

ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710

REVISTA LATINOAMERICANA DE PSICOFARMACOLOGÍA Y NEUROCIENCIA // DIRECTOR: Prof. Dr. LUIS MARÍA ZIEHER // AÑO 22 - N°131 - FEBRERO DE 2022



psicofarmacología 131



Psicofarmacología

Revista Latinoamericana de Psicofarmacología y Neurociencia.
La revista Psicofarmacología es propiedad de Sciens SRL.

DIRECTOR

Prof. Dr. Luis María Zieher

Director de la Maestría de Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro.

Presidente del Comité Independiente de Ética para ensayos en Farmacología clínica, FEFYM.

Sumario

Artículos y revisiones

04 | Tratamiento medicamentoso y no medicamentoso de los síntomas psicoconductuales de las demencias (SPCD). Algunas sugerencias

Dra. Laura Sarubbo

16 | N-acetilcisteína (NAC) y consumo de cocaína

Dr. José Alberto Angemi

24 | Neurociencia clínica y neuroimágenes aplicadas al ámbito forense

Dra. Carmen Paola Ríos

Objetivo de la publicación

La edición y publicación de la revista Psicofarmacología, titulada Publicación Latinoamericana de Neurociencias y Psicofarmacología, fijó sus objetivos, desde el inicio, en hacer entender la psicofarmacología sobre bases neurocientíficas.

Al reduccionismo de lo puramente clínico por un lado y al de los dogmas genético-moleculares por el otro, se opone la neurociencia de sistemas permitiendo una integración del uno con el otro. Necesitamos comprender las bases de las disfunciones neurales para diseñar tratamientos racionales y efectivos para las mal llamadas "enfermedades mentales" y los trastornos neurodegenerativos.

La interacción de los genes con el entorno nos explica, la bien demostrada mayor eficacia de los tratamientos farmacológicos asociados con psicoterapias (sobre todo las de aproximación cognitiva).

Ese es el substrato conceptual de esta publicación de revisiones científicas, en las que se aúnan los aspectos neurobiológicos con las consecuencias clínicas (y viceversa), para ayudar a los profesionales de la salud mental a entender las bases patofisiológicas de los tratamientos farmacológicos, prevenir eventos adversos y/o potenciar los efectos terapéuticos con un balance adecuado de la relación costo-beneficio del tratamiento, el que deberá ser conocido y consentido por el paciente para su mejor aceptación (*compliance*), cumpliendo los principios fundacionales de la ética médica.

DIRECTOR ASOCIADO

Dr. Pablo Terrens

Director Editorial Sciens.

Médico, Universidad de Buenos Aires (UBA).

EDITORES

Dr. Héctor Alejandro Serra

Médico Especialista en Farmacología (UBA).

Director de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología (UBA).

Profesor Adjunto, 1° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA).

Dr. Santiago Alfredo Muñoz

Médico Especialista en Psiquiatría.

Médico Especialista en Farmacología (UBA).

Docente Auxiliar de Primera, 1° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA).

Docente del Módulo Neuropsicofarmacología. Carrera de Médico Especialista en Psiquiatría y de Neurología. Facultad de Medicina (UBA).

Docente de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología. Facultad de Medicina (UBA).

Dra. Laura Sarubbo

Médica Psiquiatra. Prof. Agregada de la Clínica Psiquiátrica de la Facultad de Medicina Universidad de la República Oriental del Uruguay. Máster en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro, Argentina.

CONSEJO CIENTÍFICO

Acosta Gabriela

Alvano Sebastián A.

Allegro Fabián

Allegro Luis

Antúnez Paula

Blake Andy

Bondolfi Edith

Brío María Cristina

Campos Cervera Harry

Cohen Diego

Capellino Romina

D'Alessio Luciana

Derito María N.

Fadel Daniel

Finvarb Gustavo

Genaro Ana M.

Gómez Fernando M.

Mazzoglio y Nabar Martin J.

Forcada Pedro

Groisman Rafael

Hansen Federica

Heinze M Gerhard

Jufe Gabriela

Kabanchik Alicia

López Costa Juan J.

Marchand Néstor

Medina, Jorge

Moncaut Mariana

Monchablon Espinoza Alberto

Carlos Morra

Muñoz Santiago

Raspall Lucas

Sánchez Toranzo Adriana

Sarasola, Diego

Sayús, Alejandro

Serfaty Edith

Serra Héctor Alejandro

Serrani Daniel

Tamosiunas Gustavo

Tenconi Juan Cristóbal

Vicario Augusto

Zelaschi Norberto

SCIENS EDITORIAL

Av. García del Río 2585 - Piso 12 - Dto. A - CABA (C1429DEB), Argentina. www.sciens.com.ar - info@sciens.com.ar

ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710. Docentes, investigadores y médicos asistenciales especializados en la Psiconeurofarmacología de entidades, publican sus trabajos de revisión o investigación en carácter individual e independiente. Los materiales publicados (trabajos, cartas al editor, comentarios) en la revista *Psicofarmacología* representan la opinión de sus autores; no reflejan necesariamente la opinión de la dirección o de la editorial de esta revista. La mención de productos o servicios en esta publicación no implica que el director o la editorial de la revista los aprueben o los recomienden, deslindando cualquier responsabilidad al respecto. Registro de propiedad intelectual N° 5236445 Ley 11.723.

Diseño de tapa e interior DCV Leandro Otero. Corrección de estilo y gramatical Virginia Cinquegrani.

Tratamiento medicamentoso y no medicamentoso de los síntomas psicoconductuales de las demencias (SPCD). Algunas sugerencias

Resumen

La Demencia constituye un problema de salud pública a nivel mundial, y se espera un aumento de su prevalencia dado el envejecimiento progresivo de la población.

Afecta a 50 millones de personas, y se estima que las cifras aumenten en 2030 a 82 millones y a 152 millones en 2050; el 60% de las personas con Demencia viven en países con ingresos medianos y bajos.

Los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia (SPCD) o síntomas neuropsiquiátricos, fueron descritos en el primer informe de la enfermedad por Alois Alzheimer. Se estima que todos los enfermos con demencia presentan uno o más síntomas neuropsiquiátricos o psicoconductuales.

Pueden estar presentes desde el inicio (72% de los pacientes los presentan 2 años antes del diagnóstico de demencia) y son inherentes al propio proceso neurodegenerativo que lleva a esta enfermedad, a pesar de que se los consideraba, hasta hace poco tiempo, un fenómeno concomitante y no una manifestación propia. Los SPCD forman parte de la expresión de la alteración de las estructuras cerebrales implicadas también en las funciones cognitivas, existiendo diferencias tanto en el momento de aparición como en su curso y en la respuesta al tratamiento.

El abordaje apropiado de los síntomas psicológicos y conductuales es decisivo, ya que éstos se asocian con consecuencias muy desfavorables para los enfermos, las personas que los asisten, las instituciones que los albergan y los sistemas de salud, provocando un aumento de la morbilidad, así como grandes inversiones económicas.

La atención del paciente demente o portador de un déficit cognitivo se sustenta en cuatro pilares básicos:

El primero corresponde al tratamiento de los aspectos fundamentales de la enfermedad, con el propósito de revertir los efectos o demorar la progresión de ésta.

El segundo se refiere al tratamiento sintomático, ya sea funcional, cognitivo o neuropsiquiátrico, que incluye lo afectivo conductual.

Y el tercer y cuarto pilar corresponde al apoyo al paciente y a los cuidadores en forma sistemática basado en las evidencias científicas que muestran resultados satisfactorios en el tratamiento de esta patología con un aumento del tiempo en que los pacientes permanecen integrados socialmente.

El objetivo de esta revisión es el reflexionar sobre nuestra práctica clínica en lo referente a su tratamiento y a la vez hacer algunas sugerencias en este tan difícil abordaje.

Palabras clave

Demencia – Síntomas psicoconductuales (SPCD).

Sarubbo Laura. "Tratamiento medicamentoso y no medicamentoso de los síntomas psicoconductuales de las demencias (SPCD). Algunas sugerencias". *Psicofarmacología* 2022;131:4-15.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en sciens.com.ar

Introducción

La Demencia constituye un problema de salud pública a nivel mundial, y se espera un aumento de su prevalencia dado el envejecimiento progresivo de la población.

Afecta a 50 millones de personas, y se estima que las cifras aumenten en 2030 a 82 millones y a 152 millones en 2050; el 60% de las personas con Demencia viven en países con ingresos medianos y bajos.

Se estima que todos los enfermos con demencia presentan uno o más síntomas psicosociales y conductuales.

Su abordaje apropiado es decisivo, ya que se asocian con consecuencias muy desfavorables para los enfermos, las personas que los asisten y los sistemas de salud, son los responsables de más de la tercera parte de los costos de atención de la demencia.

Pueden aparecer en cualquier momento de la enfermedad, generan sufrimiento en el paciente, el cuidador y a todo el entorno, agravan el deterioro cognitivo y funcional, son causa de institucionalización, y son altamente prevalentes, (el 97% de los pacientes con diagnóstico de demencia). Los SPCD forman parte de la expresión de la alteración de las estructuras cerebrales implicadas también en las funciones cognitivas, existiendo diferencias tanto en el momento de aparición como en su curso y en la respuesta al tratamiento (Tabla 1).

Algunos de los síntomas que aparecen con más frecuencia y generan más consultas son: agitación, depresión, apatía, psicosis, agresividad, trastornos del sueño, trastornos motores (actividades repetidas sin ningún propósito) y comportamien-

tos sociales anómalos.

Su prevalencia varía entre los distintos trabajos en función de los pacientes que se incluyen en los estudios, el grado de demencia y el tipo que se investigue, así como si se estudian individuos en la comunidad (cerca del 30% los presenta) o institucionalizados (80%) siendo la agitación el síntoma más persistente, y la apatía el de aparición más temprana, más prevalente y estable (48 al 92%). La ansiedad y la depresión son comunes en las fases tempranas de la EA. La agitación y la apatía también son frecuentes y se agravan en la medida en que la demencia progresa. El delirio, las alucinaciones y la agresión son más episódicos y comunes en la demencia moderada a grave.

El 50% de los pacientes presentan síntomas depresivos incluso años antes de la aparición de los cognitivos, y es mayor su probabilidad en aquellos con antecedentes tanto personales como familiares de esta enfermedad.

La desinhibición ocurre en la tercera parte de los pacientes y es más frecuente en las demencias frontotemporales.

Dentro de las alucinaciones, las visuales son las que predominan (entre el 4 y el 76%) siendo más frecuentes en la Enfermedad por cuerpo de Lewy, mientras que la irritabilidad y la labilidad emocional son de mayor prevalencia en la medida que la enfermedad progresa.

Con respecto a conductas más complejas como son los actos delictivos, estos se ubican como el primer síntoma de demencia en el 14% de los pacientes con demencia frontotemporal; los pacientes con EA desarrollan problemas conductuales o agresividad en una etapa más avanzada de la enfermedad.

Tabla 1

Comparación entre síntomas cognitivos y psico conductuales

Sistemas cognitivos		SPCD
Aparición	En la fase de DCL, o trastorno neurocognitivo menor.	Debut variable; pueden manifestarse como deterioro comportamental leve (DCL) incluso antes.
Síntomas de fases iniciales	Hay síntomas cognitivos que diferencian cada tipo de demencia, pero se mantienen homogéneos dentro de cada subtipo.	No hay una especificidad en los SPCD, con excepción de los trastornos del sueño en las sinucleinopatías y las alucinaciones en la demencia con cuerpos de Lewy.
Relación entre los síntomas	Aparecen y progresan en estrecha relación con otros síntomas cognitivos.	Se han descrito grupos de síntomas que aparece juntos, No se presentan todos en todos los pacientes.
Curso de los síntomas	Progresión continua hasta las fases terminales de las demencias.	Pueden mantenerse, agravarse o desaparecer conforme progresa la demencia.
Respuesta al tratamiento	No se eliminan. Puede mejorar o moderar su progresión.	Puede desaparecer o prevenirse su reaparición.

Modificado de Psiquiatría Geriátrica de Agüera Ortiz.

Desde el año 1999 la Asociación Internacional de Psicogeriatría (*International Psychogeriatric Association IPA*) incluyó los síntomas conductuales de la demencia y pasó a denominarlo *Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia* (BPSD), síntomas psicológicos y conductuales de la demencia (SPCD) y finalmente fue incluido dentro de los criterios diagnósticos de demencia por cualquier causa por el *National Institute of Aging y la Alzheimer's Association* (1).

Cada uno de los SPCD pueden tener un origen multifactorial siendo muy diferentes entre sí.

Etiopatogenia

Su etiopatogenia es el resultado de la conjunción de múltiples procesos biopsicosociales en los que se incluyen procesos neurobiológicos secundarios a factores farmacológicos, traumáticos, mecanismos neuro inflamatorios, hipo metabolismo de algunos sectores corticales, causas genéticas, lesiones vasculares, etcétera. También influyen los ambientales; en este sentido se ha planteado que los SPCD pueden relacionarse y responder a factores estresantes ambientales en los que se incluyen aquellos que dependen del cuidador (Tabla2).

Estamos ante una repuesta psico comportamental de estas personas al estrés, las que tendrían una vulnerabilidad incrementada a estos factores, ya que a medida que pasa el tiempo se necesita menor intensidad de ellos para que aparezca la

sintomatología.

El paciente demenciado en etapas avanzadas tiene grandes dificultades en la comunicación, no pudiendo expresar cosas tan simples como el hambre, la sed, el dolor, la necesidad de evacuación urinaria o intestinal pudiendo estar inquieto o agitado como forma de expresión de dichas incomodidades.

En lo referente al cuidador, están sometidos a la sobrecarga de los cuidados, sobre todo en pacientes con SPCD, que les puede producir dificultades en su bienestar tanto psicológico como físico. En ellos se observa frecuentemente sintomatología depresiva y ansiosa que puede alterar la comunicación de este con el paciente. Por lo que al momento de instrumentar el tratamiento debemos pensar al paciente y al cuidador como un binomio.

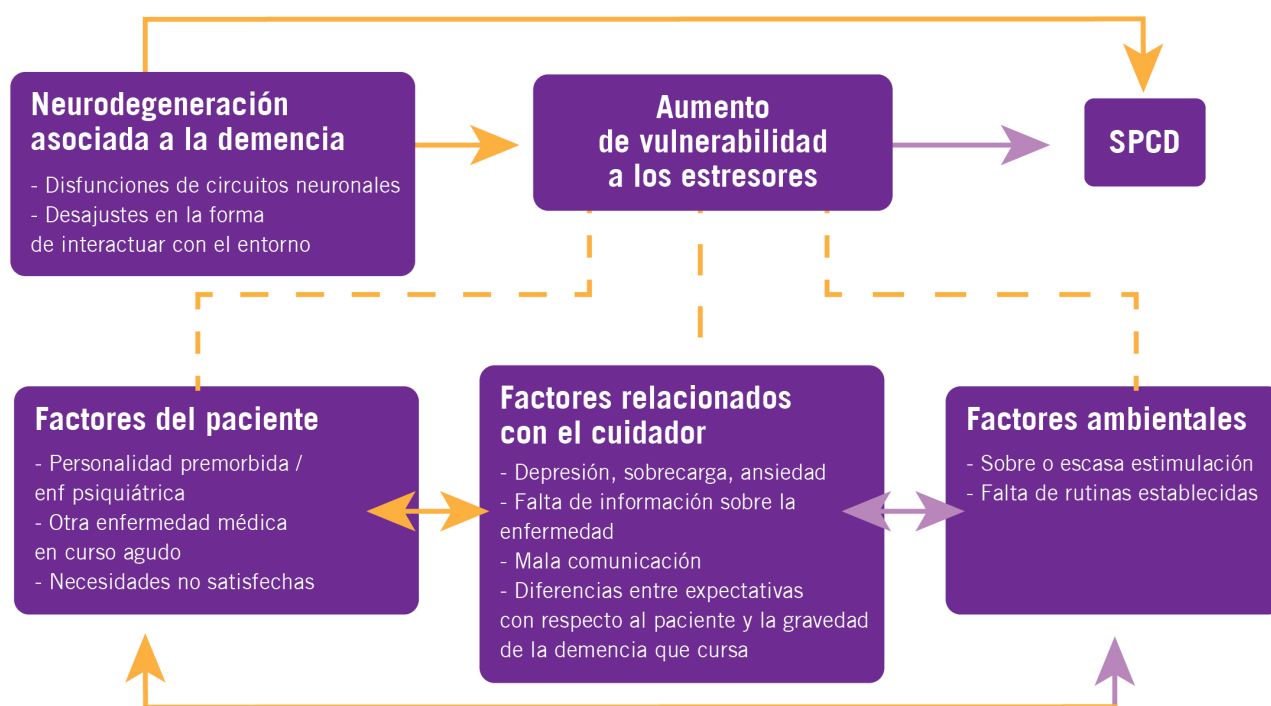
Dentro de los factores ambientales, recordemos que los pacientes con un trastorno cognitivo tienen dificultad para responder a los estímulos y mayor frustración ante los cambios de su entorno.

Un tercio de los pacientes pueden estar cursando otros cuadros médicos como son las infecciones, sobre todo urinarias y respiratorias pausisintomáticas, siendo lo único detectable clínicamente la presencia de SPCD de instalación brusca. Pueden ser secundarios a dolor, constipación, deshidratación, o alteraciones que se aprecian en los exámenes de laboratorio.

También ante cambios de medicamentos. De estos los más comunes son aquellos con acción anticolinérgica (algunos antidepresivos, antipsicóticos, antimuscarínicos, antiepilépti-

Tabla 2

Etiopatogenia de los SPCD



cos) que pueden producir alteraciones cognitivas y confusión, y también opioides y benzodiacepinas.

