

ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710

REVISTA LATINOAMERICANA DE PSICOFARMACOLOGÍA Y NEUROCIENCIA // DIRECTOR: Prof. Dr. LUIS MARÍA ZIEHER // AÑO 21 - N°126 - Julio de 2021



psicofarmacología 126

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 | Dolor de miembros inferiores en personas viviendo con VIH: aspectos clínicos, fisiopatológicos y utilidad de la pregabalina

Dr. Martín J Mazzoglio y Nabor, Dra. Milagros Muñoz, Dr. Christian A Montivero, Dr. Matías García, Dr. Gabriel Schrarier

15 | Eficacia del tratamiento farmacológico del delirium tremens

Dr. Matías García, Dra. Analía Leva

20 | Prepsicosis, esquizofrenia y mentalización

Dr. Diego Cohen

Objetivo de la publicación

La edición y publicación de la revista Psicofarmacología, subtitulada 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

Brió 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 Nabor 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.

1. Médico (UBA). Especialista en Psiquiatría, en Neurología Cognitiva y Neuropsiquiatría, y en Medicina Legal. Magister en Neurociencia y Biología del Comportamiento (Universidad de Murcia), en Psicofarmacología (Neuroscience Educational Institute) y en Neuropsicofarmacología Clínica (Universidad Barceló). Docente Autorizado e Investigador de la Facultad de Medicina en los Departamentos de Anatomía y de Psiquiatría y Salud Mental, UBA. Jefe de División de Salud Mental, CPFCABA-SPF, Ministerio de Justicia y DD. HH. Médico de planta, Hospital de Emergencias Psiquiátricas Marcelo Torcuato de Alvear. Secretario General del CIDIF, Academia Nacional de Ciencias de Buenos Aires. Vicepresidente de la Sociedad Argentina de Neuropsicofarmacología (SANEPSI). mazzoglioynabar@yahoo.com.ar

2. Médica (UBA). Especialista en Psiquiatría y en Medicina Legal. Magister en Psicofarmacología (Neuroscience Educational Institute) y en Psicooncología (Universidad Favaloro). Docente de posgrado, materia Neuropsicofarmacología, Carreras de Especialistas, UBA. Secretaria de SANEPSI.

3. Médico (UNC). Especialista en Psiquiatría Infantojuvenil y en Medicina Legal. Maestría en Neuropsicofarmacología Clínica (Universidad Barceló). Docente de la Facultad de Medicina, UBA. Médico de planta, Hospital Tobar García. Vocal titular de SANEPSI.

4. Médico (UBA). Especialista en Psiquiatría. Médico Psiquiatra, CPF1, Servicio Penitenciario Federal. Médico Psiquiatra (S) de Guardia, Hospital de Emergencias Psiquiátricas Marcelo Torcuato de Alvear. Miembro de SANEPSI.

5. Médico (UBA). Especialista en Psiquiatría. Médico de planta, Hospital de Emergencias Psiquiátricas Hospital de Emergencias Psiquiátricas Marcelo Torcuato de Alvear. Miembro de SANEPSI.

Dolor de miembros inferiores en personas viviendo con VIH: aspectos clínicos, fisiopatológicos y utilidad de la pregabalina

Resumen

Existe una alta prevalencia de dolor de miembros inferiores en personas que viven con el VIH (PVVIH), que, a menudo, es resistente a los clásicos antiinflamatorios que pueden generar interacciones farmacológicas con la terapia antirretroviral (TARGA) y se presenta de forma conjunta con comorbilidades psiquiátricas. Nuestro objetivo fue evaluar la eficacia clínica de la pregabalina para el dolor en miembros inferiores producido por la polineuropatía sensitiva distal asociada con el VIH y sus comorbilidades, según el estadio de la enfermedad. Reportamos 72 personas viviendo con VIH en tratamiento con TARGA, carga viral negativa y con dolor en miembros inferiores (24 casos con trastorno del estado del ánimo comórbido), y tratamiento con pregabalina indicado tanto para patologías como para la adicción a opioides y a ansiolíticos. Aplicamos escalas para evaluar la implementación farmacológica, la evaluación del dolor y las actividades de la vida diaria. Encontramos que la pregabalina fue eficaz para el tratamiento del dolor de las extremidades inferiores en PVVIH y de los síntomas comórbidos con una mejor respuesta clínica en las primeras etapas de la enfermedad.

Palabras clave

VIH – Dolor – Polineuropatía – Pregabalina.

MJ Mazzoglio y Nabar, M Muñiz, CA Montivero, M García, G Schrarier. "Dolor de miembros inferiores en personas viviendo con VIH: aspectos clínicos, fisiopatológicos y utilidad de la pregabalina". *Psicofarmacología* 2021;126:4-14.

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

Introducción

El dolor es una vivencia compleja que está determinada por la acción de neuroquímicos sobre neuronas sensoriales

y por el significado subjetivo asignado por el paciente a estos estímulos, acorde con su historia, marco sociocultural y aprendizaje asociado con situaciones anteriores. La *Interna-*

tional Association for the Study of Pain lo define como una “experiencia sensorial y emocional no placentera asociada con daño tisular actual o potencial, o descrita en términos de ese daño” (3).

Existe una alta prevalencia de dolor de miembros inferiores en pacientes VIH+, aunque muy heterogénea según los reportes (desde el 21 % al 60 %). Esta estaría relacionada tanto con el estadio clínico de la enfermedad como con algunas drogas antirretrovirales. Las neuropatías periféricas son las complicaciones más frecuentes que presentan las personas que viven con VIH (19). Desde el ingreso de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), muchos pacientes negativizados con sus regímenes estables de fármacos tienen una expectativa de vida similar a quienes no están infectados y tienen una alta calidad de vida (con pequeñas adaptaciones); sin embargo, al menos una de cada dos PVVIH pueden desarrollar la polineuropatía sensitiva distal (PSD).

El dolor que conlleva el cuadro es, frecuentemente, resistente a los antiinflamatorios y a los opiáceos, y se acompaña de comorbilidades psiquiátricas como ansiedad y depresión reactivas (6, 24, 42, 43). Su manejo inadecuado y el de sus patologías asociadas conllevan importantes consecuencias fisiológicas, psicológicas, socioeconómicas y administrativas en los servicios de salud (20, 28, 34, 37).

Objetivo

Reportar la eficacia clínica de la pregabalina para el dolor en miembros inferiores de pacientes con VIH+ y sus comorbilidades, acorde con el estadio de la enfermedad.

Materiales y métodos

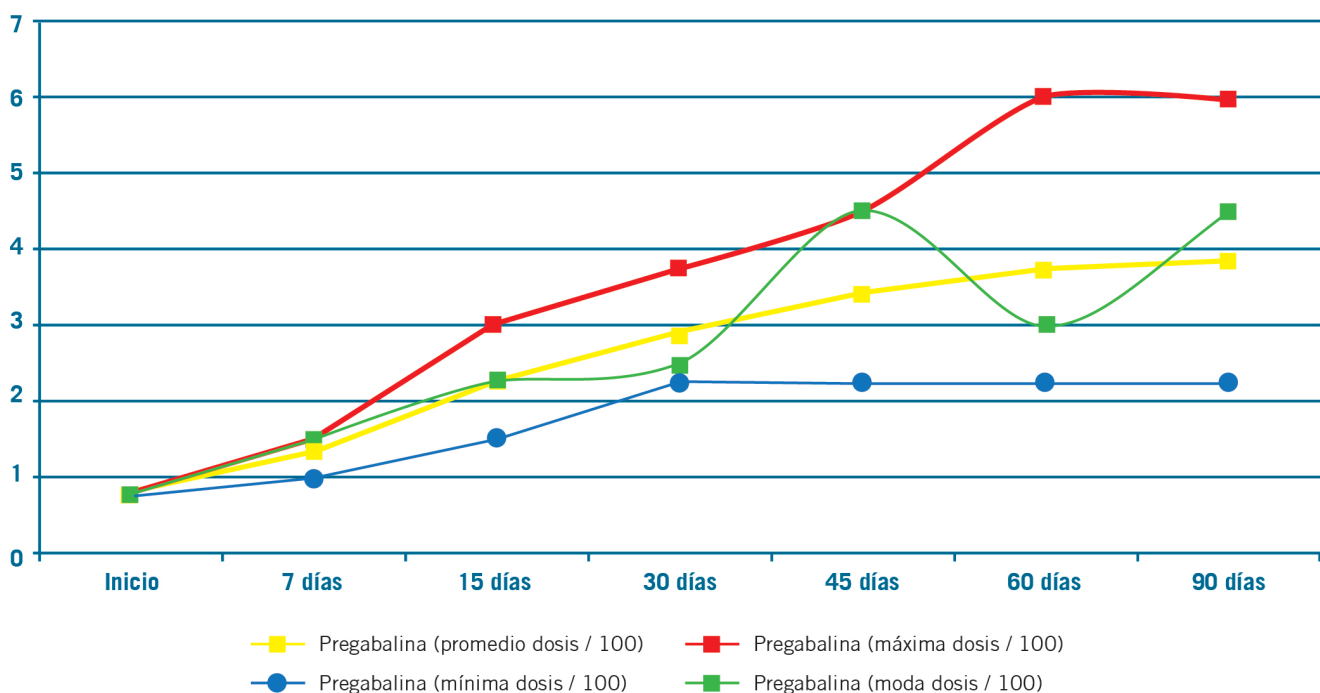
Reporte de casos sobre 72 masculinos VIH+, promedio de edad 42,7 años (mín=26; máx=67), tiempo promedio de enfermedad de 14,1 años, en tratamiento antirretroviral (análogos de nucleósidos e inhibidores no nucleosídicos) mayor a 8 años, cargas virales negativizadas (<40 copias/ml) desde hace más de 6,5 años, con diagnóstico de trastorno por dolor en miembros inferiores compatible con polineuropatía sensitiva distal (39 casos con comorbilidad con trastorno del estado del ánimo).

Los pacientes consultaron por derivación de sus infectólogos y para realizar un tratamiento interdisciplinario y conjunto de su patología dolorosa. Se evaluaron psiquiátrica, clínica e infectológicamente con estudios bioquímicos. Se indicó pregabalina para tratamiento de ambos cuadros y para la deshabituación de opiáceos (14 casos) y de ansiolíticos (21 casos). Fueron criterios de exclusión las causas del dolor de origen vascular, neuropáticas por compresión o traumatológicas.

Se aplicaron escalas para evaluar lo siguiente: la imple-

Figura 1

Dosis prescrita de pregabalina en los 90 primeros días.



mentación farmacológica –HAD (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) (64), HDRS (*Hamilton Depression Rating Scale*) (23), MADRS (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*) (38)–, el dolor –EVD (Escala Verbal del Dolor), EAV (Análogica Visual), EGD (Gráfica) (28)– y las actividades de la vida diaria –Índice de Barthel (33) y EEAG (Escala de Evaluación de la Actividad Global) (2)–.

