

REVISTA LATINOAMERICANA DE PSICOFARMACOLOGÍA Y NEUROCIENCIA
Edición para la República Oriental del Uruguay // Año 10 - N° 25 - Marzo de 2025
ISSN 2393-6932



psicofarmacología 25

03 | Editorial

Exprofesora Agregada Dra. Laura Sarubbo

04 | Particularidades del trastorno por consumo de sustancias en los médicos

Dra. María Teresa Pereira Spilman

11 | Anticuerpos monoclonales en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer: el caso del donanemab

Farm. Mariano José Scolari

DIRECTORA

Dra. Laura Sarubbo

Médica Psiquiatra. Prof. Agregada Retirada de la Clínica Psiquiátrica. Facultad de Medicina - Udelar. Prof. Agregada como Docente Libre del Departamento de Geriátrica de la Facultad de Medicina de la Udelar. Magister en Psiconeurofarmacología (Universidad Favaloro Argentina). Docente de la Maestría en Psiconeurofarmacología (Universidad Favaloro Argentina). Especialista en Psicogeriatría (ANA Argentina). Diplomada en Psicofarmacología del Adulto Mayor (UCES Argentina). Diplomada en Psicoterapia en Servicios de Salud Facultad de Medicina Udelar. Miembro de ADRIG (Alzheimer Disease Research International Group). Editora de la Revista de Psicofarmacología

(Uruguay). Psicoterapeuta Vincular e Individual Psicoanalítica (FUPSI). + 598 99627499. Montevideo - Uruguay.

CONSEJO EDITORIAL REPÚBLICA ORIENTAL DEL URUGUAY

Dr. Rodolfo F Castagnetto. Profesor Agregado de Medicina Nuclear. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina - Universidad de la República.

Dra. M Teresa Pereira. Exprofesora Adjunta de la Clínica Psiquiátrica de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República Oriental del Uruguay.

Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas. Director del departamento de farmacología y terapéutica, Facultad de Medicina - Universidad de la República - Uruguay.

Entre el bienestar del médico y los avances de la ciencia

Iniciamos este nuevo año con renovado compromiso hacia la excelencia en el campo de la psiquiatría, la neurociencia y la psicofarmacología. En un contexto de avances científicos constantes y desafíos emergentes en la práctica clínica, esta primera edición busca, como en años anteriores, ofrecer un panorama actualizado sobre las tendencias, investigaciones y debates más relevantes de estas disciplinas.

Este año nos invita a reflexionar sobre la integración del conocimiento en nuestras áreas de trabajo, con un enfoque particular en la personalización de los tratamientos y en la seguridad terapéutica, pero también sobre un tema siempre escondido. Un tema que hace referencia a nosotros los médicos, desde la perspectiva de nuestra salud, de nuestro bienestar de nuestro quehacer cotidiano tanto desde lo laboral como desde lo psicológico.

El médico, símbolo de conocimiento y cuidado, es también humano. Sin embargo, dentro de la propia profesión médica, reconocer la vulnerabilidad es casi un tabú. Entre las múltiples crisis que afectan al sistema de salud, una de las más invisibles y urgentes es la adicción en los médicos. Un problema que no solo compromete la vida de los profesionales, sino que también pone en riesgo la seguridad de los pacientes.

Con tasas de prevalencia que igualan o superan las de la población general, el consumo de sustancias entre los médicos es una realidad alarmante, pero sistemáticamente oculta. La medicina ha construido una cultura de infalibilidad que castiga la enfermedad y la debilidad, empujando a los profesionales a la automedicación y al silencio. El miedo a la estigmatización y a la pérdida del sustento laboral impide que muchos busquen ayuda hasta que es demasiado tarde. Las consecuencias de este fenómeno son devastadoras: errores médicos, deterioro de la salud mental, pérdida de carreras y, en los casos más graves, suicidio. En particular, las médicas mujeres enfrentan un riesgo significativamente mayor de autoeliminación, lo que refuerza la necesidad de un enfoque diferenciado y urgente.

Afortunadamente, existen estrategias de intervención efectivas. Programas especializados como el PAIME en España o los *Physician Health Programs* en Estados Unidos han demostrado que, con detección temprana y apoyo adecuado, las tasas de recuperación en médicos son considerablemente altas. Consideramos que, para que estas iniciativas sean exitosas, es fundamental romper el silencio, eliminar el estigma y generar políticas que permitan no solo la tención de nuestros colegas sino también la reincorporación laboral sin penalización.

Paradójicamente, mientras luchamos en la sombra contra nuestras propias enfermedades, la investigación biomédica sigue avanzando en el tratamiento de patologías complejas como el Alzheimer. La reciente aprobación de donanemab, un anticuerpo monoclonal que ralentiza la acumulación de placas amiloides, ha generado expectativas, pero también cuestionamientos sobre su eficacia real.

Sin embargo, persisten dudas sobre la magnitud real de su beneficio clínico, ya que su reducción no siempre se traduce en mejoras funcionales significativas. Además, la seguridad del fármaco sigue en debate debido a los efectos adversos reportados, como inflamación cerebral y microhemorragias. A pesar de la esperanza que genera donanemab, los expertos advierten que aún es necesario un seguimiento clínico riguroso para evaluar su efectividad en el mundo real. Además, el alto costo de estos tratamientos plantea dudas sobre su accesibilidad y costo-beneficio en comparación con otras intervenciones terapéuticas y farmacológicas disponibles.

Este contraste entre el avance de la medicina y el descuido de quienes la ejercen es un reflejo de una paradoja profunda: si no cuidamos a quienes nos cuidan, ¿quién quedará para cuidar a los demás?

Es momento de un cambio de paradigma. La adicción en los médicos no es una falla moral, sino una enfermedad que debe tratarse con la misma rigurosidad y empatía que cualquier otra. Cuidar a los médicos no es solo un acto de justicia, sino una necesidad para garantizar un sistema de salud seguro y eficiente. Romper el silencio es el primer paso hacia una profesión más sana y un futuro donde la medicina pueda seguir cumpliendo su verdadero propósito: sanar.

Particularidades del trastorno por consumo de sustancias en los médicos

Resumen

Los trastornos por consumo de sustancias en los médicos tienen ciertas particulares que los diferencian de la población general. Si bien la frecuencia de consumo es igual o mayor entre los médicos (10 a 14%), éstos tienen complejidades como son: posible compromiso de la práctica profesional, autoprescripción asociada, grandes dificultades para pedir ayuda, diferencias importantes según la especialidad, mayor riesgo de suicidio, etc. Sin embargo, cuando hay centros especializados en el tratamiento de estos profesionales, los índices de recuperación son mucho mayores que los de la población general (70 a 80 %). En este trabajo se resumirá en forma jerárquica la bibliografía de varias décadas, buscando analizar estas características propias, para una mejor comprensión del padecimiento del colega adicto.

Palabras clave

Consumo de sustancias – Médicos – Riesgo en la praxis – Dificultad para pedir ayuda – Autoprescripción – Suicidio.

Pereyra T. "Particularidades del trastorno por consumo de sustancias en los médicos". *Psicofarmacología Uruguay* 2025;25:4-10.

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

"The most tragic thing is a sick doctor"
George Bernard Shaw, citado por Clare Gerade

Introducción y marco teórico

La adicción se define, de forma sintética, como una afección primaria y crónica de los circuitos cerebrales relacionados con la recompensa, la motivación y la memoria.

La disfunción en estos circuitos conduce a manifestaciones biológicas, psicológicas sociales y conductuales características.

Esto va a reflejarse en una persecución patológica de la recompensa y del alivio que provoca el uso de la sustancia. Se caracteriza por la imposibilidad de mantener la abstinencia en forma consecuente, la incapacidad del control conductual, el craving, la ausencia de reconocimiento del problema y la afectación de las relaciones interpersonales asociada a la presencia de respuestas emocionales disfuncionales (*American Association of Addiction Medicine*).

Como otras enfermedades crónicas a menudo se desarrolla con ciclos de recaída y remisión. Sin tratamiento es progresiva y puede provocar la muerte o la incapacidad. Puede ser una adicción a sustancias (alcohol, drogas) o a conductas (Juego, sexo, internet, trabajo).

El consumo de sustancias en los médicos presenta ciertas particularidades que los diferencian respecto al consumo de las mismas en la población general (Mandel et al., 2022).

En estos casos, se trata de un Trastorno no sólo individual, sino también laboral y social, pues puede generar riesgos en la praxis médica y comprometer el correcto ejercicio profesional y la seguridad de los pacientes (Talbot, 1986; Boisaubin, 2001; DuPont and Skipper, 2012; Braquehais, 2012).

En este trabajo analizaremos las características distintivas de este problema, basándonos en la bibliografía internacional respecto al tema.

Desde ya adelantamos la escasez de trabajos científicos epidemiológicos actuales, algunos de los más importantes tienen décadas.

Se trata de un Trastorno muy importante por su repercusión en toda la población, que requiere acciones eficaces, que permitan su diagnóstico precoz, el acceso a un tratamiento adecuado y la posterior rehabilitación del médico como profesional y como persona.

Las dificultades de los médicos para pedir ayuda, así como la disponibilidad y el conocimiento acerca de diversas sustancias, son factores diferenciales respecto a otros grupos poblacionales, que pueden demorar el inicio del tratamiento y complicar el pronóstico (Bruguera, 2001) (Available, 2022).

