido, rechazo-impulsividad y asunción de riesgos/temeridad.	3. MECANISMOS DE DEFENSA. Estos se refieren a mecanismos intrapsíquicos perdurables que afectan de forma sostenida a la respuesta frente a los conflictos internos y las crisis/estresores situacionales. Comprenden las defensas inmaduras y distorsionadoras de la realidad, como por ejemplo, negación, representación, escisión, proyección e identificación proyectiva.
4. DISFUNCIÓN DEL DESARROLLO NEUROLÓGICO O DISFUNCIÓN CEREBRAL ADQUIRIDA DE INICIO PRECOZ. Comprenden a pacientes con antecedentes de trastornos del desarrollo neurológico, tales como trastornos por déficit de atención y trastorno del espectro del autismo, que se asocian con altas tasas de disfunción cognitiva/neuropsicológica. La disfunción cerebral adquirida de comienzo precoz comprende el daño cerebral prenatal o perinatal, o lesiones cerebrales sufridas en la niñez o adolescencia.	4. PATRONES DE ENFRENTAMIENTO DESARROLLADOS DURANTE LA NIÑEZ Y LA ADOLESCENCIA. Estos patrones se solapan con los mecanismos de defensa, pero típicamente se asocian con una autoconsciencia más acusada que en el caso de los primeros. Comprenden diversas estrategias de auto-medicación para evitar sentimientos e impulsos problemáticos, tales como sentimientos e impulsos suicidas, abuso de sustancias, atracones de comida, promiscuidad, gasto desmesurado y autolesiones de carácter no suicida.

La comparación se basó en diversas pruebas cognitivas/neuropsicológicas, muchas de las cuales pueden considerarse como medidas de la función ejecutiva.⁴⁴

Los pacientes con antecedentes de una o más tentativas de suicidio tuvieron un peor rendimiento que aquellos con diagnósticos psiquiátricos comparables, pero que no habían hecho tentativas de suicidio. No obstante, los hallazgos fueron mixtos con respecto al rendimiento en las pruebas de toma de decisión y praxias constructivas. Incluso, las mediciones de memoria de trabajo tampoco discriminaron con claridad entre estos dos grupos.⁴⁴

Otra revisión de la literatura comparó a pacientes que contaban con una amplia variedad de diagnósticos neuropsiquiátricos e ideación suicida con pacientes con antecedentes de tentativas de suicidio, así como con pacientes con historias negativas de conducta suicida, evaluando diversas medidas de neurocognición.⁴⁷

Las diferencias entre los pacientes con ideación suicida y aquellos que de hecho intentaron suicidarse se categorizaron como “mínimas a pequeñas”. Se encontraron, sin embargo, efectos de magnitud intermedia entre estos grupos en el rendimiento de dos medidas de función ejecutiva. Los participantes que presentaron tentativas de suicidio tuvieron un peor rendimiento en toma de decisión y en inhibición. No se encontraron diferencias

significativas de la magnitud de las diferencias en ninguna medición o índices neurocognitivos entre los pacientes con ideación suicida y aquellos sin antecedentes de conducta suicida. La única excepción fue un efecto de gran magnitud en las medidas de velocidad del procesamiento de la información a favor de este último grupo.

Una revisión de la literatura centrada en el rendimiento de una amplia variedad de pruebas de función ejecutiva y su relación con ideación suicida y/o tentativa de suicidio, en pacientes con diversos diagnósticos neuropsiquiátricos, encontró “alguna prueba” y “apoyo con reservas” de una vinculación entre la función ejecutiva alterada y la conducta suicida. Las asociaciones parecían más fuertes en los pacientes con trastornos depresivos que en aquellos con trastorno bipolar o trastornos psicóticos.⁴⁸

Discusión de los hallazgos

Los hallazgos de estas y otras revisiones proporcionan un apoyo modesto a la idea de que los pacientes psiquiátricos con antecedentes de conducta suicida presentan una función cognitiva/neuropsiquiátrica más problemática que los pacientes psiquiátricos sin estos antecedentes.^{49,50} Más aún, que dichas dificultades de la neurocognición pueden conceptualizarse, al menos parcialmente, como marcadores de rasgo, los cuales son relativamente diferen-

tes y segregados del efecto de los factores afectivos y conductuales asociados con la situación y trastornos mentales coexistentes, tales como la depresión, sobre el estado cognitivo/neuropsicológico.⁵¹

Aun así, otros estudios no han encontrado relaciones importantes entre el estado neurocognitivo y la conducta suicida.³² A pesar de resultar contrario a lo que cabría pensar, algunos estudios encontraron un mejor funcionamiento cognitivo/neuropsicológico en los pacientes con esquizofrenia que intentaron suicidarse que en aquellos que, con el mismo diagnóstico, no lo hicieron.⁵²⁻⁵⁴

Es también importante considerar que la mayor parte de los pacientes médicos y psiquiátricos con afectación cognitiva/neuropsiquiátrica no tienen antecedentes de conducta suicida. A la inversa, un número importante de pacientes con antecedentes de conducta suicida carece de problemas detectables de la cognición.

De hecho, los perfiles de las capacidades y habilidades cognitivas/neuropsicológicas, intactas o alteradas, pudieran relacionarse mejor con el riesgo de conducta suicida que con la propia alteración de estas. Por ejemplo, el estado neurocognitivo de una muestra de personas que habían presentado tentativas de suicidio se caracterizó por una capacidad/habilidad de resolución de problemas relativamente

buena, pero con un deficiente control de impulsos e inhibición de respuestas.⁵⁵

Lecciones provenientes de la literatura

Hasta ahora, las pruebas son sugestivas pero insuficientes para un apoyo sólido que fundamente una relación causa-efecto, robusta e independiente, entre la alteración cognitiva/neuropsicológica y las tasas elevadas de conducta suicida en los pacientes con trastornos del desarrollo neurológico, neuropsiquiátricos y neurocognitivos adquiridos.

Así como multitud de factores pueden verse implicados en los desenlaces multifactoriales más complejos, como la conducta suicida, es posible que el impacto de la alteración cognitiva/neuropsicológica sobre la susceptibilidad de presentar una conducta suicida pueda variar en función del perfil clínico de la persona, en relación con la alteración o integridad de sus capacidades cognitivo/neuropsicológicas. Toda una serie de influencias médicas, psicosociales, psicodinámicas y situacionales pueden también afectar a los desenlaces. El diagnóstico neuropsiquiátrico puede ser igualmente un factor relevante.⁴⁸

Junto con ello, puede que jueguen un papel decisivo el número y la gravedad relativa y/o el estadio de diversas enfermedades (del desarrollo neurológico, neuropsiquiátricas y médicas/neurológicas), así como la vinculación de factores de riesgo y protectores relacionados con el autolesionarse. Estas son variables moderadoras, que modulan el impacto de la alteración cognitiva/neuropsicológica sobre el riesgo de conducta suicida.

Por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer constituye un factor de riesgo de conducta suicida, incluso al cabo de muchos años tras el diagnóstico formal. Se cuenta con algunas pruebas de que los pacientes recientemente diagnosticados de una alteración neurocognitiva ligera, una posible enfermedad de Alzheimer o de alteraciones cognitivas/neuropsicológicas congruentes con una fase temprana de probable enfermedad de Alzheimer, pueden presentar un mayor riesgo de suicidio o autolesiones que aquellos pacientes con una enfermedad más avanzada.^{38,56}

También puede darse que por lo menos algunos de los efectos del estado cognitivo/neuropsicológico del paciente sean indirectos, en el sentido de que afecten negativamente a otros factores de riesgo, los cuales a su vez aumentan el riesgo de conducta suicida.

Por ejemplo, las alteraciones cognitivas/neuropsicológicas pueden provocar en ocasiones desinhibición e impulsividad, lo cual conduce a conducta temeraria, o exacerbar vulnerabilidades preexistentes de la personalidad. Tales dificultades, asociadas a influencias potencialmente desestabilizadoras, como el abuso de sustancias y otros estresores/descadenantes psicosociales proximales, cabe esperar que eleven significativamente el riesgo de conducta suicida. En este escenario, el perfil de capacidades y déficits cognitivos/neuropsicológicos del paciente puede incluso

facilitar la transición de una ideación suicida a una tentativa de suicidio.

Otros casos de alteración cognitiva/neuropsicológica, caracterizada por problemas del pensamiento conceptual, procesamiento del lenguaje, memoria de trabajo y/o de la memoria anterógrada, pueden tener posiblemente un efecto directo sobre la comprensión y la retentiva. Estos problemas pueden provocar una comprensión y seguimiento deficientes de los planes de control de crisis/seguridad y de tratamiento.

En ambos casos, el perfil neurocognitivo del paciente puede elevar el riesgo de autolesiones con intención suicida y, junto con otros factores, anular la influencia potencialmente mitigadora de los factores protectores.

En el caso de que los factores cognitivos/neuropsicológicos pudieran establecerse sólidamente como un conjunto importante de influencias causales que aumentan el riesgo de conducta suicida, entonces deberían contemplarse como uno de muchos factores de riesgo significativos predisponentes. En consecuencia, comenzarían a jugar un papel más frecuente y prominente en la evaluación e intervención sobre el suicidio. Lo cual comprendería el desarrollo de pruebas de cribado neurocognitivo relativamente breves y bien toleradas, que pudieran integrarse en las evaluaciones formales de riesgo para aumentar su validez predictiva, así como para facilitar la orientación del manejo clínico y las estrategias de reducción de daño.⁵⁷

El papel de las pruebas psicológicas y neuropsicológicas

Hasta ahora, la utilidad clínica de las pruebas cognitivas/neuropsicológicas para evaluar la conducta suicida carece de un fundamento claro basado en evidencias. Por ello, la discusión que sigue se basa en la experiencia clínica que toma en consideración los nexos ya comentados entre la alteración cognitiva/neuropsicológica y la suicidalidad.

Las pruebas cognitivas/neuropsicológicas resultan apropiadas en un contexto de antecedentes de trastorno del desarrollo neurológico, trastorno neuropsiquiátrico y trastorno neurológico adquirido, así como cuando hay sospechas de una posible alteración cognitiva/neuropsicológica. Las indicaciones para estas pruebas comprenden antecedentes de ideación suicida crónica o recurrente, con uno o más planes ejecutables, tentativa o prueba de preparativos, o antecedentes recientes de una o más tentativas serias (alto riesgo/baja posibilidad de rescate) de suicidio.

Las pruebas cognitivas/neuropsicológicas tienen una indicación menos clara en pacientes con antecedentes de conducta suicida pero que no encajan en alguno de los tres grupos clínicos antes indicados. Tampoco están claramente indicadas en pacientes con historias negativas de una presunta alteración neurocognitiva, así como cuando no hay, o es escasa, la sospecha de cambios negativos llamativos, recientes o presentes, en la neurocognición. No obstante, las pruebas

psicológicas deben considerarse seriamente en este subgrupo de pacientes, con el objetivo de clarificar la posible contribución a la conducta suicida de factores temperamentales, rasgos de personalidad, psicosociales y psicodinámicos.

Dado que muchas de las personas referidas presentan una diátesis compleja para conducta suicida, la cual supone una mezcla tanto de factores neurobiológicos y psicosociales como de estresores/descadenantes situacionales, y que tienen una poderosa resonancia psicodinámica en el paciente, la mejor opción resulta ser una batería de pruebas que incluya evaluaciones tanto psicológicas como cognitivas/neuropsicológicas.