Las escalas fueron implementadas al inicio del tratamiento y a los 7, 15, 30, 45, 60 y 90 días. Se realizó, de esta forma, un seguimiento de la implementación de la droga y de su efecto clínico por el término de 90 días (3 meses de uso).

Los resultados fueron sometidos a pruebas de estadística descripta e inferencial, y se cumplieron con los requisitos ético-legales vigentes (consentimiento informado, cumplimiento de requisitos estipulados por las GCP, Disposición ANMAT 6677/10 y adhesión a principios éticos con origen en la Declaración de Helsinki).

Resultados

La pregabalina resultó efectiva en la reducción del dolor, aproximadamente, a los 18 días de tratamiento con dosis promedio de 250 mg/d (mín=150 mg/d; máx=450 mg/d) (Figura 1). Secundariamente, esta redujo la sintomatología ansiosa –acorde con escalas subjetivas de dolor y ansiedad

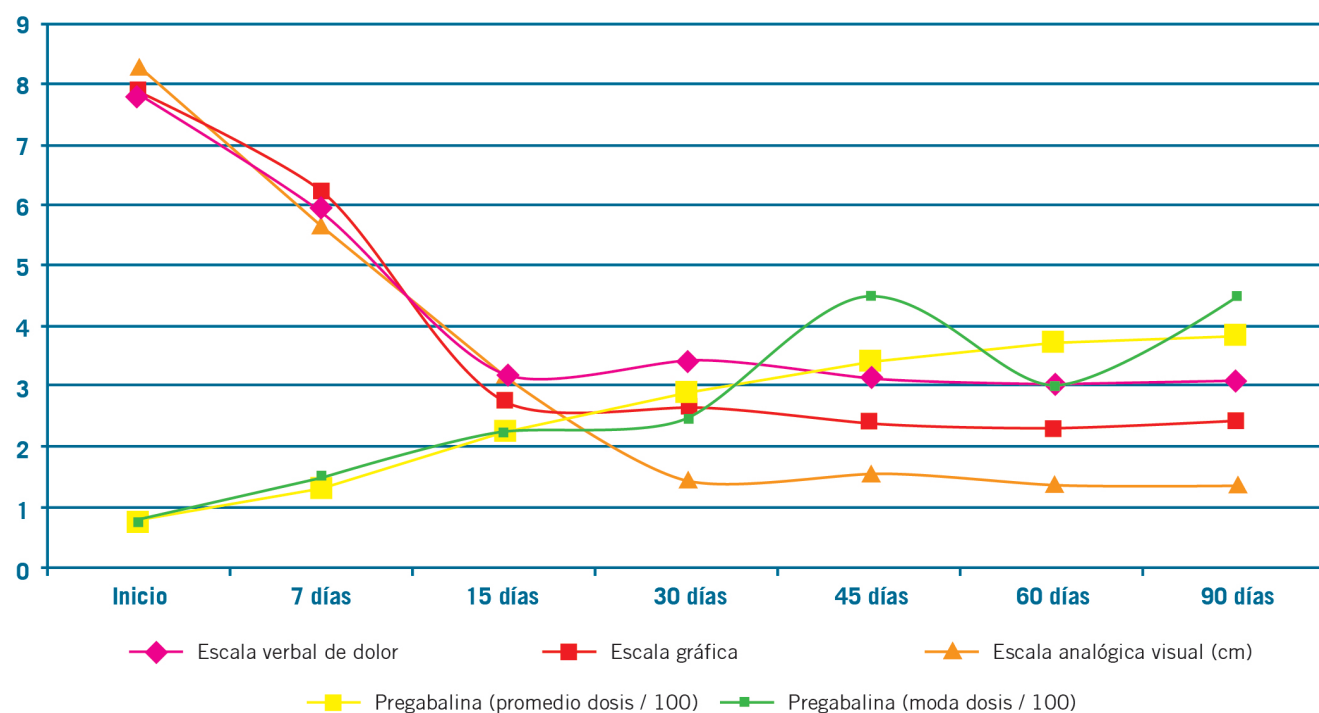
(Figuras 2 y 3)–, permitió discontinuar los antidepresivos ISRS y deshabituarse los opioides, sin registrar interacciones con antirretrovirales ni efectos adversos (clínicos o bioquímicos) (Figuras 5 al 9). La implementación de pregabalina fue proporcional a la mejora en el puntaje de escalas de funcionamiento (Figura 4). El tiempo de titulación de la pregabalina fue proporcional a la mejora en las escalas de funcionamiento ($r^2=0,86$) (Figura 10). La efectividad temporal de la pregabalina, la disminución de las escalas de dolor y las tasas de mejora en las actividades de la vida diaria presentaron asociación con la etapa de la enfermedad, pero no con los años ni con la etapa vital de la infección.

Discusión

Las complicaciones del VIH frecuentemente impactan en el sistema nervioso. Ocurren en todos los estadios de la enfermedad y son poco reconocidas (52). Muchos de esos trastornos aumentaron su prevalencia y difusión con el uso de la TARGA, debido al aumento de la expectativa de vida. Las etiologías de las complicaciones son variables: algunas por la acción del virus *per se*, otras son enfermedades oportunistas, otras comórbidas y otras se deben a la TARGA o a otras medicaciones. Las enfermedades neurológicas conllevan un significativo dolor y discapacidad que pueden exacer-

Figura 2

Promedio de puntajes en escalas HAD, cuantificación subjetiva del dolor y de funcionamiento en relación con las dosis promedio de pregabalina prescritas durante los primeros 4 meses.



bar cuadros psiquiátricos en los que su abordaje terapéutico es muy dificultoso. La detección temprana y su tratamiento adecuado pueden mejorar la calidad de vida.

En relación con el diagnóstico de las complicaciones neurológicas del VIH, el médico debe prestar especial atención a los síntomas, que pueden ser aislados (cefalea, zumbidos, claudicación motora, dolor, cambios visuales), y a través de su estudio podrá encontrar el origen y la localización anatómica. Los estudios complementarios sirven para confirmar la sospecha anatómica y, en este caso, incluyen el estudio del líquido cefalorraquídeo, de la conducción nerviosa, la electromiografía, las neuroimágenes y las biopsias de músculo y de nervio.

Los efectos del VIH y sus complicaciones en la médula o en el sistema nervioso periférico se asocian con los siguientes síndromes clínicos: polineuropatía sensitiva distal, polineuropatía inflamatoria desmielinizante, mononeuropatía múltiple, polirradiculopatía progresiva, neuropatía autonómica, miopatía, mielopatía y otras enfermedades neuromusculares.

Polineuropatía sensitiva distal y VIH

La polineuropatía sensitiva distal (PSD) es la complicación más común de la infección por VIH. En estudios ini-

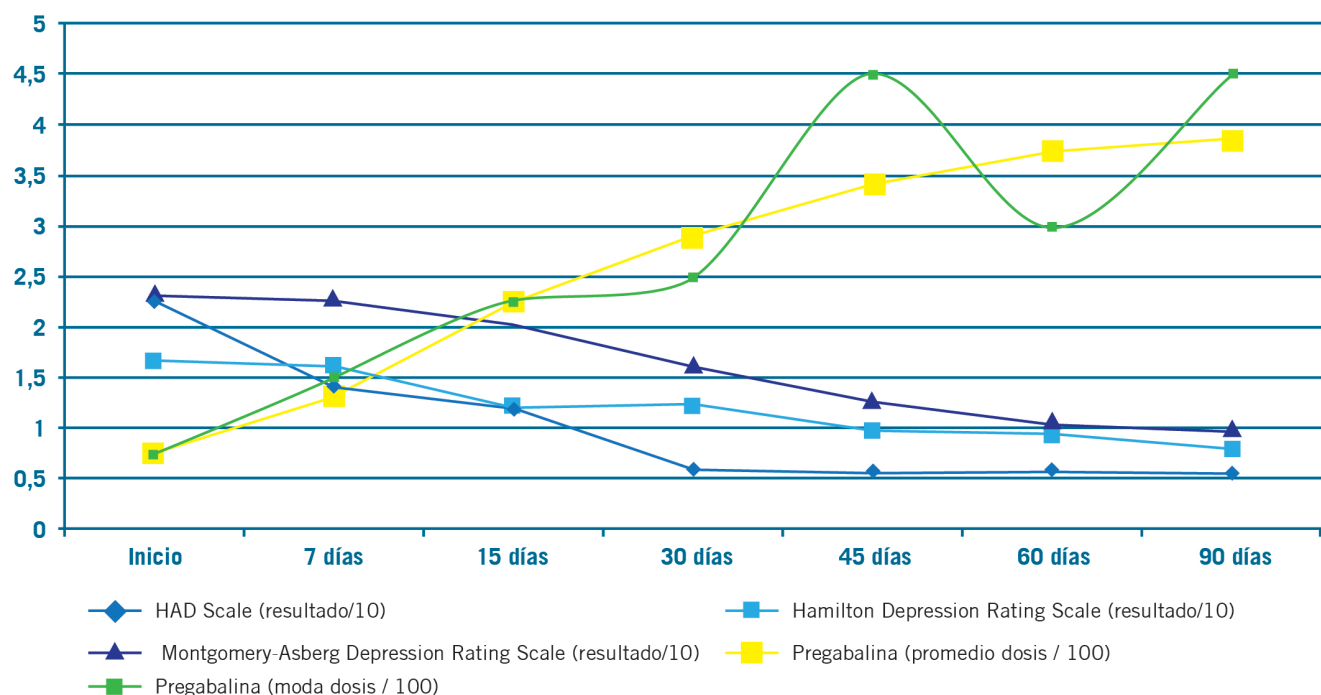
ciales se describió una prevalencia del 30-40 % (57), pero los datos del *Manhattan HIV Brain Bank* sugirieron que la prevalencia podría alcanzar el 58 % en PVIH con estadios avanzados de la infección (39). Es una patología que presenta mayor frecuencia en pacientes con otros factores de riesgo para neuropatías como la diabetes, el uso problemático de alcohol, deficiencia de vitamina B12 y trastornos de etiología nutricional. La coinfección con el virus de la hepatitis C (HCV, por su sigla en inglés) es un riesgo adicional que requiere un análisis especial (8).

La PSD presenta síntomas sensitivos distales simétricos y los pacientes refieren entumecimiento, dolor y sensación de quemazón en los pies y en la pierna (especialmente, en su cara posterior). En muchos casos, la sola cercanía de las sábanas en los pies puede generar dolor. Las disestesias aparecen primero en las plantas de los pies. También se presentan dificultades para caminar debido al dolor y, con el progreso de la enfermedad, los síntomas ascienden proximalmente en las extremidades (56).