Sin embargo, si estos profesionales son tratados en forma adecuada, su pronóstico es mejor que el de la población general.

Trabajos internacionales muestran tasas de recuperación entre un 70 y un 80%, mucho más altas que en la población general (30%), cuando existen centros especializados para el tratamiento de los médicos (McLellan, 2008) (Du Pont, 2009) (Rose, J.S, 2014).

La noción de *sick physician* (Council on Mental Health, 1973), que podríamos traducir como “médico con un Trastorno mental”, debe distinguirse del concepto *impaired physician* (médico incapacitado) que son aquellos cuyo Trastorno, si no está estabilizado, puede afectar negativamente su praxis. Esta distinción es crucial, ya que tener un Trastorno Mental, no supone, si está compensado, que exista riesgo para la seguridad del paciente. Éste sólo existiría, cuando haya un consumo activo (ya sea continuo o episódico) o cuando, aun habiendo cesado el consumo, las consecuencias del mismo hayan mermado al sujeto a nivel cognitivo o volitivo, o bien hayan desencadenado cuadros psicopatológicos en los que el juicio de realidad o la conducta, están alterados o comportan un riesgo para sí mismos o para otros.

El médico discapacitado es aquel que “está inhabilitado para practicar la medicina con la pericia y la seguridad razonable para ello, debido a una condición vinculada a una enfermedad” (Federation of State Physician Health Program).

Para ser más claros, tener una enfermedad no constituye en sí una discapacidad, pero una discapacidad implica siempre la presencia de una enfermedad.

En cuanto a la frecuencia del Consumo de sustancias entre los médicos, el porcentaje hallado por diferentes autores a lo largo de varias décadas muestra que el mismo es igual o algo mayor que en la población general: 10 a 14% (Warner, 2020) (Baldisseri, M.R., 2013) (Flaherty, 1993).

La tasa media de abuso de drogas ilícitas se reportó como raro en algunos trabajos (Orescovich, 2015), pero la tasa de abuso de drogas de prescripción, como las benzodiazepinas y algunos opiáceos es mayor que en la población general (Harvey, Epstein, 2021, Lancet).

La medición de la prevalencia del uso de sustancias entre los médicos es problemática debido a la antigüedad de muchos estudios como ya dijimos (muchos de hace 20 a 30 años) y a que la mayoría son auto-reportes. Más instructivas son las encuestas retrospectivas a largo plazo de los registros médicos oficiales (Warner, 2013).

Una revisión de los pacientes enrolados en los Programas específicos para médicos revela una mayor proporción de ciertas especialidades, sobretudo anestesiología, Medicina de Emergencia y Psiquiatría (Canadian Medical Association, 2021).

Podemos esquematizar nuestro planteo refiriéndonos a los problemas específicos detectados entre los médicos y que justifican tanto una intensa investigación científica como un tratamiento especializado para esta población.

1. El problema del ejercicio profesional.
2. El problema del retraso en la consulta.
3. El problema del tipo de sustancias y de la autoprescripción asociada.
4. El problema de la comorbilidad.
5. El problema del tratamiento.

1 y 2. El problema del Ejercicio Profesional y el Retraso en la Consulta

Comenzaremos analizando los problemas 1 y 2 que consideramos están estrechamente intrincados.

La profesión médica forma parte del grupo de profesiones que requieren una alta fiabilidad. Sin embargo y en forma paradójica, ya en el siglo pasado (año 1955) se describió el llamado triple signo de *Dowling* en los médicos: ignorancia, indiferencia y falta de cuidado hacia su propia salud. Es un lugar común decir: “No hay peor paciente que un médico”.

Algunos trabajos muestran que practicar un estilo de vida saludable es el predictor más consistente y poderoso de cómo un médico aconseja a sus pacientes (Rosta J, 2003).

El prolongado tiempo que implica recibirse, la cercanía al sufrimiento, la intensidad del trabajo, las expectativas de perfección, los rasgos obsesivos, el altruismo que implica la profesión, pueden relacionarse con las altas tasas de Trastorno Mental pero no explican la resistencia a pedir ayuda que encontramos frecuentemente entre los médicos (Gerada, 2021).

Esta dificultad se ha asociado a la identidad profesional (Elias and Scotsson, 2008) (Jarvis-Selinger, 2012) (Crues, 2014).

La identidad profesional está particularmente arraigada a la llamada vocación médica, al prolongado entrenamiento, que provoca muchas veces que ya el estudiante de medicina comparta con sus compañeros más tiempo que con su propia familia o amistades previas y al elevado estatus del “curador”, que tiene raíces históricas que vienen de la antigüedad.

Ser doctor no es algo que uno hace, es algo que uno es. Este yo personal contribuye también a la identidad grupal: “Nosotros los médicos”.

Parte de esta identidad, moldeada durante años, dicta que son los pacientes quienes se ponen enfermos, los médicos tienen túnicas mágicas que los protegen (Gerada, 2021) Esta fantasía, pero podría ser parte de la explicación acerca de que, como grupo, los médicos encuentran tan difícil adoptar el rol de paciente. Muchos colegas pueden tener un sentimiento de invulnerabilidad y pensar que pueden tratarse ellos mismos el dolor, la depresión o la ansiedad, volviéndose dependientes de las drogas al no tener la supervisión adecuada (Kenna, 2008).

Muchos factores pueden contribuir a esta falsa narrativa: mecanismos psicológicos como la omnipotencia, la cultura del autocuidado o el miedo al estigma de enfermar mentalmente (Epstein, 2010).

Un autor llama la “Santísima Trinidad” a los 3 mecanismos de defensa que encuentra en los médicos: negación, minimización y racionalización.

Esta dificultad hace que los médicos adictos muchas veces lleguen a la consulta recién después de ser multados por una alcoholemia positiva, un accidente de tránsito o después de ser encontrados apropiándose de drogas en su trabajo. Algunos mueren por accidente o suicidio, sin que nadie conozca el secreto de su adicción (Alexander, 2000).

Pueden también convencerse de que ellos mismos pueden tratar su problema adictivo, sin consultar con un experto. Frecuentemente no tienen un médico de cabecera, se automedicán y continúan trabajando si están enfermos (Hutton, Kay, Round, 2023) (Pullen et al., 1995).

Un trabajo más reciente que revisa artículos científicos publicados entre el 2000 y el 2019 tanto en MEDLINE como en PsychoINFO, analiza las barreras puestas al pedido de ayuda entre los médicos adictos. Encuentra similares conclusiones que los trabajos anteriores: estas barreras se centrarían en la negación de la enfermedad, el miedo al estigma, y a las consecuencias profesionales, sociales, familiares y económicas que puede acarrear el reconocimiento del trastorno así como las comorbilidades psiquiátricas de esta población.

Este trabajo propone además mejorar la educación de los estudiantes de Medicina con miras a reducir el estigma que existe aún en la actualidad cuando nos enfrentamos a un Trastorno Mental (Vayr, 2019).

Se ha hablado insistentemente del llamado “Presentismo” entre ellos, es decir concurrir al trabajo pese a sentirse mal.

El presentismo tiene consecuencias negativas tanto para el empleado como para el empleador: reduce la productividad y la calidad del trabajo, aumenta el riesgo de errores y de accidentes laborales, disemina la enfermedad (si es infecciosa) entre los compañeros y los pacientes, disminuye la satisfacción con el trabajo y aumenta el estrés y el burn-out entre los trabajadores (Laing, 2018).

Los médicos con una Enfermedad Mental pueden tener más tendencia a quedarse en el trabajo que a ausentarse y por tanto a trabajar en condiciones subóptimas (Sánchez-Zeballos, 2017).

Tanto los errores médicos autorreportados como los errores medidos con objetividad, aumentan en estas condiciones. Muchas veces refieren una culpa inadecuada, pues sienten que recargan a sus colegas cuando faltan por enfermedad.

Además esta fragilidad tiene su impacto no solamente en la vida y en la carrera profesional sino también en la seguridad del paciente. El error médico es una importante carga socioeconómica y ética para el Sistema de salud.

Se ha dicho que los médicos nunca escapan del estrés laboral: cuando jóvenes trabajan muchas horas y cuando mayores tienen más responsabilidad jerárquica. Su acceso a las comidas y a las horas de sueño están muchas veces restringidos.

Son habituales las consultas de corredor, en que el colega es atendido a las apuradas, sin el encuadre ni el tiempo adecuados (Kay, 2008).

Otra barrera puesta al necesario blanqueamiento de una adicción en un equipo de trabajo, es la llamada “conspiración del silencio”, o sea la dificultad para explicitar el trastorno del colega por los canales adecuados, mientras se comenta en secreto, con una mezcla de lástima y escándalo, su alteración conductual.

Estos diferentes factores permiten asociar la profesión con el estrés y el riesgo de burn-out, planteando algunos autores la adicción como un riesgo profesional de la Medicina.

También se ha evaluado que las medidas disciplinarias o legales contra los médicos son uno de los peores estresores que ellos viven (Talbot, 1986; Boisauvin, 2001; DuPont, 2012; Braquehais, 2012).