En algunos casos, los hallazgos de las pruebas psicométricas pueden realzar el valor potencial de las estrategias de compensación, de utilidad frente a las alteraciones cognitivas/neuropsicológicas, y mediante ellas mejorar el manejo de los síntomas y la reducción del daño. A este respecto, puede que pronto los pacientes con antecedentes importantes de conducta suicida sean tratados en paralelo en servicios de rehabilitación cognitiva.

Dichos servicios deben abordar las alteraciones neurocognitivas que parece que estén desempeñando un papel en la recurrencia y/o persistencia de la ideación y conducta suicidas.

Indicaciones para la investigación futura

Mucho sigue por saberse de la relevancia clínica de las relaciones entre el funcionamiento cognitivo/neuropsicológico y la conducta suicida.

Ciertamente es necesaria la investigación para dilucidar los mecanismos putativos y las vías por las que la alteración cognitiva/neuropsicológica puede aumentar el riesgo de ideación y tentativas suicidas. Así, la investigación debe explorar cómo el estado cognitivo puede influenciar, y a su vez verse influenciado, por factores de riesgo y protectores, así como por variables contextuales, y examinarlos como una posible sinergia entre sesgos y distorsiones cognitivas de carácter negativo y la alteración neurocognitiva.⁵⁰

Se necesitan más pruebas para evaluar el papel que pueda jugar la alteración cognitiva y neuropsicológica para perturbar la capacidad de la persona para enfrentarse de modo adaptativo a las circunstancias adversas de la vida, y, así, que aumente el riesgo de que presente conductas suicidas.

Cabe prever que los pacientes con alteraciones cognitivas/neuropsicológicas y una combinación de factores del desarrollo neurológico, neuropsiquiátricos y neurológicos presenten un riesgo mayor de conductas suicidas que aquellos que sufren menos de dichas influencias, teniendo en cuenta en cada caso la gravedad relativa de estos factores. La investigación puede ayudar a conocer el posible efecto, aditivo o sinérgico, en la susceptibilidad a los diversos tipos de conducta suicida.

Una cognición alterada (si afecta especialmente a la función ejecutiva) puede anular la

TABLA 3 Grupos clínicos con riesgo significativo de conducta suicida

Trastornos del desarrollo neurológico.	Los trastornos del desarrollo neurológico del DSM-5 (p. ej., trastorno de déficit de atención con hiperactividad, trastornos del espectro del autismo y trastornos específicos del aprendizaje), se encuentran estrechamente asociados con tasas elevadas de alteración cognitiva/neuropsicológica. ¹² Más aún, trastornos como la discapacidad intelectual (incluso de intensidad ligera), así como el funcionamiento intelectual límite codificado por DSM-5, se caracterizan por déficits extensos de la función cognitiva/neuropsicológica. ¹³
Trastornos neuropsiquiátricos.	Estos comprenden, aunque no solo son estos, la depresión mayor, trastorno bipolar, esquizofrenia y trastornos psicóticos relacionados, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés posttraumático y trastorno de personalidad límite. Dichos síndromes clínicos de alta prevalencia se asocian igualmente con altas tasas de alteración concomitante cognitiva/neuropsicológica. ¹⁴⁻¹⁹
Déficit adquirido cognitivo/ Neuropsicológico.	Esta categoría se relaciona con el déficit cognitivo/neuropsicológico que se presenta como consecuencia de múltiples enfermedades médicas, tales como lesiones cerebrales, tumores cerebrales, infecciones del sistema nervioso central, enfermedad cerebrovascular, trastornos convulsivos, esclerosis múltiple, enfermedad cerebral neurodegenerativa (la más frecuente es la enfermedad de Alzheimer) y exposición a neurotoxinas y a una multitud de medicaciones y sustancias. ²⁰⁻²² El capítulo del DSM-5 dedicado a los trastornos neurocognitivos, menor y mayor, trata los déficits cognitivos presentes en este grupo clínico de acuerdo con su etiología, conocida o sospechada. ²³

capacidad de llevar a cabo, de modo efectivo, conductas suicidas graves. Se precisa de datos basados en pruebas para sustentar esta idea.⁴⁸ También sería deseable poder aclarar el papel de las funciones superiores cognitivas/neurocognitivas como posibles factores de riesgo o de protección. Las habilidades ejecutivas bien desarrolladas pueden constituir una espada de doble filo: por un lado, un buen funcionamiento ejecutivo sería valioso para la planificación de medidas de aumento de la seguridad y de establecimiento de alianzas, pero, por otro lado, un buen funcionamiento ejecutivo puede facilitar la planificación y consumación de conductas suicidas con alto grado de mortalidad.

La posible capacidad de las alteraciones cognitivas/neuropsicológicas para las intervenciones psicofarmacológicas y otro tipo de abordajes, como rehabilitación cognitiva, requiere asimismo profundizar en su estudio.⁵⁸ Esto podría arrojar luz sobre las conceptualizaciones de la alteración cognitiva/neuropsicológica de rasgo frente a estado en relación con la conducta suicida, así como el papel que dichas intervenciones puedan jugar en la reducción del daño.⁵⁹

Junto a ello, sería útil realizar una investigación que incorpore un mayor número de poblaciones. Esto es particularmente cierto para los adolescentes y personas mayores, debido al bien documentado riesgo que presentan para provocarse autolesiones con carácter suicida.⁴⁹

Para abordar adecuadamente estas cuestiones, se precisan más datos para determinar la capacidad de pruebas específicas y/o perfiles

de puntuación para diferenciar entre los pacientes con algo de riesgo de conducta suicida grave y los de bajo riesgo. Esto supondría posiblemente identificar los perfiles de pruebas que pueden elevar el riesgo, frente a aquellos que lo atenúan, en diferentes marcos temporales: inmediato (días), corto plazo (semanas) y largo plazo (meses).

La investigación futura debe también identificar los patrones de funcionamiento cognitivo/neuropsicológico relacionados con el espectro de conductas autolesivas de carácter suicida. Tal conocimiento podría favorecer la predicción de desenlaces potencialmente graves, así como la respuesta diferencial a las intervenciones de reducción de daño y de seguridad. Este continuo comprende la rumia mórbida, la ideación suicida pasiva, la ideación suicida activa, con o sin planes o tentativas, las tentativas de suicidio impulsivas frente a las planificadas, tentativas de alta mortalidad frente a las de baja, y suicidio consumado.

En caso de que las pruebas o conjuntos de mediciones presenten repetidamente una buena sensibilidad y especificidad, estas pueden ser de utilidad para profundizar en nuestro conocimiento del sustrato neuroanatómico de la conducta suicida.⁴⁹

Para avanzar en estos objetivos de investigación es altamente deseable el contar con una batería estandarizada de pruebas cognitivas/neuropsicológicas, con buenas propiedades psicométricas y que faciliten el acceso a un amplio rango de áreas neurocognitivas. Los datos obtenidos con estas permitirán

comparaciones más válidas y el poder extraer conclusiones a partir de varios estudios.⁴³ Es deseable que las evaluaciones incluyan un dominio de cognición social, el cual, hasta la fecha, no ha sido objeto importante de investigación neurocognitiva ni de la conducta suicida. Las pruebas de cribado, como el Cribado de Alteración Cognitiva en Psiquiatría (*Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry*), pueden servir de modelo para desarrollar dicha batería.⁵⁷

Consideraciones finales

Continúa siendo impredecible la conducta suicida inminente o a corto plazo, particularmente las tentativas graves de suicidio y la muerte por suicidio.^{1,32}

No obstante, un buen conocimiento operativo del estado neurocognitivo del paciente puede aumentar la validez predictiva y mejorar su manejo sintomático y la planificación de su seguridad. Esta información pudiera obtenerse de las pruebas psicométricas, junto con datos clínicos relevantes provenientes de nuevas referencias sobre las relaciones entre el desempeño del paciente en las pruebas cognitivas y su conducta suicida. Estos adelantos podrían conducir a mejorar la calidad de vida de los pacientes en riesgo de suicidio, de modo que se puedan salvar sus vidas.

Dr Pollak es psicólogo clínico y neuropsicólogo de los servicios de emergencia del Seacoast Mental Health Center, Portsmouth, New Hampshire; también es profesional de salud adjunto del Departamento de servicios médicos, Sección de psiquiatría, del Exeter Hospital, Exeter, New Hampshire.

No comunica ningún conflicto de interés en relación con el tema tratado en este artículo.

Referencias

- Pollak J. "What's in a name: the problem of Zero Suicide". *Psychiatric Times*. 2020; 37(11): 29.
- Miller IW, Camargo CA Jr, Arias SA, et al. "Suicide prevention in an emergency department population: the ED-SAFE study". *JAMA Psychiatry*. 2017; 74(6): 563-570.
- Frankl R. "Suicide rates up significantly among adolescents, adults". *Clinical Psychiatry News*. 2020; 48(10): 3.
- Mathews DC, Richards EM, Niciu MJ, et al. "Neurobiological aspects of suicide and suicide attempts in bipolar disorder". *Transl Neurosci*. 2013; 4(2):10.2478/s13380-013-0120-7.
- Van Heeringen K. "Stress–diathesis model of suicidal behavior". In: Dwivedi Y, ed. *The Neurobiological Basis of Suicide*. CRC Press/Taylor & Francis; 2012: 113-124.
- Carballo JJ, Padierno P, Stanley B, et al. "Personality disorders". In: Gold LH, Frierson RL, eds. *Textbook of Suicide and Risk Assessment and Management*, 3rd ed. American Psychiatric Publishing; 2020: 147-158.
- Liu RT, Miller I. "Life events and suicidal ideation and behavior: a systematic review". *Clin Psychol Rev*. 2014; 34(3): 181-192.