Usualmente, no hay compromiso motor, aunque la debilidad de los músculos del pie puede ser un signo de enfermedad avanzada. Se han reportado casos con dolores en las yemas de los dedos y en las manos (distribución en globo) en pacientes con estadios intermedios y avanzados de la enfer-

Figura 3

Puntajes obtenidos en escalas HAD, Hamilton y Montgomery-Asberg en relación con dosis de pregabalina prescrita durante los 90 primeros días.



medad (12). En el examen físico, son típicas la disminución de sensibilidad al dolor, a la temperatura y a la vibración, con preservación de la propiocepción. Los reflejos osteotendinosos están reducidos en los tobillos al compararlos con las rodillas (31) y la piel puede parecer brillante o sin pelo en zonas distales. Luego del inicio signo-sintomatológico, los síntomas sensitivos pueden presentar una estabilidad o cesar el progreso, pero permanecen a pesar de los intentos de tratamiento.

Los estudios electrofisiológicos describen anomalías en la amplitud y velocidad de conducción del nervio sensitivo, particularmente, en el nervio sural, mientras que la velocidad de conducción del nervio motor esta indemne usualmente (58). La electromiografía puede evidenciar denervación en músculos distales relacionada con la pérdida axonal.

Como se señaló, en estudios con PVIH previo al uso de la TARGA (56, 12, 57, 32), el 35 % tenían signos de PSD, aproximadamente. La incidencia de esta patología está asociada con valores menores de 500 células/mm³ de CD4 (4, 58) y con niveles plasmáticos superiores a 30 000 copias/ml (11). El riesgo asociado con la edad fue demostrado clínicamente (52) y es un factor que predispone a caídas en la tercera edad (48), así como el dolor asociado a la PSD se vinculó con una alteración en la adherencia a la TARGA.

Con el uso de la TARGA, los estudios señalaron que la relación entre el valor cuantitativo de CD4 y la incidencia de

la PSD no era tan correlativa como se sostenía (49, 39). Un estudio sugirió que la toxicidad de los análogos de didesoxinucleósidos (conocidas como *d-drugs*) podían aumentar el riesgo de PSD en PVIH (49). Evaluaron prospectivamente a 272 sujetos 2 veces por año durante 30 meses y el diagnóstico de la enfermedad decreció o disminuyó a dolores inespecíficos en los tobillos, disminuyó la percepción vibratoria en los dedos de los pies o disminuyó la sensación dolorosa o de temperatura en la zona de distribución. Los sujetos fueron clasificados en PSD asintomáticos si solo tenían signos neurológicos y PSD sintomáticos si además presentaban parestesias o dolor. Schifitto et al. (49) demostraron que el uso de esas drogas no presentaba un factor de riesgo significativo para el desarrollo de la PSD sintomática y señalaron sorprendentemente que la presencia de PSD asintomática no era un factor de riesgo para que el paciente presentase la forma sintomática; es decir, no es un predictor de esta. Cabe destacar que los análogos de didesoxinucleósidos están asociados con neuropatías tóxicas por fenómenos químicos de acumulación (clínicamente indistinguibles de la PSD asociada con el VIH y que serán desarrollados más adelante) y su importancia es muy significativa para el cuadro, aunque su uso no sea el más prevalente en los regímenes de TARGA. En el 2006, el grupo encabezado por Simpson et al. evaluó, por un periodo de 48 semanas, a 101 PVIH en estadio avanzado con exámenes neurológicos, estudios de conducción nerviosa, exámenes cuantitativos de la sensi-

Figura 4

Puntajes obtenidos en escalas de funcionamiento en relación con dosis de pregabalina prescrita durante los 90 primeros días.

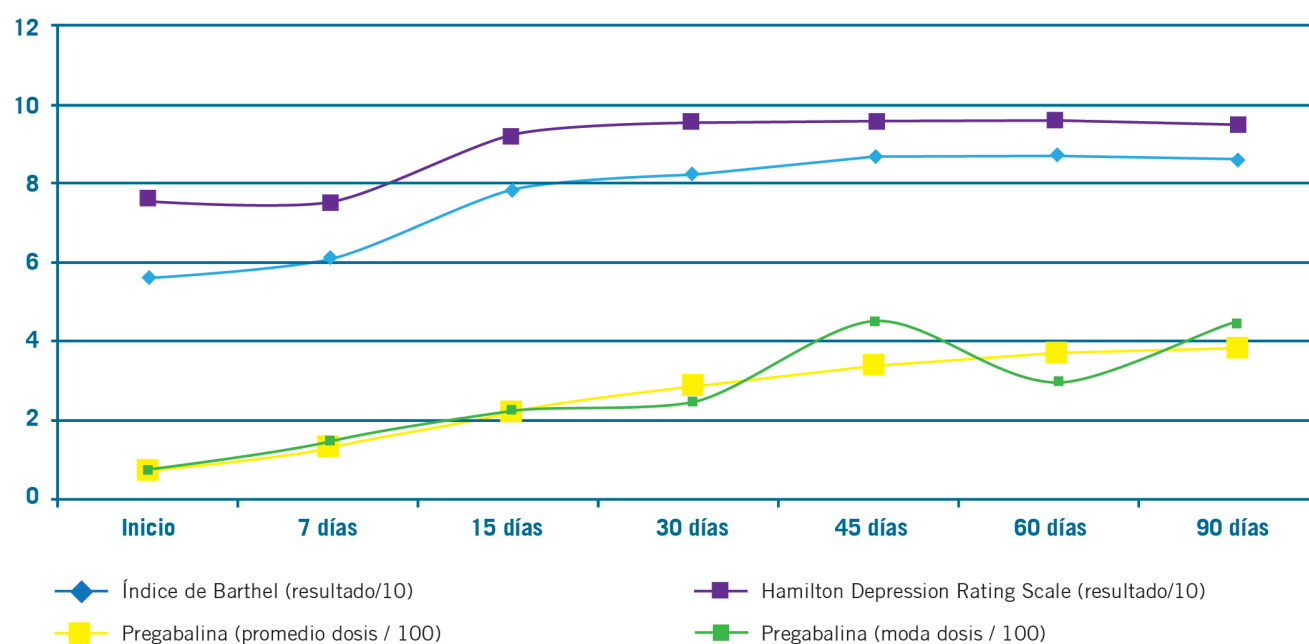


Figura 5

Figuras 5 a 9: Puntajes obtenidos en escalas HAD y de cuantificación subjetiva del dolor en relación con dosis de pregabalina prescripta en las 12 primeras semanas.