En cuanto a la magnitud del retraso en la consulta que tiene un médico con un Trastorno Adictivo, distintos trabajos plantean sería entre 6 y 7 años (Brooke et al., 1991) o de 8,3 años en una muestra de médicos españoles (Lusilla et al, 2010). Este retraso es mayor sobre todo si eran hombres, psiquiatras, con consumo de alcohol y según los rasgos de personalidad.

Otra dificultad que se ha constatado es la falta de especialidad en el tratamiento de colegas o el temor a hacerlo, la

dificultad en detectar el Trastorno, la carencia de lugares de internación, así como los límites poco claros cuando un médico trata a otro (Bird, S, 2008).

El estigma provocado por su Trastorno puede implicarles pérdida de trabajos o de pacientes y consecuencias económicas si se asume la necesidad de una internación prolongada.

Muchos plantean temores relacionados a la pérdida de la confidencialidad, las sanciones o la inhabilitación.

3. El problema del tipo de sustancias y las diferentes especialidades

El alcohol es la sustancia de abuso primaria en los médicos tratados por Adicciones (50%).

Usan menos sustancias ilícitas que la población general pero más alcohol, benzodiacepinas, opiáceos y estimulantes (Hughes, 1992, Flaherty, 1993, MacGovern, 2001, Mansky, 2003).

Una autora encuentra que 1 de cada 6 cirujanos abusa del alcohol (Murrey, 2021).

Los trabajos más recientes muestran el incremento en el uso de THC y cocaína (Cottler, 2013).

Otros trabajos muestran que entre los estudiantes de Medicina se usa más el THC que el alcohol (Budhathoki, 2010, MacBeth, 2006, Rai, 2008).

Nos detendremos por su importancia en el trabajo señero de Oreskovich (Oreskovich, 2015) en el cual se encuestaron a 27276 médicos de los cuales respondieron a la encuesta 7288 (26,7%), cuyo diseño fue aprobado por la IRB (*Institutional Review Board*) de la Clínica Mayo. Se utilizó la escala AUDIT-C cuya puntuación positiva es 4 para varones y 3 para mujeres, la escala Maslach para Burn-out y la escala Prime MD para depresión. También se preguntaron ideas de suicidio.

De los que respondieron la encuesta 15,3% tenían dependencia de alcohol, divididos por género 21% de la mujeres y 13% de los varones. La dependencia de alcohol era más frecuente entre los jóvenes, con relación de pareja insatisfactoria, sin hijos, con práctica profesional más corta y con reportes de errores médicos más frecuentes. Tenían mayor índice de *burn out*, depresión e ideas de suicidio.

Otro trabajo destacable se centra en las diferencias entre géneros (Martha Wunsh, 2007). Se encuestó a 125 mujeres y 844 hombres y se encontró que las médicas mujeres tenían mayor incidencia de Intentos de autoeliminación, mayor uso de sedantes, mayor comorbilidad y mayor historia de abuso sexual, que los médicos varones.

Un importante y reciente metanálisis de 3303 médicos suicidas y 587 médicas (períodos de observación 1935-2020 y 1960-2020 respectivamente) muestra una tasa de suicidio de 1,05 para los médicos hombres y de 1,76 para las médicas mujeres, significativamente mayor en éstas. Estas tasas han ido disminuyendo con el tiempo, pero se mantuvieron elevadas entre las médicas (Zimmermann, 2024).

Ya trabajos anteriores habían mostrado que las estudiantes de Medicina son el único grupo de pregraduadas cuyo consumo de alcohol aumenta al mismo nivel que sus colegas varones durante su pregrado (Flaherty, 1993).

En cuanto al entrecruzamiento entre las diferentes especialidades médicas y las sustancias de abuso, hay trabajos que muestran que los Psiquiatras abusan con mayor frecuencia de

las benzodiacepinas y los anestesiólogos de los opioides, aunque diferentes trabajos muestran que el alcohol es la sustancia más usada, cualquiera sea la especialidad.

Por ejemplo, en un trabajo de la Dra. Karen Voigt se encontró que 1/3 de los médicos y de los estudiantes de Medicina muestran problemas con el alcohol en Alemania (Voigt, 2009). Otros trabajos muestran que los cirujanos, especialmente las mujeres, abusan del alcohol en proporciones muy significativas.

Ya en el siglo pasado encontramos trabajos que mostraban que los Psiquiatras estaban sobrerrepresentados en los grupos de AA (Bissel, 1976 y Bissel y S Korina, 1987), aunque los autores se preguntaban si una explicación posible para este hallazgo podría ser que los psiquiatras estaban más dispuestos que otros especialistas a confiar en un encuadre grupal.

Psiquiatría muestra tasas altas de Trastorno Mental y de Trastorno por consumo de sustancias (Kumar, 2000). Estos especialistas tienen las tasas más altas de Trastorno Mental con altos niveles de estrés, insatisfacción en el trabajo, depresión y *burn out* (Firth-Cozens, 2007; Kumar, 2007; Howard, 2019).

Los psiquiatras, más que otros médicos, se usan a sí mismos y a su salud mental, como una herramienta para su trabajo, al escuchar, confrontar, señalar, interpretar y reflexionar, con sus pacientes, muchas veces afectados de enormes sufrimientos psíquicos, en el día a día y durante años y su tarea es muchas veces invisible.

Diferentes autores han atribuido esta vulnerabilidad de la psiquiatría a las características de los pacientes psiquiátricos, con falta de control de los impulsos, ausencia de conciencia de enfermedad, impredecibilidad, heteroagresividad, con eventos que pueden llevar a que el médico sufra un TEPT (Trastorno por estrés postraumático), a la sobrecarga administrativa con recursos frecuentemente insuficientes, con ausencia de un *feed back* positivo y a una alta responsabilidad con autoridad limitada.

Las tasas más altas de Depresión, insatisfacción con el trabajo y *burnout* (Deahl, 1997), se han detectado desde estudiantes (Kumar et al., 2007), hecho que podría explicarse como un deseo vicariante de resolver sus propios conflictos.

En el 2015, un trabajo canadiense, encontró que entre 487 psiquiatras que respondieron a un cuestionario, cerca de un tercio de los mismos refirió patología psiquiátrica (Hassan, 2013). También tienen tasas más altas de Cardiopatía isquémica, intoxicaciones y cáncer de colon.

Otros trabajos muestran que entre ellos hay porcentajes más altos de Policonsumo, en especial de Benzodiazepinas, anfetaminas y THC (Hughes, 1992). También en esta especialidad se encuentran tasas más altas de trastornos conductuales, en particular la falta que consiste en tener relaciones sexuales con un paciente (Morrison, 2001).

No podemos dejar de destacar el impacto que tiene en estos especialistas el suicidio de un paciente, algo que ocurre con cierta frecuencia (Alexander, 2000; Ruskin, 2004), una vez en su carrera por lo menos, hecho que puede tener efectos profundos y a largo plazo en su vida personal, psicológica y profesional (Waern M, 2003).

Muchas veces se le exige a este especialista, la difícil sino imposible tarea de pronosticar el riesgo futuro de un paciente, tanto en sus conductas auto como heteroagresivas.

Para los psiquiatras el estigma no es un problema teórico.

Ellos ven a sus pacientes expuestos a esta exclusión diariamente. Cuando este grupo de especialistas se enferma, se ve expuesto a sentimientos profundamente arraigados de vergüenza y culpa (Tagore, 2014).

Es difícil para un psiquiatra recibir ayuda confidencial, sobre todo cuando trabaja y se atiende en el mismo Servicio, que sus propios pacientes.

El fácil acceso a los opioides intravenosos y a agentes anestésicos, incluyendo los gases anestésicos, coloca a los anestesiólogos en un riesgo particular de adicción.

Algunos autores estiman este riesgo como 2,7 veces mayor que para los médicos en general (Lefebvre, 2017).

En Uruguay ya en el 2001 se publicó un estudio comparativo entre anestesiólogos e internistas, que mostró el mayor riesgo de los primeros respecto al consumo de sustancias psicoactivas (Barreiro et al., 2001).

Hay trabajos que plantean que el abuso de opioides en los anestesiólogos sería una exposición de segunda mano (Gold, 2004; Gold y Melker, 2007).

Al usar métodos de Espectroscopía de Masa por Cromatografía líquida, para medir las partículas de fentanilo en el aire de un *block quirúrgico*, Gold encontró que la concentración más alta de partículas aerosolizadas se encontraba cerca del circuito respiratorio del paciente, que está cerca de donde se coloca el Anestesiólogo.

La autoprescripción asociada

Diversos trabajos muestran que entre el 40 y el 82% de los médicos se autoprescriben medicación (Rosvold y Thysen, 2005). Este hecho es más frecuente aún cuando se asocia un Trastorno mental y un Trastorno Adictivo (llamado por algunos autores Patología Dual) (Lazareck et al., 2012).

También ocurre con diferente incidencia según las especialidades, en relación a su conocimiento y disponibilidad de las drogas, siendo las más afectadas Psiquiatría, Emergencia y Anestesia.

En una encuesta en que los médicos fueron preguntados acerca de los motivos por los cuales recurrían a automedicarse, el 25% respondió que lo hacían para no ser estigmatizados y el 75% por miedo a ser identificados y a la pérdida de la confidencialidad durante el tratamiento (Balon, 2007). Por lo tanto en muchos trabajos la recomendación a los colegas es que tengan un médico de cabecera y que éste médico no sea un amigo.