8. Turecki G, Ernst C, Jollant F, et al. "The neurodevelopmental origins of suicidal behavior". *Trends Neurosci*. 2012; 35(1): 14-23.
9. Van Heeringen K, Mann JJ. "The neurobiology of suicide". *Lancet Psychiatry*. 2014; 1(1): 63-72.
10. Brezo J, Paris J, Turecki G. "Personality traits as correlates of suicidal ideation, suicide attempts, and suicide completions: a systematic review". *Acta Psychiatr Scand*. 2006; 113(3): 180-206.
11. Gold LH. "Suicide risk assessment". In: Gold LH, Frierson RL, eds. *Textbook of Suicide Risk Assessment and Management*, 3rd ed. American Psychiatric Publishing; 2020: 3-16.
12. Pennington BF, McGrath LM, Peterson R. "Diagnosing Learning Disorders": From *Science to Practice*, 3rd ed. Guilford Press; 2019.
13. Peltopuro M, Ahonen T, Kaartinen J, et al. "Borderline intellectual functioning: a systematic literature review". *Intellect Dev Disabil*. 2014; 52(6): 419-443.
14. Aiken C. "Cognition, bipolar disorder and the self". *Psychiatric Times*. 2020; 37(12): 26-27.
15. Ruocco AC. "The neuropsychology of borderline personality disorder: a meta-analysis and review". *Psychiatry Res*. 2005; 137(3): 191-202.
16. Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ, Blackwell AD. "Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis". *Psychol Med*. 2014; 44(10): 2029-2040.
17. Scott JC, Matt GE, Wrocklage KM, et al. "A quantitative meta-analysis of neurocognitive functioning in posttraumatic stress disorder". *Psychol Bull*. 2015; 141(1): 105-140.
18. Suhas S, Rao NP. "Neurocognitive deficits in obsessive-compulsive disorder: a selective review". *Indian J Psychiatry*. 2019; 61(Suppl 1): S30-S36.
19. Trivedi JK. "Cognitive deficits in psychiatric disorders: current status". *Indian J Psychiatry*. 2006; 48(1): 10-20.
20. Erlangsen A, Stenager E, Conwell Y, et al. "Association between neurological disorders and death by suicide in Denmark". *JAMA*. 2020; 323(5): 444-454.
21. Hecimovic H, Salpekar J, Kanner AM, Barry JJ. "Suicidality and epilepsy: a neuropsychobiological perspective". *Epilepsy Behav*. 2011; 22(1): 77-84.
22. Pollak J, Miller JJ. "Medication/substance-induced mild neurocognitive disorder: a review for medical psychologists". *Arch of Med Psychol*. 2019; 10(11): 35-44.
23. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, fifth edition (DSM-5). American Psychiatric Publishing; 2013.
24. Trull TJ, Widiger TA. "Dimensional models of personality: the five-factor model and the DSM-5". *Dialogues Clin Neurosci*. 2013; 15(2): 135-146.
25. Fuller-Thomson E, Rivière RN, Carrique L, Agbeyaka S. "The dark side of ADHD: factors associated with suicide attempts among those with ADHD in a national representative Canadian sample". *Arch Suicide Res*. 2020: 1-19.
26. Hedley D, Uljarević M. "Systematic review of suicide in autism spectrum disorder: current trends and implications". *Current Developmental Disorders Reports*. 2018; 5(1): 65-76.
27. Sörberg A, Allebeck P, Melin B, et al. "Cognitive ability in early adulthood is associated with later suicide and suicide attempt: the role of risk factors over the life course". *Psychol Med*. 2013; 43(1): 49-60.
28. Babinski DE, Neely KA, Ba DM, Liu G. "Depression and suicidal behavior in young adult men and women with ADHD: evidence from claims data". *J Clin Psychiatry*. 2020; 81(6): 19m13130.
29. Brandt K, Schimpf L, Lauriello J. "Schizophrenia and other psychotic disorders". In: Gold LH, Frierson RL, eds. *Textbook of Suicide and Risk Assessment and Management*, 3rd ed. American Psychiatric Publishing; 2020: 135-146.
30. Canal-Rivero M, López-Moríñigo JD, Setién-Suero E, et al. "Predicting suicidal behaviour after first episode of non-affective psychosis: the role of neurocognitive functioning". *Eur Psychiatry*. 2018; 53: 52-57.
31. Cosgrove V, Suppes T, Schaffer A, et al. "Bipolar spectrum disorders". In: Gold LH, Frierson RL, eds. *Textbook of Suicide Risk Assessment and Management*, 3rd ed. American Psychiatric Publishing; 2020: 123-134.
32. Gilbert AM, Garo JL, Braga RJ, et al. "Clinical and cognitive correlates of suicide attempts in bipolar disorder: is suicide predictable?" *J Clin Psychiatry*. 2011; 72(8): 1027-1033.
33. LeGris J, van Reekum R. "The neuropsychological correlates of borderline personality disorder and suicidal behaviour". *Can J Psychiatry*. 2006; 51(3): 131-142.
34. Ostermeyer BK, Funk-Lawler R, Perdue J. "Anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and post-traumatic stress disorder". In: Gold LH, Frierson RL, eds. *Textbook of Suicide Risk Assessment and Management*, 3rd ed. American Psychiatric Publishing; 2020: 95-108.
35. Pellegrini L, Maietti E, Rucci P, et al. "Suicide attempts and suicidal ideation in patients with obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis". *J Affect Disord*. 2020; 276: 1001-1021.
36. Albert U, De Ronchi D, Maina G, Pompili M. "Suicide risk in obsessive-compulsive disorder and exploration of risk factors: a systematic review". *Curr Neuropsychopharmacol*. 2019; 17(8): 681-696.
37. William DR. "Characteristics of completed suicides". *Psychiatric Times*. May 18, 2016. Accedido el 5 de octubre de 2021. <https://www.psychiatrictimes.com/view/characteristics-completed-suicides>
38. Schmutte T, Olfson M, Maust DT, et al. *Suicide risk in first year after dementia diagnosis in older adults*. *Alzheimers Dement*. May 25, 2021. Epub ahead of print.
39. Verrotti A, Cicconetti A, Scorrano B, et al. "Epilepsy and suicide: pathogenesis, risk factors, and prevention". *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008; 4(2): 365-370.
40. Wadhawan A, Stiller JW, Potocki E, et al. "Traumatic Brain Injury and Suicidal Behavior: A Review". *J Alzheimers Dis*. 2019; 68(4): 1339-1370.
41. Yin Y, Tong J, Huang J, et al. "Suicidal ideation, suicide attempts, and neurocognitive dysfunctions among patients with first-episode schizophrenia". *Suicide Life Threat Behav*. 2020; 50(6): 1181-1188.
42. Lara E, Olaya B, Garin N, et al. "Is cognitive impairment associated with suicidality? A population-based study". *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015; 25(2): 203-213.
43. Pu S, Setoyama S, Noda T. "Association between cognitive deficits and suicidal ideation in patients with major depressive disorder". *Sci Rep*. 2017; 7(1): 11637.
44. Fernández-Sevillano J, González-Pinto A, Rodríguez-Revuelta J, et al. "Suicidal behaviour and cognition: a systematic review with special focus on prefrontal deficits". *J Affect Disord*. 2021; 278: 488-496.
45. Richard-Devantoy S, Berlim MT, Jollant F. "A meta-analysis of neuropsychological markers of vulnerability to suicidal behavior in mood disorders". *Psychol Med*. 2014; 44(8): 1663-1673.
46. Richard-Devantoy S, Berlim MT, Jollant F. "Suicidal behaviour and memory: a systematic review and meta-analysis". *World J Biol Psychiatry*. 2015; 16(8): 544-566.
47. Saffer BY, Klonsky ED. "Do neurocognitive abilities distinguish suicide attempters from suicide ideators? A systematic review of an emerging research area". *Clinical Psychol: Sci Pract*. 2018; 25(1): e12227.
48. Bredemeier K, Miller IW. "Executive function and suicidality: a systematic qualitative review". *Clin Psychol Rev*. 2015; 40: 170-183.
49. Jollant F, Lawrence NL, Olié E, et al. "The suicidal mind and brain: a review of neuropsychological and neuroimaging studies". *World J Biol Psychiatry*. 2011; 12(5): 319-339.
50. Rutter SB, Cipriani N, Smith EC, et al. "Neurocognition and the suicidal process". *Curr Top Behav Neurosci*. 2020; 46: 117-153.
51. Keilp JG, Beers SR, Burke AK, et al. "Neuropsychological deficits in past suicide attempters with varying levels of depression severity". *Psychol Med*. 2014; 44(14): 2965-2974.
52. Delaney C, McGrane J, Cummings E, et al. "Preserved cognitive function is associated with suicidal ideation and single suicide attempts in schizophrenia". *Schizophr Res*. 2012; 140(1-3): 232-236.
53. Nangle JM, Clarke S, Morris DW, et al. "Neurocognition and suicidal behaviour in an Irish population with major psychotic disorders". *Schizophr Res*. 2006; 85(1-3): 196-200.
54. Zhang XY, Du X, Yin G, et al. "Prevalence and clinical correlates of and cognitive function at the time of suicide attempts in first-episode and drug-naive patients with schizophrenia". *J Clin Psychiatry*. 2018; 79(4): 17m11797.
55. Burton CZ, Vella L, Weller JA, Twamley EW. "Differential effects of executive functioning on suicide attempts". *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2011; 23(2): 173-179.
56. Serafini G, Calcagno P, Lester D, et al. "Suicide risk in Alzheimer's disease: a systematic review". *Curr Alzheimer Res*. 2016; 13(10): 1083-1099.
57. McIntyre RS, Anderson N, Baune BT, et al. "Expert consensus on screening and assessment of cognition in psychiatry". *CNS Spectr*. 2019; 24(1): 154-162.
58. Pan Z, Park C, Brietzke E, et al. "Cognitive impairment in major depressive disorder". *CNS Spectr*. 2019; 24(1): 22-29.
59. Gorlyn M, Keilp J, Burke A, et al. "Treatment-related improvement in neuropsychological functioning in suicidal depressed patients: paroxetine vs. bupropion". *Psychiatry Res*. 2015; 225(3): 407-412.

PERTURBACIONES DEL ESTADO DE ÁNIMO

Puesta al día en el trastorno bipolar

Neurotoxicidad por litio. El síndrome por neurotoxicidad irreversible provocado por el litio (*Syndrome of Irreversible Lithium-Effectuated Neurotoxicity, SILENT*).

Por David N. Osser, MD

Muchos artículos de esta sección de Puesta al Día en el Trastorno Bipolar que han tratado sobre el litio, lo han hecho sobre sus beneficios. También se han comentado sus bien conocidos inconvenientes, especialmente la afectación renal. No obstante, una reciente consulta me recordó un efecto tóxico infrecuente, aunque importante, del litio que se merece que lo tengamos más presente: el síndrome por neurotoxicidad irreversible provocado por el litio (*Syndrome of Irreversible Lithium-Effectuated Neurotoxicity*) o SILENT.¹ Así denominado en los años 1980, para 2005 se diagnosticó el SILENT en 90 informes de casos publicados en revistas sujetas a revisión, desde 1949 cuando se usaba el cloruro de litio como sucedáneo a la sal de mesa.²

El perfil clínico del SILENT es variable, aunque el hallazgo más frecuente es la disfunción cerebelosa persistente, siendo también típica la presencia de síntomas extrapiramidales. Muchos de estos casos presentan una progresión insidiosa, pese a niveles terapéuticos normales o bajos de litio. El primer signo puede ser una reducción del estado de alerta o ligera apatía, a las que sigue rigidez muscular o fasciculaciones y leve ataxia. Estos síntomas progresan y se hacen graves, pudiéndose desarrollar alteración del nivel de conciencia con una presentación similar a un estado de estupor.

Una vez que se suspende el litio, algunas o todas estas manifestaciones pueden persistir más allá de dos meses, e incluso algunas comunicaciones describen la continuación de los síntomas durante cinco años. La mayoría de los casos se quedan con alteraciones residuales, tales como ataxia y disartria que se prolongan durante un año. A veces persiste una disfunción cognitiva con pérdida de memoria y otros síntomas de demencia. En otros casos, síntomas atípicos adicionales acompañan a las manifestaciones esenciales, entre los que se cuentan nistagmo, papiledema y movimientos **coreoatetósicos** que apuntan hacia una discinesia tardía.

La causa del SILENT es desconocida. Se ha observado la presencia de desmielinización en biopsias de nervios periféricos y también puede verse en el cerebelo y otras áreas.¹ Este hecho podría explicar la persistencia de las secuelas neurológicas.