En su neurobiología se incluyen cambios anatómicos, funcionales y bioquímicos del sistema nervioso.

Los diferentes SPCD se correlacionan con anormalidades neurobiológicas, que fundamentalmente afectan a los lóbulos frontales, temporales y parietales, como se ha corroborado en estudios neuropatológicos y de neuroimágenes funcionales.

Se han observado placas neuríticas y ovillos neurofibrilares en la corteza frontal y temporal en pacientes, con apatía. La disfunción frontal, parietal y temporal se asocia con la apari-

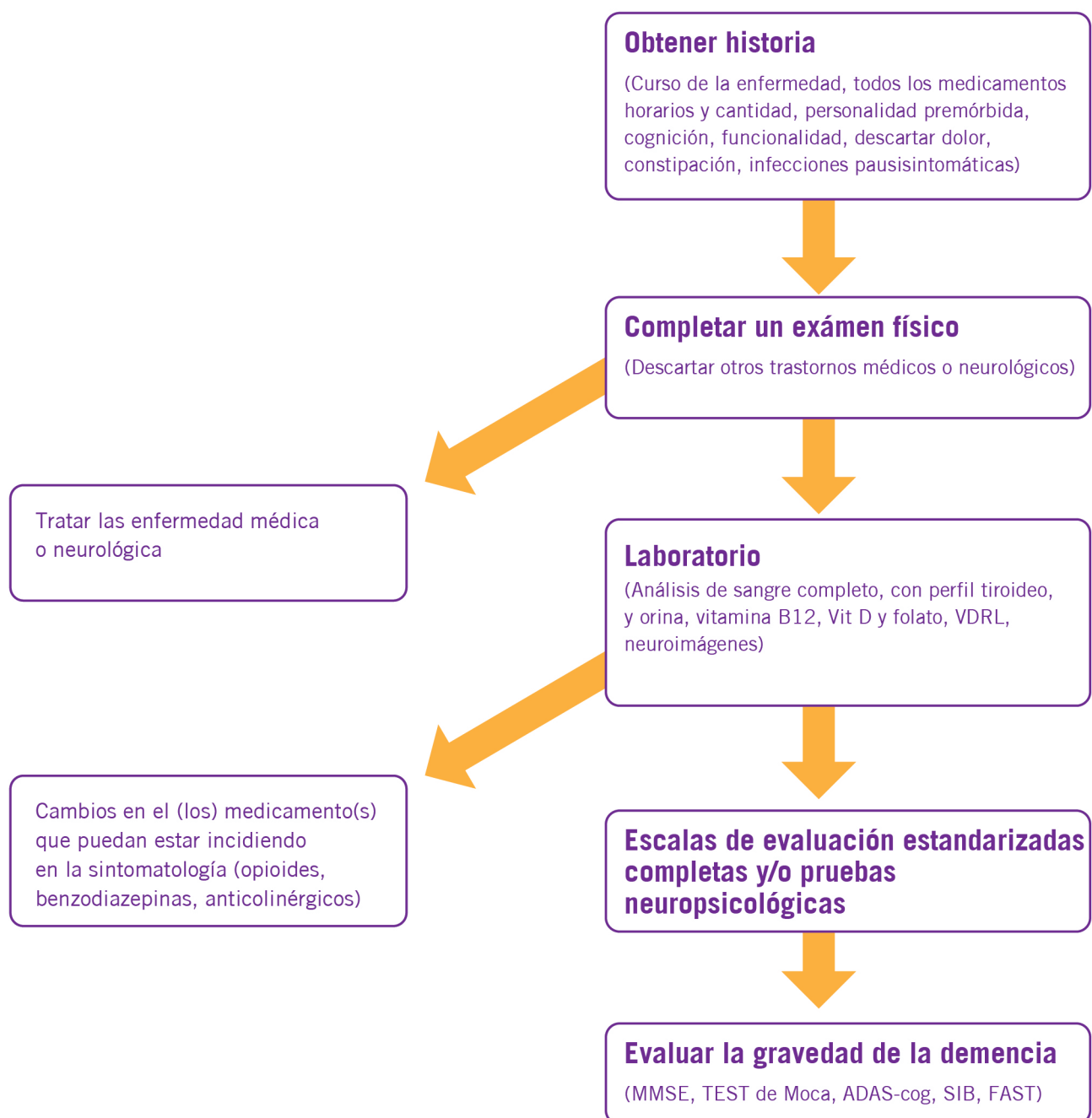
ción de síntomas psicóticos.

Los cambios neuroquímicos incluyen alteraciones de las neuronas colinérgicas de las cortezas frontales y temporales y cambios en los sistemas tanto serotoninérgicos como adrenérgicos. Hay niveles más altos de noradrenalina en la sustancia negra y disminución de la serotonina en sectores parahipocámpales, asociados a los síntomas psicóticos.

Desde el punto de vista genético el gen APOE con sus diferentes alelos estaría asociado a diferentes manifestaciones de la demencia tipo Alzheimer, es así como el APOE4 en homocigotes para este gen se asocia con el inicio más precoz

Tabla 3

Algoritmo diagnóstico



de los síntomas, y con desorientación, agitación y trastornos motores. El APOE3 con los trastornos del sueño y la ansiedad y el APOE2 con los síntomas depresivos. También el polimorfismo de los receptores serotoninérgicos 5-HT2A se asocia a las alucinaciones visuales y auditivas y el de los receptores dopaminérgicos a la psicosis y a la agresión.

Finalmente, los individuos portadores de elevados niveles de neuroticismo premórbidos (ansiedad, depresión, hostilidad, timidez, impulsividad) estarían más propensos a desarrollar síntomas de tipo depresivos.

Diagnóstico

La evaluación de los SPCD implica la entrevista del paciente, de los cuidadores y familiares, y la comunicación con el resto de los profesionales intervinientes en la atención, además de la exploración física y los exámenes de laboratorio complementarios. Estos últimos nos permitirán encontrar y descartar otras probables etiologías de los síntomas.

La aplicación de escalas de evaluación, nos servirán para detectar el grado del trastorno cognitivo y sus manifestaciones.

La entrevista psicogeriatría es uno de los momentos más importantes en la atención del adulto mayor. Se debe obtener información del propio paciente, cuando esto es posible, de su familia y de los cuidadores principales contrastándola con la que puede aportar otro informante, ya que esta puede estar teñida por la sobrecarga que tenga el cuidador principal.

Se intentará evaluar el estado mental de la forma más completa posible.

Es necesario valorar la personalidad y la biografía del paciente buscando antecedentes personales, tanto de enfermedades psiquiátricas como de otras enfermedades médicas.

Las más frecuentes que pueden provocar síntomas psiquiátricos son: insuficiencia cardíaca descompensada, período posterior al infarto de miocardio, EPOC descompensada (sobre todo si se incrementa la dosis de broncodilatadores y corticoides), infecciones, dolor crónico, constipación, aquellas que dificultan la movilidad, enfermedades degenerativas del SNC, o síntomas que son secundarios a patología neoplásica.

También es importante evaluar posibles cambios en la medicación que pueden provocar estos síntomas, como son los anticolinérgicos (pueden producir confusión y alteraciones cognitivas), opioides y benzodiacepinas (pueden producir trastornos en la cognición) (2, 3).

Se hará una historia detallada de toda la medicación prescrita, actual o precedente, pidiéndole al paciente y/o al cuidador que traiga una lista escrita de los medicamentos que está tomando y su posología.

Hay que recordar que es frecuente en el paciente mayor el uso de analgésicos, antiinflamatorios, vitaminas, laxantes y plantas medicinales. Esta información detallada nos servirá para tener en cuenta las posibles interacciones y reacciones adversas.

Siempre indagar el uso de sustancias psicoactivas, en el que incluiremos sobre todo el alcohol, tabaco, y hoy con ma-

yor frecuencia el cannabis (Tabla 3).

Se debe considerar las circunstancias actuales de la vida del paciente, su capacidad funcional e indagar antecedentes familiares de trastornos psiquiátricos y especialmente cognitivos.

La evaluación familiar en su funcionalidad nos permitirá prever la viabilidad en la instrumentación de la ayuda para el anciano que esta tenga.

También la percepción que tenga el paciente del apoyo familiar y su capacidad para aceptar la ayuda y también la tolerancia que tiene la familia a la patología del adulto mayor, sobre todo cuando existen comportamientos disruptivos.

Los síntomas se analizan por separado con preguntas concretas como son: si el paciente se pone agresivo, si grita, si pega, si golpea, teniendo en cuenta el momento de su inicio, el contexto en donde se instalaron, su frecuencia y gravedad y los cambios a lo largo del tiempo.

Mapear la frecuencia y severidad de los síntomas durante varios días, nos permitirá evaluar las posibles situaciones de estrés que esto genera. Recordemos que algunos de los síntomas no suelen manifestarse como conductas disruptivas, son un ejemplo de esto los cuadros depresivos y la apatía.

Existen diferentes herramientas para la valoración de los síntomas específicos o para hacer una valoración global de

Tabla 4

Instrumentos de evaluación de los SPCD

Instrumentos de evaluación de los SPCD
Síntomas específicos • APADEM-NH: apatía en demencia, ámbito residencial • Inventario de apatía • Cornell Scale for Depression in Dementia (CSSD): depresión en demencia • Frontal Behavioural Inventory (FBI): demencias frontales • Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) agitación • The Rating Scale for Aggressive Behaviours in the Elderly (RAGE): agresividad
Generales • Neuropsychiatric Inventory (NPI): existe una versión para el ámbito residencial (residencial NPIN) y una versión actualizada más extensa que recoge el punto de vista clínico (NPI-C) • Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination (CAMDEX) • Escala de Blessed • Alzheimer's Disease Assessment Scale, subescala no cognitiva (ADAS no-COG) • Protocolo CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease)

Modificado de Psiquiatría Geriátrica de Agüera Ortiz.

ellos. Una de las herramientas más usadas por su aval científico y por su uso habitual es el *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) (Tabla 4).

Tratamiento

El tratamiento farmacológico siempre será la segunda elección luego del fracaso de los tratamientos no medicamentosos, y solo está justificado en caso de sintomatología intensa o en situaciones de peligro o riesgo para el paciente o para quienes le rodean (4, 5).

Las indicaciones deben ser individualizadas, con especial atención al enfermo, los cuidadores (las que han sido muy eficaces y deberían implementarse siempre), la familia y los factores ambientales.

En algunos casos, incluso, el beneficio de estas medidas ha sido más importante que el que se puede obtener con el tratamiento medicamentoso.

Cuando no es posible encontrar causas subyacentes o la corrección de estas causas no es suficiente, pueden necesitarse medicamentos que se administran de forma ocasional dada la agudeza de la situación, o de forma más sostenida como ameritan cuadros que cursan con ideas delirantes o depresión grave. Debido a la complejidad de las causas que intervienen en la etiología de estos síntomas ninguna estrategia terapéutica medicamentosa es eficaz en todas las situaciones.

No es infrecuente que en el curso de la enfermedad algún SPCD no ceda con intervenciones no medicamentosas ni tampoco medicamentosas, poniendo en riesgo la seguridad del paciente y de su entorno. Esta situación, de difícil manejo ambulatorio, puede requerir el ingreso en el hospital para realizar una profunda valoración de los síntomas, de su etiología, tratar las comorbilidades, y así optimizar el tratamiento de los SPCD.

Tratamiento no medicamentoso de los síntomas neuropsiquiátricos; algunas sugerencias

Las indicaciones de tratamiento deben ser individualizadas, con especial atención al enfermo, los cuidadores y a los factores ambientales. La primera línea de tratamiento la constituye el no medicamentoso.

No existe ninguna opción que sea eficaz para todas las situaciones.

Estas medidas han tenido mejor respuesta que el que se puede obtener con el tratamiento medicamentoso. Las guías vigentes hacen hincapié en la implementación de las estrategias no medicamentosas, especialmente aquellas que tienen como centro a los cuidadores.

Como medidas generales se han propuesto

Con respecto a las actividades diarias del paciente:

Estimular las capacidades que aún están preservadas y

aquellas que fueron de interés previo del paciente. Muchas veces hay que ayudar al paciente a iniciar su participación.

Educación al cuidador con respecto a los síntomas:

Hay que explicar que los comportamientos no son intencionales y suavizar las reglas.

En cuanto a la comunicación:

Darle tiempo al paciente para responder a una pregunta y mantenerse calmado. Ofrecerle opciones simples y evitar tono negativo. Si es necesario calmar al paciente, se puede hacer un acercamiento físico y tocarlo en forma tranquila y sin apretarlo.

Simplificar tareas:

Se propondrán en pasos simples, con utilización de ayudas verbales para cada paso, así como rutinas predecibles.

Simplificar el entorno:

Apartar objetos innecesarios o que puedan dañarlo. Eliminar los ruidos y distracciones cuando realiza una actividad. Sacar alfombras y muebles en pasillos que eviten los golpes y tropiezos. Adecuar el baño, sacar la bañera, instalar ducheros con barandas y ducha de mano y sobre inodoro para aumentar su altura.

La actividad física no modifica el estado de ánimo, pero podría mejorar la calidad del sueño.

La musicoterapia es particularmente eficaz para el tratamiento de los enfermos con agresión y agitación. Muchas veces en pacientes con anomalías el cantar los ayuda a comunicarse.

La dieta tiene que ser moderada sobre todo en la noche.

Tratamiento de síntomas particulares

Cuando el paciente en forma reiterada quiere irse del lugar que habita:

Se pueden reducir la cantidad de puertas cerradas que evitará la frustración que le implica no poder salir.

Pintar las puertas del mismo color que la pared ayuda a que al paciente se le dificulte el salir.

Ante la repetición de preguntas:

¿Cuándo viene mi hijo?: reconocer el sentimiento que hay detrás de esa pregunta, dar confort ante ese sentimiento.

¿Qué día es hoy? Que busque la respuesta en tarjeta que se les dan y guardan en sus bolsillos.

En las alteraciones del sueño:

No insistir con que no duerma durante el día pero que sus siestas sean cortas, durante la noche hacer higiene del sueño. Hay que tener en cuenta que todos los adultos mayores se levantan varias veces en la noche.

Con respecto al ambiente:

Prever una rápida asistencia por si fuera necesario

Tratar de mantener la independencia del paciente lo más posible sin invadir su auto validez, promover actividades y contacto social.

No confrontar el paciente, tratar de cambiar su atención a otro foco.

En lo posible no invadir su espacio personal.

Cuando no quiere tomar la medicación intentar darle solo aquello que sea de vital importancia.

Respetar su intimidad y darle tiempo en el uso del baño.

Importancia del cuidador

Los síntomas neuropsiquiátricos son el más consistente e importante predictor de trastornos psicológico tanto en los familiares cuidadores.

Reducir estos síntomas puede mejorar el bienestar del cuidador y a la inversa el alivio de la sobrecarga puede disminuir los síntomas neuropsiquiátricos considerablemente.

Mejorar la habilidad del cuidador para interactuar con la persona con demencia puede prolongar el cuidado en casa y mejorar la calidad de vida de ambos.

La intervención con cuidadores ha probado ser efectiva al aumentar el conocimiento del cuidador con respecto a esta patología y por lo tanto reducir la sobrecarga y los síntomas neuropsiquiátricos del paciente.

Tratamiento medicamentoso

No hay una indicación medicamentosa aprobada para el tratamiento de los SPCD, como ya lo hemos mencionado, y aquellos con los que contamos ofrecen riesgos que deberán ser discutidos con el paciente, los familiares y el cuidador. No olvidemos que los SPCD pueden tener un curso limitado en el tiempo y desaparecer, por lo que se revisará con frecuencia su indicación, así como su suspensión cuando no sean necesarios. Las opciones farmacológicas generalmente se enfocan en el grupo más problemático de síntomas. En la actualidad, hay pocos medicamentos que han demostrado cierta utilidad en el tratamiento de los SPCD y aclaramos desde ya que hay síntomas en que la medicación es ineficaz. Nos referimos a la hostilidad, falta de cuidado personal, problemas de memoria, inatención, verbalizaciones repetitivas, deambulación errática (4). En estos la probabilidad de mejoría es menor, o se realiza a costa de importantes efectos adversos no deseados, especialmente sedación y rigidez como se aprecia con los antipsicóticos. Cuando no hay respuesta, no está indicado subir la dosis a rangos superiores a los aconsejados ya que su resultado es solamente la disminución de sus manifestaciones motrices, pero no los efectos psicológica de estos síntomas, existiendo el peligro de entrar en el campo de la llamada sujeción farmacológica o química (6). Esta se define como: cualquier prescripción medicamentosa para SPCD que no se haga desde un diagnóstico neuropsiquiátrico definido (evitar

la hiperactividad motora, o para que el paciente deje de hacer preguntas repetidas). También se incluyen aquellas prescripciones que se hacen por causas organizativa, como son: forzar la permanencia en la cama del paciente, o para que deje de gritar o deambular, e inclusive para asegurar el descanso de los profesionales del turno de la noche de la institución o de los cuidadores.

De esta manera se logra minimizar las conductas que se consideran molestas para el entorno, sin tener en cuenta un diagnóstico de su etiología y por lo tanto un correcto tratamiento.

Si bien la recomendación es la monoterapia, muchas veces se debe probar con diferentes medicamentos para que remita el cuadro y en algunas situaciones se hará necesario la combinación de más de uno.