Se ha visto que cuando el médico ya desarrolló una adicción, es más difícil que consulte.

4. El problema del doble diagnóstico

Nos referimos a la comorbilidad entre un Trastorno Mental y un Trastorno por Dependencia de sustancias. De nuevo señalaremos que faltan datos en médicos.

La prevalencia de un Trastorno Mental sería igual aproximadamente entre los médicos y la población general, excepto para la Esquizofrenia, que es menos frecuente (Setness, 2003) por las propias exigencias de la carrera médica.

Algunos autores señalan que los Trastornos de la Personalidad son poco estudiados en los médicos debido a que son de diagnóstico difícil (Angres, 2004; McGovern, 2000; Lusilla, 2008; Braquehais, 2014).

Otros autores creen que estos Trastornos se presentarían menos frecuentemente, porque la carrera de Medicina selecciona personalidades más resilientes, perfeccionistas, autoexigentes y con rasgos obsesivos más que personas impulsivas, con baja tolerancia a las frustraciones o pobre empatía, como se ve en los Trastornos de la Personalidad.

Como en la población general los Trastornos Afectivos tienen la más alta prevalencia, llegando la Depresión a ocupar hasta el 50% los Trastornos Mentales entre los médicos. También son frecuentes los trastornos psiquiátricos menores asociados al estrés.

Un apartado importante pensamos que tiene que ser el tema del suicidio en estos profesionales (Debanjan, 2020). Más de un médico se suicida cada día en USA, según varias estimaciones (Center C, Davis M, Detre T, 2003; Gunter, 2016).

Los médicos tienen mayor riesgo de suicidio que la población general (Shernhammer, 2004) sobre todo las mujeres médicas, que llegan incluso al doble que la población general en algunos trabajos (Carpenter, 2003) (Hawton, 2001).

Trabajos recientes en el Reino Unido replican este hallazgo de alto riesgo de suicidio en las mujeres médicas (*Society for Medicine Research*).

Un meta-análisis publicado en 2020 demuestra el alto riesgo de suicidio entre las mujeres médicas, comparadas con sus colegas varones (Duarte, El-Hagrassy, Couto, 2020).

Otras publicaciones extienden este dato a ambos sexos: los médicos se suicidan el doble que la población general y en forma alarmante los médicos varones afroamericanos 4 veces más que la población general (Duarte, 2020).

El suicidio es la única causa de muerte más alta en médicos que en la población general (Torre, 2005).

Distintos trabajos relacionan el suicidio de los médicos con el uso de sustancias (Roy, 1985; Simon, 1986).

Respecto al diagnóstico dual, Lusilla mostró que 70,6% de los médicos internados en una Unidad psiquiátrica tenían un Trastorno Adictivo, y de ellos 30% un diagnóstico dual, el alcoholismo se encontró en el 43,3 % y la Depresión en el 46,6% (Lusilla, 2008).

5. El problema del tratamiento

Antes de adentrarnos en el problema del tratamiento de las Adicciones en los médicos, vamos a resaltar el retraso en la iniciación del mismo, que corresponde a lo planteado previamente respecto al retraso en el pedido de ayuda.

En USA, ya en 1973 e iniciado por la AMA (*American Medical Association*) se fundaron los PHP (*Physician Health Program*) que funcionan hasta la actualidad, cuya propuesta es la detección temprana, el asesoramiento, la evaluación y la referencia del profesional, a un tratamiento residencial de 60 a 90 días, con un monitoreo ambulatorio de 5 o más años, basado en los 12 pasos de Alcohólicos Anónimos.

Se trata pues de un tratamiento residencial y ambulatorio intenso, que implica también el reclutamiento de la familia, los colegas y los empleadores en el monitoreo del médico.

Este programa se extendió tempranamente a Canadá, Suiza, UK, Francia, Noruega y Australia.

En 1998 se estableció en España un programa de tratamiento al médico similar, aunque con algunas características propias: el PAIME (Programa de Atención Integral al Médico Enfermo). Es un programa Colegial, de médicos para médicos,

que garantiza la confidencialidad, no punitivo, voluntario, no persecutorio y que incluye la rehabilitación. Es compulsivo si se prueba que existe riesgo en el ejercicio profesional.

El PAIME declara que su finalidad es mejorar la atención del personal de la salud, decrecer el estigma, anular la vergüenza y el autodesprecio y mejorar la empatía hacia el trabajador.

Estos programas especialmente diseñados serían la mejor opción tanto para los pacientes como para el médico y su carrera. Muestran tasas de recuperación más altas que los tratamientos de la población general, con cifras de hasta 70 a 80% de éxito (Geuijen, 2021), como ya dijimos.

Estas tasas exitosas se han relacionado con la elevada recompensa a obtener así como el alto costo de fallar. Otras características de estos programas son el seguimiento cercano y prolongado con controles aleatorizados. Hay algunos programas más contenedores versus otros más punitivos.

¿Cuáles son las ventajas de un PHP (*Physician health services*: Servicio de salud de los Profesionales)?

La Dra. Gerada refiere que estos programas alientan la consulta precoz. proveen el manejo por expertos en los Trastornos de salud de los Profesionales, ayudan a los médicos en diferentes áreas interrelacionadas, que incluyen lidiar con la enfermedad mental, con las demandas legales de los pacientes, con el retorno al trabajo y con el manejo de las posibles sanciones disciplinarias.

También tienen una rápida respuesta y un rápido inicio del tratamiento, proporcionan una buena relación calidad/precio y protegen al público de los médicos potencialmente discapacitados.

Los primeros Programas para médicos en USA apuntaron a prevenir la mala praxis, especialmente en relación con el uso de drogas y de alcohol.

Actualmente algunos usan un sistema similar a la libertad condicional (monitoreo, supervisión, coordinación), otros están más emparentados con los Servicios de tratamiento de la salud mental comunitaria.

Hay características generales que mejoran las posibilidades de que los médicos usen estos Servicios. Nos remitiremos ahora al PHP de la Dra C. Gerada en el Reino Unido, tal como lo sintetiza en su libro *Beneath the White Coat* (Gerada, 2021).

1. Evaluación

Al recabar la Historia Clínica de un colega además de los aspectos clínicos habituales se recomienda hacer preguntas específicas sobre la profesión, que apunten a su identidad médica, con una escucha compasiva, donde el colega pueda hablar de sí mismo y no solo de la historia de su adicción sino de otros aspectos como ser su decisión de ser médico, logros, especialidad, etcétera.

También es importante enterarnos si tiene alguna demanda, deudas, problemas económicos, dificultades laborales, demanda de divorcio, juicio por pensión alimenticia, posibilidad de quedarse sin trabajo.

Como en todo paciente adicto, es necesaria la inclusión de un referente consentido por el paciente, que puede ser un familiar o un colega cercano.

2. Equipo multidisciplinario

Este tipo de Equipo brinda importantes beneficios al paciente. Las decisiones y riesgos se comparten y se aportan perspectivas complementarias y enriquecedoras.

3. Evaluación del riesgo

Muchos PHP tienen recursos para evaluar, direccionar y minimizar los riesgos, dada la importancia de este ítem cuando se cuida a un médico con un Trastorno Mental, dado que dicho cuidado se extiende también a sus pacientes y a la organización donde ese doctor ejerce.

4. Confidencialidad

Debemos tener en cuenta el marco donde trabaja el colega, para poder manejar la confidencialidad en forma apropiada. La razón más frecuente por la cual los médicos no acceden a los cuidados para su patología psiquiátrica, es el miedo a la pérdida de confidencialidad.

En el Servicio del Reino Unido el médico puede elegir tratarse usando un seudónimo. No se divulga a terceros nada del expediente de un paciente, excepto que sea ordenado por la ley. El tratamiento se desarrolla bajo el lema; “Nada acerca mío sin mí”, o sea lo que se dice en el Servicio se queda en el Servicio, salvo excepcionales circunstancias, porque la confidencialidad es esencial.

5. Servicios auxiliares

Los buenos servicios ofrecen cuidados bien estructurados luego del alta, incluyendo opciones grupales e individuales. También ofrecen otro rango de servicios, tales como interna-

ción para tratamiento de Rehabilitación, soporte al retornar al trabajo y a la prescripción (Gerada, 2021).

Covid 19 y los Trastornos adictivos en los médicos

La influencia de la Epidemia en los diferentes ámbitos de la Medicina no puede dejar de ser soslayada. Serán necesarias nuevas investigaciones respecto a sus secuelas en la salud mental de los médicos, muchos de los cuales estuvieron en el primer frente de lucha contra la Pandemia y asistieron a la muerte de sus colegas y de sus pacientes.

Se ha señalado que la “injuria moral” ha sido una de las consecuencias más evidentes en el personal de la salud así como traumas, duelos, sentimientos de desesperanza y desamparo.

Las ventas de alcohol aumentaron un 30% durante la Pandemia en el Reino Unido, en la población general. Deberán emerger estudios sobre cuanto esto repercutió entre los médicos.

En los Servicios de Atención a médicos adictos hubo un aumento drástico de las consultas, en Inglaterra se atendieron el mismo número de médicos en 12 meses que en los 10 años previos (Gerada, 2021).