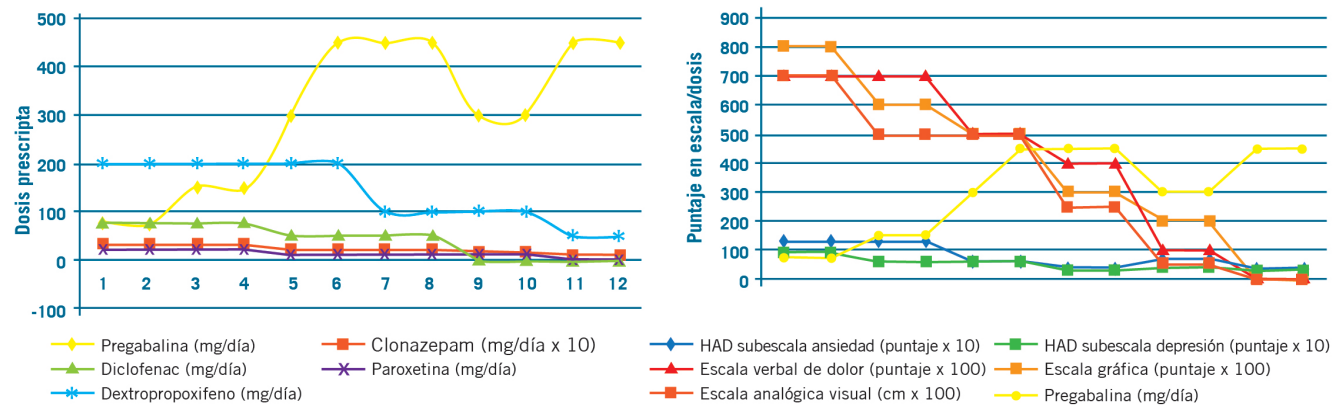


Figura 6

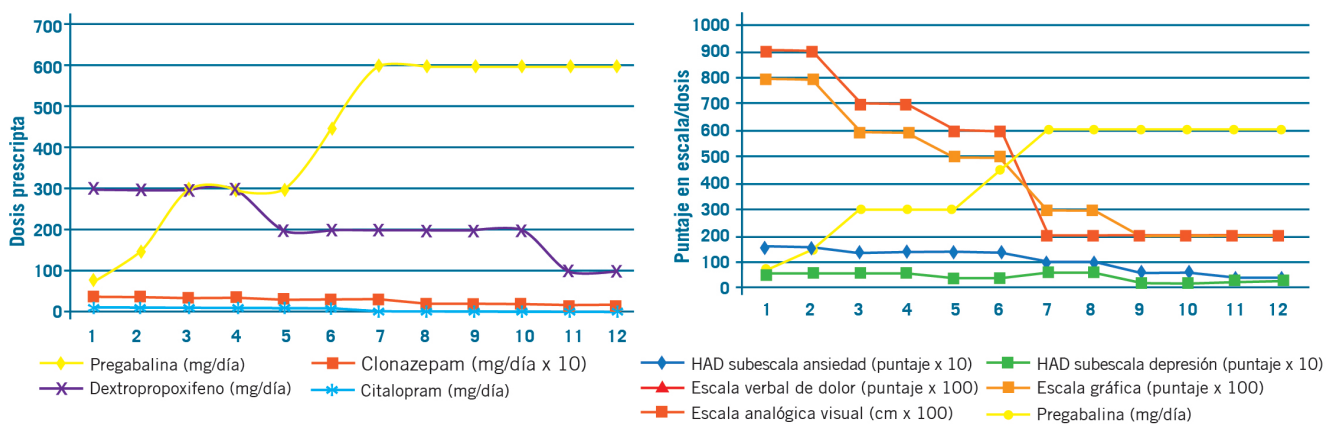


Figura 7

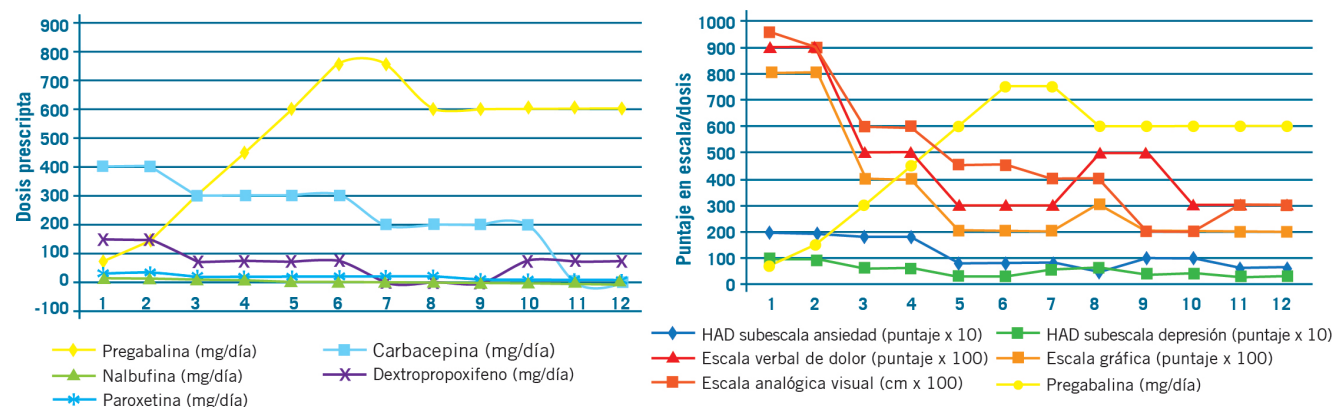


Figura 8

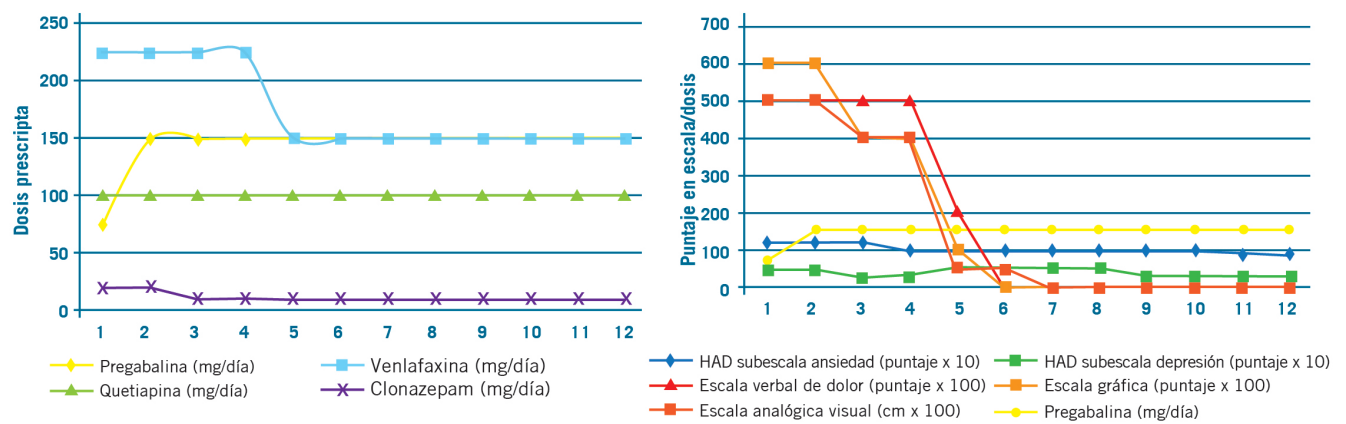


Figura 9

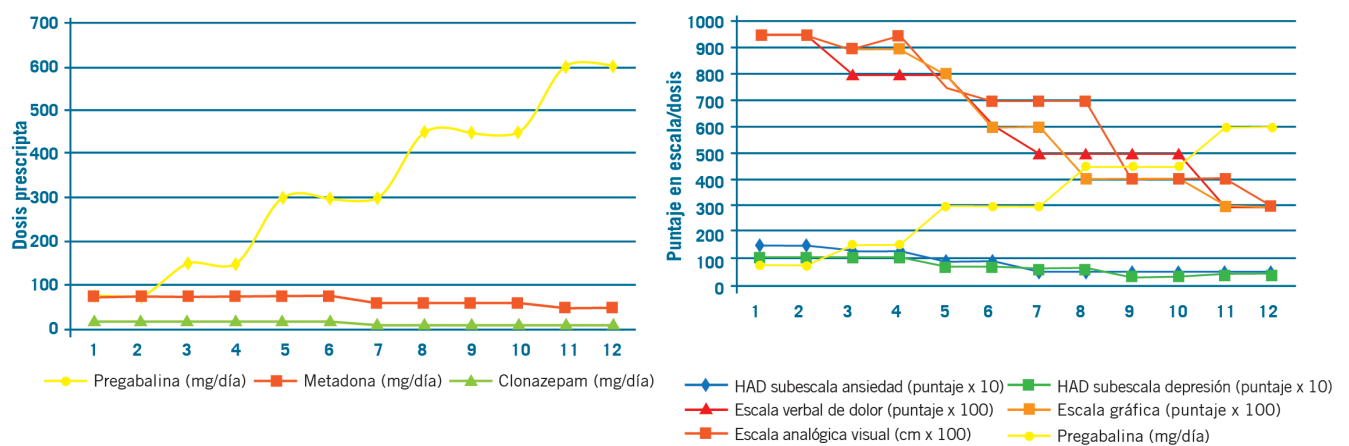
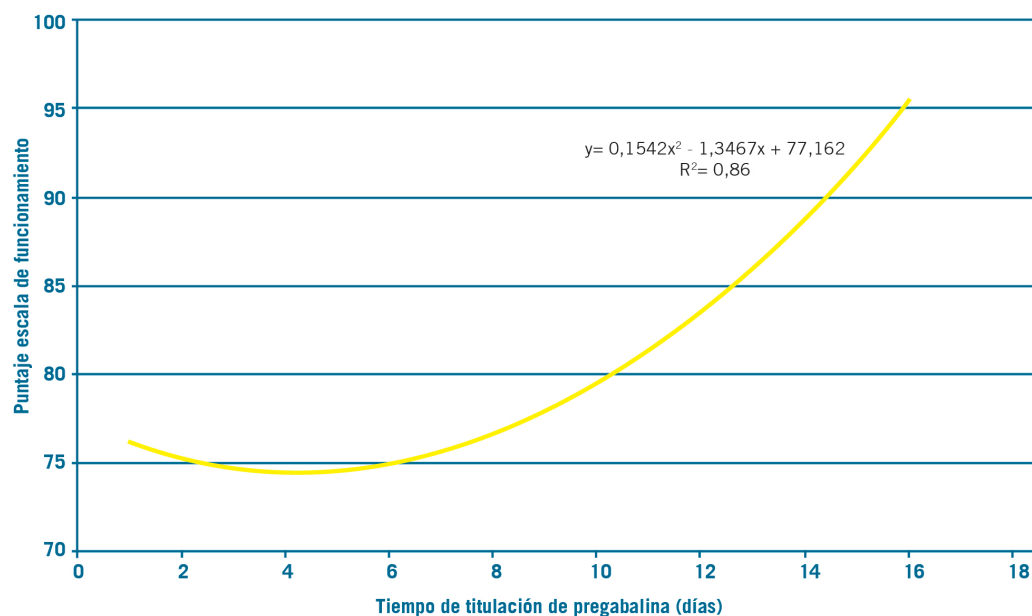


Figura 10

Tiempo de titulación de la pregabalina en función del puntaje promedio obtenido en la escala de funcionamiento.



lidad y biopsia de piel para cuantificar la densidad de fibras nerviosas a nivel epidérmico. Hallaron que los factores de riesgo (valor cuantitativo de CD4, carga viral del VIH y uso de didesoxinucleósidos) no eran predictores de la progresión de la PSD, mientras que la biopsia de piel para cuantificar la densidad de fibras nerviosas en la epidermis estaba asociada con la gravedad de la PSD (63).

En la **patogénesis** de la enfermedad, se describió la injuria axonal de nervios sensitivos en un proceso conocido como *muerte distal/retrógrada* (44). Si bien el mecanismo no está completamente descrito, se postula que sería multifactorial. Por un lado, el virus del VIH per se es un factor que contribuye en la patogenia, aunque la evidencia de acción directa viral sobre los nervios periféricos es aún pequeña. El VIH puede causar neurotoxicidad por medio de la secreción de la glicoproteína gp120 o mediante la liberación de citoquinas neurotóxicas o proinflamatorias desde las células gliales infectadas (25, 27). También los antirretrovirales, como la didanosina, la zalcitabina y la estavudina, son neurotóxicos y pueden lesionar los nervios por medio de la toxicidad mitocondrial que generan (55), lo cual también puede ser generado por otros fármacos utilizados en esta población por las comorbilidades (cloranfenicol, cisplatino, etambutol, isoniazida, metronidazol e interferones).

La pérdida de sensibilidad en la PSD presenta una asociación directa con la pérdida de axones sensitivos. El **mecanismo fisiopatológico** por el cual el daño axonal causa dolor se fundamenta en que la injuria axonal genera una vía final de expresión génica que causa un aumento en la percepción del dolor; las fibras tipo C, que responden a las señales de dolor, se tornan más excitables (disminuye el umbral) a través de un *up regulation* de los canales de sodio voltaje dependientes, y las fibras tipo A pueden expresar neuromoduladores que normalmente son expresados por las fibras C, lo que genera un efecto fenotípico de cambio en la conducción nerviosa del dolor. Estos *input* sensitivos anómalos desde los nervios periféricos aumentan la sensibilidad central y pueden incrementar la percepción del dolor (60).

El **tratamiento** de la PSD se basa en el abordaje de los factores comórbidos para su estabilización. En casos de pacientes en tratamiento con medicaciones neurotóxicas, su discontinuación o reducción de dosis puede mejorar o entretener el progreso de la PSD, aunque el profesional a cargo deberá valorar si debe continuar con dicha/s droga/s en caso de que sea requerida para el control virológico (valoración de costo/beneficio).

Cabe destacar que no existe un tratamiento aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, por su sigla en inglés) para la PSD asociada o debida al VIH. Las estrategias de tratamiento se basan en la experiencia clínica y en resultados de investigaciones análogas, las cuales se derivan de estudios de neuropatías como la diabética o la neuralgia posherpética.

El manejo del dolor en PVVIH presenta cambios debido a la prevalencia del trastorno por consumo de sustancias y de las enfermedades psiquiátricas comórbidas. El tratamiento debe ser interdisciplinario, con la inclusión de neurólogos, psiquiatras, especialistas en dolor, infectólogos y psicólogos. Acorde con las normas generales para el manejo del dolor de la Organización Mundial de la Salud, cuanto mayor sea el incremento en la gravedad del dolor, el tratamiento incluirá una analgesia más fuerte, desde los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) hasta el uso de potentes opiáceos. Los agentes adyuvantes en combinación con analgésicos pueden proporcionar beneficios y se agrupan en dos categorías: antidepresivos y anticonvulsivantes. Los antidepresivos postulados incluyen la amitriptilina, la nortriptilina y la duloxetina. Los tricíclicos fueron extensamente estudiados e indicados para el abordaje del dolor. Conllevan una sedación que usualmente es tolerada por los pacientes y la desipramina es la molécula que tiene menor toxicidad anticolinérgica y mejor tolerabilidad (29). En el caso de la duloxetina, con acción inhibitoria en la recaptación de serotonina y noradrenalina, está aprobada para el tratamiento de la neuropatía diabética, pero en PVVIH se debe valorar su interacción metabólica con inhibidores de proteasa por medio del P450.