Su indicación es en dosis más bajas que en la población general, y se aumentará en forma lenta hasta la remisión del síntoma, vigilando la posible aparición de efectos adversos, y su eficacia. Recordemos que los adultos mayores tienen diferencias con el resto de la población tanto en la absorción como en la distribución, metabolismo y eliminación de los medicamentos.

Se reevaluará la respuesta, mediante entrevista clínica en la que participe la familia o cuidadores habituales, o mediante herramientas de evaluación.

Los medicamentos más utilizados son: inhibidores de la colinesterasa y memantina, antipsicóticos, antidepresivos, estabilizadores del estado de ánimo y benzodiazepinas. El beneficio a largo plazo de estos medicamentos no está claro, por lo que se recomienda su desprescripción teniendo en cuenta siempre, en la evaluación clínica, la no reincidencia de los síntomas.

Se recomiendan los siguientes medicamentos en base a las investigaciones y las guías de tratamiento dependiendo de que tipo de síntoma se quiera tratar.

Psicosis: delirios, trastornos de identificación y alucinaciones

Inhibidores de la colinesterasa (ICE):

Los ICE o anticolinesterásicos, donepezilo, galantamina, rivastigmina y la memantina son recomendados como tratamiento específico de la progresión del deterioro cognitivo de la demencia.

Los ICE están aprobados para demencia leve-moderada y la memantina para demencia moderada o grave, o en demencia leve si hay intolerancia o contraindicación a ICE. Pueden utilizarse de forma combinada. Su papel para controlar los SPCD es controvertido. Se ha postulado que mejoran los síntomas preexistentes y que pueden prevenir la aparición de nuevos SPCD si se inician de forma precoz, sobre todo rivastigmina (en demencia con cuerpos de Lewy). Los ICE son más eficaces en depresión, apatía y conducta motora aberrante (7) y la memantina más útil en agitación, irritabilidad y delirios. Los ICE pueden ser efectivos para tratar la apatía en la Enfermedad de

Alzheimer (EA) y para disminuir o prevenir los síntomas psicóticos, sobre todo las alucinaciones tanto en la EA, como en la demencia con cuerpos de Lewy (8). No están recomendados en demencia frontotemporal (9) porque pueden producir agitación. Tampoco se ha demostrado mejoría de los SPCD en la demencia vascular (10). Mejoran las alucinaciones visuales.

Dentro de sus efectos adversos se destacan: náuseas, vómitos y diarrea, cefalea, mareos, bradicardia, confusión, disminución del apetito, pérdida de peso.

Antipsicóticos

Han sido los medicamentos más recetados, pero producen aumento en la mortalidad y eventos adversos, por lo que no se deberían indicar a menos que el paciente tenga agitación, alucinaciones o delirios y siempre y cuando no hayan sido efectivos los ICE. Tampoco están indicados en los falsos reconocimientos por ser inefectivos ni en los síntomas leves no perturbadores, y con cautela en las alucinaciones dado que pueden resolverse de forma espontánea. El tratamiento se debe iniciar por dosis bajas, e ir revisándolo a intervalos regulares (cada 6 semanas o según necesidades clínicas) y limitándolo al menor tiempo posible (4 semanas si no hay respuesta, 4 meses si hay respuesta).

También se usan en dosis bajas en demencia vascular o mixta y en demencia con enfermedad de Parkinson ajustándose antes la medicación específica. Sus efectos adversos más frecuentes tanto de los típicos como los atípicos son: riesgo de mortalidad, deterioro cognitivo, sedación, dificultad en la marcha, caídas, mayor riesgo de accidente cerebrovascular, prolongación del intervalo QTc, efectos adversos metabólicos y efectos extrapiramidales, (sobre todo con dosis altas y en personas de edad avanzada que tengan un deterioro cognitivo y enfermedad vascular) (11). Su rango de dosis se calcula entre la mitad y la cuarta parte de la habitual. En los pacientes con riesgo cardiovascular, se debe realizar un ECG previo para poder vigilar cambios en el intervalo QTc, y más estrechamente a los pacientes con antecedentes de ictus. Si aparecen efectos adversos significativos, debe evaluarse el riesgo/beneficio y manejar la posibilidad de su retirada. La APA recomienda no utilizar antipsicótico inyectable de acción prolongada, salvo en pacientes con diagnóstico de trastorno psicótico crónico previo.

Las guías y revisiones recomiendan el uso de antipsicóticos solo en situaciones puntuales intentando evitar su uso prolongado.

Los atípicos

En estos los efectos extrapiramidales son menos frecuentes, pero pueden empeorar la motricidad, por lo que se deberá tener precaución en pacientes con demencia con cuerpos de Lewy y demencia por enfermedad de Parkinson (5).

Los más estudiados son la risperidona, la quetiapina, la olanzapina, la clozapina, el aripiprazol y los que están en estudio aún: el brexpiprazol que no afecta la esfera motora (en fase 3 de investigación) y el Lumateperone (con acción presi-

nática y posinapática).

La risperidona y el aripiprazol serían los más indicados, mientras que la olanzapina se la recomienda para pacientes con efectos adversos a estos o con disminución del apetito y alteraciones del sueño.

El aripiprazol podría ser el antipsicótico atípico más seguro y eficaz (12).

La elección del empleo de uno u otro dependerá de la valoración individualizada entre riesgos y beneficios. Tanto la quetiapina como el aripiprazol tienen menos riesgo de eventos cerebrovasculares, producen menos efectos extrapiramidales y podrían ser los antipsicóticos más recomendados en pacientes con antecedentes de patología cardiovascular o con rigidez (enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy). La risperidona (0,125 mg/día a 0,25 mg/día) tiene menos riesgos de producir caídas o fracturas, menor incontinencia y mortalidad; aunque está asociada, como la olanzapina, a eventos cardiovasculares. La risperidona podría estar indicado para los SPCD en demencias sin parkinsonismo asociado.

La quetiapina es la más sedativa y la que ocasiona más somnolencia (no debe usarse para el tratamiento del insomnio) pero como efectos adversos tenemos el síndrome metabólico, hipotensión ortostática, cierta alteración motriz. A pesar de lo antedicho en pacientes portadores de Enfermedad de Parkinson (EP) o de deterioro cognitivo leve (DCL) la recomendación es usar antipsicóticos que provoquen menos bloqueo de receptores D2 como son la quetiapina y la clozapina.

El antipsicótico pimavanserina, cuyo rango terapéutico está situado entre 17 mg/día–34 mg/día (agonista inverso y antagonista del receptor de serotonina 5-HT_{2A} con una alta afinidad de unión del receptor 5-HT_{2C}), carece de acción a nivel del bloqueo de receptores dopaminérgicos, pero solo está aprobada en el tratamiento de la psicosis de la enfermedad de Parkinson. Hay algunos estudios que muestran que podría ser efectiva en algunos síntomas psicóticos de los pacientes con demencia (13). Como efecto adverso se destaca el aumento del riesgo de mortalidad y la prolongación del intervalo QTc.

La clozapina tiene poca interacción con receptores dopaminérgicos y buen control de los SPCD, pero provoca mucha sedación, alteraciones metabólicas (junto con la olanzapina es la que más lo provoca), y está sujeta al programa de farmacovigilancia intensivo por su alta probabilidad de producir leucopenia y agranulocitosis. Está indicada, así como la quetiapina, en psicosis en enfermedad de Parkinson.

Los típicos

El que tiene mayor cantidad de estudios es el haloperidol, pero hoy no se recomienda como primera línea de tratamiento. No hay diferencias en cuanto a eficacia frente a agitación en comparación con los atípicos en dosis de 0.25 a 6 mg/día, pero solamente la tercera parte de los pacientes tienen algún beneficio. Está indicado solo en situaciones muy especiales por la agudeza del cuadro o por no responder a otros medicamentos. Si se decide su administración, se debe tener en cuenta, evitar su uso prolongado dada la frecuencia de efectos

adversos. Otros antipsicóticos típicos se usan también de forma puntual (clorpromazina, levomepromazina, flufenazina), pero están menos recomendados

Los antidepresivos

La evidencia sobre su eficacia es contradictoria ya que es difícil distinguir los síntomas prodrómicos de la demencia de los síntomas de la depresión.

Están indicados en el tratamiento de la depresión, de los trastornos de sueño y de la agitación, la impulsividad, la ansiedad, la irritabilidad. Los más utilizados son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) citalopram, sertralina, trazodona, mirtazapina.

Un ensayo sobre el uso de citalopram en pacientes con Alzheimer (3) mostró eficacia, en la agitación, en el malestar del cuidador, en el desempeño de las actividades de la vida diaria y en la reducción en el uso de medicación de rescate, pero produjo empeoramiento en el deterioro cognitivo, y alteraciones en el intervalo QTc por lo que no se recomienda su uso por encima de los 20mgr al día. Hay algún estudio que indagó al Es citalopram en comparación con el citalopram y si bien tiene menos repercusión en el intervalo QTc igual la tiene por lo que no está exento de riesgo. (14). Algunas evidencias muestran ventajas en el uso de Trazadona en dosis de 12,5 a 25 mgr. dos veces al día para la agitación (3).

También se usan los duales y los multimodales como son la venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, tianeptina, vortioxetina.

Con respecto a los tricíclicos, (amitriptilina, nortriptilina, imipramina, clomipramina) no están recomendados ya que producen muchos efectos deletéreos tanto en la cognición, como en otras muchas funciones, por sus efectos anticolinérgicos (sequedad de boca, estreñimiento, retención urinaria, antagonizan los efectos de los ICE), como también lo hace la paroxetina. Sus efectos secundarios antiadrenérgicos, producen hipotensión postural y mareos, por lo que aumentan el riesgo de caídas (15).

Depresión

Los antidepresivos no deben considerarse como primera línea de tratamiento de la depresión leve o moderada en pacientes con demencia ya que su eficacia es muy escasa. Los recomendados son el citalopram, sin superar dosis de 20 mg por su efecto sobre el intervalo QTc y por los trastornos cognitivos que puede provocar y la sertralina. Hay pocos trabajos que muestran buenos resultados con el uso del es citalopram, pero también puede indicarse. Cuando se decida la utilización de un medicamento se hará teniendo en cuenta que pueda tratar varios síntomas a la vez si estos se presentan en forma concomitante. Un ejemplo es la depresión y/o ansiedad cuando asociada con falta de apetito, en este caso la elección puede ser la Mirtazapina o cuando hay dolor neuropático cuya indicación será la duloxetina (13).

No parece haber diferencias importantes entre los ISRS, mirtazapina, venlafaxina, antidepresivos tricíclicos y el pla-

cebo, aunque la tasa de remisión de depresión a las 6-12 semanas es algo mayor con el uso de ellos. Estos medicamentos están relacionados con más abandonos del tratamiento y más efectos adversos (sequedad de boca, mareos). En los casos de depresión mayor severa, o cuando la depresión leve-moderada no mejora con intervenciones no medicamentosa, o hay una asociación de una patología mental previa que tuvo respuesta a antidepresivos, se recomienda su administración vigilando la aparición de efectos adversos (4, 5). En depresión leve o moderada, se sugiere vigilancia hasta las 12 semanas, ya que puede haber remisión espontánea de los síntomas e indicar intervenciones no medicamentosas como son la estimulación cognitiva, ICE e interacción social

Aquellos medicamentos con múltiples mecanismos de acción como son la venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, mirtazapina y tianeptina o vortioxetina, tienen mayor eficacia que el resto en la depresión geriátrica mejorando la función cognitiva y siendo muy bien tolerados. Se administran a la misma dosis y en la misma duración que en pacientes sin demencia. Los síntomas depresivos pueden empeorar la progresión del deterioro cognitivo por lo que no es conveniente retrasar excesivamente el tratamiento medicamentoso (16).

Una vez indicado el tratamiento con antidepresivos en pacientes cursando una depresión, se deben mantener durante 1 año, luego del cual se retiran en forma lenta para evitar el síndrome de discontinuación sobre todo en aquellos de vida media más corta (venlafaxina, desvenlafaxina, paroxetina). Cuando aparece una recaída posterior se debe considerar su uso en forma permanente (8).

Apatía

Definida como el estado de desinterés y falta de motivación o entusiasmo en que se encuentra una persona que comporta indiferencia ante cualquier estímulo externo. En la apatía, a diferencia de la depresión, es el cuidador o la familia que hacen referencia a este síntoma, mientras que el paciente no reporta ningún cambio en su estado. No obstante, es importante considerar que existen cierta sobreposición entre la apatía y la depresión, como son la pérdida de interés en las actividades, la anergia, el enlentecimiento psicomotor, la fatiga y la disminución de la introspección.

Es el síntoma de aparición más temprana, más prevalente y estable (48 al 92% de los pacientes la presentan). No responde a la administración de antidepresivos ISRS por lo que en el caso de que se hayan indicado por otra causa hay que evaluar la posibilidad de su retiro o la reducción de su dosis. Si se asocia apatía y síndrome depresivo, se deberá usar antidepresivos de tipo noradrenérgicos y, en especial dopaminérgicos como es el bupropión, vigilando su potencial aumento de la presión arterial y su efecto proconvulsivante. También se pueden administrar ICE, metilfenidato, modafinilo o atomoxetina.

El metilfenidato puede demostrar eficacia en el tratamiento de la apatía y puede tener beneficios leves para la cognición y el rendimiento funcional en los pacientes con EA, aunque

este resultado se asocia con evidencia de baja calidad.

Trastornos del sueño

No hay muchos estudios que apoyen el uso de antidepresivos para los trastornos del sueño. Los que se han utilizado con mayor frecuencia, cuando fallan las medidas no medicamentosas, son los de perfil sedativo a dosis bajas como son 15mgr. de Mirtazapina, o 50 mgr. de Trazodona. Sin embargo, la guía NICE, 2018 no lo recomienda.

No es menor que el uso de antidepresivos mejore los aspectos que tienen que ver con los cuidados del paciente como se ve con la administración de Mirtazapina, mejorando la sobrecarga del cuidador y de hecho también los SPCD (17).

Agitación

Los ISRS (sertralina y citalopram) han demostrado similar o mayor eficacia que los antipsicóticos y el placebo en pacientes con EA, pero no en pacientes con demencia por cuerpo de Lewis.

Ansiolíticos e inductores del sueño

Lamentablemente su uso es muy extendido tanto en su frecuencia como en el tiempo de administración a pesar de que han demostrado sus efectos adversos (tolerancia, dependencia, síndrome de abstinencia, caídas, fracturas, deterioro cognitivo) (18).

La recomendación general es evitar su uso en pacientes con deterioro cognitivo y demencia, por lo que, cuando el paciente los tiene indicados, se intentará su retiro en forma gradual y lenta para evitar el síndrome de abstinencia que pueden generar. Su indicación se hace cuando ya se han tratado las posibles causas de insomnio y este no responde. Se deberán utilizar las de vida media corta, como el lorazepam por periodos breves entre 1 a 3 semanas y en dosis bajas (0,5 mg) evitando las de vida media más larga como son el Diazepam y el Clonazepam (6).

El lorazepam o la zopiclona siempre en dosis baja puede ser útil para prevenir o reducir la agitación en situaciones estresantes (19) Se deben utilizar la dosis efectiva más baja posible, y siempre es mejor la vía oral que las otras formas de administración. La vía intramuscular se reserva solamente en situaciones de emergencia siempre que no hayan resultado otras alternativas como el haloperidol o la olanzapina IM.

Una nueva clase de hipnóticos se han investigado para el mantenimiento del sueño (Suvorexant y Lemborexant). Los resultados han mostrado cierta eficacia como con el suvorexant en dosis de 10 a 20 mgr. en pacientes con EA leve, pero puede provocar somnolencia diurna (20).

La melatonina y el ramelteón (agonista selectivo del receptor de melatonina). se ha usado para el insomnio debido a su buen perfil de seguridad, pero no demuestra ser muy eficaz (21).

La melatonina podría ser utilizada en el trastorno del sueño

REM en personas con demencia por enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy (5) Es bien tolerada y no tiene efectos adversos sobre la cognición, ni sobre actividades de la vida diaria. Tiene bajo potencial de abuso y no tiene síntomas de abstinencia significativos. Sin embargo, puede producir sueños anormales, irritabilidad y sedación residual durante el día, por lo que hay que tener precaución en los pacientes con riesgo de caídas (22).

Antiepilépticos o estabilizantes del humor

Gabapentina y pregabalina se han usado en pacientes con demencia para tratar la agitación y la agresividad, pero pueden producir mareos, somnolencia y falta de coordinación motora que aumentan el riesgo de caídas. Son muy usados como alternativa para el tratamiento de la ansiedad o insomnio (75-150 mg de pregabalina por la noche) (23).

El valproato se ha usado en el tratamiento de la agitación/agresión (24), pero no ha mostrado eficacia y está asociado a efectos adversos. No se debe utilizar a menos que esté indicado para otra afección concomitante como en la exaltación del humor en paciente con patología previa (5).

La carbamazepina en dosis de 300-400 mg demostró cierta efectividad en síntomas como la agresión (25), pero tiene muchos efectos adversos e interacciones con otros medicamentos. No se recomienda de rutina por su toxicidad hematológica y las posibles interacciones con otros fármacos usados en estos pacientes.

El levetiracetam y lamotrigina se utilizan en pacientes con EA y epilepsia. La lamotrigina ha evitado el aumento de la dosis de antipsicóticos en la agitación (26).

Conclusiones

Siguiendo los modelos biopsicosociales del enfermar diremos que, en la génesis de los trastornos cognitivos, como en cualquier otra patología, intervienen factores genéticos, ambientales y también psicológicos.