Creemos que la correlación entre el Covid-19 y los Trastornos adictivos en los médicos excede el presente trabajo, pero no podíamos dejar de señalar el problema, que esperamos pueda esclarecerse en el futuro.

Algunos trabajos mostraron un dramático aumento del burnout y una disminución de la satisfacción laboral durante la Pandemia en USA (Shanafelt, 2022).

Se han publicado en estos últimos años, trabajos científicos que analizan la repercusión de la Pandemia entre los médicos, así como las posibles estrategias para fortalecerlos luego del Covid 19 (Duarte, 2023).

Referencias bibliográficas

- Alexander, M.D; Klein, S, Gray, N.M et al (2000) Suicide by patients: questionnaire study of its effect on consultant psychiatrists. *BMJ*, 320,1571-1574.
- American Association of Addiction Medicine.
- Angres, D, Bologeorges, S and Chou, J (2013) A two year longitudinal outcome study of addicted health care professionals: An investigation of the role of personality variables. *Substance Abuse: Research and Treatment*, 7, 49-60.
- Available at: <https://www.fgaletea.org/ca/receca-estudis>. Accessed February 18, 2022.
- Baldisseri, M.R. (2013). Impaired healthcare professional. *Critical Care Medicine*, 35 (2 Suppl), S106-S116.
- Balon Richard. Psychiatrist attitudes toward self-treatment of their own depression. *Psychosom* (2007)76(5):306-310.
- Barreiro G, Benia W, Francolino C, Dapuetto J et al. Consumo de sustancias psicoactivas: estudio comparativo entre Anestesiólogos e Internistas en Uruguay. *Anestesia, analgesia, Reanimación*, 2001. Vol 17 (1) 20-25.
- Bird S, Doctors as patients, *Aust Fam Physician*, 2008 Apr; 256-7. PMID: 18398524.
- Bissell L, Jones RW. The alcoholic physician; a survey. *Am J Psychiatry*, 1976. Oct 133(10):1142-6.
- Bissell L, Skorina JK. One hundred alcoholic woman in medicine. An interview study. *JAMA*.1987 Jun 5; 257(21): 2939-44. PMID: 3573293.
- Boisaubin, EV, Levine, RE (2001) Identification and assisting the impaired physician. *The American Journal of Medicine Sciences*, 322(1), 31-36.
- Braquehais, MD, Bel, MJ, Montejo, JE et al (2012) El programa de atención al médico enfermo de Barcelona: Salud mental para una buena praxis. *Revista Española de medicina Legal*, 38(3), 107-112.
- Braquehais MD, Lusilla, MD, et al. Dual diagnosis among physicians: A clinical perspective. (2014) *Journal of dual diagnosis*, 10(3), 148-155.
- Brooke, D, EdwardsG, Taylor C. Addiction as an occupational hazard: 144 doctors with drug and alcohol problems. *Br J Addict*. 1991 Aug;86(8):1011-6.
- Bruguera M, Guri J, Arteman A et al. Care of doctors to their health care. Results of a postal survey. *Medicina Clínica* 2001; 117 (13): 492-4.
- Budhathoki N, Shrestha MK; Substance use among third year Medical Students of Nepal. *Nepal Res Counc* 2010 Apr; 8(16):15-8.
- Canadian Medical Association (CMA) Ipsos. CMA2021 National Physician Health Survey. Ottawa: The Association; 2022 AUG 24. Available: <https://digitallibrary.cma.ca/link/digitallibrary17>.
- Center Claudia, Miriam Davis, Thomas Detre, Daniel E Ford, Wendy Hansbrough, Herbert Hendin, John Laszlo, David A Litts, John Mann, Peter A Mansky, Robert Michels, Steven H Miles, Roy Proujansky, Charles F Reynolds 3rd, Morton M Silverman. *JAMA*. Confronting depression and suicide in physicians: a consensus statement. 2003 Jun 18;289(23):3161-6.
- Cottler L, Shaun Ajinkya, et al. Lifetime Psychiatric and Substance us Disorders among impaired Physician in a Physicians Health Program: Comparison to a general Treatemete Population, *J Addict Med*, 2013 Mar-Apr; 7(2): 108-112.
- Council on Mental Health, *Jama*, Feb1973, Vol223, N° 6.
- Crues Richard et al. Reframing medical education to support professional identity formation. *Acad Med*, Nov 2014; 89(11):1446-51.
- Debanjan Banerjee, Prateek Varshney, Bhavika Vajawat. 2020. Suicides among Mental Health Professionals and Scope of Prevention, A Review. Department of Psychiatry, National Institute of Mental Health and Neurosciences (NIMHANS), Bengaluru, India “Guarding the Gatekeepers”.
- Deahl M, Turner T. General Psychiatry in no man’s land. *Br J Psychiatry* 1997;171(1):6-8.
- Duarte D, Mirret M et al. Male and Female Physician Suicidality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2020; 77 (6): 587-595.
- Duarte, D; Mirret M; El-Hagrassy; Tiago Couto; Warner G; Luciano Minuzzi; Karen Saperson; Correa H. Challenges and potential solutions for physician suicide risk factors in the COVID-19 era: psychiatric comorbidities, judicialization of medicine, and burnout. *Trends Psychiatry Psychother*. 2023;45:e20210293.
- DuPont, R.L., McLellan, A.T., Carr, G et al (2009)

How are addicted physicians treated? A national survey of Physician Health Programs. *Journal of Substance Abuse*.