Los antiepilépticos utilizados en la PSD asociada al VIH son la carbamacepina, la fenitoína, el gabapentin y la lamotrigina. Estudios controlados contra placebo demostraron resultados disímiles en la eficacia de la fenitoína para este cuadro mientras que la carbamacepina demostró eficacia para la neuralgia trigeminal (35). El mecanismo de acción que utilizan es reducir la excitabilidad neuronal por medio de la modificación de canales de sodio. Los antiepilépticos más recientes han sido utilizados de forma extensa y continúan en estudio. En investigaciones controladas contra placebo, la gabapentina demostró eficacia para el tratamiento de la PSD y buena tolerabilidad en altas dosis (22). Por su parte, la pregabalina, aprobada para el dolor por la neuropatía diabética y la neuralgia postherpética, ha sido estudiada contra placebo de PVVIH con PSD con resultados muy prometedores (18, 62).

La lamotrigina demostró eficacia en el tratamiento de esta patología (54, 53) y, si bien tiene buena tolerabilidad, se debe comenzar con dosis pequeñas y titulación muy lenta en PVVIH, con el fin de tomar precauciones por la posibilidad de afecciones serias en la piel. El topiramato y la oxycabacepina pueden tener un papel importante en el tratamiento de este cuadro (5, 47).

En la práctica clínica, muchos profesionales han diseñado e implementado combinaciones de analgésicos con diferentes mecanismos de acción para lograr mayor eficacia en el tratamiento (21).

Los agentes tópicos, parches y geles con lidocaína o la capsaicina tienen como beneficio la reducción de efectos sistémicos. En el caso de esta última, se describió que las

altas concentraciones en parches dérmicos tienen resultados prometedores en la PSD de PVVIH. Abrams et al. (1) publicaron un trabajo con 50 PVVIH que presentaban dolor por neuropatía. Estos fueron randomizados entre aquellos que fumaron marihuana 3 veces al día por el término de 5 días y quienes fumaron placebo con el extracto de cannabinoides. El resultado fue que el cannabis era superior al placebo en la disminución del dolor con la limitante de que el tamaño muestral fue muy pequeño y se reportaron efectos adversos. Estudios controlados objetivaron que la acupuntura es inefectiva (50) y otros métodos no farmacológicos como la hipnosis, el *biofeedback* o la terapia física no tienen evidencia científica.

Neuropatías tóxicas en PVVIH. Neuropatía asociada a los antirretrovirales

Las neuropatías tóxicas en PVVIH pueden surgir por el uso de fármacos antirretrovirales, así como por las medicaciones de uso concomitante por patologías comórbidas en esta población (41).

La neuropatía asociada a los antirretrovirales es clínica y electrofisiológicamente indistinguible de la PSD asociada al VIH. Sin embargo, tiende a ser más dolorosa, de comienzo abrupto y progresión rápida (40); quizás lo más significativo es que se asocia temporalmente con el uso de los ARV.

Entre los ARV que componen la TARGA de PVVIH, solo las denominadas *d-drugs* (drogas d) de los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa se han descrito con características tóxicas (esto incluye a la didanosina, zalcitabina, estavudina) (61, 36, 30, 9). No obstante, muchos otros factores pueden contribuir al agravamiento de la neuropatía, como el uso concomitante de alcohol y de drogas ilegales, el estado nutricional y la diabetes.

Los estudios demostraron que la incidencia de PSD asociada al VIH disminuía con la TARGA, mientras que la incidencia de neuropatía asociada a los antirretrovirales (ARV) se incrementaba.

Según datos de la fase I y II de la molécula, la neuropatía por zalcitabina (ddC) presentó una incidencia del 25 % al 66 % (17). La incidencia, gravedad, progresión y reversibilidad de esta neuropatía es dosis dependiente. Yarchoan et al. (61) reportaron que el periodo de inicio del cuadro fue de entre 9 y 13 semanas frente a distintas dosis del fármaco. Durante la cesación de la droga, puede haber una intensificación de los síntomas hasta 3 a 6 semanas posteriores. Existe una correlación inversa entre la cantidad de CD4 y la incidencia de neuropatía asociada con esta molécula.

La **neuropatía por didanosina** (ddI), en estudios de fase I y II, presentó una incidencia de PSD del 12 % al 34 %. Aquellos pacientes con CD4 bajos presentaban mayor incidencia del cuadro, con un tiempo de inicio de síntomas en las primeras 20 semanas, los cuales se resolvieron dentro de las 3-5 semanas posteriores a la discontinuación de la

droga. En caso de que no se resuelva el cuadro posterior a la discontinuación, se deberían evaluar otras causas para el cuadro. En el caso de combinaciones con zidovudina, la incidencia del cuadro aumenta exponencialmente (52).

En el caso de la **neuropatía por estavudina** (d4t), los reportes señalaron una incidencia de neuropatía por esta droga que va del 6 % al 55 %. Presenta una correlación inversa entre la cantidad de CD4 y la incidencia de la neuropatía periférica, la cual es mayor en casos de intolerancia a la zidovudina.

En relación con el mecanismo de neurotoxicidad por los análogos de nucleósidos, las primeras hipótesis argumentaban que la zalcitabina (ddC) (que contiene una citosina) interfería en la producción de esfingomielina por medio de la formación del metabolito ddC-difosfocolina (13). Sin embargo, similares toxicidades fueron observadas con didanosina y estavudina, las cuales no tienen una citosina. Estudios *in vitro* llevados a cabo en animales sugirieron como mecanismo de neurotoxicidad la inhibición de la síntesis del ADN mitocondrial, particularmente, la potente inhibición de la gamma polimerasa (46, 10, 15).

Los análogos de nucleósidos, cuando se fosforilan a su forma activa de trifosfato, son incorporados en el ADN viral, lo que genera la inhibición de la transcriptasa reversa. La misma fosforilación sería usada por la gamma polimerasa del ADN mitocondrial y generaría una toxicidad en la organela. En ensayos celulares, los inhibidores de la transcriptasa reversa presentan variaciones en el grado de inhibición del ADN mitocondrial (de menor a mayor: zalcitabina, estavudina, didanosina, lamivudina, zidovudina, abacavir).

En un modelo *in vitro*, Keswani et al. (25) demostraron la inhibición dosis dependiente de los ganglios anexos a la raíz dorsal por las *d-drugs*, principalmente de la zalcitabina. Dicha inhibición se relacionó con la degeneración neurítica distal por la neurotoxicidad debida a la pérdida de mitocondrias. Patterson et al. (45) demostraron el desarrollo dosis dependiente de la mielopatía en ratas expuestas a la didanosina sobre su nervio ciático luego de 15 semanas de exposición al fármaco.

A partir de estos hallazgos los investigadores plantearon la posibilidad de un mecanismo sinérgico entre el VIH y el desarrollo de PSD asociado a los ARV (26), similar a los mecanismos planteados para la cardiomiopatía inducida por ARV. Cote y colaboradores reportaron que la acidosis láctica asociada con las *d-drugs* genera una mayor depleción del ADN mitocondrial con afectación de todas las cadenas químicas que de esta organela dependen (14).

Estudios *in vivo* reportaron la toxicidad mitocondrial de este grupo de fármacos. En las biopsias se objetivaron los daños mitocondriales en pacientes con análogos de nucleósidos asociados con neuropatía periférica. Dalakas et al. (16) hallaron tanto alteraciones estructurales mitocondriales en axones como en las células de Schwann con reducción del

ADN mitocondrial en sujetos tratados con zalcitabina.

Sobre esta base, algunos autores atribuyeron que la tardanza en el inicio de los síntomas de la neuropatía asociada con ARV estaría relacionada con los niveles disminuidos de ADN mitocondrial, aunque otros investigadores sugirieron que la neurotoxicidad de los análogos de nucleósidos se debe a la depleción de la acetil L carnitina, la cual promueve la regeneración del nervio periférico luego de injurias. La disminución de carnitina causa alteraciones en el metabolismo mitocondrial porque promueve la acumulación de ácidos grasos. El aumento de la dislipemia y de la diabetes promueven la toxicidad a largo plazo de los inhibidores de proteasa, que contribuyen a este cuadro.

Conclusiones

En la cohorte de pacientes estudiados, la pregabalina evidenció eficacia para el tratamiento del dolor de miembros inferiores en personas viviendo con VIH en tratamiento infectológico y para la sintomatología comórbida (ansiosa y deshabituación de opioides y ansiolíticos), controlando durante el periodo de mantenimiento la sintomatología por dolor y posibilitando reducir la polimedicación. El perfil de tolerabilidad, titulación y el hecho de no haber registrado interacciones farmacológicas de la molécula fue útil en el contexto de pacientes con tratamiento antirretroviral. La respuesta clínica fue mayor en los estadios iniciales de la enfermedad.