Entre los factores desencadenantes o predictivos se cuentan el diagnóstico de trastorno



esquizoafectivo, psicosis importante, anomalías del EEG previas al tratamiento, una enfermedad neurológica preexistente, tal como enfermedad de Alzheimer, y fiebre, especialmente si es elevada.¹ Los lectores pueden acordarse de los famosos casos de los años 1970 de la neurotoxicidad producida por la administración de litio más haloperidol.³ En estos casos, todos los pacientes presentaban fiebre elevada y niveles altos de litio, y en la actualidad se considera que se trataba de casos de SILENT. Otros factores que posiblemente puedan contribuir son la hipertensión, insuficiencia cardíaca, una reducción rápida de niveles altos de litio y epilepsia.¹

Para prevenir el SILENT puede ser de utilidad evitar los niveles altos de litio mediante la realización de controles regulares y frecuentes (p. ej., cada 4-6 meses). Si se presentan los síntomas, se debe reducir rápidamente el litio y suspenderlo. Los síntomas persistentes pueden tratarse con la adecuada rehabilitación física y entrenamiento cognitivo, tal como se haría en la demencia.

La otra cara de la moneda de la neurotoxicidad por litio, como se trató en un artículo anterior,⁴ son los efectos neurotróficos positivos del litio que pueden proporcionar beneficio a muchos pacientes. Por ejemplo, en un estudio piloto reciente, 12 pacientes que se recuperaban de un ictus recibieron litio, en condiciones no enmascaradas, durante 60 días (niveles objetivo de 0,4-0,6 mEq/l). El volumen de la sustancia gris, medido mediante RM, aumentó en magnitud numérica (aunque

no de forma significativa; $p = 0,07$), y se encontró una correlación significativa entre las dosis de litio más altas y el incremento del volumen de la sustancia gris ($p = 0,004$) y la mejoría de la memoria verbal ($p = 0,05$).⁵

En conclusión, los beneficios del litio sobre la salud cerebral son considerables, aunque hay casos raros de toxicidad grave que deben detectarse lo antes posible.

Dr Osser es profesor asociado de psiquiatría de la Harvard Medical School y codirector del US Department of Veterans Affairs' National Bipolar Disorder Telehealth Program, en Brockton, Massachusetts.

El autor no comunica ningún conflicto de interés en relación con el tema de este artículo.

Referencias

1. Adityanjee, Munshi KR, Thampy A. "The syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity". *Clin Neuropharmacol*. 2005; 28(1): 38-49.
2. Hanlon LW, Romaine M III, Gilroy FJ, Deitrick JE. "Lithium chloride as a substitute for sodium chloride in the diet; observations on its toxicity". *J Am Med Assoc*. 1949; 139(11): 688-692.
3. Cohen WJ, Cohen NH. "Lithium carbonate, haloperidol, and irreversible brain damage". *JAMA*. 1974; 230(9): 1283-1287.
4. Osser DN. "The neuroprotective effects of lithium". *Psychiatric Times*. 2020; 37(2): 21.
5. Sun YR, Herrmann N, Scott CJM, et al. "Lithium carbonate in a poststroke population: exploratory analyses of neuroanatomical and cognitive outcomes". *J Clin Psychopharmacol*. 2019; 39(1): 67-71.

INFORME ESPECIAL

Reducción de la heterogeneidad en la esquizofrenia resistente y no resistente al tratamiento

Por Frederick Charles Nucifora Jr.
PhD, DO, MHS

La esquizofrenia afecta a alrededor del 1% de la población y supone una tremenda carga para los pacientes y sus familias.¹ Los pacientes con esquizofrenia presentan diversos síntomas (es decir, positivos, negativos y cognitivos), y varía mucho su evolución y respuesta al tratamiento. No se conoce cuál es la base de esta heterogeneidad, aunque probablemente obedezca a una interacción compleja de múltiples factores genéticos y ambientales. Para poder establecer subpoblaciones más homogéneas, se ha intentado utilizar subtipos de acuerdo con el cuadro clínico o respuesta al tratamiento, o mediante biomarcadores derivados de pruebas de imagen, ciencias ómicas o anatomopatología tras necropsia (Figura). Debido a la heterogeneidad mencionada, el enfoque basado en subtipos parece prometedora y debe ser considerado al diseñar estudios.

Definición de subtipos basados en la respuesta

Alrededor del 70% de los pacientes responde al menos razonablemente bien al tratamiento con los antipsicóticos habituales (más intervención psicosocial) y, por tanto, a estos se les considera que presentan esquizofrenia no resistente al tratamiento (ENRT). Sin embargo, hasta un 30% de los pacientes no responde a los antipsicóticos habituales, y por ello se les considera resistentes al tratamiento, y, como tales, se les designa como ERT; generalmente se define esta resistencia como fallo de respuesta tras al menos dos tandas de tratamiento con antipsicóticos habituales (ver las directrices de Respuesta al Tratamiento y Resistencia en Psicosis [*Treatment Response and Resistance in Psychosis; TRRIP*]² para más detalles).

El único fármaco aprobado por la agencia reguladora estadounidense, *Food and Drug Administration (FDA)*, para la ERT es clozapina³; sin embargo, alrededor del 30% de los pacientes con ERT tampoco responden al tratamiento con este fármaco y se considera que presentan esquizofrenia ultrarresistente al tratamiento (EURT).⁴ En el momento actual, estas definiciones se refieren principalmente al alivio de síntomas positivos, lo cual refleja la mayor eficacia de los antipsicóticos disponibles para tratar los síntomas positivos en comparación con su efecto sobre los síntomas negativos y cognitivos. Los pacientes con ERT (a los que se suman los pacientes con



EURT en la mayor parte de los estudios) pueden constituir una presentación más grave de la misma fisiopatología que la de los pacientes con ENRT. No obstante, también es posible que la ERT constituya un subtipo diferenciado de la enfermedad, con una fisiopatología diferente a la de la ENRT.^{5,6}

Características clínicas

El análisis del fenotipo clínico indica que los pacientes con ERT presentan una edad más temprana de inicio que los pacientes con ENRT.^{7,8} A diferencia de los pacientes con ENRT, la proporción entre hombres y mujeres es igual en la ERT,^{7,8} aunque está por determinar todavía hasta qué punto este hecho refleja una diferencia biológica entre la ENRT y la ERT, o supone una interacción entre los roles de género y la edad de comienzo de la enfer-

medad. En el momento del diagnóstico inicial, los pacientes que van a desarrollar ERT tienen una mayor probabilidad de haber sido hospitalizados que los pacientes con una futura ENRT, así como de precisar de mayor medicación y de permanecer más de 30 días en un hospital psiquiátrico.⁸

El funcionamiento cognitivo y, especialmente, la memoria verbal, se encuentran más alterados en los pacientes con ERT que en los pacientes con ENRT.^{9,10} La ERT suele ser también de presentación más familiar que la ENRT; los familiares de primer y segundo grado de los pacientes con ERT tienen mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia en comparación con los familiares de los pacientes con ENRT.¹¹ No está claro el grado en que se asocian los síntomas positivos, negativos y cognitivos con este patrón diferente de herencia.

TABLA 1 Hallazgos comparativos entre la EURT y la ERT

LA EURT se asocia con:

- Mayor duración de la enfermedad.³²
- Volumen más pequeño del tálamo.³³
- Menor perfusión prefrontal.³⁴
- Niveles más bajos de glutamato+glutamina en el putamen.³⁵
- Niveles más elevados de glutamato en la circunvolución anterior del cíngulo.³⁶
- Conectividad más débil de las redes.³⁷
- Inflamación periférica de baja intensidad.³⁸

FIGURA Abordaje de la heterogeneidad de la esquizofrenia

Fenotipo clínico heterogéneo de esquizofrenia	Fenotipo clínico de esquizofrenia 1	Fenotipo clínico de esquizofrenia 2
Fisiopatología 1+2. Biomarcadores 1+2.	Fisiopatología 1. Biomarcadores 1.	Fisiopatología 2. Biomarcadores 2.
Tratamiento limitado a los mecanismos en común.	Tratamiento de precisión 1.	Tratamiento de precisión 2.

La esquizofrenia constituye un trastorno heterogéneo, lo cual ha dificultado posiblemente la identificación de biomarcadores y de tratamientos novedosos. Las poblaciones de pacientes heterogéneas van a tener múltiples presentaciones clínicas que corresponden a múltiples fisiopatologías (panel izquierdo), lo cual limita nuestra comprensión de la esquizofrenia, la identificación de biomarcadores y el desarrollo de tratamientos fundamentados. La subclasificación basada en el fenotipo clínico puede contribuir a crear poblaciones de pacientes más homogéneas, facilitando la identificación de biomarcadores y de nuestro conocimiento de la fisiopatología exclusiva para cada subtipo de la enfermedad (panel central y derecho). De modo alternativo, diferentes vías fisiopatológicas identificadas mediante estudios de genética, imagen, ciencias ómicas o anatomopatología post mortem pueden facilitar la identificación de biomarcadores que conduzcan a tratamientos de precisión. Todo ello llevaría a un fenotipo clínico más fino y, potencialmente, a cambiar la nosología. La clasificación en subgrupos de los pacientes puede conducirnos a conocer los mecanismos que subyacen a la esquizofrenia y a conseguir el objetivo de practicar una medicina de precisión en psiquiatría.

Características neurobiológicas

Se han aplicado dos enfoques generales en la investigación realizada para comprender la neurobiología de la ERT. Uno consiste en determinar las bases genéticas de la respuesta a clozapina y el segundo en identificar los genes y las vías biológicas de mayor relevancia en la ERT. Los primeros estudios farmacogenéticos de clozapina fueron con un enfoque de identificación de genes candidatos, y se centraron en los principales sistemas de neurotransmisores que participan en la farmacodinamia de clozapina y otros antipsicóticos. La respuesta a clozapina se asoció, en primer lugar, con marcadores genéticos asociados a los receptores de dopamina y serotonina.¹² Sin embargo, estos hallazgos no han sido replicados de forma consistente, posiblemente a causa de los cambios en los criterios de selección de los participantes, inconsistencia en la definición de ERT y diferencias étnicas de las poblaciones investigadas, todo ello en un contexto de magnitudes pequeñas del efecto.

Los enfoques no sesgados y no centrados en candidatos sobre la neurobiología de la esquizofrenia proporcionan la oportunidad de identificar vías patogénicas nuevas. Ya que el desarrollo de nuevos antipsicóticos basado en pequeñas modificaciones de su perfil de acción sobre los neurotransmisores no ha producido avances importantes en su eficacia clínica, este enfoque se considera de importancia crítica. Esto se refleja en los enfoques farmacogenéticos más recientemente empleados, que utilizan estudios de asociación del genoma completo (*genome-wide association studies; GWAS*), en lugar de datos limitados a marcadores asociados con genes candidatos pre-especificados.

Los hallazgos indican que los pacientes con ERT presentan índices más altos de riesgo poligénico (un índice de riesgo genético general para desarrollar una enfermedad) que los pacientes con ENRT¹³; también presentan una mayor frecuencia de mutaciones disruptivas¹⁴ y tasas más elevadas de duplicaciones

y deleciones de cromosomas.¹⁵ Este enfoque ha permitido hallar una asociación entre *loci* genómicos específicos y la ERT, tales como el inhibidor de la inter-alfa tripsina de cadena pesada 3/4 (*inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 3/4; ITIH3/4*); la subunidad alfa 1 C del canal de calcio voltaje-dependiente (*voltage-gated channel subunit alpha 1 C; CACNA1C*), y el antígeno de cáncer de colon 8 definido serológicamente (*serologically defined colon cancer antigen 8; SDCCAG8*).¹⁶ Muchos de estos estudios no han sido aún replicados, lo cual de nuevo probablemente refleje los tamaños pequeños de las muestras, criterios de inclusión inconsistentes y definiciones de ERT mutables.