- Elias, N, Scotson, J. Establecidos y marginados. Una investigación sociológica sobre problemas comunitarios. Fondo de cultura económica (2016).
- Epstein RM et al. Developing Physician Communication skills for patient-centered care, 2010; *Health Affairs*, Vol 29, N°7 <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2009.0450>.
- Federation of State Physician Health Program, Inc Public Policy Statement: Physician Illness, Disability. And Impairment: Differentiation and Responsibility: Posted July 19, 2022.
- Firth-Cozens Jenny. Improving the Health of Psychiatrists. *Advances in Psychiatric Treatment* (2007) Vol 13,161-168.
- Flaherty JA, Richman JA. Substance use and addiction among medical students, residents and physicians. Recent advances in the treatment of addictive disorders. *Psychiatry Clinics of North America*, 16(1), 189-195.
- Gerada, Clare; Beneath the white coats, Doctors, their minds and mental health, 2021.
- Gerada, Clare: Handbook of Physician Mental Health. Routledge Publishers. 2025.
- Geuijen PM, van den Broek SJM et al. Success rates monitoring for healthcare professionals with a substance use disorder: A meta-analysis. *J Clin Med* 2021; 10(2):1-31.
- Gold MS; Dennis DM et al: Occupational exposure and addictions, *Psych North Am*, 2004,27: 745-753.
- Gold MS, Dennis MD et al: Exposures to narcotics in the operating room poses an occupational hazard for anesthesiologists. *Psychiatr Annals* 2004; 34:794-797.
- Gold MS, Melker,RJ, Pomm R. Anesthesiologists are exposed to fentanyl in the operating room: addiction may be due to sensitization. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2004; 7p01.023.
- Gold, MS.,Graham, NA.; et al (2010). Second hand and third hand drug exposures in the operating room: a factor in anesthesiologists' dependency of fentanyl. *Journal of Addictive Diseases*, 29(3), 280-281.
- Gold MS., Melker RJ. And Golberger B.A. Physician drug addictions: Additional data support the gold hypothesis. *European Psychiatry* 2007; 22(S1):S188. Published on line by Cambridge University Press: 16 april 2020.
- Gunter, Tracy. Physician death by Suicide: Problems seeking Stakeholder solutions. *Arch Depress Anxiety* 2 (1):020-025.
- Harvey SB, Epstein RM, Glozier N, et al. Mental illness and suicide among physician. *Lancet*, 2021 Sep 4;398 (10303):920-930.
- Hassan TM, Sikander S, et al. Canadian Psychiatrists' attitudes to becoming mentally ill. *BJMP* 2013;6(3):a619.
- Hawton, K; James, A. Suicide in doctors: a study of risk according to gender, seniority and speciality in medical practitioners in England and Wales, 1979-1995. *J Epidemiol Community Health* 2001; 55 (5) 296-300.
- Howard, Ranjita, Kirkley Catherine, Baylis Nicola. Personal resilience in psychiatrists: systematic review. *BJ Psych Bull*. 2019 Mar 11:209-215.
- Hugges, PH, Brandenburg N, Baldwin DC; Prevalencia del consumo de sustancias entre los médicos estadounidenses. *JAMA* 1992 nov 11; 268(18): 2518 PMID1348789.
- Hutton, C, Kay, M, Round, P, Doctors'experiences when treating doctor-patients: a scoping review *BJGP Abierto* 2023;7 (4): BJGP0.2023.0090.
- Jarvis-Selinger Sandra, Competency is not enough: Integrating Identity Formation into Medical Education Discourse, July 2012. *Academix Medicine* 87(9): 1185-90.
- Kay, Mitchell et al. Doctor as patients: a sistematic review of doctor's health acces and barriers they experience. (11) *Br J Gen Pract* 2008; 58(552):501-8.
- Kenna, GA, Baldwin, JN, Trinkoff, AM et al, (2010). Substance Use Disorders in Health care Professionals. In: Johnson, B (eds) *Addiction Medicine*. Springer, NY.
- Kumar P, Basu D. Substance abuse by medical students and doctors. *J Indian Med Assoc*. 2000 Aug; 98(8): 447-52.
- Kumar S. Burnout in Psychiatrists. *World Psychiatry* 2007;6(3):186-9.
- Laing SS, Jones SMW. Anxiety and Depression mediate the relationship between perceived workplace health support and presenteeism: a cross-sectional Analysis. *J Occup Environ Med*. Nov 2016; 58(11):1144.
- Lazareck S, Robinson JA, et al., A longitudinal investigation of the role of self-medication in the development of comorbid mood and drug use disorders: finding from the National Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC) *J Clin Psychiatry*. 2012.
- Lefebvre Lg, Kaufmann M. The identification and management of substance use disorders in anesthesiologists. *Can J Anesth/J CanAnesth* 2017; 64:211-18.
- Lusilla P, Gual A, Roncero C et al.(2008) Dual diagnosis in inpatient physician. Prevalence and clinical characteristics. *Mental Health and Substance use*, 1(1), 10-20.
- Lusilla, P (2010). Delay in seeking help among impaired inpatient physicians. In: *Physician health and resiliency in 21st century*;2010 AMA-CMA-BMA International conference on physician health. Chicago (EEUU). Personal communication.
- McBeth BD, Ankel, FK (2006). Don't ask, don't tell: Substance use by resident physicians. *Academic Emergency Medicine: Official Journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, 13(8)893-895.
- McGovern MP, Angres DH, et al. (2000). Characteristics of Physician presenting for assessment at a behavioral health center. *Journal of Addictive Disease*, 19 (2), 59-73.
- McLellan, A.T., Skipper, G.S., et al (2008). Five year outcomes in a cohort study of physician treated for substance use disorders in the United States. *BMJ*, 337,a2038ps/doi.1007/978-1-4419-0338-9-69.
- Mandel S, Baron J, Bundy C, et al. Physician addiction: a health care crisis: webinar December 6. *MSSNY Pulse*. November 18, 2022. <https://www.mssny.org/november-18-2022>.
- Morrison J and Morrison T. Psychiatrists Disciplined by State Medical Board. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 474-478.
- Murray, Krystina. Alcohol and Medical Professionals. Last Edit: June 16, 2021. *Alcohol Rehab Guide*.
- Oreskovich MD, Tait Shanafelt MD, Lotte N. Dyrbye MD, Litjen Tan PhD, Wayne Sotile PhD, Daniel Satele BS, Colin P. West MD, Jeff Sloan PhD, Sonja Boone MD, The prevalence of substance use disorders in American physicians. *The American Journal on Addiction*, 2015.
- Pullen D, et al. Medical care of doctors, *Med Journal Austin*, 1995 May 1;162(9):481,184.
- Rai D, Gaete J, Pal H et al, Substance use among medical students: Time to reignite the debate? *The National Medical Journal of India*, 21(2), 75-78.
- Rosta Judith, Prevalence of problem-related drinking among doctors: a review on representative samples. *German Medical Science*, 2005, Vol 3, ISSN 1612-3174.
- Rosvold, EO., Tyssen R (2005)Should physician's self prescribing be restricted by law? *Lancet*, 365(9468), 1372-1374.
- Roy A: Suicide in doctors. *Psychiatr Clin North Am* 1985; 8: 377-387.
- Ruskin, R; Sakinofsky I et al. Impact of patient suicide on psychiatrists and psychiatric trainees. *Acad Psychiatry* 2004 Summer; 28(2): 104-10.
- Sanchez-Zeballos M, Baldonado- Mosteiro M et al. Riesgos psicosociales en profesionales sanitarios de los servicios de urgencia: Presentismo. *EMERGENCIAS*[Internet] 22 de diciembre de 2017; 30 (1).
- Schernhammer ES, Graham A Colditz. Suicide rates among physician: a quantitative and gender assessment (meta-analysis). *The American Journal of Psychiatry*. 161(12), 2295-2302.
- Setness PA. Is it real or is it memorex? Discerning wheter job related stress or mental illness is causing physician impairment. *Postgrad Med*.2003 Jan 18;289(23):3161-6.
- Shanafelt TD, West CP, Dyrbye LN, et al. Changes in Burnout and satisfaction con la integración trabajo-vida en los médicosdurante los 2 primeros años de la Pandemia por COVID-19. *Mayo Clin Proc*. 2022 Dec; 97(12):2248-2258.
- Simon W, et al. Suicide among physician: Prevention and Postvention. *Crisis* 1986; 7: 1-13.
- Talbott, GD, Martin, CA (1986) Treating impaired physician: Fourteen Keys to success. *Virginia Medical*, 113(2), 95-99.
- Tagore A. Personal experience: coming out-the psychotic psychiatrist-an account of the stigmatizing experience of psychiatric illness. *Psychiatr Bull* 2014; 38(4):185-8.
- Torre, Dario;Wang, Nae-Yuh; Meoni, Lucy A et al. Suicide compared to other causes of Mortality in Physician. Published Online: July 2005. *Suicide and Life-Threatening Behavior*/Vol 35, Issue 2/p 146-153.
- Vayr, F; Herin F; Julian B; Soulat JM; Franchito N. Barriers to seeking help for physician with Substance use disorder: A review. *Drug Alcohol Depend*.2019 Jun 1; 199:116-121.
- Voigt Karen, Sabine Twork, et al. Consumption of alcohol, cigarettes and illegal substances among physicians and medical student in Brandenburg and Saxony. *BMC. Health Services Research* 2009, 9; 219.
- Waern M. När patienten väljer döden. Suicid hos den egna patienten--ett trauma för läkaren [When the patient chooses death. One's own patient's suicide--a trauma for the physician]. *Lakartidningen*. 2003 Jun 12;100(24):2140-3. Swedish. PMID: 12841110.
- Warner, Berge, Sun, et al. Sustance use disorder in physician after completion of training in anesthesiology in the United States from 1977 to 2013. *Anesthesiology*.2020; 133(2):342-349.
- Wunsh Marta, Knisely Janet et al, 2007, Women Physician and Addiction, *Journal of Addictive Disease*, 26: 2, 35-43.
- Zimmermann C, Strohmaier et al: Suicide rates among Physicians compared with general population in studies from 20 countries: gender stratified systematic review and meta-analysis. August 2024. *BMJ* 386.

Farm. Mariano José Scolari

Fecha de recepción: 16 de diciembre de 2024
Fecha de aceptación: 22 de enero de 2025

Farmacéutico.
Especialista en Farmacia Hospitalaria.

Anticuerpos monoclonales en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer: el caso del donanemab

Resumen

La enfermedad de Alzheimer está en vías de convertirse en una de las patologías con mayores costos de atención del corriente siglo. Si bien, fue descrita por primera vez hace más de cien años, aún no se conoce con claridad su mecanismo fisiopatológico. Tampoco se dispone de una cura, pero se han implementado diversas estrategias para mejorar su signo-sintomatología y progresión. Estas incluyen donepezilo, memantina, intervenciones nutricionales, entre otros. Ya en el segundo milenio se introdujeron los anticuerpos monoclonales. El donanemab fue el último en ser desarrollado para uso en pacientes con enfermedad de Alzheimer. En esta reseña se repasan fundamentos farmacológicos y clínicos que condujeron a la aprobación del donanemab por la autoridad sanitaria estadounidense.

Palabras clave

Donanemab – Enfermedad de Alzheimer – Anticuerpo monoclonal – Placa amiloide – Eficacia – Seguridad.

Scolari MJ. "Anticuerpos monoclonales en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer: el caso del Donanemab". *Psicofarmacología Uruguay* 2025;25:11-14.

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

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la principal causa de demencia y se está convirtiendo rápidamente en una de las enfermedades con mayores costos asociados y mortalidad de este siglo (1). La EA se describió por primera vez en 1906, en un sujeto con pérdida progresiva de sus capacidades cognitivas. Alzheimer analizó su cerebro *postmortem* utilizando métodos histológicos y escribió en la descripción "Se encuentran numerosos focos miliares pequeños en las capas superiores. Están determinados por el almacenamiento de material en la corteza" (2). "Focos miliares, que son causados por la deposición de una sustancia peculiar en la corteza. se reconocen hoy como placas seniles y «cambios muy peculiares cambios en las neurofibrillas» se reconocen hoy como ovillos helicoidales (2).

La acumulación del péptido amiloide- β (A β) en forma de

placas amiloides en el cerebro es un acontecimiento temprano en la EA que conduce a la neurodegeneración con deterioro cognitivo y funcional (3). La presencia de placas amiloides al principio de la enfermedad aumenta la probabilidad de progresión del deterioro cognitivo a la demencia (4). Una segunda característica neuropatológica de la EA es la presencia de ovillos neurofibrilares intracelulares que contienen proteína tau hiperfosforilada. Los modelos actuales de la enfermedad sugieren que el A β desencadena patología de tau, con una interacción compleja y sinérgica entre A β y tau que se manifiesta en etapas posteriores y conduce a la progresión de la EA (5).

El abordaje farmacológico ha incluido donepezilo, memantina, antioxidantes, metilfenidato y en un segundo tiempo anticuerpos monoclonales. En esta reseña, se detallan los aspectos fundamentales relacionados con la evidencia disponible para donanemab.