Referencias bibliográficas

- 1. Abrams DI, Jay CA, Shade SB, Vizoso H, Reda H, Press S, Kelly ME, Rowbotham MC, Petersen KL. Cannabis in painful HIV associated sensory neuropathy. *Neurology*. 2007; 68:515-21.
- 2. American Psychiatric Association, APA, 1987.
- 3. Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. Acute pain management: Scientific Evidence. Second Edition; 2005.
- 4. Bacellar H, Munoz A, Miller EN, Cohen BA, Besley D, Selnes OA, Becker JT, McArthur JC. Temporal trends in the incidence of HIV-1 related neurologic diseases: multicenter AIDS cohort study, 1985-1992. *Neurology*. 1994; 44:1892-1900.
- 5. Beydoun A, Kobetz SA, Carrazana EJ. Efficacy of oxcarbazepine in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Clin J Pain*. 2004; 20:174-78.
- 6. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia*. 2004; 45:13-18.
- 7. Bradley BP, Gossop M, Phillips GT, Legarda JJ. The development of an Opiate Withdrawal Scale (COWS). *Br J Addict*. 1987; 82:1139-1142.
- 8. Brew BJ. The peripheral nerve complications of human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Muscle Nerve*. 2003; 28:542-52.
- 9. Browne M, Mayer K, Chafee S. Dideohydro-3'-deoxythymidine (d4T) in patients with AIDS or AIDS-related complex: a phase I trial. *J Infect Dis*. 1993; 167:21-9.
- 10. Chen CH, Cheng YC. Delayed cytotoxicity and selective loss of mitochondrial DNA in cells treated with the anti-human immunodeficiency virus compound 2'-3'-dideoxycytidine. *J Biol Chem*. 1989; 264:11934-7.
- 11. Childs EA, Lyles RH, Selnes OA, Chen B, Miller EN, Cohen BA, Becker JT, Mellors J, McArthur JC. Plasma viral load and CD4 lymphocytes predict HIV-associated peripheral neuropathy. *Neurology*. 1999; 52:607-13.
- 12. Cornblath DR, McArthur JC. Predominantly sensory neuropathy in patients with AIDS and AIDS-related complex. *Neurology*. 1988; 38:794-96.
- 13. Cooney DA, Dalal M, Mitsuya H, McMahon JB, Nadkarni M, Balzarini J, Broder S, Johns DG. Initial studies on the cellular pharmacology of 2'-3'-dideoxycytidine, an inhibitor of HTLV III infectivity. *Biochem Pharmacol*. 1986; 35:2065-68.
- 14. Cote H, Brumme B, Craib K, Math M, Alexander C, Wynhoven B, Ting L, Wong H, Harris M, Harrigan R, O'Shaughnessy M, Montaner J. Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002; 346:811-20.
- 15. Cui L, Locatelli L, Xie MY, Sommadossi JO. Effect of nucleoside analogs on neurite regeneration and mitochondrial DNA synthesis in PC-12 cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997; 280:1228-34.
- 16. Dalakas M, Semino-Mora C, Leon-Monzon M. Mitochondrial alterations with mitochondrial DNA depletion in the nerves of AIDS patients with peripheral neuropathy induced by 2'-3'-dideoxycytidine (ddC). *Lan Investig*. 2001; 81:1537-44.
- 17. Fischl M, Olson R, Follansbee S. Zalcitabine compared with zidovudine in patients with advanced HIV-1 infection who received previous zidovudine therapy. *Ann Intern Med*. 1993; 118:762-9.
- 18. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain*. 2005; 115:254-63.
- 19. Fuller GN, Jacobs JM, Guilloff RJ. Nature and incidence of peripheral nerve syndromes in HIV infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1993; 56(4):372-381.
- 20. Gala FJ, et al. Aspectos psicosociales del dolor. *C Med Psicosom*. 2003; 66:46-55.
- 21. Gilron I, Baillet JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med*. 2005; 352:1324-34.
- 22. Hahn K, Arendt G, Braun JS, von Giesen HJ, Husstedt IW, Maschke M, Straube ME, Schielke E, for the German NeuroAIDS Working Group. A placebo-controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies. *J Neurol*. 2004; 251:1260-66.
- 23. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1960; 23:56-62.
- 24. Jones EG, Pons TP. Thalamic and brainstem contributions to large-scale plasticity of primate somatosensory cortex. *Science*. 1998; 282:1121-1125.
- 25. Keswani SC, Chander B, Hasan C, Griffin J, McArthur J, Hoke A. FK506 is neuroprotective in a model of antiretroviral toxic neuropathy. *Ann Neurol*. 2003; 53:57-64.
- 26. Keswani SC, Pardo CA, Cherry CL, Hoke A, McArthur JC. HIV-associated sensory neuropathies. *AIDS*. 2002; 16:2105-17.
- 27. Keswani SC, Polley M, Pardo CA, Griffin JW, McArthur JC, Hoke A. Schwann cell chemokine receptors mediate HIV-1 gp120 toxicity to sensory neurons. *Ann Neurol*. 2003; 54:287-96.
- 28. Khosravi Shahi P, del Castillo Rueda A, Pérez Manga G. Manejo del dolor oncológico. *An Med Interna*. 2007; 24: 554-557.
- 29. Kiebertz K, Simpson D, Yiannoutsos C, Max MB, Hall CD, Ellis RJ, Marra CM, McKendall R, Singer E, Dal Pan GJ, Clifford DB, Tucker T,

Cohen B, and the AIDS Clinical Trials Group 242 Protocol Team. A randomized trial of amitriptyline and mexiletine for painful neuropathy in HIV infection. *Neurology*. 1998; 51:1682-88.

- 30. Lambert JS, Seidlin M, Reichman RC, Plank CS, Lavery M, Morse GD, Knupp C, McLaren C, Pettinelli C. Dideoxyinosine (ddi) in patients with the acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex. *N Engl J Med*. 1990; 322:1333-40.
- 31. Lange DJ, Britton CB, Younger DS, Hays AP. The neuromuscular manifestations of human immunodeficiency virus infections. *Arch Neurol*. 1988; 45:1084-88.
- 32. Leger JM, Bouche P, Bolgert F, Chaunu MP, Rosenheim M, Cathala HP, Gentilini M, Hauw JJ, Brunet P. The spectrum of polyneuropathies in patients infected with HIV. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989; 52:1369-74.
- 33. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J*. 1965; 14(2):61-65.
- 34. Martinotti G et al. Pregabalin versus naltrexone in alcohol dependence: a randomised, double blind, comparison trial. *J. Psychopharm.* 2009; 0: 0269881109102623v1
- 35. McQuay H, Carroll D, Jadad AR, Wiffen P, Moore A. Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. *BMJ*. 1995; 311:1047-52.
- 36. Merigan TC, Skowron G, Bozzette SA, Richman D, Uttamchandani R, Fischl M, Schooley R, Hirsch M, Soo W, Pettinelli C. Circulating p24 antigen levels and responses to dideoxycytidine in human immunodeficiency virus (HIV) infections. *Ann Intern Med*. 1989; 110:189-94.
- 37. Moizezowicz J, et al. *Psicofarmacología psicodinámica IV: actualización 2007*, 1º ed, Buenos Aires; 2007.
- 38. Montgomery SA, Asberg MA. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979; 134:382-389.
- 39. Morgello S, Estanislao L, Simpson D, Geraci A, Di-Rocco A, Gerits P, Ryan E, Yakoushina T, Khan S, Mahboob R, Naseer M, Dorfman D, Sharp B, for the Manhattan HIV Brain Bank. HIV-associated distal sensory polyneuropathy in the era of highly active antiretroviral therapy: the Manhattan HIV Brain Bank. *Arch Neurol*. 2004; 61:546-51.
- 40. Moyle GJ, Sadler M. Peripheral neuropathy with nucleoside antiretrovirals: risk factors, incidence and management. *Drug Saf*. 1998; 19:481-94.
- 41. Oshinaike O, Akinbami A, Ojo O, Ogbera A, Okubadejo N, Ojini F, Danesi M. Influence of age and neurotoxic HAART use on frequency of HIV sensory neuropathy. *AIDS Res Treat*. 2012; 961510.
- 42. Oteo-Alvaro A, Pérez Caballer A, Gómez-Castresana F. Tratamiento farmacológico del síndrome doloroso regional complejo de las extremidades como causa de dolor neuropático. *Rev Clin Esp*. 2004; 204(9):486-94.

- 43. Pae Chi Un, et al. Pregabalin augmentation of antidepressants in patients with accident-related posttraumatic stress disorder: an open label pilot study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2009; 24(1):29-33.
- 44. Pardo CA, McArthur JC, Griffin JW. HIV neuropathy: insight in the pathology of HIV peripheral nerve disease. *J Peripher Nerv Syst*. 2001; 6:21-7.
- 45. Patterson T, Schmued L, Sandberg J, Sliker JW. Temporal development of 2'3' dideoxyinosine (ddi)-induced peripheral myelinopathy. *Neurotoxicol Teratol*. 2000; 22:429-34.
- 46. Pezeshkpour G, Krarup C, Buchthal F, DMAuro S, Bresolin N, McBurney J. Peripheral neuropathy in mitochondrial disease. *J Neurol Sci*. 1987; 77:285-304.
- 47. Raskin P, Donofrio PD, Rosenthal NR, Hewitt DJ, Jordan DM, Xiang J, Vinik AI, for CAPSS-141 Study Group. Topiramate vs placebo in painful diabetic neuropathy: analgesic and metabolic effects. *Neurology*. 2004; 63:865-73.
- 48. Richardson JK, Hurvitz EA. Peripheral neuropathy: a true risk factor for falls. *J Gerontol*. 1995; 50:M211-5.
- 49. Schifitto G, McDermott M, McArthur J, Marder K, Sacktor N, Epstein L, Kiebertz K. Incidence of and risk factors for HIV-associated distal sensory polyneuropathy. *Neurology*. 2002; 58:1764-68.
- 50. Shlay JC, Chaloner K, Max MB, Flaws B, Reichelderfer P, Wentworth D, Hillman S, Brizz B, Cohn DL. Acupuncture and amitriptyline for pain due to HIV-related peripheral neuropathy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998; 280:1590-95.
- 51. Simpson DM, Kitch D, Evans SR, McArthur JC, Asmuth DM, Cohen B, Goodkin K, Gerschenson M, So Y, Marra CM, Diaz-Arrastia R, Shriver S, Millar L, Clifford DB, and ACTG A5117 Study Group. HIV neuropathy natural history cohort study: assessment measures and risk factors. *Neurology*. 2006; 66:1679-87.
- 52. Simpson DM, Katzenstein DA, Hughes MD, Hammer SM, Williamson DL, Jian Q, Pi JT. Neuromuscular function in HIV infection: analysis of placebo-controlled combination antiretroviral trial. *AIDS Clinical Group 175/801 Study Team. AIDS*. 1998; 12:2425-2432.
- 53. Simpson DM, McArthur JC, Olney R, Clifford D, So Y, Ross D, Baird BJ, Barret P, Hammer AE, and the Lamotrigine HIV Neuropathy Study Team. Lamotrigine for HIV-associated painful sensory neuropathies: a placebo-controlled trial. *Neurology*. 2003; 60:1508-14.
- 54. Simpson DM, Olney R, McArthur JC, Khan A, Godbold J, Ebel-Frommer K. A placebo-controlled trial of lamotrigine for painful HIV-associated neuropathy. *Neurology*. 2000; 54:2115-19.
- 55. Simpson DM, Tagliati M. Nucleoside analogue-associated peripheral neuropathy in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1995; 9:153-161.
- 56. Snider WD, Simpson DM, Nielsen S, Gold

JW, Metroka CE, Posner JB. Neurological complications of acquired immunodeficiency syndrome: analysis of 50 patients. *Ann Neurol*. 1983; 14:403-18.