Aún hoy no podemos intervenir en los genéticos, pero si en los factores epigenéticos, psicológicos, ambientales y sociales. Sabemos que más del 90% de los pacientes demenciados tiene algún SPCD y que su tratamiento es complejo, debiendo implementar medidas adecuadas no solo con el paciente sino también en el binomio que forma este con su cuidador.

El primer paso de nuestra intervención incluye: diagnóstico y tratamiento de enfermedades intercurrentes, intervención en factores ambientales, físicos e intervenciones no medicamentosas.

Estas cuentan con la mayor evidencia que apoya su utilidad para la reducción de los SPCD, y se centran sobre todo en el entrenamiento en habilidades de resolución de problemas.

La Indicación del uso de medicamentos tiene que ver con la falta de respuesta a las estrategias no medicamentosas o con la intensidad de la sintomatología. Decidido esto se recomienda: ajustar los medicamentos al grupo de síntomas más

problemático, utilizar la dosis menor posible e intentar reducir la dosis gradualmente. Son de primera línea cuando hay ideación suicida, psicosis y agresión, pero no son efectivos en los problemas de la memoria, la inatención, las verbalizaciones repetitivas, ni en la deambulación errática

Dentro de los tratamientos farmacológicos, los antipsicóticos son ampliamente utilizados. Los estudios han demostrado cierta eficacia en el tratamiento de los síntomas psicóticos y en la agitación/agresividad, pero también efectos adversos como, el aumento en la mortalidad, los ictus y otros efectos secundarios como parkinsonismo. Los de mejores resultados los tienen la risperidona (el más estudiado de todos) el aripiprazol y la olanzapina.

Su uso queda limitado a pacientes con agitación o psicosis grave que suponga un riesgo para la salud, tanto de ellos como para sus cuidadores.

En el caso de tener que utilizarlos se deberá explicar a la familia, el por qué se han indicado, así como los riesgos y beneficios que conllevan, informándoles además que tienen un horizonte temporal de retirada (27).

Siguiendo estas pautas, diremos que cuando a las 4 semanas de su administración no hay respuesta, se deberán sacar gradualmente y si hay respuesta se esperará 4 meses para su retiro que será gradual y siempre vigilando la aparición de efectos adversos o de reincidencia de las SPCD. Que hayan remitido no significan que no vuelva a aparecer. En este caso, y habiendo transcurrido cuatro meses desde su desprescripción se evaluará la posibilidad de indicarlos a permanencia.

Nunca utilizar antipsicóticos de depósito a no ser que el paciente los reciba con anterioridad por enfermedades psiquiátricas previas.

Dentro de los antidepresivos los que cuentan con más estudios son los IRSS entre ellos la sertralina y el citalopram que han demostrado escasos resultados con respecto a placebo. No se indican en pacientes con apatía por no ser eficaces en esta.

Con respecto a los ICE mostraron modestas mejorías con respecto al placebo y no hay diferencias significativas entre ellos, pero si hay que tener en cuenta sus efectos adversos. La memantina ha mostrado cierta eficacia y su efecto adverso más corriente es la sedación.

Con respecto tanto a las BZD y los estabilizadores del humor no han demostrado efectividad, pero producen muchos efectos adversos por lo que se reservan solo en situaciones puntuales (agitación aguda para las BZD o episodios de exaltación del humor para los estabilizantes).

En síntesis

Un algoritmo de tratamiento simplificado sería:

- Usar siempre primero las estrategias no medicamentosas que se deben continuar, aunque se haya decidido agregar medicamentos.
- Evaluar la gravedad de la demencia. Si es leve o moderada

se tratará con ICE, si es moderada a severa, con ICE y Memantina. retrasando así el deterioro cognitivo y con él la presencia de los SPCD.

- Definir los grupos de síntomas que se van a tratar eligiendo en primera instancia aquellos que causen mayores molestias en el paciente, cuidador, familia o en su entorno.

- Tanto la depresión como la ansiedad, la agitación o la agresividad se tratarán con IRSS (citalopram o sertralina). Los antidepresivos con múltiples mecanismos de acción tienen mayor eficacia en la depresión geriátrica mejorando la función cognitiva y son bien tolerados.

- Si el paciente cursa con exaltación del humor se elegirán estabilizantes como el divalproato o la carbamazepina.

- Si el paciente tiene sintomatología psicótica se indicarán antipsicóticos atípicos como la risperidona, aripiprazol u olanzapina.

- Para la agitación la indicación es la trazodona o ISRS.

- Si hay trastornos del sueño se tendrá en cuenta la higiene del sueño como primera medida. No usar BZD, ni quetiapina, la melatonina se indica en trastorno del sueño REM en personas con demencia por enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy.

- Siempre usar monoterapia.

- Cuando no hay respuesta a la medicación se retira a las 4 semanas en forma gradual, evaluando la posibilidad de aparición nuevamente de los síntomas.

- Si hay respuesta se retira a los 4 meses en forma paulatina teniendo presente la posibilidad de su reinstalación.

- Solo se combinan medicamentos si no hay respuesta o si el paciente tiene varios síntomas concomitantes.

- Se deberá evaluar los efectos adversos y control de los riesgos cerebrovasculares y cardiovasculares, como la hipertensión arterial, la diabetes, y la fibrilación auricular.

- En el caso de que luego de 4 meses haya reaparición de la sintomatología, se volverá a indicar el tratamiento medicamentoso evaluando la posibilidad de que este sea por un largo período.

Y para finalizar, la demencia es una enfermedad crónica e irreversible y dentro.

de sus factores de riesgo destacamos la baja educación, la obesidad, consumo de alcohol, la depresión, el aislamiento social, la inactividad física, la diabetes, problemas auditivos y motrices y hasta la polución ambiental.

Como vemos hay un 50% de los factores de riesgo que pueden ser modificables mediante políticas preventivas en salud, pero que implican la inversión de recursos económicos que en la mayoría de nuestros países latinoamericanos no están asignados para estos rubros.

Será necesario y un desafío entonces, el implementar estrategias que impidan que seamos, analfabetos, pobres, viejos y “locos”.

Bibliografía

- 1. Alzheimer's Association. (2021). 2021 Alzheimer's Disease Facts and Figures. Alzheimer's Dement. <https://www.alz.org/media/Documents/alzheimers-facts-and-figures.pdf>
- 2. Hodgson, N. A., Gitlin, L. N., Winter, L., & Czekański, K. (2011). Undiagnosed illness and neuropsychiatric behaviors in community residing older adults with dementia. *Alzheimer disease and Associated Disorders*, 25(2), 109–115.
- 3. Gerlach, L. B., & Kales, H. C. (2020). Managing behavioral and psychological symptoms of dementia. *Clinics in Geriatric Medicine*, 36(2), 315-327.
- 4. Herrmann N, Lanctôt KL, Hogan DB. Pharmacological recommendations for the symptomatic treatment of dementia: the Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia 2012. *Alzheimers Res Ther*. 2013;5 Suppl 1:S5. PubMed PMID: 24565367. Texto completo.
- 5. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dementia: Assessment, management and support for people living with dementia and their carers. London: NICE; 2018. PubMed PMID: 30011160. Texto completo.
- 6. Olazarán-Rodríguez J, López-Álvarez J, Agüera-Ortiz LF. Criterios CHROME para la acreditación de centros libres de sujeciones químicas y para una prescripción de psicofármacos de calidad. *Psicogeriatría*. 2016;6(3):91-8. Texto completo.
- 7. Waldemar G, Gauthier S, Jones R, Wilkinson D, Cummings J, Lopez O, et al. Effect of donepezil on emergence of apathy in mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;26(2):150-7. PubMed PMID: 20597141.
- 8. Sorbi S, Hort J, Erkinjuntti T, Fladby T, Gainotti G, Gurvit H, et al. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *Eur J Neurol*. 2012;19(9):1159-79. PubMed PMID: 22891773. Texto completo.
- 9. Ismail Z, Black SE, Camicioli R, Chertkow H, Herrmann N, Laforce R, et al; CCCDTD5 participants. Recommendations of the 5th Canadian Consensus Conference on the diagnosis and treatment of dementia. *Alzheimers Dement*. 2020;16(8):1182-95. PubMed PMID: 32725777. Texto completo.
- 10. O'Brien JT, Holmes C, Jones M, Jones R, Livingston G, McKeith I, et al. Clinical practice with anti-dementia drugs: A revised (third) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2017;31(2):147-68. PubMed PMID: 28103749.
- 11. Sacchetti E, Turrina C, Valsecchi P. Cerebrovascular accidents in elderly people treated with antipsychotic drugs: a systematic review. *Drug Saf*. 2010;33(4):273-88. PubMed PMID: 20297860.
- 12. Yunusa I, Alsumali A, Garba AE, Regestein QR, Egale T. Assessment of Reported Comparative Effectiveness and Safety of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019;2(3):e190828. PubMed PMID: 30901041. Texto

completo.

- 13. McCollum L, Karlawish J. Cognitive Impairment Evaluation and Management. *Med Clin North Am*. 2020;104(5):807-25. PubMed PMID: 32773047. Texto completo.
- 14. Hasnain M, et al 2013 Escitalopram and QTc prolongation July 2013. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN* 38(4):E11 DOI:10.1503/jpn.130055 Source PubMed.
- 15. Dudas R, Malouf R, McCleery J, Denning T. Antidepressants for treating depression in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018(8):CD003944. PubMed PMID: 30168578. Texto completo.
- 16. Agüera Ortiz L, Carrasco M, Sanchez Perez M (2021) *Psiquiatría General Elsevier 3ª Edición*, 223-235.
- 17. Romeo R, Knapp M, Hellier J, Dewey M, Ballard C, Baldwin R, et al. Cost-effectiveness analyses for mirtazapine and sertraline in dementia: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2013;202:121-8. PubMed PMID: 23258767. Texto completo.
- 18. DeFrancesco M, Marksteiner J, Fleischhacker WW, Blasko I. Use of Benzodiazepines in Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Literature. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015;18(10):pyv055. PubMed PMID: 25991652. Texto completo.
- 19. Cummings J, Lai T-J, Hemrungronj S, Mohandas E, Yun Kim S, Nair G, et al. Role of Donepezil in the Management of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease and Dementia with Lewy Bodies. *CNS Neurosci Ther*. 2016;22(3):159-66. PubMed PMID: 26778658. Texto completo.
- 20. Blackman J, Swirski M, Clynes J, Harding S, Leng Y, Coulthard E. Pharmacological and non-pharmacological interventions to enhance sleep in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: A systematic review. *J Sleep Res*. 2021;30(4):e13229. PubMed PMID: 33289311. Texto completo.
- 21. McCleery J, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;(11):CD009178. PubMed PMID: 33189083. Texto completo.
- 22. Papillon-Ferland L. Should Melatonin Be Used as a Sleeping Aid for Elderly People? *Can J Hosp Pharm*. 2019;72(4):327-9. PubMed PMID: 31452545. Texto completo.
- 23. Supasithumrong T, Bolea-Alamanac BM, Asmer S, Woo VL, Abdool PS, Davies SJC. Gabapentin and pregabalin to treat aggressivity in dementia: a systematic review and illustrative case report. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(4):690-703. PubMed PMID: 30575088. Texto completo.
- 24. Baillon SF, Narayana U, Luxenberg JS, Clifton AV. Valproate preparations for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(10):CD003945. PubMed PMID: 30293233. Texto completo.
- 25. Yeh Y-C, Ouyang W-C. Mood stabilizers for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: an update review. *Kaohsiung J Med Sci*. 2012;28(4):185-93. PubMed PMID: 22453066. Texto completo.
- 26. McDermott CL, Gruenewald DA. Pharmacologic Management of Agitation in Patients with Dementia. *Curr Geriatr Rep*. 2019;8(1):1-

11. PubMed PMID: 31341757. Texto completo.

- 27. Canto de Hoyos, María, Garrido Araceli (2021) Tratamiento farmacológico de los síntomas psicológicos y conductuales de la demencia Elsevier.

Bibliografía adicional

- Abizanda Soler, P; Rodríguez Mañas, L: Tratado de Medicina Geriátrica. 2015 Elsevier. España; Capítulo 64, p: 501-506.
- Kabanchick A., 2022 Psicosis en la vejez fascículo 5 ed. ScienS.
- Kales,H; Gitlin,L; Lyketso, C: Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia.: BMJ. Enero 2015;350(369): 1-17.
- Liljegren M, Naasan G, Temlett J, Perry DC, Rankin KP, Merrilees J, et al.os.6 feb. 2015 [JAMA Neurol 2015; Jan 5. [Epub ahead of print]].
- Lyketsos, C. G., Lopez, O., Jones, B., Fitzpatrick, A. L., Breitner, J., & DeKosky, S. (2002). Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment. *JAMA*, 288(12), 1475.
- McShane, R. (2000). What are the syndromes of behavioral and psychological symptoms of dementia?. *International Psychogeriatrics*, 12(S1), 147-153.
- Organización Mundial de la Salud. Demencia. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.
- Porto V. Sarubbo L. (2019) Antipsicóticos en la Demencia: usos, riesgos y recomendaciones. *Revista de Psicofarmacología*, 118, 4-8.
- Seitz DP, Adunuri N, Gill SS, Gruneir A, Herrmann N, Rochon P. Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(2):CD008191. PubMed PMID: 21328305. Texto completo.
- The IPA Complete Guides to Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD): International Psychogeriatric Association. www.ipa-online.org.
- Wancata, J., Windhaber, J., Krautgartner, M., & Alexandrowicz, R. (2003). The consequences of non-cognitive symptoms of dementia in medical hospital departments. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*, 33(3), 257-271.

Dr. José Alberto Angemi

Médico Especialista Jerarquizado en Psiquiatría.
Magister en Psicoimmunoneuroendocrinología.
Expresidente del Capítulo de Psiquiatría Infanto-juvenil. APSA.
Director médico Clínica San José. Concordia. Entre Ríos.
Psiquiatra del Hospital Santa Rosa. Chajarí. Entre Ríos y del Centro de atención de adicciones y trastornos de la conducta alimentaria Arte De Volver.

Fecha de recepción: x de 2022
Fecha de aceptación: x de 2022

N-acetilcisteína (NAC) y consumo de cocaína

Resumen

La N-Acetilcisteína es un derivado del aminoácido no esencial cisteína, precursor del antioxidante glutatión, a su vez modulador de las vías glutamatérgicas neurotróficas e inflamatorias.

Su utilización en distintas entidades neuropsiquiátricas va en aumento. En este trabajo se realiza una revisión sobre la probable utilidad del fármaco en consumo problemático de cocaína. Para ello se realiza una búsqueda en las siguientes bases de datos: Pub Med, Lilacs, Google Académico, DOAJ, PsycINFO y Psiquiatría.com. Se utilizan las palabras clave mencionadas y sus combinaciones.

A la espera de más estudios y de mejor calidad, los realizados a la fecha tanto en ratas como en humanos, in vivo e in vitro, resaltan varios aspectos interesantes.

Se mostraron efectos beneficiosos para el craving, los trastornos cognitivos, la toxicidad hepática, cardiológica, pulmonar, endotelial y SNC, con un perfil de efectos adversos muy favorable.

Palabras clave

N-acetilcisteína – Cocaína – Adicciones – Neuroplasticidad – Neuroinflamación.

Angemi JA. "N-acetilcisteína (NAC) y consumo de cocaína". *Psicofarmacología* 2022;131:16-23.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en sciens.com.ar

La N-Acetilcisteína (NAC) es un derivado del aminoácido no esencial cisteína, en la que el grupo acetilo está unido al átomo de nitrógeno (Ver Figura 1). Su fórmula es C₅H₉NO₃S y su peso molecular 163.2. Es un precursor del antioxidante glutatión (GSH), a su vez modulador de las vías glutamatérgicas neurotróficas e inflamatorias (1-2).

Originalmente, su uso se basaba en sus propiedades mucolíticas y como antídoto de la intoxicación por paracetamol, pero en las últimas décadas se conoce su utilidad en varias entidades psiquiátricas y neurológicas, tales como síndrome de Down, enfermedades espinocerebelosas, epilepsia mioclónica de Unverricht-Lundborg, adrenoleucodistrofia ligada al X, disquinesia tardía, enfermedades de Parkinson, Huntington y Alzheimer, hemorragia subaracnoidea, ELA, isquemia cerebral focal y lesión cerebral traumática, prevención de daños

cerebrales fetales tras infección/ inflamación materna, acidemia glutárica tipo I, encefalopatía por fallo renal y diabética, esquizofrenia, trastorno bipolar, adicciones, tricotilomanía, onicofagia, trastorno de excoriación, juego patológico y autoinjurias no suicidas (3).

Tiene escasos efectos adversos, no vinculados a dosis, como náuseas, vómitos, diarrea, constipación y gastralgia, contraindicándose en úlcera péptica sangrante. Este perfil resulta muy favorable para su uso (4).

Este artículo se enfocará en la utilización de NAC en consumo de cocaína.

Farmacocinética

En Tabla 1 se resumen las características farmacocinéticas

de NAC (2-3-5).

La NAC es permeable a la membrana celular, por lo que no requiere ser transportada como la cisteína por el sistema alanina-serina-cisteína (ASC), un sistema de transporte de aminoácidos neutros dependiente de Na. Dentro de la célula es rápidamente hidrolizada y convertida en cisteína (6).

Luego de 2 horas de la administración oral de NAC a ratas, la concentración más alta se observó en el riñón y el hígado, seguido de las glándulas suprarrenales, los pulmones, el bazo, la sangre, los músculos y el cerebro. La NACA (NAC acetilada), es un metabolito activo que atraviesa barrera hematoencefálica (3-7).