Cascada amiloide en la Enfermedad de Alzheimer

Para comprender la utilidad del donanemab, es necesario repasar el rol de las placas amiloides en la EA.

La proteína precursora amiloide (PPA), es una proteína transmembrana tipo I sintetizada en el retículo endoplasmático. Se almacena en gran concentración en la red trans de Golgi (6). Existen 32 mutaciones *missense* de la PPA (7), las cuales dan cuenta del 10 a 15% de los casos de EA familiar temprana, con una edad de instauración entre los 40 y 50 años (7, 8). Existen 3 tipos morfológicos de depósitos amiloides:

1. Difusos: donde el A β no se agrega a la placa amiloide.
2. Primitivos: el A β se agrega al amiloide asociándose con neuritis distrófica y filamentos helicoidales.
3. Clásicos: el A β se agrega fuertemente al amiloide formando un “núcleo” rodeado por un “anillo” de neuritis distrófica.

Se postula que existe predominio de los depósitos difusos en pacientes con EA familiar en comparación con los que desarrollan enfermedad esporádica.

Ahora bien, la PPA es procesada por una zinc metaloproteasa conocida como α -secretasa. El procesamiento por esta enzima evita la formación de péptidos amiloides y promueve la liberación de una molécula soluble llamada sPPA α con funciones neuroplásticas que promueve la supervivencia neuronal y protege de la excitotoxicidad (9). Se han identificado mutaciones en una variante de la α -secretasa conocida como EAAM10, en pacientes con EA familiar de instauración tardía. La ausencia de clivaje de la PPA por la α -secretasa produce su internalización en compartimentos endocíticos donde será procesada por las α y γ - secretasas para producir A β (10, 11). La expresión de la β -secretasa aumenta con la edad y se encuentra particularmente elevada en las cortezas de pacientes con EA (10).

Finalmente, existen niveles de A β en el líquido cefalorraquídeo y plasma de pacientes sanos en muy bajas concentraciones. De hecho, se ha postulado que a nivel picomolar, A β puede promover la potenciación a largo plazo en el hipocampo (12). Se han identificado 42 monómeros del A β , pero solo 2 han sido reconocidos como patogénicos: el 40 y el 42. El incremento de la relación A β 42/A β 40 es típica en pacientes con EA (13). El A β 42 tiene la capacidad de formar oligómeros solubles pero también insolubles que forman fibrillas (14).

Donanemab es un anticuerpo IgG1 humanizado dirigido a un epítipo N-terminal del piroglutamato A β que sólo está presente en las placas establecidas. La unión de donanemab a este receptor provocaría la disminución inmunomediada de la placa amiloide, ralentizando el avance de la EA (15).

Indicaciones aprobadas

Donanemab fue aprobado por la *Food and Drugs Administration* (FDA) para el tratamiento del deterioro cognitivo leve o la demencia tipo Alzheimer leve (15).

Evidencia clínica

En un estudio de fase 1b en pacientes con deterioro cognitivo leve o EA leve a moderada con demencia, donanemab redujo el nivel de placa amiloide, medido por la captación de 18F-florbetapir en la tomografía por emisión de positrones (PET), incluso tras una única dosis (16, 17). Basados en este hallazgo Mintun y colaboradores (2021) llevaron a cabo un estudio de fase 2 para evaluar la eficacia y seguridad del donanemab en pacientes con EA sintomática temprana (18).

El estudio llamado TRAILBLAZER-ALZ fue multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado contra placebo. Incluyó pacientes con edad comprendida entre los 60 y 85 años, con EA sintomática prodrómica o con EA leve asociada a demencia con valor de *mini mental state examination* entre 20 y 28. Los mismos fueron aleatorizados en proporción 1:1 a recibir placebo o donanemab 700mg por 3 dosis y luego 1400mg por vía endovenosa cada 4 semanas, por hasta 72 semanas.

El *outcome* primario de eficacia fue cambio desde la línea de base a la semana 76 en el valor de la escala integrada de la EA. Cuanto menor es su valor, mayor es el déficit cognitivo del paciente.

Se incluyeron, finalmente, 257 pacientes de los cuales 131 fueron aleatorizados a recibir donanemab. La proporción de sexo femenino fue de 52% en ambos grupos y la media de edad fue 75 años.

Se observó un cambio de -6,86 en el valor de la escala integrada de la EA en el grupo donanemab y de -10,06 en el grupo placebo ($p=0,04$). Lo cual representa un 25% de reducción de la progresión de la enfermedad.

En lo que respecta a seguridad, el grupo placebo y de intervención mostraron desenlaces similares en cuanto a mortalidad y eventos adversos graves. Sin embargo, en el grupo donanemab se observó mayor incidencia de náuseas y reacciones infusionales. De estas últimas, se juzgaron como serias en el 2,6% de pacientes. Notablemente, 40 pacientes en el grupo donanemab requirieron suspender el tratamiento en comparación con solo 9 pacientes en el grupo placebo. Además, se observaron alteraciones anormales de la placa amiloide relacionadas al fármaco, con eventos adversos de distinto tipo.

A la luz de estos hallazgos, los autores concluyeron que donanemab produjo un modesto efecto positivo en cuanto al deterioro cognitivo y la progresión de la EA.

En 2022, Shcherbinin y colaboradores realizaron un análisis *post hoc* del estudio TRAILBLAZER-ALZ para determinar la reducción del amiloide y su asociación con la patología tau y la evolución clínica (19). Los autores sugirieron que el A β no se reacumularía por un período umbral de 3,9 años luego de suspender el donanemab (resultado obtenido por modelación). Además, la tasa de reducción de amiloide inducida por donanemab a las 24 semanas se correlacionó moderadamente con la cantidad de amiloide basal (coeficiente de correlación r de Spearman, -0,54; IC del 95%, -0,66 a -0,39; $p < .001$). Por otro lado, donanemab ralentizó la acumulación de tau de manera región - dependiente, según se midió mediante cocientes de valores de captación estandarizados neocorticales y en referencia con la materia gris cerebelosa. Finalmente, un modelo de progresión de enfermedad mostró correlación entre la reducción del A β y el cambio de la escala integrada

de la EA, pero solo en aquellos portadores del *carrier* $\epsilon 4$ de la apolipoproteína E.

Con estos resultados, los autores concluyeron que la eliminación completa de la placa amiloide conseguida con donanemab se asoció a un menor nivel de amiloide al inicio y a una progresión más lenta de la enfermedad a las 76 semanas, según lo determinado por la acumulación de tau y el deterioro clínico.

Sims y colaboradores (2023), llevaron a cabo el estudio TRAILBLAZER-ALZ2 (20). Un estudio fase 3, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo. Incluyó pacientes con edad comprendida entre los 60 y 85 años, con EA sintomática prodrómica o con EA leve asociada a demencia con valor de *mini mental state examination* entre 20 y 28. Los mismo fueron aleatorizados en proporción 1:1 a recibir placebo o donanemab 700mg por 3 dosis y luego 1400mg por vía endovenosa cada 4 semanas, por hasta 72 semanas. Si el nivel de placa amiloide, determinado por tomografía de emisión de positrones (PET), era menor o igual a 11 centiloídes en una determinación única o, si se encontraba entre 11 y 25 en dos determinaciones continuas, entre las semanas 24 y 52, donanemab se rotó a placebo, de manera ciega.

El *outcome* primario de eficacia fue cambio desde la línea de base a la semana 76 en el valor de la escala integrada de la EA.

Se incluyeron, finalmente, 1736 pacientes de los cuales 860 fueron aleatorizados a recibir donanemab. La proporción de sexo femenino fue de 57,4% en ambos grupos y la media de edad de fue 73 años.

Se observó un cambio de -6,02 en el valor de la escala integrada de la EA en el grupo donanemab y de -9,27 en el grupo placebo ($p<0,001$). Lo cual representa un 35,1% de reducción de la progresión de la enfermedad.

En cuanto a eventos adversos, tanto la mortalidad como los eventos serios estuvieron balanceados entre ambos grupos. Sin embargo, los abandonos de tratamiento por eventos serios fueron superiores en el grupo donanemab (112 participantes contra 38). Las causas más comunes de abandono incluyeron: reacciones infusionales, anomalías del amiloide, microhe-

morragia e hipersensibilidad. La presencia de cefalea fue más frecuente en el grupo donanemab. El resto de los eventos adversos se distribuyó de manera homogénea entre ambos grupos.

Los autores, finalmente, concluyeron que en participantes con enfermedad de Alzheimer y patología amiloide y tau, el tratamiento con donanemab ralentizó significativamente la progresión clínica a las 76 semanas.

En 2024, Zeng y colaboradores realizaron un metaanálisis en red de abordajes nutricionales y farmacológicos para EA (21). Entre las intervenciones farmacológicas destacan: donepezilo, metilfenidato, memantina, lecanemab, aducanumab, donanemab, litio, vitamina E, metformina y otros.