Como una alternativa a los estudios farmacogenómicos de clozapina mediante GWAS, nuestro laboratorio ha examinado la expresión génica en cerebros de pacientes con ERT extraídos durante autopsias (que estaban recibiendo clozapina en el momento de su muerte) y de pacientes con ENRT (que recibían antipsicóticos habituales en el momento de su muerte).¹⁷ Se observó una expresión diferenciada de genes específicos, entre ellos los genes de la subunidad modificadora de la glutamato-cisteína ligasa (*glutamate-cysteine modifier subunit; GCLM*), proteína 652 de los dedos de cinc (*zinc finger protein 652; ZNF652*), y glicoforina C (*glycophorin C; GYPC*). Las vías que se asocian con la ERT comprenden la de la endocitosis mediada por clatrina (*clathrin-mediated endocytosis*), la señalización por la proteína-quinasa activada por estrés/quinasa c-Jun terminal (*stress-activated protein kinase/c-Jun-terminal kinase*), la síntesis de 3-fosfoinositósido y la señalización por paxilina, que proporcionan posibles indicaciones (*leads*) en la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas.

Características de las pruebas de imagen

Los estudios de imagen muestran déficits relativos de sustancia gris frontal y temporal en

los pacientes con ERT,¹⁸⁻²¹ posible disrupción de haces de sustancia blanca,²² disrupción de la conectividad funcional, especialmente en los circuitos fronto-temporales, con afectación directa e indirecta del tálamo.²³⁻²⁵ La perfusión, evaluada mediante tomografía computarizada de emisión de fotón único (*single-photon emission computerized tomography, SPECT*), parece estar disminuida en múltiples regiones del cerebro de pacientes con ERT y se corrige parcialmente con clozapina; la mejoría clínica se correlaciona con la mejoría de la perfusión del tálamo.^{18,26,27}

Además, las alucinaciones resistentes al tratamiento se correlacionan con un aumento del flujo cerebral en la corteza tampo-ro-parietal, medido mediante técnicas de perfusión por RM (*arterial spin label*).²⁸ Los estudios por tomografía de emisión de positrones con (18)F-FDOPA han detectado una capacidad de síntesis de dopamina estriatal más elevada en los pacientes con ENRT que en los que padecen ERT y que en los controles sanos (CS), aunque no hubo diferencia en la capacidad de síntesis entre los pacientes con ERT y los CS.²⁹ Se ha identificado un aumento de la concentración de glutamato en la corteza cingular anterior en los pacientes con ERT, en comparación con pacientes con ENRT y CS,³⁰ un hallazgo que ha sido posteriormente replicado.³¹ La utilidad de estas determinaciones para decidir qué pacientes deben recibir clozapina está aún por establecerse.

Diferenciación entre EURT y ERT

Hasta ahora, pocos estudios han segregado la ERT de la EURT, lo cual supone un obstáculo potencialmente importante para establecer la neurobiología de la enfermedad, ya que estas dos formas de ERT pueden ser diferentes desde el punto de vista anatomopatológico y fisiopatológico. Los hallazgos de los pocos estudios que han comparado directamente pacientes con ERT y EURT, pacientes con EURT y CS se presentan en la **Tabla 1**.

Es posible que estos hallazgos sean constitutivos de la enfermedad y no de meros factores de progresión de esta, ya que la mayoría de los pacientes que desarrollan ERT lo hacen desde el comienzo de los síntomas,³⁹ así como la mayor parte de los pacientes con EURT muestran poca mejoría ya desde el inicio del tratamiento con clozapina. Por el momento, estos hallazgos cabe considerarlos preliminares y a la espera de poder ser replicados. Mediante el uso de técnicas bioquímicas, nuestro laboratorio ha demostrado recientemente un aumento de proteína insoluble, y posible agregación proteica, en los cerebros de un subgrupo de personas con esquizofrenia que fueron sometidos a autopsia.⁴⁰ Es posible que este fenómeno, u otros procesos fisiopatológicos relacionados, puedan llevarnos a poder distinguir entre ENRT, ERT y EURT.

Hemos realizado un estudio transversal para determinar si hay diferencias en los síntomas, función cognitiva o capacidad de funcionamiento en situaciones reales que permitan distinguir a pacientes con EURT de los de ERT.⁴¹ Aquellos pacientes que respondieron a clozapina tuvieron un mejor desempeño en la evaluación por una herramienta de evaluación funcional desarrollada por Philip Harvey, PhD y colaboradores, que consiste en una simulación por ordenador de operaciones bancarias realizadas en un cajero automático, la compra de una entrada y la obtención de una receta de renovación de la medicación, así como una valoración global de la cognición mediante la Evaluación Breve de la Cognición en Esquizofrenia (*Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia*). El diseño transversal no nos ha permitido determinar si los pacientes que finalmente respondieron a clozapina presentaban un déficit similar al de aquellos que finalmente no respondieron a este fármaco, aunque obtuvieron alguna mejoría, o si se encontraban menos afectados desde el punto de vista funcional ya desde el comienzo del tratamiento con clozapina.

Este estudio subraya el posible factor de confusión presente cuando se agrupan pacientes con EURT junto con ERT en investigaciones sobre el fenotipo de la enfermedad, su patogenia y respuesta al tratamiento. Es posible que, por ejemplo, algunas de las diferencias genéticas y neurobiológicas comunicadas entre ENRT y ERT se deban, de hecho, a la EURT. Más aún, nuestro trabajo sobre las anomalías de la homeostasis de las proteínas y la insolubilidad de las proteínas indica que se pueden identificar procesos patológicos en un subtipo de pacientes, en los que cabe establecer a continuación correlaciones clínicas, y eventualmente diseñar tratamientos específicos (**Figura**).⁴⁰

Considerados en su conjunto, los datos disponibles sugieren que la clasificación en subtipos sobre la base de la respuesta al tratamiento constituye un enfoque plausible para esclarecer los mecanismos fisiopatológicos heterogéneos que juegan un papel en la esquizofrenia. Esto es de algún modo similar al reconocimiento, anteriormente realizado, de que algunos subtipos en los síndromes psicóticos, que se parecen mucho

TABLA 2 Fuentes de información para la prescripción de clozapina

- Asesor sobre Enfermedad Mental Grave (Severe Mental Illness Adviser) de la American Psychiatric Association.
- Centro de Excelencia de Clozapina. Centro de ayuda y asistencia para prescriptores de Maryland—Extensión de la red de resultados de intervención para los resultados de salud en la comunidad (Center for Help and Assistance for Maryland Prescribers-Intervention Outcomes Network Extension for Community Healthcare Outcomes, CHAMPIONECHO), que actualmente se halla en fase piloto en el estado de Maryland (EE.UU) para la educación de los médicos prescriptores sobre cómo usar clozapina y manejar sus efectos adversos.

a la esquizofrenia idiopática, pudieran explicarse por infecciones (p. ej., sífilis), déficits nutricionales (p. ej., niacina) o uso de sustancias (p. ej., abuso de anfetaminas).

Desde un punto de vista histórico, esta forma de razonar ha promovido avances y tratamientos específicos, como la identificación de causas específicas de síndromes psicóticos, tales como sífilis, déficit de niacina o abuso de anfetaminas. La ERT es una forma de subclasificar a los pacientes, aunque otros enfoques que utilizan la variabilidad de parámetros fisiológicos, tales como la Red de Fenotipos Intermedios en Trastorno Bipolar y Esquizofrenia (*Bipolar and Schizophrenia Network for Intermediate Phenotypes, BS-NIP*), o las anomalías de la homeostasis de las proteínas, tal como nosotros hemos señalado, puedan ser formas diferentes de cómo abordar este problema.

Recomendaciones para el tratamiento

Aunque clozapina ha quedado claramente establecida como el tratamiento de elección para las personas con esquizofrenia que no hayan respondido a dos tandas de antipsicóticos habituales diferentes, o que presentan otras indicaciones específicas, este fármaco se encuentra grandemente infrautilizado. Sobre la base de la tasa de fracaso al tratamiento con los antipsicóticos convencionales, la indicación de clozapina para reducir el riesgo de suicidio, su relativamente bajo riesgo de provocar trastornos neurológicos, así como su valor potencial para mejorar síntomas de la esquizofrenia tales como polidipsia, entre el 30% y el 40% de los pacientes con esquizofrenia de Estados Unidos deberían estar recibiendo clozapina, mientras que su uso actual es de alrededor del 4%.⁴² Incluso para los que reciben clozapina, el promedio de demora desde el momento en que este fármaco se hubiera considerado indicado es de 48 meses.⁴³ Los pacientes que hubieran podido responder a clozapina fueron sin embargo tratados con múltiples antipsicóticos o con elevación de la dosis de estos. Su infrautilización se debe probablemente a las estrictas directrices para recetarla que agobian al médico y al paciente, así como por el temor a presentar efectos adversos por parte del paciente, familia y clínicos.

Por desgracia, nuestro conocimiento actual de la neurobiología de la ERT y de la EURT es insuficiente para poder predecir quién responderá a clozapina y quiénes desa-

rollarán efectos adversos. El retraso en comenzar el tratamiento con clozapina se asocia con peores resultados y a la exposición del paciente a dosis excesivas de medicaciones ineficaces. Los efectos adversos de clozapina pueden ser monitorizados y mitigados, y los datos indican que a los pacientes les molestan menos las extracciones de sangre requeridas que lo que piensan los médicos prescriptores, así como que prefieren clozapina a otras medicaciones.⁴⁴⁻⁴⁶

Existen varias fuentes de información para ayudar a los médicos prescriptores que deseen utilizar clozapina (**Tabla 2**). El crecimiento de estos programas y la solicitud de consejo de clínicas de clozapina establecidas, tal como la que tenemos en Johns Hopkins, u otras en todo el país, pueden proporcionar formación y asesoramiento. También, puede ser de gran ayuda el mejorar la facilidad para usar el fármaco y relajar algunas de las restricciones impuestas por el registro de la Estrategia de Evaluación y Mitigación del Riesgo de Clozapina (*Clozapine Risk Evaluation and Mitigation Strategy*) para lograr reducir la infrautilización de clozapina.

Consideraciones finales

Estos datos indican que la subclasificación de los pacientes de acuerdo con su respuesta al tratamiento (ERT o EURT frente a ENRT) podría identificar poblaciones de pacientes más homogéneas con diferencias fisiopatológicas específicas. El conocimiento de los mecanismos que conducen a la ERT y a la EURT, así como de las diferencias entre las dos, puede proporcionar oportunidades para desarrollar biomarcadores del estado de enfermedad y de la respuesta al tratamiento, así como para desarrollar tratamientos novedosos. Más aún, los datos de los que disponemos indican que los estudios genéticos, clínicos y patogénicos se beneficiarían de considerar como una variable la respuesta al tratamiento de los pacientes. Por último, los pacientes con esquizofrenia que no responden bien al tratamiento presentan un importante sufrimiento y provocan un gran estrés en sus familias y en el sistema de salud. Es imperativa la inversión en investigación y en la provisión de servicios de atención a estos pacientes.

Dr Nucifora es profesor asociado de psiquiatría y ciencias de la conducta en la Hopkins University School of Medicine in Baltimore, Maryland.