Mecanismos de acción

Son numerosos y su descripción detallada sobrepasan los límites de este trabajo. Se enuncian los principales (Ver tabla 2).

NAC es un tiol precursor de L-cisteína. Es fuente de grupos sulfhidrilo en las células y un potente eliminador de radicales libres, ya que interactúa con especies reactivas de oxígeno (ROS) como OH y H₂O₂ (1-2-8).

Al ser la cisteína un aminoácido limitante en la producción de GSH (compuesto por glutamato, glicina y cisteína), la NAC aumenta su síntesis y biodisponibilidad (9).

Tiene efectos antiinflamatorios, inhibidor del crecimiento

del músculo liso vascular y antiapoptóticos a través de diversos mecanismos.

También hay evidencias de su efecto inhibitorio sobre el DAT-1, que lleva a un aumento de disponibilidad de DA (10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19).

Nac y cocaína

Cuando hablamos de efectos de la cocaína, debemos tener en cuenta varios aspectos:

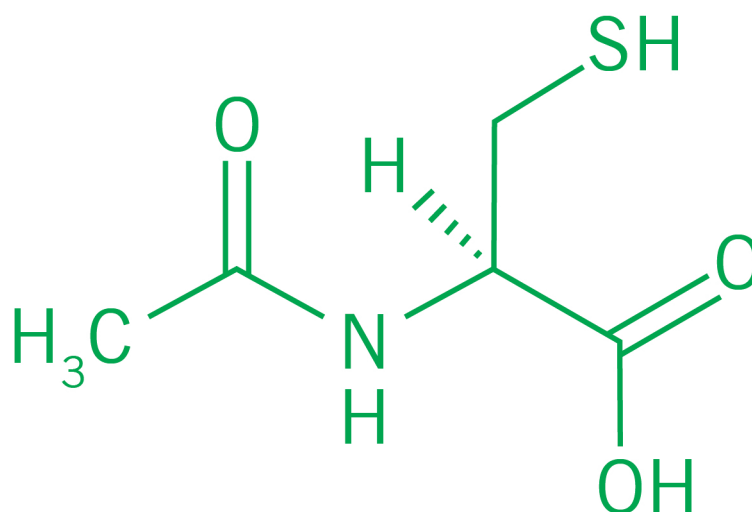
Efectos del consumo agudo: estados de intoxicación con alteraciones conductuales, HTA, sensación de euforia, aumento del estado de alerta, taquicardia, IAM, muerte súbita, aneurisma de aorta, ACV, IRA, convulsiones, coma.

Efectos del consumo crónico: alteraciones neurocognitivas, daño hepático, cardiológico, TEP, mayor incidencia de cáncer, enfermedades de transmisión sexual, hepatitis virales, celulitis y sepsis (en administración endovenosa), enfermedades pulmonares (edema agudo de pulmón, asma), IRC, gastritis, úlcera gástrica, destrucción del tabique nasal, psicosis, enfermedad de Parkinson (20).

A continuación, se detallan los mecanismos involucrados en la hepato y cardiotoxicidad, en daño endotelial, de la as-

Figura 1

Estructura química de la N-acetilcisteína



trogía y en los mecanismos de perpetuación del consumo y búsqueda o *craving*.

El consumo crónico de cocaína produce disfunción de la señalización glutamatérgica y *down regulation* del intercambiador cistina- glutamato (sistema Xc), así como disminución de la expresión del GLT-1 (Transportador del Glutamato Glial 1) en núcleo accumbens (NAcc). Este mecanismo estaría implicado en la conducta de búsqueda de sustancias, a través de la plasticidad sináptica por estimulación de receptores NMDA y del receptor metabotrópico de glutamato 5. Este aumento de la plasticidad eleva la transmisión excitatoria, relacionada con el *craving*. Tener en cuenta que los circuitos de la corteza prefrontal (PFC)-hipocampo-estriado, interconectados a través de la señalización glutamatérgica, son disfuncionales en las enfermedades mentales que implican vulnerabilidad a la adicción (21, 22, 23, 24).

La cocaína produce hepatotoxicidad a través de una serie de oxidaciones secuenciales catalizadas por el citocromo P450 y flavinas monooxigenasas. El primer paso en su activación es la N-demetilación. La toxicidad del fármaco es el resultado de un mayor metabolismo oxidativo, ya sea a través del ciclo redox entre N-hidroxinorcocaína y norcocaína nitróxido (produciendo depleción de NADPH y generación de radical superóxido O₂⁻ y H₂O₂) o a través del daño mitocondrial. Para contrarrestar los efectos nocivos, el O₂⁻ se convierte en H₂O₂

por la superóxido dismutasa (SOD) y éste en H₂O por catalasa y glutatión peroxidasa (GPX). El desbalance en los procesos redox conducen a lipoperoxidación, disfunción enzimática, daño en ADN, apoptosis y necrosis celular. Esto conduce a una necrosis intraacinar no uniforme (25, 26).

Con respecto a la cardiotoxicidad, la cocaína presenta capacidad para bloquear los canales de K⁺ y Na⁺⁺ dependientes de voltaje en el nódulo sinoauricular (NSA) y el miocardio, lo que conduce a una reducción de la contractilidad y a la prolongación del intervalo QT y del complejo QRS. Estos dos efectos pueden producir isquemia aguda de miocardio e infarto también en ausencia de abuso prolongado de cocaína, anomalías en las arterias coronarias y otros factores de riesgo. Uno de los factores involucrados sería la liberación de NA (noradrenalina), que activa a los receptores beta adrenérgicos-1 en NSA y miocardio, aumentando la frecuencia cardíaca y fuerza contráctil. Los efectos en vasos periféricos conducen a un aumento de tensión arterial. Todo ello produce un desbalance entre suministro y demanda de O₂ que puede provocar IAM y/o efectos tóxicos sobre la conducción (arritmias). También produce hipopotasemia e hipomagnesemia, lo que, por efecto sobre la Na/K ATPasa, puede provocar apoptosis y necrosis miocárdica, taquicardia ventricular y fibrilación auricular.

La estimulación beta adrenérgica conlleva también a la activación de protein quinasa A (PKA), lo que eleva el Ca intra-

Tabla 1

Farmacocinética de NAC

Administración	Oral (VO) y endovenosa (EV)
Pico plasmático (VO)	En dosis de 200 a 400 mg : 0,35 a 4 mg/L a los 60-120 minutos
Metabolismo	Desacetilación intestinal y primer paso hepático
Biodisponibilidad	5%
Vida media	6 h (11 en niños). Aumenta un 80% en insuficiencia renal severa y cirrosis
Volumen de distribución	0,33 a 0,47 l/Kg
Degradación	Hígado (70%), riñones y pulmones
Eliminación	Renal en un 30% (clearance de 0,19 a 0,211 L/h) , principalmente como sulfato inorgánico
Metabolitos	Cistina y cisteína
Circulación	50% unida a proteínas por uniones disulfuro (lábil) o enlaces peptídicos covalentes

celular y la consiguiente fosforilación de las proteínas sustratos del Ca⁺, incluidos el fosfolambano, el canal de Ca tipo L, el receptor de rianodina, la troponina cardíaca I y la proteína C fijadora de miosina. El aumento de Ca citosólico desencadena la liberación de Ca²⁺ en la mitocondria y sus consecuencias (ver más adelante).

Un efecto cardiotoxico indirecto de las catecolaminas puede derivarse de la producción de aminocromos (producto de la degradación de adrenalina) y 5,6-dihidroxi-1-metilindol. En el corazón, la enzima citocromo c oxidasa se ha asociado con la formación de adrenocromos. Estas sustancias conducen a activación de ciclos redox con el consiguiente aumento de ROS, disminución de GSH y aumento de glutatión oxidado.

Por otra parte, la estimulación de receptores alfa-1 adrenérgicos activa la NADPH-deshidrogenasa, aumentando así los aniones superóxido.

En células endoteliales, la cocaína provoca disminución en la liberación de NO (óxido nítrico) y en el contenido de la

enzima constitutiva NO-sintasa (eNOS), así como un aumento en la producción de endotelina-1 (ET-1). Esta, al estimular al receptor ET-1 tipo A (ETAR), inhibe la producción de prostaciclina y favorece la secreción del factor procoagulante de von Willebrand (27, 28, 29, 30, 31, 32).

Con respecto al daño en mitocondrias, se produciría por cambios en el potencial transmembrana por aumento de la liberación de citocromo c, que lleva a la activación de caspasa 3 (se detecta aumento de la subunidad 20Kd). Este es un paso crucial en la programación de muerte celular por apoptosis (26).

Hay estudios que reflejan el efecto protector en células astrogiales de rata cuando se administra NAC antes de la cocaína. Estaría mediado por aumento de GSH, evitando así la muerte (33).

También está descrita la *down regulation* en la expresión de genes que codifican para el sistema enzimático antioxidante (26-34).

Tabla 2

Mecanismos de acción antiinflamatorio y antiapoptótico de NAC

Reducción de la estimulación temprana de MLK 3 y 7 (Mitogen-activated protein kinase) y JNK3 (c-Jun N-terminal Kinase)

Inhibición de VLDL (prooxidante) y a la urotensina (vasoconstrictor)

Inhibición del PDGF (Factor de crecimiento derivado de plaquetas)

Inhibición de la activación de la cinasa regulada simple extracelular estimulada por trombina (ERK2), la JNK1 y la activación de la proteína cinasa activada por mitógeno p38 (MAPK)

Inhibición de la expresión potenciada por homocisteína del receptor lox-1 de ox-LDL en el endotelio

Disminuye la actividad y expresión de MMP-9 (gelatinasa B) en células espumosas derivadas de macrófagos

Bloquea la apoptosis de células endoteliales inducida por lipopolisacáridos

Previene la muerte celular inducida por FNT y trombina

Disminuye la producción de GFAP (proteína ácida fibrilar glial) en corteza y en cuerpo estriado

Inhibe la Iba-1 (proteína de unión al Ca en microglía y macrófagos que induce fagocitosis)

Inhibe a NF-Kb

Disminuye la acumulación de Zn y la sobre activación del TRPM2 (receptor potencial transitorio de melastatina 2)

Otro factor para tener en cuenta es el *craving*. La vulnerabilidad a la recaída surge de un deterioro duradero en el control cognitivo del comportamiento motivado, manifestado en parte por la potenciación sináptica desregulada y la homeostasis del Glu extracelular en la proyección desde la CPF al NAcc.

El consumo crónico de cocaína reduce los niveles basales de Glu extracelular, lo que disminuye el tono de los receptores metabotrópicos de glutamato preisinápticos 2/3 (mGluR), que a su vez regulan la transmisión sináptica glutamatérgica. La NAC induce una restauración duradera del tono glutamatérgico no sináptico en los mGluR. En ratas, el efecto sobre la disminución de conducta de búsqueda se prolonga hasta 2 semanas luego de la administración de una última dosis de NAC. Se encontraron niveles disminuidos de Glu en región rostral de CCA (Corteza cingulada anterior) (35, 36, 37, 38).

Estudios en humanos

Schulte et al. (39) evaluaron a 24 hombres consumidores de cocaína, quienes completaron una intervención de 25 días con 2400 mg/día de NAC o placebo y entrenamiento de WM (memoria de trabajo), así como dos visitas de laboratorio para evaluar el consumo de cocaína, las ansias y la inhibición (tarea *Stop Signal*). Además, el consumo de cocaína, el deseo y la cognición (tarea de *Stroop*) se evaluaron mediante EMA (*Ecological Momentary Assessment* o Evaluación ecológica momentánea) durante el tratamiento. Esta última metodología permite captar datos conductuales en tiempo real, entornos naturalistas y con múltiples medidas repetidas.

Se utilizó la DUDIT (Prueba de Identificación de Trastornos por Uso de Drogas) para medir los problemas con el uso de cocaína. NAC demostró efectividad en la disminución del score de esta medida y la proporción de muestras de orina positivas. Para el uso y el ansia de cocaína, los resultados de los datos de laboratorio fueron generalmente similares a los resultados de la EMA. NAC también mostró algunos efectos sobre el control cognitivo, mejoró la inhibición evaluada con la tarea *Stop Signal* en el laboratorio y disminuyó el rendimiento clásico de *Stroop* durante EMA. No hubo efectos significativos del número de sesiones de entrenamiento de WM completadas.

Mardikian et al. (40) realizaron un estudio piloto examinando la seguridad y tolerabilidad de 3 dosis de NAC para el tratamiento de la dependencia a la cocaína. Veintitrés pacientes dependientes de cocaína voluntarios que buscaban tratamiento participaron en un ensayo de medicación de 4 semanas y recibieron NAC en dosis de 1200, 2400 o 3600 mg/día. Las tres dosis fueron bien toleradas. En general, las tasas de retención parecían favorecer las dosis más altas de NAC (2400 y 3600 mg/día). La mayoría de los sujetos que completaron el estudio (n=16) dejaron de consumir cocaína por completo o redujeron significativamente su consumo durante el tratamiento, con mayor efectividad en dosis más elevadas.

LaRowe et al (41) realizaron un ensayo de fase I cruzado, doble ciego y controlado con placebo, con el fin de determinar la seguridad y efectividad del uso de NAC en 11 individuos

dependientes a cocaína. Seis fueron varones y 7 mujeres, con una edad media de 37.1 años (SD 7.6, rango 23 a 45). Nueve eran afroamericanos y el resto caucásicos. Seis fumaban crack, 2 esnifaban polvo y el resto tenían un consumo mixto. Asistieron a una hospitalización de tres días en la que recibieron placebo o NAC. Los sujetos fueron cruzados para recibir la condición de medicación opuesta durante una segunda hospitalización de tres días, que ocurrió la semana siguiente. En las condiciones de placebo y NAC, solo se observaron efectos secundarios leves, y la cantidad de sujetos que informaron efectos secundarios no difirió. Hubo tendencias a una mayor reducción de los síntomas de abstinencia y ansias dentro de la condición de NAC. No fueron identificadas las dosis utilizadas.

El mismo autor (42) realizó un estudio sobre 111 voluntarios dependientes de cocaína, quienes fueron aleatorizados para recibir dosis diarias de 1200 y 2400 mg de NAC o placebo (50 mg de riboflavina). Las características de la población estudiada fueron las siguientes: 48 caucásicos, 61 afroamericanos y 2 hispanos. Veintiocho eran mujeres. El promedio de edad de los participantes fue de 43,2 (DE 9.2). El tiempo de consumo en años fue de un promedio de 13.9 (DE 8.1), con un 72% reportando principalmente fumar cocaína (*crack*). Treinta y nueve participantes cumplieron los criterios de abuso o dependencia del alcohol, 28 con los criterios de los trastornos del estado de ánimo (inducidos por sustancias o no) y 7 con los criterios de trastornos relacionados con la ansiedad.

Los participantes fueron seguidos durante 8 semanas (hasta tres visitas semanales). En cada una de estas consultas, se recogieron muestras de orina, junto con autoinformes de consumo de cocaína. En principio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, aunque cuando se estudió el subgrupo de personas que recibieron NAC luego de un período libre de consumo, se demostró la efectividad de la intervención. NAC aumentó el tiempo hasta la recaída y redujo el *craving*, particularmente en aquellos que reciben la dosis más alta. Este patrón de resultados sugiere que la NAC puede ser más eficaz como medicamento para prevenir la recaída que para lograr la abstinencia.

Un estudio determinó la capacidad de mantenimiento con NAC (2400 mg/día) para reducir la prominencia de incentivo de los estímulos de cocaína, medida por una tarea de sesgo atencional, y atenuar la autoadministración de cocaína intranasal (0, 30, y 60 mg). Catorce personas que cumplieron con los criterios de abuso o dependencia de la cocaína completaron este estudio de diseño cruzado doble ciego. Los efectos de refuerzo de la cocaína se atenuaron significativamente en los participantes que recibieron primero NAC en comparación con los participantes que recibieron primero placebo. Estos resultados sugieren que una reducción en la prominencia de incentivos de los estímulos relacionados con la cocaína durante el mantenimiento con NAC puede ir acompañada de reducciones en la autoadministración de la droga (43).

Scmaal et al. (44) investigaron los cambios de Glu en la CCA dorsal (dACC) después de una dosis única de NAC en pa-

cientes dependientes de cocaína y controles normales, utilizando espectroscopía de RNM. En un estudio abierto, aleatorizado y cruzado, 8 pacientes dependientes de la cocaína y 14 controles sanos se sometieron a dos sesiones de exploración: un grupo que no recibió el compuesto y el otro después de una sola administración de 2400 mg de NAC. Los niveles de Glu en la dACC fueron significativamente más altos en pacientes dependientes de cocaína en comparación con controles sanos. Después de la administración de NAC, los niveles de Glu se redujeron en el grupo dependiente de cocaína, mientras que NAC no tuvo ningún efecto en el resto. Los niveles más altos de Glu se asociaron con una mayor impulsividad y fueron predictivos de una mayor reducción de Glu inducida por NAC. Estos hallazgos indican que la NAC puede normalizar los niveles elevados de Glu en pacientes dependientes de la cocaína.