Se incluyeron 58 ensayos aleatorizados y controlados representando un total de 33.864 participantes de 50 años o más. En el caso del donanemab, los estudios metaanalizados fueron el de Sims y colaboradores y el de Mintun. Se obtuvo un resultado significativo comparado con placebo en favor del anticuerpo con bajo riesgo de sesgo y heterogeneidad [-0,239 (-0,343; -0,134) $p<0,001$]. Las intervenciones que también mostraron significancia fueron: metilfenidato, donepezilo (por 6 meses), LipiDiDiet (un suplemento nutricional) y lecanemab (ver tabla 1).

El metaanálisis en red sugirió que la intervención con mayor beneficio sería metilfenidato seguido de donepezilo, donanemab, lecanemab y LipiDiDiet. Sin embargo, metilfenidato sería también la intervención con mayor riesgo de eventos adversos.

A pesar de lo aquí descrito, Høilund Carlsen y colaboradores, presentaron en 2024 un artículo con fuertes críticas hacia los anticuerpos monoclonales en el tratamiento de la EA (22). Indicaron que los estudios que incluyeron lecanumab, aducanumab y donanemab poseían interpretaciones equivocadas basadas en sesgos estadísticos. Además, los resultados reportados presentaban un beneficio mínimo en términos absolutos. Recomendaron, finalmente, detener cualquier ensayo basado en estos anticuerpos hasta poder garantizar una relación riesgo beneficio optimizada.

Tabla 1

Comparación de las intervenciones evaluadas en el metaanálisis realizado por Zeng y colaboradores

Intervención	Control	N	Riesgo de sesgo	Eficacia (IC95)	Valor p	Mecanismo de acción
Donanemab	Placebo	2	Bajo	-0,239 (-0,343;-0,134)	<0,001	ACM anti-amiloide
Donepezilo (6 meses)	Placebo	3	Incierto	-0,279 (-0,410;-0,149)	<0,001	Inhibidor de la AChE
Lecanumab	Placebo	2	Bajo	-0,194 (-0,279;-0,108)	<0,001	ACM anti-amiloide
LipiDiDiet	Placebo	1	Bajo	-0,365 (-0,589;-0,140)	=0,001	Suplemento nutricional
Metilfenidato	Placebo	1	Incierto	-0,938 (-1,477;-0,394)	=0,001	Psicoestimulante. Inhibidor de la recaptación de NA y DA

ACM: anticuerpo monoclonal, AChE: acetilcolinesterasa, DA: dopamina, N: cantidad de estudios metaanalizados, NA: noradrenalina.

Comentarios finales

La búsqueda de estrategias terapéuticas que satisfagan necesidades no cubiertas es, sin dudas, el camino a seguir de toda investigación biomédica. Cualquier molécula lanzada al mercado debería haber pasado por un riguroso proceso de evaluación que justifique su uso en diversas poblaciones. Desde su desarrollo en la década de 1980, los anticuerpos monoclonales han marcado un punto de inflexión en el desarrollo de medicamentos biotecnológicos con aplicación en diversos campos de la medicina. Donanemab, ha venido a completar una tríada de anticuerpos orientados a disminuir la progresión de la EA. Aunque los resultados de los ensayos clínicos han

sido en principio favorables, no queda claro si el número de pacientes evaluado es lo suficientemente grande como para garantizar una terapia costo efectiva. La aprobación de donanemab por la FDA ha sido de manera acelerada, aunque completa (15). Se debe recordar que ninguna de las estrategias evaluadas por separado e incluidas en el metaanálisis de Zeng, ha sido contrastada con un comparador activo. Por lo tanto, los resultados provistos por la evidencia deben ser tomados con cautela, y en el caso de indicación médica se deberá poner en marcha un mecanismo de farmacovigilancia intensiva para detectar de manera precoz cualquier evento adverso en los pacientes.

Referencias bibliográficas

- 1. Alzheimer Europe. Dementia in Europe Yearbook 2019: estimating the prevalence of dementia in Europe. 2020.
- 2. Gurwitz D. August D and Alzheimer's disease. *The Lancet*. 1997; 349:1546-1549.
- 3. Selkoe DJ. The origins of Alzheimer disease: a is for amyloid. *JAMA*. 2000 Mar 22-29;283(12):1615-7. doi: 10.1001/jama.283.12.1615.
- 4. Doraiswamy PM, Sperling RA, Coleman RE, Johnson KA, Reiman EM, Davis MD, Grundman M, Sabbagh MN, Sadowsky CH, Fleisher AS, Carpenter A, Clark CM, Joshi AD, Mintun MA, Skovronsky DM, Pontecorvo MJ; AV45-A11 Study Group. Amyloid- β assessed by florbetapir F 18 PET and 18-month cognitive decline: a multicenter study. *Neurology*. 2012 Oct 16;79(16):1636-44. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182661f74. Epub 2012 Jul 11. PMID: 22786606; PMCID: PMC3468774.
- 5. Busche MA, Hyman BT. Synergy between amyloid- β and tau in Alzheimer's disease. *Nat Neurosci*. 2020 Oct;23(10):1183-1193. doi: 10.1038/s41593-020-0687-6. Epub 2020 Aug 10. PMID: 32778792.
- 6. Tan J, Evin G. β -site APP-cleaving enzyme 1 trafficking and Alzheimer's disease pathogenesis. *J of Neurochem*. 2011. 869-880.
- 7. Tanzi RE. The genetics of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Oct 1;2(10):a006296. doi: 10.1101/cshperspect.a006296.
- 8. Hardy J. Genetic dissection of primary neurodegenerative diseases. *Biochem Soc Symp*. 2001;(67):51-7. doi: 10.1042/bss0670051.
- 9. Ohsawa I, Takamura C, Morimoto T, Ishiguro M, Kohsaka S. Amino-terminal region of secreted form of amyloid precursor protein stimulates proliferation of neural stem cells. *Eur J Neurosci*. 1999. 11(6):1907-13. doi: 10.1046/j.1460-9568.1999.00601.x.
- 10. Vassar R, Bennett BD, Babu-Khan S, Kahn S, Mendiaz EA, Denis P, et al. Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. *Science*. 1999. 286(5440):735-41. doi: 10.1126/science.286.5440.735.
- 11. Yan R, Bienkowski MJ, Shuck ME, Miao H, Tory MC, Pauley AM, et al. Membrane-anchored aspartyl protease with Alzheimer's disease beta-secretase activity. *Nature*. 1999. 402(6761):533-537. doi: 10.1038/990107.
- 12. Puzzo D, Privitera L, Leznik E, Fà M, Staniszewski A, Palmeri A, Arancio O. Picomolar amyloid-beta positively modulates synaptic plasticity and memory in hippocampus. *J Neurosci*. 2008. 28(53):14537-45. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2692-08.2008.
- 13. Spies PE, Slat D, Sjögren JM, Kremer BP, Verhey FR, Rikkert MG, Verbeek MM. The cerebrospinal fluid amyloid beta42/40 ratio in the differentiation of Alzheimer's disease from non-Alzheimer's dementia. *Curr Alzheimer Res*. 2010. 7(5):470-6. doi: 10.2174/156720510791383796.
- 14. Friedrich R, Tepper K. Mechanism of amyloid plaque formation suggest an intracellular basis of A β pathogenicity. *Proc Natl Aca Sci*. 2010. 107: 1942-1947.
- 15. FDA approves treatment for adults with Alzheimer's disease | FDA
- 16. Fleisher A, Lowe S, Liu P, Shcherbinin S, Li L, Chua L. 01-09-01: SIGNIFICANT AND SUSTAINED FLORBETAPIR F18 UPTAKE REDUCTION IN PATIENTS WITH SYMPTOMATIC ALZHEIMER'S DISEASE WITH LY3002813, A β -AMYLOID PLAQUE-SPECIFIC ANTIBODY. *Alzheimer's & Dementia*. 2018. 14: 239-240. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.06.2378
- 17. Lowe SL, Duggan Evans C, Shcherbinin S, Cheng YJ, Willis BA, Gueorguieva I, Lo AC, Fleisher AS, Dage JL, Ardayfio P, Aguiar G, Ishibai M, Takaichi G, Chua L, Mullins G, Sims JR. Donanemab (LY3002813) Phase 1b Study in Alzheimer's Disease: Rapid and Sustained Reduction of Brain Amyloid Measured by Florbetapir F18 Imaging. *J Prev Alzheimers Dis*. 2021;8(4):414-424. doi: 10.14283/jpad.2021.
- 18. Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen S, et al. Donanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2021 May 6;384(18):1691-1704. doi: 10.1056/NEJMoa2100708.
- 19. Shcherbinin S, Evans CD, Lu M, Andersen SW, Pontecorvo MJ, Willis BA, et al. Association of Amyloid Reduction After Donanemab Treatment With Tau Pathology and Clinical Outcomes: The TRAILBLAZER-ALZ Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2022. 79(10):1015-1024. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.2793.
- 20. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023.330(6):512-527. doi: 10.1001/jama.2023.13239.
- 21. Zeng B, Tang C, Wang J, Yang Q, Ren Q, Liu X. Pharmacologic and Nutritional Interventions for Early Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Alzheimers Dis*. 2024.99(4):1173-1186. doi: 10.3233/JAD-240161.
- 22. Høilund-Carlson PF, Alavi A, Barrio JR, Castellani RJ, Costa T, Herrup K, et al. Donanemab, another anti-Alzheimer's drug with risk and uncertain benefit. *Ageing Res Rev*. 2024.99:102348. doi: 10.1016/j.arr.2024.102348.