Referencias

1. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. "A systematic review of the prevalence of schizophrenia". *PLoS Med.* 2005; 2(5): e141.
2. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, et al. "Treatment-resistant schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRIP) working group consensus guidelines on diagnosis and terminology". *Am J Psychiatry.* 2017; 174(3): 216-229.
3. Nucifora FC Jr, Mihaljevic M, Lee BJ, Sawa A. "Clozapine as a model for antipsychotic development". *Neurotherapeutics.* 2017; 14(3): 750-761.
4. Siskind D, Siskind V, Kisely S. "Clozapine response rates among people with treatment-resistant schizophrenia: data from a systematic review and meta-analysis". *Can J Psychiatry.* 2017; 62(11): 772-777.
5. Gillespie AL, Samanaite R, Mill J, Egerton A, MacCabe JH. "Is treatment-resistant schizophrenia categorically distinct from treatment-responsive schizophrenia? a systematic review". *BMC Psychiatry.* 2017; 17(1): 12.
6. Nucifora FC Jr, Woznica E, Lee BJ, Cascella N, Sawa A. "Treatment resistant schizophrenia: clinical, biological, and therapeutic perspectives". *Neurobiol Dis.* 2019; 131: 104257.
7. Meltzer HY, Rabinowitz J, Lee MA, Cola PA, Findling RL, Thompson PA. "Age at onset and gender of schizophrenic patients in relation to neuroleptic resistance". *Am J Psychiatry.* 1997; 154(4): 475-482.
8. Wimberley T, Støvring H, Sørensen HJ, et al. "Predictors of treatment resistance in patients with schizophrenia: a population-based cohort study". *Lancet Psychiatry.* 2016; 3(4): 358-366. Aparece publicada una corrección en *Lancet Psychiatry.* 2016; 3(4): 320.
9. Joobar R, Rouleau GA, Lal S, et al. "Neuropsychological impairments in neuroleptic -responder vs -nonresponder schizophrenic patients and healthy volunteers". *Schizophr Res.* 2002; 53(3): 229-238.
10. de Bartolomeis A, Balletta R, Giordano S, et al. "Differential cognitive performances between schizophrenic responders and non-responders to antipsychotics: correlation with course of the illness, psychopathology, attitude to the treatment and antipsychotics doses". *Psychiatry Res.* 2013; 210(2): 387-395.
11. Joobar R, Rouleau GA, Lal S, et al. "Increased prevalence of schizophrenia spectrum disorders in relatives of neuroleptic-nonresponsive schizophrenic patients". *Schizophr Res.* 2005; 77(1): 35-41.
12. Srirenakumar V, Huang E, Müller DJ. "Pharmacogenetics of clozapine treatment response and side-effects in schizophrenia: an update". *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015; 11(11): 1709-1731.
13. Frank J, Lang M, Witt SH, et al. "Identification of increased genetic risk scores for schizophrenia in treatment-resistant patients". *Mol Psychiatry.* 2015; 20(7): 913.
14. Ruderfer DM, Charney AW, Readhead B, Kidd BA. "Polygenic overlap between schizophrenia risk and antipsychotic response: a genomic medicine approach". *Lancet Psychiatry.* 2016; 3(4): 350-357.
15. Martin AK, Mowry B. "Increased rare duplication burden genomewide in patients with treatment-resistant schizophrenia". *Psychol Med.* 2016; 46(3): 469-476.
16. Hamshere ML, Walters JT, Smith R, et al. "Genome-wide significant associations in schizophrenia to ITIH3/4, CACNA1C and SDCCAG8, and extensive replication of associations reported by the Schizophrenia PGC". *Mol Psychiatry.* 2013; 18(6): 708-712. Aparece publicada una corrección en *Mol Psychiatry.* 2013; 18(6): 738.
17. Lee BJ, Marchionni L, Andrews CE, et al. "Analysis of differential gene expression mediated by clozapine in human post-mortem brains". *Schizophr Res.* 2017; 185: 58-66.
18. Molina V, Tamayo P, Montes C, et al. "Clozapine may partially compensate for task-related brain perfusion abnormalities in risperidone-resistant schizophrenia patients". *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008; 32(4): 948-954.
19. Anderson VM, Goldstein ME, Kydd RR, Russell BR. "Extensive gray matter volume reduction in treatment-resistant schizophrenia". *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015; 18(7): pyv016.
20. Quarantelli M, Palladino O, Prinster A, Schiavone V. "Patients with poor response to antipsychotics have a more severe pattern of frontal atrophy: a voxel-based morphometry study of treatment resistance in schizophrenia". *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 325052.
21. Maller JJ, Daskalakis ZJ, Thomson RH, Daigle M, Barr MS, Fitzgerald PB. "Hippocampal volumetrics in treatment-resistant depression and schizophrenia: the devil's in detail". *Hippocampus.* 2012; 22(1): 9-16.
22. Holleran L, Ahmed M, Anderson-Schmidt H, et al. "Altered interhemispheric and temporal lobe white matter microstructural organization in severe chronic schizophrenia". *Neuropsychopharmacology.* 2014; 39(4): 944-954.
23. Wolf ND, Sambataro F, Vasic N, et al. "Dysconnectivity of multiple resting-state networks in patients with schizophrenia who have persistent auditory verbal hallucinations". *J Psychiatry Neurosci.* 2011; 36(6): 366-374.
24. Vercammen A, Knegeting H, den Boer JA, Liemburg EJ, Aleman A. "Auditory hallucinations in schizophrenia are associated with reduced functional connectivity of the temporo-parietal area". *Biol Psychiatry.* 2010; 67(10): 912-918.
25. Alonso-Solís A, Vives-Gilabert Y, Grasa E, et al. "Resting-state functional connectivity alterations in the default network of schizophrenia patients with persistent auditory verbal hallucinations". *Schizophr Res.* 2015; 161(2-3): 261-268.
26. Molina Rodríguez V, Montz Andréa R, Pérez Castejón MJ, et al. "Cerebral perfusion correlates of negative symptomatology and parkinsonism in a sample of treatment-refractory schizophrenics: an exploratory 99mTc-HMPAO SPET study". *Schizophr Res.* 1997; 25(1): 11-20.
27. Molina V, Gispert JD, Reig S, et al. "Cerebral metabolic changes induced by clozapine in schizophrenia and related to clinical improvement". *Psychopharmacology (Berl).* 2005; 178(1): 17-26.
28. Wolf ND, Grön G, Sambataro F, et al. "Magnetic resonance perfusion imaging of auditory verbal hallucinations in patients with schizophrenia". *Schizophr Res.* 2012; 134(2-3): 285-287.
29. Demjaha A, Murray RM, McGuire PK, Kapur S, Howes OD. "Dopamine synthesis capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia". *Am J Psychiatry.* 2012; 169(11): 1203-1210.
30. Demjaha A, Egerton A, Murray RM, et al. "Antipsychotic treatment resistance in schizophrenia associated with elevated glutamate levels but normal dopamine function". *Biol Psychiatry.* 2014; 75(5): e11-e13.
31. Mouchlianitis E, Bloomfield MAP, Law V, et al. "Treatment-resistant schizophrenia patients show elevated anterior cingulate cortex glutamate compared to treatment-responsive". *Schizophr Bull.* 2016; 42(3): 744-752.
32. Griffiths K, Millgate E, Egerton A, MacCabe JH. "Demographic and clinical variables associated with response to clozapine in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis". *Psychol Med.* 2021; 51(3): 376-386.
33. Molina Rodríguez V, Montz Andréa R, Pérez Castejón MJ, Capdevila Garcia E, Carreras Delgado JL, Rubia Vila FJ. "SPECT study of regional cerebral perfusion in neuroleptic-resistant schizophrenic patients who responded or did not respond to clozapine". *Am J Psychiatry.* 1996; 153(10): 1343-1346.
34. Goldstein ME, Anderson VM, Pillai A, Kydd RR, Russell BR. "Glutamatergic neurometabolites in clozapine-responsive and-resistant schizophrenia". *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015; 18(6): pyu117.
35. Iwata Y, Nakajima S, Plitman E, et al. "Glutamatergic neurometabolite levels in patients with ultra-treatment-resistant schizophrenia: a cross-sectional 3T proton magnetic resonance spectroscopy study". *Biol Psychiatry.* 2019; 85(7): 596-605.
36. McNabb CB, Tait RJ, McIlwain ME, et al. "Functional network dysconnectivity as a biomarker of treatment resistance in schizophrenia". *Schizophr Res.* 2018; 195: 160-167.
37. Fond G, Godin O, Boyer L, et al; "FACE-SZ (Fondamental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) Group. Chronic low-grade peripheral inflammation is associated with ultra resistant schizophrenia. Results from the FACE-SZ cohort". *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2019; 269(8): 985-992.
38. Kim J, Plitman E, Iwata Y, et al. "Neuroanatomical profiles of treatment-resistance in patients with schizophrenia spectrum disorders". *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2020; 99: 109839.
39. Demjaha A, Lappin JM, Stahl D, et al. "Antipsychotic treatment resistance in first-episode psychosis: prevalence, subtypes and predictors". *Psychol Med.* 2017; 47: 1981-1989.
40. Nucifora LG, MacDonald ML, Lee BJ, et al. "Increased protein insolubility in brains from a subset of patients with schizophrenia". *Am J Psychiatry.* 2019; 176(9): 730-743.
41. Nucifora FC Jr, Baker KK, Stricklin A, et al. "Better functional capacity and cognitive performance in clozapine responders compared to non-responders: a cross-sectional study". *Schizophr Res.* 2021; 229: 134-136.
42. Meltzer HY. "Clozapine: balancing safety with superior antipsychotic efficacy". *Clin Schizophr Relat Psychoses.* 2012; 6(3): 134-144.
43. Howes OD, Vergunst F, Gee S, McGuire P, Kapur S, Taylor D. "Adherence to treatment guidelines in clinical practice: study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation". *Br J Psychiatry.* 2012; 201(6): 481-485.
44. Nielsen J, Dahm M, Lublin H, Taylor D. "Psychiatrists' attitude towards and knowledge of clozapine treatment". *J Psychopharmacol.* 2010; 24(7): 965-971.
45. Hodge K, Jespersen S. "Side-effects and treatment with clozapine: a comparison between the views of consumers and their clinicians". *Int J Ment Health Nurs.* 2008; 17(1): 2-8.
46. Taylor DM, Shapland L, Laverick G, Bond J, Munro J. "Clozapine - a survey of patient perceptions". *Psychiatr Bull.* 2000; 24(12): 450-452.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Circadin 2 mg comprimidos de liberación prolongada **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido de liberación prolongada contiene 2 mg de melatonina. Excipiente con efecto conocido: cada comprimido de liberación prolongada contiene 80 mg de lactosa monohidrato. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido de liberación prolongada. Comprimidos biconvexos, redondos, de color blanco o blanquecino **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas:** Circadin está indicado, en monoterapia, para el tratamiento a corto plazo del insomnio primario caracterizado por un sueño de mala calidad en pacientes mayores de 55 años. **4.2 Posología y forma de administración:** Posología: la dosis recomendada es de 2 mg una vez al día, 1 ó 2 horas antes de acostarse, y después de haber ingerido algún alimento. Esta pauta puede mantenerse durante trece semanas como máximo. Población pediátrica. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Circadin en niños de 0 a 18 años. Para esta población pueden ser más adecuadas otras formas farmacéuticas/dosis. Los datos actualmente disponibles se describen en la sección 5.1. **Insuficiencia renal.** No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de la melatonina. La administración de melatonina a estos pacientes debe hacerse con precaución. **Insuficiencia hepática.