Estudios en ratas

Un estudio en ratas determinó si la NAC crónica administrada durante el entrenamiento de extinción diario o la abstinencia diaria después de la autoadministración de cocaína reduciría la conducta de búsqueda. Las ratas se autoadministraron cocaína intravenosa durante sesiones diarias de 2 horas durante 12 días, seguidas de sesiones diarias de extinción o abstinencia. Durante este período, recibieron inyecciones diarias de solución salina o NAC (60 o 100 mg/kg). Posteriormente, se administraron una señal condicionada, una señal + cebado con cocaína y una recaída inducida. La administración crónica de NAC redujo la búsqueda de cocaína: atenuó la respuesta durante las pruebas de reincorporación preparadas con una señal y señal + cocaína después de la extinción y las pruebas de recaída, así como la señal y señal + cocaína después de la abstinencia. La protección contra la recaída por NAC persistió mucho después de que se interrumpió el tratamiento, particularmente cuando la dosis alta se combinó con ensayos de extinción. Es importante, una vez más, el hallazgo de que la NAC redujo la búsqueda de cocaína después de que se interrumpió el tratamiento por drogas, evitando las recaídas (45).

Madayag et al. (46), llegaron a la misma conclusión en estudios también realizados en ratas. En éstas, el pretratamiento con NAC evitó los cambios inducidos por la cocaína en el transporte de cistina a través del sistema Xc, el glutamato basal y el glutamato en el NAcc luego de al menos 3 semanas de administrada la droga. Estos hallazgos indican que la NAC modifica selectivamente los comportamientos dependientes de la plasticidad y que la actividad normal del sistema Xc previene los cambios patológicos en el Glu extracelular necesarios para la búsqueda compulsiva de drogas.

Los estudios epidemiológicos convergentes muestran que un evento que amenaza la vida aumenta la incidencia del trastorno de estrés postraumático (TEPT), que conlleva una comorbilidad del 30% al 50% con los trastornos por uso de sustancias (SUD). Tal comorbilidad resulta en un mayor uso de drogas y peores resultados del tratamiento. Existe una su-

perposición entre las neuroadaptaciones sinápticas duraderas producidas en el NAcc central por el estrés de restricción aguda y la autoadministración de cocaína. Debido a estas neuroadaptaciones coincidentes, García-Keller et al (47) plantearon la hipótesis de que un olor combinado con un estrés de restricción agudo restablecería la búsqueda de drogas. Eligieron 2 sustancias de abuso distintas para probar esta hipótesis: el alcohol y la cocaína. Se entrenó a las ratas para que se autoadministraran cualquiera de los tóxicos a partir de las 3 semanas posteriores al emparejamiento del olor con el estresor agudo simulado. Después del entrenamiento de extinción del contexto, el olor emparejado con estrés restableció la búsqueda tanto de alcohol como de cocaína, mientras que un olor no emparejado no tuvo ningún efecto. Se sabe que la NAC restaura las reducciones inducidas por las drogas y el estrés en el transportador de glutamato glial-1 y ha demostrado ser eficaz para reducir el restablecimiento de la búsqueda de drogas inducido por señales. A partir de estas evidencias, se administró NAC durante 5 días antes de la prueba de reincorporación, eliminando la capacidad del olor asociado al estrés para aumentar la búsqueda de alcohol y cocaína. La NAC diaria administrada durante o justo después de experimentar estrés agudo por restricción impidió la capacidad de los olores asociados al estrés para restablecer la búsqueda de alcohol y cocaína y previno los déficits inducidos por el estrés en la flexibilidad del comportamiento. Estos datos respaldan el uso del tratamiento NAC diario durante o inmediatamente después de experimentar un estrés agudo intenso para evitar una respuesta al estrés condicionado posterior, en particular, las recaídas y los déficits cognitivos inducidos por los estímulos condicionados por el estrés.

La endotoxina (lipopolisacárido, LPS) es una causa bien conocida de daño hepático, y la exposición a dosis no dañinas de LPS aumenta la toxicidad de ciertas hepatotoxinas. La exposición a dosis no dañinas de LPS aumenta drásticamente la hepatotoxicidad mediada por cocaína (CMH). A partir de estas premisas se llevó a cabo un estudio para investigar si el pretratamiento con NAC, inhibe la potenciación de CMH con LPS. Durante 5 días consecutivos, se les administró diariamente a ratones macho CF-1, NAC oral (200 mg/kg) o solución salina estéril, seguido una hora más tarde de cocaína (20 mg/kg) o solución salina estéril. Cuatro horas después del último tratamiento con cocaína o solución salina, se administró a los ratones esta última o LPS. Para los grupos de cocaína sola y cocaína y LPS, el pretratamiento con NAC disminuyó significativamente las actividades de la alanina aminotransferasa (ALT) y la aspartato aminotransferasa (AST) séricas con ausencia de lesiones hepáticas necróticas, lo que indica una reducción de la lesión hepática. Además, en todos los grupos pretratados con NAC, la concentración hepática de GSH aumentó significativamente, al igual que las actividades de glutatión peroxidasa (GPx) y catalasa hepática y sanguínea. En conclusión, los resultados demuestran que el pretratamiento con NAC ejerció un efecto protector contra la potenciación con LPS de CMH (48).

Ducret et al. 2015 (49) investigaron las características distintivas de la adicción que fueron influenciadas por el tratamiento crónico con NAC en ratas que recibieron un acceso prolongado a la cocaína: escalada, motivación, abstinencia autoimpuesta ante el castigo o propensión a la recaída. Para esto, a 60 ratas Sprague Dawley se les dio acceso a sesiones de autoadministración (SA) de 1 hora (acceso corto) o 6 horas (acceso largo [LgA]) hasta que las ratas LgA mostraron una escalada sólida. Luego, recibieron tratamiento diario con solución salina o NAC (60 mg/kg, intraperitoneal) y se sometieron a sesiones consecutivas en las que las presiones de palanca se castigaron con descargas eléctricas leves y progresivas en las patas.

NAC aumentó la sensibilidad al castigo solo en ratas LgA, promoviendo así la abstinencia. Después del cese del castigo, las ratas LgA tratadas con NAC no lograron recuperar completamente sus niveles de consumo de cocaína previos al castigo y reanudaron la cocaína SA a una tasa más baja que las ratas LgA tratadas con acceso corto y solución salina. Sin embargo, NAC no alteró ni la escalada de SA ni la motivación de la cocaína. A nivel neurobiológico, la NAC revirtió las disminuciones inducidas por la cocaína en el transportador de glutamato tipo 1 observadas tanto en el NAcc como en el cuerpo estriado dorsolateral. NAC también aumentó la expresión de Zif268 o EGR-1 (Early growth response protein 1, un regulador de la transcripción que participa en la neuroplasticidad y memoria) en el NAcc y el cuerpo estriado dorsolateral de ratas LgA. Los resultados indican que la NAC contribuye a la restauración del control sobre la cocaína SA después de las consecuencias adversas, un efecto asociado con los mecanismos de plasticidad en el estriado ventral y dorsolateral.

Discusión

Desgraciadamente, el consumo de sustancias de abuso es cada vez más frecuente, representando un elevado coste en salud pública, tanto por factores directos como indirectos. Es corriente ver en nuestra práctica clínica el terrible impacto que se produce en los pacientes y su entorno.

Al ser un fenómeno muy complejo, queda en claro que el abordaje de las adicciones no puede ser simple. Por lo tanto, resulta indispensable continuar buscando herramientas para mejorar la efectividad en los tratamientos y que abarquen las distintas facetas (enfoque biopsicosocial).

Si bien hasta el día de la fecha no hay fármacos aprobados para la adicción a cocaína, la NAC resulta prometedora al respecto.

A la espera de más estudios y de mejor calidad, los realizados a la fecha tanto en ratas como en humanos, in vivo e in vitro, resaltan varios aspectos interesantes.

Se mostraron efectos beneficiosos para el *craving*, los trastornos cognitivos, la toxicidad hepática, cardiológica, pulmonar, endotelial y en SNC, con un perfil de efectos adversos muy favorable.

Por los datos actuales se puede inferir que sería efectiva para prevenir recaídas, pero no para lograr abstinencia, por lo que se aconseja administrarla luego de un período de privación de cocaína.

También se concluye que, a mayor dosis, mayor efectividad, recomendándose en adultos de 2400 a 3200 mg/día.

Es esperanzador el estudio de García-Keller sobre su probable uso en TEPT, comorbilidad muy frecuente en pacientes adictos, al igual que en juego patológico, auto injurias, trastornos de ansiedad y humor como se describe ampliamente en bibliografía publicada.

Referencias bibliográficas

1. Aruoma, O, Halliwell B, Hoey B, Butler J. (1989) The antioxidant action of N acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid. *Free Radical Biol. Med.* 6:593–597.
2. Bavarsad Shahripour R, Harrigan M, Alexandrov A. (2014). N-acetylcysteine (NAC) in neurological disorders: mechanisms of action and therapeutic opportunities. *Brain and Behavior*; 4(2): 108–122.
3. Angemi J. (2022) N-acetilcisteína: relación entre mecanismos de acción y probables usos en trastornos neuropsiquiátricos. *Psicofarmacología*; 130:4-12.
4. Ziment I (1988) Acetylcysteine: a drug that is much more than a mucokinetic. *Biomed Pharmacother*;42(8):513-9.
5. Ramos-Villegas Y, Padilla-Zambrano H, Blanco-Teherán C, López-Cepeda D, Quintana-Pájaro L, Corrales-Santander H et al (2017). N-Acetilcisteína en neuroprotección y lesión traumática cerebral: revisión de la literatura. *Rev. Chil. Neurocirugía* 43: 166-169.
6. Sen, C. (1997). Nutritional biochemistry of celular glutathione. *J. Nutr. Biochem.* 8:660–672.
7. Samuni, Y, Goldstein S, Dean O, Berk M. (2013) The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. *Biochim. Biophys. Acta* 1830:4117–4129.
8. Dekhuijzen, P. (2004) Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 23:629–636.
9. Meister A. (1995) Glutathione metabolism. *Methods Enzymol.* 251:3.
10. Xu Y, Hou X, Liu Y, Zong Y. (2009) Different protection of K252a and N-acetyl-L-cysteine against amyloid-beta peptide-induced cortical neuron apoptosis involving inhibition of MLK3-MKK7-JNK3 signal cascades. *J Neurosci Res*, 87(4): 918-27.
11. Tian H, Zhang Q, Li H, Zhang G. (2003) Antioxidant N-acetylcysteine and AMPA/KA receptor antagonist DNQX inhibited mixed lineage kinase-3 activation following cerebral ischemia in rat hippocampus. *Neurosci Res*; 47(1): 47-53.
12. Su B, Mitra S, Gregg H, Flavahan S, Chotani S, Clark K, et al. (2001) Redox regulation of vascular smooth muscle cell differentiation. *Circ. Res.* 89:39–46.
13. Ichiki T, Takeda K, Tokunou T, Funakoshi Y, Ito K, Iino N, et al. (2001) Reactive Oxygen Species-Mediated Homologous Downregulation of Angiotensin II Type 1 Receptor mRNA by Angiotensin II Hypertension 37:535–540.
14. Nagase M, Ando K, Nagase T, Kaname S, Sawamura T, Fujita T. (2001). Redox-sensitive

regulation of lox-1 gene expression in vascular endothelium. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 281:720–725.

• 15. Mass H, Pirazzi B, Gonzalez P, Collazo V, Fitzovich D, Avakian E. (1995). N-acetylcysteine diminishes injury induced by balloon angioplasty of the carotid artery in rabbits. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 215:613–618.

• 16. Galle J, Heermeier K, Wanner C. (1999) Atherogenic lipoproteins, oxidative stress, and cell death. *Kidney Int.* 56: S62–S65.

• 17. Abello P, Fidler S, Buchman T. (1994) Thiol reducing agents modulate induced apoptosis in porcine endothelial cells. *Shock* 2:79–83.

• 18. Clark J, Clore E, Zheng K, Adame A, Masliah E, Simon D. (2010). Oral N-acetyl-cysteine attenuates loss of dopaminergic terminals in alpha-synuclein overexpressing mice. *PLoS ONE* 5: e12333.

• 19. Monti D, Zabrecky G, Kremens D, Liang T, Wintering N, Cai J et al. (2016) N-Acetyl Cysteine May Support Dopamine Neurons in Parkinson's Disease: Preliminary Clinical and Cell Line Data. *PLoS One* Jun 16;11(6): e0157602.

• 20. González Llona I, Tumuluru S, González - Torres M, Gaviria M. (2015) Cocaína: una revisión de la adicción y el tratamiento. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq.* 35 (127), 555-571.

• 21. Gipson C, Reissner K, Kupchik Y, Smith A, Stankeviciute N, Hensley-Simon M et al. (2013) Reinstatement of nicotine seeking is mediated by glutamatergic plasticity. *Proc Natl Acad Sci U S A*;110(22):9124–9.

• 22. Baker D, McFarland K, Lake R, Shen H, Toda T, Kalivas P. (2003) N-acetyl cysteine-induced blockade of cocaine-induced reinstatement. *Ann N Y Acad Sci.*;1003:349–51.

• 23. Palmatier M, Liu X, Donny E, Caggiula A, Sved A. (2008) Metabotropic glutamate 5 receptor (mGluR5) antagonists decrease nicotine seeking, but do not affect the reinforcement enhancing effects of nicotine. *Neuropsychopharmacology*, 33(9):2139–47.

• 24. Rao K, Sentir A, Engleman E, Belli R, Hulvershorn L et al. (2016) Toward early estimation and treatment of addiction vulnerability: radial arm maze and N-acetyl cysteine before cocaine sensitization or nicotine self-administration in neonatal ventral hippocampal lesion rats. *Psychopharmacology* 233:3933–3945.

• 25. Buttke T, Sandstrom P. (1994) Oxidative stress as a mediator of apoptosis. *Immunol. Today* 15; 7-10.

• 26. Zaragoza A, Díez-Fernández C, Alvarez A, Andrés D, Cascales M (2001) Mitochondrial involvement in cocaine-treated rat hepatocytes: effect of N-acetylcysteine and deferoxamine. *British Journal of Pharmacology* 132, 1063 -1070.

• 27. Graziani M, Antonilli L, Togni A, Grassi M, Badiani A, Saso L. (2016) Cardiovascular and Hepatic Toxicity of Cocaine: Potential Beneficial Effects of Modulators of Oxidative Stress. *Oxid Med and Cell Long.* Vol 2016, Article ID 8408479, <http://dx.doi.org/10.1155/2016/8408479>.

• 28. Kerns W, Garvey L, Owens J. (1997) "Cocaine-induced wide complex dysrhythmia," *The Journal of Emergency Medicine*, vol.15 (3), 321–329.

• 29. Khan M, Komolafe B, Weber K. (2013) "Cation interdependency in acute stressor states," *Am Journal of the Med Sciences*, vol. 345 (5), 401–404.

• 30. Lemasters J, Qian T, Bradham C. (1999) "Mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of necrotic and apoptotic cell death" *J of Bioen and Biom*, vol. 31, (4) 305–319.

• 31. Xiao L, Pimentel D, Wang J, Singh K, Colucci W, Sawyer D. (2002) "Role of reactive oxygen species and NAD(P)H oxidase in α 1-adrenoceptor signaling in adult rat cardiac myocytes," *Am J Phys-Cell Phys*, vol.282, (4), 926-934.

• 32. Pradhan L, Mondal D, Chandra S, Ali M, Agrawal K. (2008) Molecular analysis of cocaine-induced endothelial dysfunction: role of endothelin-1 and nitric oxide. *Cardiovascular Toxicology*, vol. 8 (4), 161–171.

• 33. Badisa R, Goodman C, Fitch-Pye C. (2013) Attenuating effect of N-acetyl-L-cysteine against acute cocaine toxicity in rat C6 astroglial cells. *Int J of Mol Med* 32: 497-502.

• 34. Kanel G, Cassidy W, L. Shuster L, Reynolds T. (1990) Cocaine-induced liver cell injury: comparison of morphological features in man and in experimental models. *Hepatology*, vol. 11- 4, 646–651.

• 35. Moussawi K, Zhoua W, Shena H, Reichela C, See R, Carr D et al. (2011) Reversing cocaine-induced synaptic potentiation provides enduring protection from relapse. *PNAS* 1 January 4, vol. 108 (1) 385–390.

• 36. Goldstein R, Volkow N (2002) Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry* 159:1642–1652.

• 37. Kau K, Madayag A, Mantsch J, Grier M, Abdulhameed O, Baker D. (2008) Blunted cystine-glutamate antiporter function in the nucleus accumbens promotes cocaine-induced drug seeking. *Neuroscience* 155:530–537.

• 38. Yang S, Salmeron B, Ross TJ, Xi Z, Stein E, Yang Y (2009). Lower glutamate levels in rostral anterior cingulate of chronic cocaine users - A (1)H-MRS study using TE-averaged PRESS at 3 T with an optimized quantification strategy. *Psychiatry Res* 174: 171–176.

• 39. Schulte M, Wiers R, Boendermarker W, Goudriaan A, van den Brink W, van Deursen D et al. (2018) The effect of N-acetylcysteine and working memory training on cocaine use, craving and inhibition in regular cocaine users: correspondence of lab assessments and Ecological Momentary Assessment. *Addict Behav* 79: 24-31.

• 40. Mardikian P, LaRowe S, Hedden S, Kalivas P Malcolm R. (2007) An open-label trial of N-acetylcysteine for the treatment of cocaine de-

pendence: a pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; 31(2): 389-94.

• 41. LaRowe S, Myrick H, Hedden S, Mardikian P, Saladin M, McRae A et al (2007) Is Cocaine Desire Reduced by N-Acetylcysteine? *Am J Psychiatry*; 164:1115–1117.

• 42. LaRowe S, Kalivas P, Nicholas J, Randall P, Mardikian P, Malcolm R (2013) A Double-Blind Placebo-Controlled Trial of N-Acetylcysteine in the Treatment of Cocaine Dependence. *The American Journal on Addictions*, 22: 443–452.