- 57. So YT, Holtzman DM, Abrams DI, Olney RK. Peripheral neuropathy associated with acquired immunodeficiency syndrome. Prevalence and clinical features from a population-based survey. *Arch Neurol*. 1988; 45:945-48.
- 58. Tagliati M, Grinnell J, Godbold J, Simpson DM. Peripheral nerve function in HIV infection. Clinical electrophysiologic and laboratory findings. *Arch Neurol*. 1999; 56:84-89.
- 59. Wallace VC, Blackbeard J, Pheby T, Segerdahl AR, Davies M, Hasnie F, Hall S, McMahon SB, Rice SC. Pharmacological, behavioural and mechanistic analysis of HIV-1 gp120 induced painful neuropathy. *Pain*. 2004; 133(1-3):47-63.
- 60. Woolf CJ. Dissecting out mechanisms responsible for peripheral neuropathic pain: implications for diagnosis and therapy. *Life Sci*. 2004; 74:2605-10.
- 61. Yarchoan R, Pluda J, Thomas R. Long term toxicity/activity profile of 2'3' dideoxyinosine in AIDS or AIDS related complex. *Lancet*. 1990; 336:526-9.
- 62. Zareba G. Pregabalin: a new agent for the treatment of neuropathic pain. *Drugs Today*. 2005; 41:509-16.
- 63. Zhou L, Kitch DW, Evans SR, Hauer P, Raman S, Ebenezer GJ, Gerschenson M, Marra CM, Valcour V, Diaz-Arrastia R, Goodkin K, Millar L, Shriver S, Asmuth DM, Clifford DB, Simpson DM, McArthur JC. Correlates of epidermal nerve fiber densities in HIV-associated distal sensory polyneuropathy. *Neurology*. 2007; 68:2113-19.
- 64. Zigmong AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983; 67:361-370.

Matías García¹, Analía Leva²

1. Médico Especialista en Psiquiatría. Hospital de Emergencias Psiquiátricas Marcelo Torcuato de Alvear.

2. Médica. Especialista en Psiquiatría. Instituto de Obra Social de las Fuerzas Armadas y de Seguridad.

Fecha de recepción: 14 de marzo de 2021

Fecha de aceptación: 3 de mayo de 2021

Eficacia del tratamiento farmacológico del *delirium tremens*

Resumen

El *delirium tremens* es un síndrome clínico que ocurre aproximadamente en el 3 al 5 % de los pacientes que interrumpen de manera abrupta el consumo crónico de alcohol. Consiste en una combinación de síntomas graves de abstinencia de alcohol y síntomas de delirio, agitación y alucinaciones. Se asocia con una mortalidad anticipada sin el tratamiento adecuado.

Esta patología suele desarrollarse de 48 a 72 horas después del cese del consumo excesivo de alcohol. Para su tratamiento, se recomienda el uso de benzodiazepinas. El diazepam y el lorazepam son las preferidas dependiendo del paciente. En los casos refractarios a benzodiazepinas, se pueden usar barbitúricos, anticonvulsivos y otros medicamentos.

Las benzodiazepinas son los únicos fármacos que demostraron ser eficaces a través de ensayos clínicos aleatorizados, a doble ciego y controlados por placebo para tratar el *delirium tremens*. No obstante, al momento de elegir una benzodiazepina en particular, se deben tener en cuenta ciertas características farmacocinéticas de la droga que se utilizará y, sobre todo, hay que tener en cuenta el contexto clínico en el cual se encuentra el paciente.

Palabras clave

Delirium tremens – Abstinencia – Alcohol – Tratamiento – Benzodiazepinas.

M García, A Leva. "Eficacia del tratamiento farmacológico del *delirium tremens*". *Psicofarmacología* 2021;126:15-19.

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

Introducción

El *delirium tremens* (DT) es una forma grave de abstinencia de alcohol que ocurre, aproximadamente, en el 3 % al 5 % de los pacientes durante el período de abstinencia. (20). Se presenta como una combinación de síntomas graves de abstinencia de alcohol y síntomas de delirio con agitación y alucinaciones. La importancia de la correcta identificación del *delirium tremens* radica en que se asocia a una mortalidad anticipada de hasta el 37 % sin el tratamiento adecuado. Es cru-

cial identificar signos tempranos de abstinencia grave porque su desencadenamiento puede llegar a ser fatal (20, 15, 16).

Esta patología suele desarrollarse en 48-72 horas después del cese del consumo excesivo de alcohol. Para su tratamiento, se recomienda el uso de benzodiazepinas. El diazepam y el lorazepam son las preferidas dependiendo del paciente. En los casos refractarios a benzodiazepinas, se pueden usar barbitúricos, anticonvulsivos y otros medicamentos (6).

Prevalencia

Se estima que 76,3 millones de personas en todo el mundo tienen trastornos por consumo de alcohol (AUD, por su sigla en inglés). Según un informe publicado por la Organización Mundial de la Salud, en 2016 murieron más de 3 millones de personas a consecuencia del consumo de alcohol, lo que representa el 5% de la carga mundial de morbilidad (23). A su vez, el 42 % de los pacientes ingresados en hospitales generales y un tercio de los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI) tienen AUD (19).

El síndrome de abstinencia alcohólica (AWS, por sus siglas en inglés) es una afección conocida que ocurre después del cese abrupto intencional o involuntario del consumo excesivo/ constante de alcohol, y ocurre, aproximadamente, en el 8 % de los pacientes hospitalizados con AUD. Un AWS complicado incluye convulsiones epilépticas o *delirium tremens*, cuya aparición puede ser tan elevada como el 15 % en pacientes con AUD (13, 3). Los pacientes delirantes muestran altas tasas de comorbilidad y, además, su tasa de mortalidad es comparable a la de los pacientes que tienen enfermedades malignas graves. Sin embargo, con la detección temprana y el tratamiento adecuado, la mortalidad esperada está en el intervalo del 1 % o menos (12).

Fisiopatología

El consumo prolongado de alcohol conduce al desarrollo de tolerancia y dependencia física, que puede resultar en cambios funcionales compensatorios por la regulación negativa de los receptores GABA-A y el aumento de la expresión de los receptores NMDA sumado a la mayor producción de glutamato para mantener la homeostasis del transmisor del sistema nervioso central (SNC) (4).

El cese abrupto del consumo crónico de alcohol desenmascara estos cambios con una excitación del SNC mediada por glutamato, lo que resulta en una hiperactividad autonómica y complicaciones neuropsiquiátricas, como el delirio y las convulsiones (14). La zona de activación de estas convulsiones es distinta de la que se cree que es responsable de las convulsiones en el contexto de la epilepsia, y esto puede explicar por qué la actividad epileptiforme rara vez se observa en el EEG después de las convulsiones por abstinencia de alcohol.

Como la regulación positiva de los receptores de NMDA y la inhibición reducida del receptor GABA-A explican en gran medida los síntomas clínicos, el enfoque terapéutico de AWS se dirige, principalmente, a estos mecanismos. La dopamina es otro neurotransmisor involucrado en los estados de abstinencia del alcohol. Durante el consumo de alcohol, el aumento de la dopamina influye positivamente en el sistema de recompensas, por lo que se mantiene el abuso. En la abstinencia, el aumento de los niveles de dopamina contribuye con las manifestaciones clínicas de hiperactividad y con la producción de alucinaciones autonómicas (18). Además, los polimorfismos en el gen del receptor 2 de dopamina parecen influir no solo

en la AUD, sino también en la manifestación clínica de los síntomas de abstinencia del alcohol (7). Por último, el aumento de glutamato y norepinefrina también puede causar el alargamiento del intervalo QT, lo que incrementa el riesgo de muerte súbita en los pacientes (10).

Objetivo

El objetivo de la presente revisión no sistemática es evaluar la eficacia del tratamiento del *delirium tremens*.

Materiales y método

Para evaluar la eficacia del tratamiento farmacológico para pacientes con *delirium tremens*, se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed. Los términos de búsqueda incluidos, con variantes en inglés, fueron *delirium tremens*, *tratamiento farmacológico*, *abstinencia severa*, *drogas aprobadas*, *tratamiento de abstinencia* y sus combinaciones. Se tomaron en cuenta aquellos artículos que desarrollaban la eficacia en el tratamiento farmacológico para el *delirium tremens* (DT). Se seleccionaron revisiones sistemáticas, estudios clínicos randomizados y opiniones de expertos. La búsqueda, con todas sus variantes, arrojó un amplio resultado. Se seleccionaron los que respondían a los objetivos de la presente revisión, tomando en cuenta artículos que respondían al objetivo principal.

Resultados

El objetivo general del tratamiento de la abstinencia de alcohol es prevenir la progresión de los síntomas menores de la abstinencia a niveles de mayor gravedad y también concientizar al paciente para que realice un tratamiento a largo plazo. En contraste con esto, ante un cuadro de *delirium tremens* en el que se presentan síntomas de abstinencia graves, el tratamiento se centra en los síntomas de agitación y delirio, asistiendo, a su vez, las comorbilidades médicas subyacentes. El DT debe ser manejado como emergencia médica e, idealmente, administrado en un medio hospitalario o en la UCI.

Benzodiacepinas

Las benzodiacepinas (BZD) se reconocen actualmente como tratamiento de primera línea para DT. Su efectividad para reducir significativamente el riesgo de convulsiones recurrentes relacionadas con la abstinencia del alcohol, en comparación con el placebo, ha sido demostrada hace muchos años.

En una revisión realizada por Schaefer y cols. (21) de 64 estudios (n = 4309), en los que se compararon las benzodiacepinas contra placebo, contra otros medicamentos (incluidos los anticonvulsivos) y hasta benzodiacepinas entre sí, estos concluyeron que, a diferencia del placebo, las BZD resultaron eficaces para prevenir las convulsiones de abstinencia y arrojaron datos estadísticamente significativos (RR: 0,16; IC 95 %: 0,04-0,69). Todos los demás casos arrojaron resultados de eficacia y seguridad que no alcanzaron un nivel significativo estadístico.

D'Onofrio y colaboradores (5), en un estudio aleatorizado, doble ciego (n = 186), compararon pacientes que recibieron 2 mg de lorazepam en 2 ml de solución salina normal o 4 ml de solución salina normal por vía intravenosa contra pacientes que recibieron placebo para comparar la prevención de convulsiones recurrentes entre ambos grupos. La muestra estaba compuesta por pacientes con abuso crónico de alcohol, que tenían al menos 21 años y que habían acudido a los servicios de urgencias de hospitales de Boston después de un ataque generalizado. Como resultado, se encontró que un 3 % de los pacientes que recibían lorazepam sufrieron una segunda convulsión, versus un 24 % del grupo placebo (razón de probabilidad de convulsión con el uso de placebo: 10,4; IC 95 %: 3,6 a 30,2; P < 0001).