** No hay experiencia de uso de Circadin en pacientes con insuficiencia hepática. Los datos publicados muestran un notable aumento de la concentración de melatonina endógena en las horas diurnas debido al menor aclaramiento en los pacientes con insuficiencia hepática. Por tanto, no se recomienda Circadin en pacientes con insuficiencia hepática. **Forma de administración:** vía oral. Los comprimidos deben tragarse enteros con el fin de mantener las propiedades de liberación prolongada. No se deben triturar ni masticar los comprimidos para facilitar la deglución. **4.3 Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Circadin puede causar somnolencia, por lo que el producto debe utilizarse con precaución si existe la posibilidad de que los efectos de la somnolencia se asocien a un riesgo para la seguridad. No se dispone de datos clínicos sobre el uso de Circadin en sujetos con enfermedades autoinmunes. Por tanto, no se recomienda Circadin en pacientes con enfermedades autoinmunes. Circadin contiene lactosa. Los pacientes que presenten intolerancia hereditaria a la galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos. **Interacciones farmacocinéticas:** • Se ha observado que la melatonina induce el CYP3A in vitro a concentraciones superiores a la terapéutica. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. La inducción, si se produce, podría provocar la reducción de las concentraciones plasmáticas de otros medicamentos administrados de forma concomitante. • La melatonina no induce las enzimas del CYP1A in vitro a concentraciones superiores a la terapéutica. Por tanto, es probable que las interacciones entre la melatonina y otros principios activos, como consecuencia del efecto que ejerce aquélla sobre las enzimas del CYP1A, no sean relevantes. • El metabolismo de la melatonina está mediado fundamentalmente por enzimas del CYP1A. Por tanto, pueden producirse interacciones entre la melatonina y otros principios activos como consecuencia de su efecto sobre el CYP1A. • Hay que extremar la precaución en los pacientes en tratamiento con fluvoxamina dado que incrementa las concentraciones de melatonina (multiplica por 17 el valor de AUC y por 12 el de C_{max}) al inhibir su metabolismo por medio de las isoenzimas CYP1A2 y CYP2C19 del citocromo P450 (CYP). Esta combinación debe evitarse. • Debe utilizarse con precaución en pacientes en tratamiento con 5- u 8-metoxipsoraleno (5 y 8MOP) ya que aumenta la concentración de melatonina al inhibir su metabolismo. • Debe utilizarse con precaución en pacientes tratados con cimetidina, un inhibidor del CYP2D, que aumenta la concentración plasmática de melatonina por inhibir su metabolismo. • El consumo de tabaco puede reducir la concentración de melatonina debido a la inducción del CYP1A2. • Debe utilizarse con precaución en pacientes tratados con estrógenos (por ejemplo, hormonas anticonceptivas o de sustitución) ya que aumentan la concentración de melatonina inhibiendo su metabolismo por parte de los sistemas CYP1A1 y CYP1A2. • Los inhibidores del CYP1A2, como las quinolonas, pueden provocar aumento de la exposición a la melatonina. • Los inductores del CYP1A2, como la carbamazepina o la rifampicina, pueden reducir la concentración plasmática de melatonina. • Hay abundantes datos bibliográficos sobre el efecto de los agonistas y antagonistas adrenérgicos, los agonistas y antagonistas opiáceos, los antidepresivos, los inhibidores de las prostaglandinas, las benzodiacepinas, el triptófano y el alcohol sobre la concentración endógena de melatonina. No se ha estudiado si estos principios activos interfieren o no con los efectos dinámicos o cinéticos de Circadin, o viceversa. **Interacciones farmacodinámicas:** • No debe ingerirse alcohol junto con Circadin, ya que reduce la eficacia del medicamento en el sueño. • Circadin puede potenciar las propiedades sedantes de las benzodiacepinas y de los hipnóticos no benzodiacepínicos, tales como el zaleplón, el zolpidem y la zopiclona. En un ensayo clínico se obtuvieron indicios claros de una interacción farmacodinámica transitoria entre Circadin y zolpidem una hora después de su administración conjunta. La administración concomitante causó una mayor alteración de la atención, la memoria y la coordinación, en comparación con el zolpidem en monoterapia. • En varios estudios se ha administrado Circadin conjuntamente con tioridazina e imipramina, principios activos que afectan al sistema nervioso central. No se observaron interacciones farmacocinéticas de importancia clínica en ningún caso. Sin embargo, la administración conjunta de Circadin aumentó la sensación de tranquilidad y la dificultad para realizar tareas en comparación con la imipramina en monoterapia, e incrementó la sensación de "confusión mental" en comparación con la tioridazina en monoterapia. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia:** Embarazo. No se dispone de datos clínicos sobre embarazos de riesgo para la melatonina. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (véase 5.3). Dada la ausencia de datos clínicos, no se recomienda el uso en embarazadas ni en mujeres que tienen intención de quedarse embarazadas. **Lactancia.** Se ha detectado melatonina endógena en la leche materna humana, por lo que es probable que la melatonina exógena se excrete en la leche humana. Se han obtenido datos en modelos animales, incluidos roedores, ovinos, bovinos y primates, que indican que la melatonina pasa al feto a través de la placenta o se excreta en la leche. Por tanto, la lactancia no se recomienda en mujeres sometidas a tratamiento con melatonina. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La influencia de Circadin sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Circadin puede causar somnolencia, por lo que el producto debe usarse con precaución si los efectos de la somnolencia se pueden asociar a un riesgo para la seguridad. **4.8 Reacciones adversas:** Resumen del perfil de seguridad. En ensayos clínicos (en los que un total de 1.931 pacientes recibieron Circadin y 1.642 recibieron placebo), el 48,8% de los pacientes en tratamiento con Circadin notificaron una reacción adversa en comparación con el 37,8% de los tratados con placebo. Cuando se compara la tasa de pacientes que presentaron reacciones adversas por 100 semanas-paciente, se observa una tasa superior con placebo que con Circadin (5,743 con placebo frente a 3,013 con Circadin). Las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea, nasofaringitis, dolor de espalda y artralgia, según la definición del MedDRA, tanto en el grupo que recibió Circadin como en el grupo placebo. **Lista tabulada de reacciones adversas.** Se han notificado las siguientes reacciones adversas en ensayos clínicos y en notificaciones espontáneas después de la comercialización. En los ensayos clínicos, un total del 9,5% de los pacientes tratados con Circadin notificaron una reacción adversa, frente al 7,4% de los que recibieron placebo. Aquí sólo se han recogido las reacciones adversas notificadas en pacientes durante los ensayos clínicos con una frecuencia igual o mayor que con placebo. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V. **4.9 Sobredosis:** Se han notificado diversos casos de sobredosis tras la comercialización. La somnolencia ha sido la reacción adversa notificada con mayor frecuencia. La mayoría de los casos fue de intensidad entre leve y moderada. Circadin se ha administrado en dosis diarias de 5 mg en ensayos clínicos durante 12 meses, sin que cambiara significativamente la naturaleza de las reacciones adversas notificadas. Se ha descrito en la bibliografía la administración de dosis diarias de hasta 300 mg de melatonina sin que se hayan notificado reacciones adversas de importancia clínica. En caso de sobredosis, cabe esperar somnolencia. Se prevé que el aclaramiento del principio activo se produzca en las 12 horas siguientes a su ingestión. No se precisa tratamiento especial. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes:** Copolímero de metacrilato amónico de tipo B Hidrogenofosfato de calcio dihidrato Lactosa monohidrato Sílice coloidal anhidra Talco Estearato de magnesio **6.2 Incompatibilidades:** No procede. **6.3 Período de validez:** 3 años **6.4 Precauciones especiales de conservación:** No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** Los comprimidos se presentan en tiras blister opacas de PVC/PVDC con lámina de aluminio. Cada envase contiene una tira blister con 7, 20 o 21 comprimidos o dos tiras blister con 15 comprimidos cada una (30 comprimidos en total). Los blister se acondicionan en cajas de cartón. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación:** Ninguna especial para su eliminación. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa legal. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL 4 rue de Marivaux 75002 Paris Francia Correo electrónico: regulatory@neurim.com **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/07/392/001; EU/1/07/392/002; EU/1/07/392/003; EU/1/07/392/004 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 29 de junio de 2007 Fecha de la última renovación: 20 de abril de 2012. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 07/02/2019. **11. PRESENTACIÓN Y PRECIO:** CIRCADIN 2 mg comprimidos recubiertos con película EFG – 30 comprimidos: PVP 27,02 €; PVP IVA 28,10 €. **12. RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica. No reembolsado por el SNS. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida: (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones				Herpes zoster	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Leucopenia, trombocitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico					Reacción de hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				Hipertrigliceridemia, hipocalcemia, hiponatremia	
Trastornos psiquiátricos		Irritabilidad, nerviosismo, inquietud, insomnio, sueños anormales, pesadillas, ansiedad		Alteración del estado de ánimo, agresividad, agitación, llanto, síntomas de estrés, desorientación, despertar de madrugada, aumento de la libido, ánimo deprimido, depresión	
Trastornos del sistema nervioso			Migraña, cefalea, letargia, hiperactividad psicomotriz, mareos, somnolencia	Síncope, deterioro de la memoria, trastornos de la atención, somnolencia, síndrome de las piernas inquietas, mala calidad del sueño, parestesia	
Trastornos oculares				Disminución de la agudeza visual, visión borrosa, aumento del lagrimeo	
Trastornos del oído y del laberinto				Vértigo posicional, vértigo	
Trastornos cardíacos				Angina de pecho, palpitaciones	
Trastornos vasculares			Hipertensión	Sofocos	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, dolor en la zona alta del abdomen, dispepsia, úlceras en la boca, sequedad de boca, náuseas		Enfermedad por reflujo gastroesofágico, trastornos gastrointestinales, ampollas en la mucosa bucal, ulceración de la lengua, malestar digestivo, vómitos, ruidos intestinales anómalos, flatulencia, sialorrea, halitosis, malestar abdominal, trastornos gástricos, gastritis	
Trastornos hepato biliares				Hiperbilirrubinemia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Dermatitis, sudoración nocturna, prurito, exantema, prurito generalizado, piel seca	Angioedema, edema lingual
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Dolor en las extremidades	Artritis, espasmos musculares, dolor de cuello, calambres nocturnos	
Trastornos renales y urinarios			Glucosuria, proteinuria	Poliuria, hematuria, nicturia	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Síntomas menopáusicos	Priapismo, prostatitis	Galactorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Astenia, dolor torácico	Cansancio, dolor, sed	
Exploraciones complementarias			Anomalías en las pruebas de la función hepática, aumento de peso	Aumento de las enzimas hepáticas, anomalías de los electrolitos de la sangre, anomalías en los análisis clínicos	