• 43. Levi Bolin B, Alcorn J, Lile J, Rush C, Rayapati A, Hays L et al. (2017) N-Acetylcysteine reduces cocaine-cue attentional bias and differentially alters cocaine self-administration based on dosing order. *Drug Alcohol Depend*; 178: 452-460.

• 44. Schmaal L, Veltman D, Nederveen A, van den Brink W, Goudriaan A (2012) N-Acetylcysteine Normalizes Glutamate Levels in Cocaine-Dependent Patients: A Randomized Crossover Magnetic Resonance Spectroscopy Study. *Neuropsychopharmacology* 37, 2143–2152.

• 45. Reichel C, Moussawi K, Do P, Kalivas P, See R. (2011) Chronic N-acetylcysteine during abstinence or extinction after cocaine self-administration produces enduring reductions in drug seeking. *J Pharmacol Exp Ther*; 337(2): 487-93.

• 46. Madayag A, Lobner D, Kau K, Mantsch J, Abdulhameed O, Hearing M et al (2007) Repeated N-Acetylcysteine Administration Alters Plasticity-Dependent Effects of Cocaine. *The Journal of Neuroscience*, December 19, 27(51):13968 –13976.

• 47. Garcia-Keller C, Smiley C, Monforton C, Melton S, Kalivas P, Gass J. (2020) N-Acetylcysteine treatment during acute stress prevents stress-induced augmentation of addictive drug use and relapse. *Addict Biol*; 25(5): e12798.

• 48. Labib R, Abdel-Rahman M, Turkall, R (2003) N-acetylcysteine pretreatment decreases cocaine and endotoxin-induced hepatotoxicity. *J Toxicol Environ Health A*; 66(3): 223-39.

• 49. Ducret E, Puaud M, Lacoste J, Belin-Rauscent A, Fouyssac M, Dugast E et al. (2015) N-acetylcysteine Facilitates Self-Imposed Abstinence After Escalation of Cocaine Intake. *Biol Psych* August; 80:226–234.

Dra. Carmen Paola Ríos

Médica especialista en Psiquiatría y en Medicina del Trabajo.
Perito Psiquiatría en el Poder Judicial de la Provincia de Buenos Aires.
Posgrado en Trastornos de Ansiedad de la AATA.
Maestría en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro.
Docente de la materia de Medicina Legal, Universidad Favaloro.

Fecha de recepción: 11 de julio de 2022
Fecha de aceptación: 27 de agosto de 2022

Neurociencia clínica y neuroimágenes aplicadas al ámbito forense

Palabras clave

Neuroimágenes – Neuroderecho – Derecho de familia – Medicina legal.

Ríos CP. "Neurociencia clínica y neuroimágenes aplicadas al ámbito forense". *Psicofarmacología* 2022;131:24-30.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en sciens.com.ar

Introducción

El desarrollo de las nuevas tecnologías y su impacto en el campo de la investigación han implicado la construcción de nuevos paradigmas de intervención bajo su influencia.

Tal es así que se establecen interrelaciones entre disciplinas cuya comunión hasta hace poco tiempo resultaba impensable, pero es en la búsqueda del conocimiento del sujeto y la interacción con su medio, en que comienza a vislumbrarse la inminente reciprocidad de las neurociencias y el derecho, surgiendo el Neuroderecho como una forma de interpretar y dar explicaciones a tantos interrogantes de la conducta humana y el sujeto; y el rol de éste como ser social.

Las Neurociencias se definen como todas las disciplinas que estudian el apasionante funcionamiento del cerebro y sus emergentes; y el Derecho por su parte, desde su sistema normativo y de principios; regula las relaciones humanas inspiradas en ideas de orden y justicia.

El Derecho de Familia desde el abordaje de los asuntos jurídicos que afectan a los miembros de una familia, regula a través de leyes específicas la protección y garantías de los derechos y deberes que nacen en el vínculo entre sus integrantes en materias como el matrimonio y sus figuras semejantes (uniones de con-vivenciales o de hecho); filiación, tutela, patrimonio familiar, determinación de la capacidad jurídica, etcétera.

Tantos han sido los avances en el desarrollo de éstas materias que han promovido cambios en el plano internacional, como son las Convenciones Internacionales en materia de Niñez, Discapacidad, Derechos Humanos; convocando a la eliminación de todas las formas de violencia, y con la inclusión de la Perspectiva de Género como ejes fundamentales de aplicación en las normas regionales invitando a legislar nuevas herramientas para la protección integral de estos grupos tantos años vulnerados por la misma sociedad.

Y es desde esta propuesta, que las Neurociencias cobran

principal protagonismo en el desafío de interpretar y desarrollar estrategias para comprender conductas y comportamientos sin caer en banalidades, generalizaciones ni determinismos. El rol de la Neuroética se torna intrascendente, centrando las bases para un ajustado y adecuado desenvolvimiento de estas ciencias.

El objetivo principal del presente trabajo es mostrar como disciplinas de las Neurociencias como la psicología, la psiquiatría, la neuropsicología, las neuroimágenes, etcétera; pueden acercar conocimientos para una visión más clara de ciertas conductas y/o comportamientos que implican o hacen a la disfunción del sujeto y sus vínculos intrafamiliares, así como estimar posibles abordajes desde lo jurídico y lo terapéutico para su resolución.

Definición del problema

Durante su evolución, el *concepto de familia* ha ido recibiendo diferentes interpretaciones, definiciones según desde la perspectiva o ciencia que se lo aborde.

Para el desarrollo del presente trabajo se utilizará el *concepto interdisciplinario de familia* a fin de contemplarse a esta institución desde una mirada integral. Este concepto implica que cada familia tiene su propia composición, dinámica y reglas, así como cultura y economía; por lo tanto, su concepción debe ser flexible como la institución misma, contemplando en ella los elementos o integrantes tan diversos como sus integrantes lo deseen.

Ciertamente, “La familia es un sistema autónomo, pero al mismo tiempo, es interdependiente, no tiene la capacidad de autoabastecerse por sí sola, necesita a la sociedad y ésta a la familia, porque su retroalimentación hace posible su permanencia” de allí la importancia de su protección jurídico-social.

Cada familia es única, como distintos son sus miembros, con diferentes modos de pensar y de sentir, sin embargo, algunas de las problemáticas más comunes por las que atraviesa el grupo en términos generales, tienen que ver con el fortalecimiento de la capacidad de la familia para atender sus propias necesidades, el equilibrio entre el trabajo y las responsabilidades familiares; la reducción de la violencia doméstica y el alivio de la pobreza.

Cuando un conflicto familiar se judicializa, se pone en evidencia la intimidad de sus inter-relaciones y vínculos; se pone de manifiesto la necesidad de participar a un actor externo que pueda mediatizar soluciones; es la búsqueda de una reducción del malestar o tensión que emerge frente al fracaso en las propias gestiones del conflicto.

En los últimos tiempos, las demandas de la intervención judicial reflejan conflictos en gran estado de tensión, con gran nivel de litigiosidad, mostrando fallas graves en la comunicación llegando al ejercicio de distintas formas de violencia sin

escala previa de alguna acción que la limite; generalmente no visibilizada como tal por sus participantes ni reconocida frente a su planteo, en su gravedad ni en el nivel de afectación de sus integrantes.

Es aquí donde surge la necesidad de analizar los hechos con objetividad, resultando indispensable profundizar la exploración, la evaluación de estas conductas que se imponen en el conflicto.

Apreciándose una variable común en todos ellos, la *violencia familiar* aparece con sus variadas formas, expresiones y tipologías; se inmiscuye en todos los procesos, obligando a los operadores judiciales a ahondar, capacitarse en el conocimiento y caracterización de estas manifestaciones para poder definir intervenciones más ajustadas a las necesidades reales de los justiciables.

La descripción de cuadros psicopatológicos, como la inminente aparición del TEPT Complejo en el CIE-11, así como el surgimiento de nuevas resoluciones, como el Acuerdo 3964, de la Suprema Corte de Justicia de la Provincia de Buenos Aires, del 11 de diciembre 2019; donde en los art III y IV de su Anexo, establece la articulación del fuero de Familia y Paz con el fuero Penal y viceversa; con el planteo de la necesidad de disponer medidas preventivas o protectorias en el marco del abordaje de la violencia de género en el ámbito doméstico; para lo cual optimizar la evaluación pericial resulta indiscutible.

El aporte de las Neurociencias se constituye entonces, más que en una herramienta en una necesidad de interpretar los conflictos desde una mirada biopsicosocial integral e integradora; es decir no solo de quien ocupa el rol de víctima/as sino también analizar que sucede en quien se constituye como victimario/os.

Las técnicas neurocientíficas

Con la publicación del texto *Neuroscience and the Law Brain, Mind, and the Scales of Justice* en el año 2004, se marca un punto de partida para la vinculación de la neurociencia y el derecho. En este libro se plasman, de forma resumida, las deliberaciones que se llevaron a cabo en una reunión de veintiséis neurocientíficos, juristas, abogados y jueces para resolver los problemas relacionados con los descubrimientos en la neurociencia y como estos pueden influir en los procedimientos legales, penales y civiles.

Para comprender la interacción entre ambas ciencias, se entenderá que el cerebro y en general el sistema nervioso central originan y condicionan la conducta humana, que es objeto de estudio para el derecho y, a su vez, está regulada por los sistemas jurídicos.

Por esa razón, estos y los futuros descubrimientos de la

neurociencia deberían modificar o nutrir las instituciones jurídicas que se conservan hoy día, más por la tradición que por cimientos científicos desarrollados a cabalidad. Dichos descubrimientos también podrían contribuir con aportes neurocientíficos al esclarecimiento de procesos judiciales, específicamente con la posible utilización de técnicas neurocientíficas como medios de prueba dentro de la jurisdicción, situación que posibilitaría brindar mejores herramientas probatorias a los jueces, con el fin de poder llegar a un mejor grado de probabilidad en la confirmación o negación de las proposiciones -hechos- expuestos por las partes.

Son varios los campos en los que el derecho necesita de la neurociencia; por ejemplo, en temas cruciales como la determinación de la capacidad, la imputabilidad, la imparcialidad del juez, la voluntad, la responsabilidad jurídica, la veracidad de un testigo o la determinación de si hubo error como vicio del consentimiento. Nada de esto podría ser tratado por el derecho tan profundamente sin una explicación neurocientífica, que explore cómo funcionan estos aspectos en el cerebro y, por lo tanto, en la conducta. Todo ello, implicará una transformación de la cultura jurídica.

El juez podrá tomar una decisión con lo que se ha logrado probar como cierto dentro del proceso y finalmente se llega a constituir en una verdad procesal.

Aplicación de las técnicas neurocientíficas

Tal como se viene planteando, estas nuevas tecnologías aportan un sin número de datos, pero también exigen una capacitación para su conocimiento, no solo para los propios investigadores sino para quienes deben extender esos significados a sus resoluciones judiciales.

Es aquí donde la psicopatología forense se constituye en un puente insustituible, describiendo las características clínicas de los principales trastornos mentales y su relación con las conductas antijurídicas; de ahí la participación pericial se torna imprescindible.

Antes de desarrollar sus particularidades y su injerencia específica en este ámbito jurídico, que es el fuero de familia; resulta relevante destacar ciertos aspectos a conocer de las mismas para ser consideradas como prueba.

La neurociencia como medio de prueba pericial científica

Como sabemos, uno de los medios probatorios existentes en los procesos judiciales es el dictamen pericial, en el que el administrador de justicia, valiéndose de los conocimientos específicos de un tercero sobre un área o materia en concreto, soporta su decisión judicial.

Si antes podíamos afirmar que la prueba reina sin lugar a duda era la confesión, hoy en día, con los avances de la ciencia y la tecnología, esa afirmación es susceptible de ser replanteada, considerando que una de las pruebas que en mejor medida le aporta y le contribuye al proceso, en la búsqueda y obtención de esa gran probabilidad de verdad, son las pruebas periciales de carácter científico.

En el proceso se busca que una persona ajena a este, llamada perito o experto, verifique las proposiciones contempladas por cada extremo de la litis en su demanda y contestación, ya que aquellas, pertinentes para el caso, requieren ser evaluadas por alguien con especiales conocimientos científicos, técnicos o artísticos.

Aunque cada vez es menos común la idea de que todo lo que posea un calificativo de científico es verdadero, para el caso de las pruebas científicas de hace pertinente conocer los criterios para calificar una prueba diagnóstica desde la medicina y así poder hacernos una idea de que tanto podría aportar realmente al proceso.

A partir de la necesidad de conocer si un paciente realmente posee o no determinada enfermedad se establecen dos preguntas fundamentales: a) si la enfermedad está presente ¿cuál es la probabilidad de que el resultado de la prueba diagnóstica sea positivo? y b) si la enfermedad no está presente ¿cuál es la probabilidad de que el resultado sea normal o negativo? La primera pregunta define lo que se conoce como **sensibilidad** de una prueba diagnóstica y la segunda incluye el concepto de **especificidad** de una prueba diagnóstica.

Si bien, la sensibilidad y especificidad de una prueba son los criterios que examinan los profesionales de la salud para determinar la eficacia, veracidad y confiabilidad del examen que pretenden aplicar, lo que interesa al derecho para este asunto de las pruebas científicas dentro del proceso es que el juez evite en lo posible que se incluyan en el proceso pruebas que científicamente no cumplan con los criterios científicos necesarios para ser eficaces, veraces y confiables.

De igual forma, en la sentencia Daubert, la Corte Suprema de Justicia de los Estados Unidos estableció una serie de parámetros para tener en cuenta por el juez al momento de valorar una prueba científica.

El Juez Blackmun, planteó en la sentencia unas condiciones mínimas para poder hablar de ciencia en un aspecto procesal; son las siguientes:

- **La publicación en revistas sujetas a revisión:** la revisión por pares y/o la publicación sí incrementaban las posibilidades de encontrar errores metodológicos sustantivos en aquellas y, por tanto, permitían evaluar mejor su fiabilidad.

- **Del conocimiento de la probabilidad efectiva o potencial de error:** es indispensable que las técnicas periciales sean sometidas a análisis científicos y empíricos o a estudios controlados, que demuestren su validez o fiabilidad, y no que sean soportadas exclusivamente con citas bibliográficas que soporten solo simples argumentos de autoridad. Únicamente a partir de estos estudios se puede evidenciar el rango de error existente en estas técnicas. Hay que descubrir o saber cuáles fueron las fuentes de error con las que pudo trabajar el experto.

El *Strengthening Forensic Science in the United States: A Path Forward* (2009) conceptuó: una agenda de investigación completa debe incluir estudios para establecer las fortalezas y limitaciones de cada procedimiento, fuentes de sesgos y variación, cuantificación de las incertezas creadas por estas fuentes, mediciones del rendimiento, los pasos procedimentales en el proceso de analizar pruebas forenses y los métodos para continuar monitoreando y mejorando los pasos de tal proceso.

- **La necesidad de que toda tesis científica sea sometida a intentos de falsificación y refutación:** en este punto, el juez Blackmun se basa, por un lado, en el filósofo austriaco Karl Popper, con su corriente epistemológica del falsacionismo o principio de falsabilidad -Posibilidad abstracta de que una hipótesis sea sometida a alguna prueba que pudiera mostrar su falsedad- y, por otro, en el filósofo de la ciencia, Carl Hempel (1966), en relación con su idea de que “los enunciados que constituyen una explicación científica deben ser susceptibles de contrastación empírica”.

Este factor sostiene que, para poder admitir una prueba científica al procedimiento, las hipótesis que esta prueba sostenga han de haber sido sometidas a intentos de refutación luego superados.

- **La aceptación de la ciencia y de la técnica en el ámbito de la comunidad científica de referencia:** se trata de un estándar existente en Estados Unidos desde 1923, cuando la Corte de Apelaciones del Distrito de Columbia resolvió la apelación del caso *Frye v. United States*. Sin duda, aquel constituye un cambio importante en los criterios de valoración de las pruebas periciales, pues va más allá de las calidades del experto y valora un aspecto sobre el conocimiento que fundamenta la técnica aludida. Es, pues, un importante giro epistemológico en la experiencia estadounidense, que hizo énfasis en la información que se usa para la determinación de los hechos y no en el sujeto que brinda dicha información.

Aquí lo relevante no es tanto la publicación, sino lo que ha dicho la comunidad experta en relación con esa publicación y con la técnica empleada. El juez debe evidenciar cuál es la reacción de la comunidad científica o experta en torno a esa publicación; la validez o el respaldo que le han otorgado.

El caso *Daubert* y sus factores para valorar la admisibilidad

de las pruebas periciales presentadas por los expertos es el más significativo para toda la comunidad jurídica en general. A partir de esta jurisprudencia se crea un hito jurídico, que demarca y sirve de fundamento epistemológico para todos los administradores de justicia, que podrán basarse en ella para intentar dilucidar cuándo una prueba pericial científica puede y debe ser admitida.

En lo concerniente a la valoración de las pruebas científicas; se puede decir que “el juez está llamado a convertirse en custodio del método científico, a los fines de distinguir entre buena y mala ciencia, es decir, debe ocupar la posición de garante de la admisibilidad de las pruebas científicas desde la perspectiva metodológica, procurando siempre determinar la fiabilidad de las pruebas, sean estas científicas o no”.

Las técnicas de neuroimágenes, sin duda, pueden servir como prueba pericial dentro de un proceso judicial, con el fin que el juez pueda soportar mucho mejor su decisión. No obstante, de acuerdo con la normatividad existente, siguiendo los parámetros y la salvaguarda de los preceptos constitucionales, y en virtud del control de convencionalidad, se requiere el consentimiento libre y consciente de quien se va a someter a dichos exámenes, con el fin de validar y otorgar legitimidad al método que se empleará.