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: ZINOSAL 12,5 mg comprimidos recubiertos con película E.F.G 2. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada comprimido recubierto con película contiene 12,5 mg de tianeptina sódica. Este medicamento contiene 91,90 mg de manitol. Este medicamento contiene 0,64 mg (0,0275 mmoles) de sodio. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. 3. **FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido recubierto con película, amarillo claro, redondo, biconvexo, de 7 mm de diámetro. 4. **DATOS CLÍNICOS:** 4.1. **Indicaciones terapéuticas.** Zinosal está indicado en el tratamiento de la depresión mayor en adultos. 4.2. **Posología y forma de administración. Posología. Adultos:** La dosis recomendada es de 12,5 mg 3 veces al día (desayuno, almuerzo y cena). **Poblaciones especiales:** No es necesaria la modificación de la dosis en los pacientes con dependencia del alcohol con o sin cirrosis. En los pacientes mayores de 70 años y con insuficiencia renal, la dosis deberá reducirse a 2 comprimidos al día. **Población pediátrica:** No se han evaluado la eficacia y la seguridad en personas menores de 18 años. **Forma de administración:** El comprimido debe tomarse antes de las comidas. 4.3. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a la tianeptina sódica o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Administración simultánea con IMAO no selectivos. Se requiere un intervalo de dos semanas entre el tratamiento IMAO y el tratamiento con tianeptina. Se requiere un intervalo de 24 horas sólo cuando tianeptina se sustituye con un IMAO. 4.4. **Advertencias y precauciones especiales de empleo. Población pediátrica:** La tianeptina no debe utilizarse en el tratamiento de los niños y adolescentes menores de 18 años. En los ensayos clínicos, se observaron conductas relacionadas con el suicidio (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (principalmente agresividad, comportamiento confrontativo e ira) con mayor frecuencia en los niños y adolescentes tratados con antidepressivos que en los que recibieron placebo. No obstante, si basándose en una necesidad clínica, se toma la decisión de tratar, el paciente deberá ser vigilado estrechamente para detectar la aparición de síntomas relacionados con el suicidio. Además, no se dispone de datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes sobre el crecimiento, la maduración y el desarrollo cognitivo y conductual. **Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:** La depresión se asocia a un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (eventos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Puede que la mejoría no aparezca en las primeras semanas de tratamiento o más, por lo que se vigilará estrechamente a los pacientes hasta que hayan mejorado. Según la experiencia clínica, el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras fases de la recuperación. Los pacientes con antecedentes de conducta suicida o que manifiesten un grado significativo de tendencias suicidas antes del inicio del tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, por lo que deberán vigilarse estrechamente durante el tratamiento. Un metaanálisis de estudios clínicos de antidepressivos controlados con placebo en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos reveló un mayor riesgo (en comparación con placebo) de conducta suicida en los pacientes menores de 25 años que utilizaban antidepressivos. Durante el tratamiento, sobre todo al comienzo y tras la modificación de la dosis, es preciso vigilar estrechamente a los pacientes, en especial a aquellos con riesgo alto. Deberá advertirse a los pacientes (y a sus cuidadores) de la necesidad de vigilar la aparición de signos de empeoramiento clínico, conducta o ideas suicidas y cambios inusuales de comportamiento, así como de la necesidad de ponerse en contacto inmediatamente con el médico si aparecen estos síntomas. Es preciso vigilar estrechamente a los pacientes con riesgo de suicidio, especialmente al comienzo del tratamiento. Si se necesita anestesia general, tendrá que informarse al anestesista sobre el uso de tianeptina y deberá suspenderse el tratamiento 24 o 48 horas antes de la intervención. En caso de urgencia, la operación podrá llevarse a cabo sin período de lavado intermedio y se instaurará vigilancia perioperatoria. Como ocurre con todos los psicofármacos, el producto no debe suspenderse de forma brusca. La dosis tiene que reducirse gradualmente durante un período de 7 a 14 días. No está recomendado el consumo de alcohol durante el tratamiento. En caso de antecedentes de alcoholismo o drogodependencia, debe tenerse especial precaución para evitar el aumento de la dosis. Tianeptina debe usarse con precaución en pacientes con un historial de manía. Se interrumpirá el tratamiento con tianeptina si el paciente entrase en fase de manía. No deben superarse las dosis recomendadas. **Abuso/dependencia y síndrome de abstinencia:** Si hay antecedentes de drogodependencia o alcoholismo, debe mantenerse al paciente bajo estrecha vigilancia para evitar que incremente las dosis. Después de interrumpir el tratamiento con tianeptina, se han observado síntomas de abstinencia en algunos pacientes. Se han descrito las reacciones siguientes: ansiedad, mialgias, dolor abdominal, insomnio y artralgias. Cuando se inicie el tratamiento, hay que informar al paciente del riesgo de síndrome de abstinencia asociado a la interrupción. Al interrumpir el tratamiento, la dosis debe reducirse gradualmente, a lo largo de un período de 7 a 14 días, para reducir el riesgo de reacciones de abstinencia (ver sección 4.2.). **Hiponatremia:** Con el uso de tianeptina se ha descrito hiponatremia, probablemente causada por un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). La mayoría de los casos se registraron en pacientes ancianos, muchos de los cuales tenían antecedentes recientes de alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico o afecciones que los predisponían a padecerlas. Se aconseja precaución si el paciente presenta mayor riesgo de hiponatremia, como es el caso de los pacientes ancianos, cirróticos o deshidratados, así como los que siguen tratamiento diurético. En caso de insuficiencia renal, se considerará la posibilidad de reducir la dosis (ver el punto 4.2.). 4.5. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Combinaciones no recomendadas:** El uso concomitante de IMAO y tianeptina está contraindicado, pues aumenta el riesgo de colapso circulatorio, hipertensión paroxística, hipertermia, convulsiones y muerte. Teniendo en cuenta las interacciones graves y, en ocasiones, mortales entre los IMAO y otros antidepressivos, se requiere un intervalo de dos semanas entre el tratamiento IMAO y el tratamiento con tianeptina. Se requiere un intervalo de 24 horas sólo cuando la tianeptina se sustituye con un IMAO. Depresores del SNC: Tianeptina debe usarse con precaución con otros depresores del SNC. Alcohol: No es aconsejable la combinación con alcohol. Mianserina: debido al efecto antagonista observado en modelos animales. 4.6. **Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo:** No hay datos suficientes relativos al uso de tianeptina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes para determinar los efectos sobre el embarazo y el desarrollo embrionario/fetal. Se desconoce el posible riesgo para el ser humano. Zinosal no debe utilizarse durante el embarazo. **Lactancia:** Dado que no se han realizado estudios específicos con tianeptina y que los antidepressivos tricíclicos se excretan en la leche humana, no se recomienda la lactancia natural durante el tratamiento. 4.7. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Zinosal puede producir sedación, mareos. Por consiguiente, se debe indicar a los pacientes que si experimentan sedación o mareos, debe evitar la realización de tareas potencialmente peligrosas, como conducir o utilizar máquinas. 4.8. **Reacciones adversas.** Se han observado las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con tianeptina. Se clasifican atendiendo a su frecuencia. Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raras ($\geq 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). La intensidad y la frecuencia de la mayoría de los efectos adversos disminuyen con la duración del tratamiento y, por lo general, no precisan la interrupción del tratamiento. En la mayoría de los casos, puede ser difícil diferenciar los efectos adversos de la tianeptina de los síntomas somáticos habituales de los pacientes depresivos. **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de las reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. 4.9. **Sobredosis:** en todos los casos de sobredosis, deberá suspenderse el tratamiento de forma inmediata y vigilarse estrechamente al paciente. Los casos de sobredosis han sido reportados en pacientes que tomaron 90 comprimidos (1125 mg) solos o en combinación con otros medicamentos. Los síntomas incluirían: náuseas, vómitos, mareos, somnolencia. En caso de sobredosis se adoptarán las medidas siguientes: lavado gástrico; control de la función neurológica, cardíaca, respiratoria, renal y los parámetros metabólicos; en caso de síntomas clínicos, se utilizarán medidas de apoyo sintomático, especialmente apoyo respiratorio y corrección de la función renal y metabólica. 6. **DATOS FARMACÉUTICOS:** 6.1. **Lista de excipientes. Núcleo del comprimido:** Manitol (E421), Almidón de maíz, Hidroxipropilcelulosa (E463), Estearato de magnesio. **Cubierta pelicular:** Metilhidroxipropilcelulosa (E464), Celulosa microcristalina (E460), Ácido esteárico (E570), Copolímero de ácido metacrílico, Talco (E553b), Dióxido de titanio (E171), Trietilcitrate (E1505), Sílice coloidal anhidra, Bicarbonato de sodio (E500ii), Óxido de hierro amarillo (E172), Laurilsulfato de sodio. 6.2. **Incompatibilidades.** No procede. 6.3. **Período de validez.** 36 meses. 6.4. **Precauciones especiales de conservación.** Blísters de PVC/PVdC/aluminio: No conservar a temperatura superior a 25°C. Blísters de aluminio/aluminio: no requieren condiciones especiales de conservación. 6.5. **Naturaleza y contenido del envase.** Blísters de PVC/PVdC/aluminio Blísters de aluminio/aluminio Tamaños de los envases: 30 comprimidos recubiertos con película 90 comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. 6.6. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** La eliminación del producto no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. 7. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Exeltis Healthcare S.L Avda. de Miralcampo 7, Polígono Industrial Miralcampo. 19200 Azuqueca de Henares (Guadalajara) España. 8. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** 78980. 9. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Agosto 2019. 10. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Septiembre 2019. 11. **PRESENTACIÓN Y PRECIO:** ZINOSAL 12,5 mg comprimidos recubiertos con película E.F.G – 90 comprimidos: PVP 21,62 €; PVP IVA 22,48 €. 12. **REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Reembolsado por el SNS.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes: Anorexia. Frecuencia no conocida: Hiponatremia.
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: Pesadillas. Raras: Abuso y dependencia de sustancias, sobre todo en pacientes menores de 50 años con antecedentes de abuso de drogas o alcohol. Frecuencia no conocida: Se han notificado casos de ideación suicida y conductas suicidas durante el tratamiento con tianeptina o poco después de la retirada del tratamiento (ver sección 4.4). Estado confusional, alucinaciones.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: Insomnio, somnolencia, mareo, cefalea, desmayo, temblor. Frecuencia no conocida: Síntomas extrapiramidales, Discinesia.
Trastornos oculares	Frecuentes: Alteración de la visión.
Trastornos cardíacos	Frecuentes: Taquicardia, palpitaciones, extrasístoles, dolor precordial (dolor torácico).
Trastornos vasculares	Frecuentes: Sofocos.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: Disnea.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: Sequedad de boca, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia, diarrea, flatulencia, pirosis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes: exantema maculopapuloso o eritematoso, prurito, urticaria. Frecuencia no conocida: Acné, Dermatitis ampollosa, en casos excepcionales.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: Dolor de espalda, mialgias.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes: Astenia, sensación de nudo en la garganta.
Afecciones hepato biliares	Frecuencia no conocida: Aumento de las enzimas hepáticas. Hepatitis que pueden en casos excepcionales, ser graves.

Aprobado como
medicamento
por la EMA¹
European Medicines Agency

circadin[®]

melatonina 2 mg comprimidos de liberación prolongada



Único en su especie

En depresión mayor^{1,2}



Tianeptina sódica
zinosal
12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

La solución glutamatérgica¹



Triple eficacia

antidepresiva, síntomas de ansiedad y somáticos¹



Adultos **3**  día¹
> 70 años **2**  día¹

Fabricado en la
Unión Europea 

 **Exeltis**
Rethinking healthcare