La clave de la admisibilidad de este tipo de medios probatorios se debe centrar, entonces, en que la técnica haya sido aplicada al sujeto de manera consciente, libre, voluntaria e informada. Únicamente bajo esos preceptos podríamos concluir que no estaríamos hablando de una vulneración a la dignidad humana y al debido proceso constitucional.

Aporte de las técnicas neurocientíficas a la justicia de familia

Centrando la investigación respecto de las distintas herramientas que la neurociencia hoy dispone y lo que podría aportar al fuero de familia; se torna necesario destacar que si bien dentro de los países latinoamericanos existen legislación, jurisprudencia y abordajes jurídicos que guardan similitud sobre las miradas de ciertas temáticas de este campo judicial específico; se destacan un mayor y dispar desarrollo de algunas intervenciones periciales, como ser en países de Centro y Sudamérica el Instituto Nacional de Ciencias Forenses (INACIF), de República Dominicana; el Instituto Forense en Medicina Legal “Dr. Roberto Masferrer”, de El Salvador; el Instituto de Investigaciones Forenses (IDIF), de Bolivia; el Complejo de Ciencias Forenses del Poder Judicial, de Costa Rica; el Instituto de Medicina Legal, de Perú; el Cuerpo Médico Forense de los Tribunales Nacionales de Argentina; el NUFOR o *Núcleo de Estudos e Pesquisas em Psiquiatria Forense e Psicologia Jurídica*, en Brasil, y el Instituto Nacional de Medicina Legal

y Ciencias Forenses de Colombia, entre otros.

Muestra de esta disparidad, es la escasa bibliografía y publicaciones que den cuenta de este desarrollo para este ámbito jurídico específico. No obstante, aquí se ha considerado la amplia experiencia y dedicación de profesionales como el Maestro Eric García López, quien contribuye diariamente al crecimiento de las neurociencias en materia judicial.

Dentro de sus obras y junto a la Maestra Olga García Galicia García, en “Fundamentos de Psicología Jurídica y Forense” y “Psicología Forense en materia familiar”, vuelcan con sus aportes tan enriquecedores directrices para el abordaje de conflictivas tan complejas dentro de este fuero.

Aquí se señala que con anterioridad y aún en la actualidad de muchos países, los peritos en cualquier materia que intervinieran ofrecían su opinión o intervención experta *de acuerdo con su leal saber y entender*, lo cual deja sin un fundamento científico, serio y firme a las opiniones de los peritos, los libera de responsabilidad respecto del fundamento y técnica utilizados. Dada la imprecisión que esta práctica común acarrea fue necesario formular tesis y jurisprudencias donde se establece que “si en el dictamen el perito sólo se concreta a establecer una simple opinión, sin señalar cómo y de qué forma llegó a la misma, ésta es dogmática y como consecuencia carece de valor probatorio”.

Dejando de lado las diferencias jurídicas, procesales y jurisdiccionales propias de cada país que exceden a las implicancias de este trabajo; ponderando las especificidades y sensibilidades de las herramientas de evaluación, es dable destacar el imprescindible aporte de la entrevista inicial que orientará a la búsqueda sobre que otra herramienta se ha de elegir para profundizar y completar la evaluación.

Una valoración experta nunca se debe limitar a transcribir lo dicho por el evaluado, pues éste puede estar motivado a distorsionar la información o mentir; por esto se sugiere siempre concebir la distorsión motivacional, el sesgo reactivo y la hipótesis de simulación de psicopatología, además de evaluar la fiabilidad de respuestas del sujeto ante los instrumentos, como las escalas L, F, K del MMPI.

Los test psicométricos o pruebas psicológicas se pueden clasificar por su forma, por su enfoque teórico o metodológico o por el objeto que miden; los hay de personalidad, de inteligencia, de psicopatología, etcétera. Existen pruebas diseñadas para atender las necesidades del contexto organizacional, del contexto clínico y por supuesto del área psico-forense. Por ignorancia o inaccesibilidad a las técnicas de evaluación psicológica forense, los psicólogos inexpertos usan en el ámbito judicial pruebas que se realizaron con otros objetivos; por ejemplo, las técnicas proyectivas para evaluar afectividad y relaciones, como indicadores de situaciones judiciales que realmente no miden.

Adaptación de instrumentos psicológicos forenses para Latinoamérica

Los instrumentos mencionados son susceptibles de usarse en América Latina, pero requieren un proceso de adaptación psicométrica que incluya su adaptación cultural, dado que se debe garantizar la equivalencia de lo medido de un país a otra, teniendo siempre presente que en una cultura hay formas de ser y de hacer que en otra pueden resultar inconvenientes.

No menos importantes son los factores funcional y económico, que pueden limitar el acceso de un profesional o institución para usarlo; por ejemplo, el valor comercial de los instrumentos de psicopatía puede equivaler a varios salarios mínimos en un país en vía de desarrollo y, por tanto, limitar su uso. Esta situación desestimularía la investigación, aplicación y validación del instrumento, pues sus altos estándares ameritan correlatos onerosos en tiempo y dinero, además de convertir al instrumento en inaccesible para el ámbito de justicia con pocos profesionales y pocos recursos, como es frecuente en Centro y Sudamérica.

El proceso de validación implica el compromiso de cada país de validar los instrumentos para su propio uso, lo cual significa un reto psicométrico y científico y la necesidad de atender los requerimientos periciales y sustentarlos fehacientemente ante la corte. Esto no obsta para que se inicie una tendencia individual, autodidacta o de formación en pequeña escala, para adquirir, estudiar, investigar y orientar periciales con base en estos instrumentos, pues ellos señalan los focos de pertinencia de las valoraciones psicológicas, es decir, nos indican qué evaluar, y aunque al principio no sea posible aplicarlas con la rigurosidad deseada, se pueden introducir de manera progresiva en la enseñanza y el uso.

Este desafío investigativo y aplicado se puede canalizar a través de los colegios profesionales y de las universidades, sobre todo las que cuentan con posgrados en psicología jurídica y forense; y los países que no cuentan con estos niveles de formación para que los generen, pues el enorme volumen de conocimientos específicos en el área, de universidades internacionales y de publicaciones literarias en el área, justifican plenamente la creación de estos currículos.

Dentro de las prácticas periciales forenses y cada vez con mayor participación en la justicia de familia; se aprecia el interesante aporte de las herramientas de la psicología cognitiva; desde las baterías neuropsicológicas, combinadas o no con pruebas de neuro-imágenes, que permiten un estudio más minucioso de ciertas conductas. A continuación, se desarrollará sin mayor profundización de las técnicas específicas; algunas posibles aplicaciones dentro de las materias que se abordan en el fuero.

El cuestionario CUIDA ha sido creado para evaluar la capacidad de un sujeto para proporcionar la atención y el cuidado adecuados a una persona en situación de dependencia. Posteriormente se fue aplicando en distintos ámbitos; utilizando este instrumento para la valoración de la personalidad en el proceso de evaluación de los postulantes a adopción, cuidadores, tutores y/o mediadores. El cuestionario contiene escalas primarias que exploran distintos aspectos como Altruismo, apertura, asertividad, autoestima, capacidad de resolver problemas, empatía, equilibrio emocional, independencia; etcétera, y como factor adicional: agresividad. Ha demostrado ser fiable y válido, por lo que está siendo aplicado en diferentes campos, estando avalado su uso en países como España (Madrid) y México.

Otro ejemplo de esto sería la utilización de baterías neuropsicológicas con tendencia a la valoración de funciones ejecutivas y aspectos cognitivos tan significativos para evaluar la capacidad jurídica de un sujeto, como lo es el test de MoCA (Escala de evaluación cognitiva de Montreal); que evalúa en 5 a 10 minutos variables como función ejecutiva y visoespacial, la identificación, la memoria, atención, lenguaje, abstracción, etcétera). En la misma línea de evaluación, es el uso de Minimal Mental Test, la Técnica de Stroop, o el Trial Test; etcétera; utilizables no solo en materia de determinación de actos jurídicos específicos sino también, al momento de definir capacidad para dar consentimiento en una internación, por ejemplo.

La complementación con técnicas de neuroimágenes como ser la Resonancia Magnética Nuclear (RMN), RMNf (funcional), PET (Prueba de Emisión de Positrones) y/o SPECT (por sus siglas en inglés de Tomografía computarizada por emisión de fotón único), orientarán a la determinar la existencia de algún componente orgánico que justifique tal expresión conductual y en muchos casos determinar su grado de afectación; proporcionando además indicadores para su rehabilitación o necesidad de tratamiento específico.

Estas técnicas pueden llegar a determinar no solo si la persona es capaz para afrontar un juicio, permiten identificar el impacto de las adicciones, de los tumores cerebrales; evaluar la capacidad de administración de bienes, etcétera.

Sin dudas, el abordaje de la violencia familiar convoca a la exploración de nuevos instrumentos de evaluación que permitan no solo definir y tipificar el riesgo para la/as víctima/as, sino también el conocimiento más profundo de la figura que ejerce la violencia; con la intención no sólo de adoptar medidas judiciales consecuentes sino también definir estrategias para la concientización y/o terapéutica del sujeto que ejerce violencia; su inclusión en dispositivos de masculinidades o alguna intervención específica según lo amerite.

El aumento de las denuncias por violencia familiar en todos sus tipos y formas así como de su escalada e incremento en la gravedad; ha motivado al desarrollo de muchas investigaciones neurocientíficas que intentan explicar las conductas de los agresores sexuales y feminicidas.

Se han utilizado modelos de estudio del procesamiento emocional en maltratadores y en sujetos que ejercen violencia

de género, como lo son el Test de reconocimiento de emociones de Ekman (Young, Perret, Caldar, Sprengelmeyer y Etcoff, 2002), así como la evaluación de la capacidad de sentir emociones con registros psicofisiológicos (Lang, 1985), tareas de interferencia emocional (Baños, Quero y Botella, 2005) o pruebas basadas en imágenes con contenido emocional (Aguilar de Arcos; et al. 2008); con resultados que dan cuenta de un aumento de la frecuencia cardíaca y de conductancia, otros con su disminución cuando procesan imágenes de violencia de género (Gottman et al; 1995) en las pruebas psicofisiológicas. También se observó un mejor reconocimiento emocional ante contenidos de violencia de género, en maltratadores o violentos.

Se infiere que este mejor reconocimiento emocional podría ser la herramienta con que manipulan los sentimientos de su pareja y así perpetuar la relación violenta. (Redo, Usaola, Nafs y Girones, 2005), observándose una mayor empatía cognitiva, con alta capacidad de discernir cognitivamente los estados emocionales de otros; con dificultades para hacer frente a dichos estados emocionales; relacionándose estos hallazgos con mayores índices de violencia.

Dentro de los hallazgos en la neuropsicología del maltratador, se han detectado afectaciones en las funciones ejecutivas, memoria, atención, capacidades intelectuales, así como en los procesos de decodificación emocional y en la empatía; los cuales, asociados a antecedentes de traumatismos de cráneo y consumo de bebidas alcohólicas, ocasionarían alteraciones cognitivas que se relacionan con el maltrato. Los mecanismos neurobiológicos que lo explican, dan cuenta de cambios estructurales en hipocampo, amígdala, corteza prefrontal (CPF) y cuerpo calloso, durante el consumo de alcohol como luego del mismo.

Existen pocos estudios sobre el funcionamiento cerebral en violentos, sin embargo, George et al. (2004) con la utilización del PET (Prueba de emisión de Positrones) han observado al analizar la respuesta al miedo asociado con violencia doméstica, un menor metabolismo en el hipotálamo. Por su parte, Lee et al. (2009) con RMf demostraron que los agresores tienen una sobreactivación en el hipocampo, giro fusiforme, CPF, CP (corteza cingulada posterior), tálamo y corteza occipital ante estímulos amenazantes.

Sin embargo, más allá de estos hallazgos prometedores es relevante ser cautelosos para no forzar a que estos conocimientos puedan ser utilizados para estandarizar patrones tendientes a la generalización y/o determinismos en su penalización.

Conclusiones

Al inicio de esta investigación se plantearon las necesidades de la aplicación de las herramientas de la Neurociencia a la justicia de familia.

Considerándose la aplicación de las técnicas neurocientíficas en otros fueros como el penal o el laboral; se mostró la utilidad de estas neuro tecnologías -entendidas como las baterías neuropsicológicas, así como el uso de técnicas de

neuroimágenes y su nexa desde la interpretación psicopatológica- en el campo de la justicia de familia; dejando entrever posibilidades de desarrollar nuevas modalidades de intervención asistencial y en materia de prevención psicoeducativa.

Por ello, es relevante valorar críticamente todos estos pretendidos avances, que, sin lugar a duda, pueden ayudar a los tribunales en su función jurisdiccional y a la consecución de una mayor o menor probabilidad de certeza, en relación con las proposiciones planteadas por las partes.

De lo que aquí surge, se propone como prioritaria la inclusión de formación profesional especializada en Neurociencias en las Carreras de Leyes o Derecho, así como poner énfasis en la capacitación permanente, especializada y específica; no solo de los peritos sino de todos los operadores judiciales y jueces, quienes deberán ponderar el uso de estas herramientas al momento de emitir sentencias y resolver conflictos con semejante nivel de complejidad.

Sin duda alguna, resulta imprescindible considerar la labor interdisciplinaria jerarquizada, provocando el surgimiento de nuevas leyes y de políticas públicas más acordes a las necesidades de esta nueva sociedad.

Se infiere que lo expuesto solo muestra la punta del iceberg de lo que se vislumbra será un cambio paradigmático que recién se inicia respecto de la forma de entender al sujeto y su interacción social, como así también, su impacto en la legislación y la necesidad de su adecuada interpretación para garantizar una Justicia digna y accesible.

Referencias bibliográficas

- Hacia un concepto interdisciplinario de la familia en la globalización. Oliva Gómez, Eduardo- Villa Guardiola Vera Judith. Justicia Juris, ISSN 1692-8571, Vol. 10. N° 1. Enero Junio de 2014 Pág. 11-20.
- Planiol y Ripert. Tratado Práctico de Derecho. Instituto de Investigaciones Jurídicas. México. 2002. p.178.
- Neuroscience and the Law Brain, Mind, and the Scales of Justice, 2004.
- Aplicación de las técnicas neurocientíficas como medios de prueba en los procesos judiciales y sus controversias constitucionales. María Carolina Hoyos Bula, pág. 45 a 46.
- Ienca-Andorno. Towards new human rights in the age of neuroscience and neurotechnology, en "Life, Science, Society and Policy", abril 2017).
- Aplicación de las técnicas neurocientíficas como medios de prueba en los procesos judiciales y sus controversias constitucionales. María Carolina Hoyos Bula, pág. 47 a 49.
- Aplicaciones de las técnicas neurocientíficas como medios de prueba en los procesos judiciales y sus controversias constitucionales. María Carolina Hoyos Bula, pág. 49 a 57.
- Técnicas neurocientíficas como medio de prueba pericial. Luna Salas, Fernando. Revista Prolegómenos. Vol 22 (44); 2019, p.p.41.
- La Neurociencia como medio de prueba de suplir vacíos legales. Luna, F; Escamilla, V y Corena. A. 2019.
- El consentimiento informado del paciente en la actividad asistencial. Vera Carrasco, Oscar, Revista Médica de La Paz, 2016.
- Pruebas neurocientíficas y Derechos Humanos. Luna Salas, Fernando. 2019.
- Neuroética. Cuando la materia se despierta. Evens, K. (2010).
- De la Neurociencia a la Neuroética. Giménez Amaya; Sánchez Migallón (2010).
- Proceso y neurociencia. Taruffo, M. y J. Nieva. 2013.
- De la prueba científica a la prueba pericial. Vázquez, Rojas, C. 2015, p. 115.
- De la prueba científica a la prueba pericial. Vázquez Rojas, C. 2015, p. 188.
- De la prueba científica a la prueba pericial. Vázquez Rojas, C. 2015, p.76.
- El mito del cientificismo en la valoración de la prueba científica. Luna Salas, Fernando. 2018.
- Neurociencias y detección de la verdad y del engaño en el proceso penal. Uso del escáner cerebral (fMRI) y del brainfinger printing (P300). Villamarín López, M (2014).
- Fundamentos de Psicología Jurídica y Forense. Parte 6-Instrumentos de evaluación psicológica forense y su uso probable en América Latina. Angela C. Tapias Saldaña.
- Fundamentos de Psicología jurídica y Forense. Parte 6.3. La evaluación psicológica forense en juicios de familia. Olga Leticia Galicia García.
- Fundamentos de Psicología Jurídica y Forense. Parte 6.6. Instrumentos de evaluación psicológica forense y su uso probable.
- Psychosocial Intervention vol.16, no. 3 Madrid, 2007. El CUIDA como instrumento para la valoración de la personalidad de la evaluación de adoptantes, cuidadores, tutores y mediadores. María Isabel García Medina, Isabel Estévez Hernández, Paloma Letamendia Buceta; pertenecientes al Grupo IVAI (investigación y Valoración en Adopción Internacional)
- La Neuroimagen: ¿un nuevo medio de prueba? Julieta Carolina Clur. Neurociencias y derecho. 1. Editorial Hammurabi, 2019).
- Psychopathy Checklist, PCL- Hare, R. 1999.
- Neurociencia Traslacional implicada en Femicidas, Capacitación en Neurociencia Clínica y Neuroimágenes aplicadas en el ámbito Forense. Mazzoglio y Nabor, Martín. Academia de Ciencias Forenses de Argentina, 2021.