Sin embargo, tal como concluyeron Amato y colaboradores (1) junto con Schaefer y colaboradores (21), la evidencia disponible no sugiere que las benzodiacepinas sean claramente superiores a otros medicamentos, con la excepción de una posible ventaja en el control y prevención de las convulsiones en comparación con los no anticonvulsivos y el placebo. Si bien la literatura actual no sugiere que una BZD sea más eficaz que las otras, se toman en cuenta las diferencias en sus propiedades farmacocinéticas a la hora de la elección de una. Muzyk y colaboradores (16) propusieron una serie de recomendaciones para tener en cuenta:

- el inicio rápido para controlar los síntomas de agitación,
- que sean de acción prolongada,
- menor dependencia del metabolismo hepático.

Teniendo en cuenta las recomendaciones anteriores, es el diazepam el que se perfila como la primera elección, dado que cumple con los dos primeros ítems en la mayoría de los casos, salvo en los ancianos o en pacientes con cirrosis o disfunción hepática grave, para los que se prefiere el lorazepam por cumplir con la tercera recomendación.

Fenobarbital

En un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo realizado por Rosenson y cols. (19) (n = 101), se evaluó la disminución de ingresos a la unidad de cuidados intensivos (UCI) de pacientes con abstinencia de alcohol aguda. Los participantes fueron asignados al azar para recibir una dosis única de fenobarbital IV (10 mg/kg en 100 ml de solución salina normal) o placebo (100 ml de solución salina normal). A su vez, todos los pacientes fueron colocados en el protocolo institucional de abstinencia de alcohol basado en lorazepam guiado por síntomas. Los resultados del estudio fueron que quienes recibieron fenobarbital tuvieron menos ingresos en la UCI (8 % frente a 25 %, IC 95 % 4-32). No hubo diferencias en los eventos adversos.

Hjerme y cols. (8) realizaron un estudio retrospectivo en el que se recopilaron datos retrospectivamente de los archivos médicos de pacientes que habían recibido tratamiento para DT (n = 194) en dos departamentos psiquiátricos ubicados en el área general de Copenhague en el período entre 1998-2006. Habían recibido fenobarbital 53 pacientes, mientras que 88 habían recibido diazepam. Los resultados que se obtuvieron fueron que la duración de la patología, la hospitalización y la mortalidad no se vieron afectadas en ninguna de las dos ramas. Por otro lado, una subpoblación (9 %) en el grupo de diazepam fue resistente al tratamiento, mientras que la depresión respiratoria ocurrió en el 4 % de los pacientes tratados con fenobarbital y en el 1 % de los tratados con diazepam.

Propofol

El propofol es un sedante-hipnótico que ejerce sus acciones a través del agonismo de los receptores GABA-A en un sitio de unión diferente al de las benzodiacepinas y reduce la actividad glutamatérgica a través del bloqueo de receptores NMDA.

Se encontró un estudio de cohorte retrospectivo (n = 15), realizado por Lorentzen y cols. (11), en el que se analizaron datos de pacientes con DT internados en UCI entre mayo de 2012 y septiembre de 2013, que recibieron tratamiento con infusión de propofol (4 mg/kg/h) durante 48 horas. Los resultados del estudio fueron que 13 pacientes presentaron síntomas de sedación prolongada (lo que alargó la estadía en UCI); 12 de 15 pacientes fueron considerados clínicamente libres de síntomas de delirio después de despertarse; 3 pacientes necesitaron tratamiento adicional, de los cuales 2 mostraron síntomas de delirio durante 5 y 6 días, respectivamente, mientras que uno se consideró libre de delirio solo después de otros 11 días.

Agentes anticonvulsivos

Barrons y Roberts (2) realizaron una revisión bibliográfica, a través de una búsqueda en MEDLINE (1966 a junio de 2008) y PubMed (1966 a junio de 2008), con el fin de evaluar la eficacia y la seguridad de la carbamazepina y de la oxcarbamazepina en el tratamiento del síndrome de abstinencia del alcohol (AWS) para determinar el papel en la terapia de ambos agentes. En los resultados que se obtuvieron en 7 estudios (n = 612) se manifestó que la carbamazepina demostró una reducción significativa en las puntuaciones de abstinencia de alcohol. Sin embargo, en ensayos comparativos con un agente de benzodiacepina, la capacidad de la carbamazepina para prevenir las convulsiones por abstinencia de alcohol (OR = 0, 93; IC 95 % = 0, 06-14, 97, P = NS) y *delirium tremens* (OR = 1, 25; 95 % CI = 0, 28-5, 64, P = NS) fue incierta como resultado de una inscripción insuficiente de pacientes. En tres ensayos, la carbamazepina no logró reducir los síntomas de abstinencia del alcohol, posiblemente, como resultado de una administración retrasada, una dosis incorrecta o un

tamaño de muestra inadecuado. Con dosis diarias de 800 mg fijadas o reducidas a lo largo de 5 a 9 días, la carbamazepina fue bien tolerada y se administró de manera segura cuando la concentración de alcohol en la sangre disminuyó por debajo de 0,15 %. El papel de la oxcarbamazepina en AWS no está definido debido a los hallazgos inconsistentes en dos ensayos. La carbamazepina demostró una reducción significativa en las puntuaciones de abstinencia de alcohol.

Antipsicóticos

Aunque pueden reducir los síntomas de abstinencia, los antipsicóticos, como el haloperidol, se asocian con una mayor mortalidad por arritmia cardíaca debido a la prolongación del intervalo QT. Además, bajan el umbral de convulsión. Es por esto por lo que los agentes antipsicóticos se deben usar con precaución en AWS, particularmente, en su etapa temprana (<48 h) cuando el riesgo de ataque cardíaco es alto. Sin embargo, pueden considerarse como un tratamiento complementario a las benzodiacepinas en la etapa tardía de la AWS, cuando la agitación, el delirio y las alucinaciones no se controlan solo con BZD (6).

Discusión

El *delirium tremens* es un síndrome clínico cuya historia se remonta al siglo XIX (14) y se sabe que ocurre en los consumidores crónicos de alcohol que interrumpen abruptamente su consumo. En este contexto, la relativa escasez de ensayos clínicos que evalúen alternativas terapéuticas para los individuos con DT es inquietante.

A primera vista, las benzodiacepinas (principalmente, el diazepam) son los fármacos con más soporte empírico para el tratamiento de pacientes que padecen de DT. Los estudios que sostienen esta afirmación tienen un tamaño importante, utilizan instrumentos en común y presentan un tiempo de seguimiento considerable. Sin embargo, el uso de benzodiacepinas tiene sus complicaciones. Para empezar, existen algunos estudios aleatorizados, controlados, que constan en la revisión realizada por Muzyk y colaboradores (16), que informan que el diazepam utilizado en forma de dosis de carga produce una rápida y significativa reducción de los síntomas de abstinencia en pacientes que presentan AWS, incluyendo pacientes con DT. En sentido contrario, en las publicaciones de la Administración de Servicios de Salud Mental y Abuso (SAMHSA) se afirma que este método de dosis de carga puede causar sobredosificación y depresión respiratoria, especialmente, en los ancianos y en los pacientes con disfunción hepática. En los artículos analizados no se incluyeron pacientes ancianos tratados con carga de diazepam. Solo en un estudio sobre la farmacocinética de la dosis de carga del diazepam se encontró que únicamente el aumento de la edad se correlacionaba con

la sobredosificación y con la depresión respiratoria (por un aumento de la vida media de eliminación), no así la disfunción hepática.

En cuanto a la mayoría de los estudios que examinaron la oxcarbamazepina y la carbamazepina, estos se realizaron en contexto hospitalario, pero carecen de datos importantes, como la documentación de la gravedad inicial de AWS, los episodios de abstinencia previos o el historial de convulsiones y DT (estos datos solo se describieron en tres ensayos). Por otra parte, con la excepción de un estudio (17), todos los ensayos excluyeron factores de confusión, como el abuso de sustancias múltiples, lesiones en la cabeza, enfermedades neurológicas y el uso previo de medicamentos que podrían interferir con los síntomas de abstinencia.

Además, en este trabajo, se analizó el uso de propofol en el tratamiento del DT refractario y se encontró que la evidencia se basa, principalmente, en los casos. Por lo tanto, no se han establecido recomendaciones en cuanto a la dosis o a la duración. Como el propofol tiene un inicio rápido y una vida media corta, es valorable y permite una recuperación corta después de una perfusión prolongada. Sin embargo, el uso de este psicofármaco requiere la admisión en la UCI para la ventilación y el control concomitante, debido a sus efectos duales sobre los receptores de GABA-A y NMDA. El propofol brinda una alternativa razonable en casos de DT resistentes a las BZD, en los que también se sugieren barbitúricos, pero el número de estudios prospectivos sobre el uso de este tipo de fármacos es limitado. Existen varias limitaciones en el estudio llevado a cabo por Lorentzen y colaboradores (11), ya que no fue un ensayo aleatorizado y, además, no todos los pacientes fueron tratados de acuerdo con la guía aprobada para el uso de propofol en el entorno de la UCI; por lo tanto, posiblemente, se vio afectada la sedación prolongada posterior a la infusión y la permanencia en la unidad intensiva. A su vez, ya por ser un estudio retrospectivo, implicó el riesgo de sesgo de información y selección.

Conclusión

Las benzodiacepinas son los únicos fármacos que demostraron ser eficaces a través de ensayos clínicos randomizados, a doble ciego y controlados por placebo para tratar el *delirium tremens*. No obstante, al momento de elegir una benzodiacepina en particular, se deben tener en cuenta ciertas características farmacocinéticas de la droga que se utilizará y, sobre todo, hay que tener en cuenta el contexto clínico en el cual el paciente se encuentra.

Referencias bibliográficas

- 1. Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; CD005063.
- 2. Barrons R, Roberts N. The role of carbamazepine and oxcarbamazepine in alcohol withdrawal syndrome. *J Clin Pharm Ther*. 2010; 35(2):153-67.
- 3. Chan GM, Hoffman RS, Gold JA, Whiteman PJ, Goldfrank LR, Nelson LS. Racial variations in the incidence of severe alcohol withdrawal. *J Med Toxicol*. 2009; 5:8-14.
- 4. Dodd P, Beckmann A, Davidson A, Wilce P. Glutamate-mediated transmission, alcohol, and alcoholism. *Neurochemistry International* Volume 37, Issues 5-6, 1 November 2000, Pages 509-533.
- 5. D'Onofrio G, Rathlev NK, Ulrich AS, Fish SS, Freedland ES. Lorazepam para la prevención de convulsiones recurrentes relacionados con el alcohol. *N Engl J. Med*. 1999; 340 (12): 915 – 919.
- 6. Grover S, Ghosh A. Delirium Tremens: Assessment and Management. *J Clin Exp Hepatol*. 2018; 8: 460 – 470.
- 7. Grzywacz A, Jasiewicz A, Malecka I, et al. Influence of DRD2 and ANKK1 polymorphisms on the manifestation of withdrawal syndrome symptoms in alcohol addiction. *Pharmacol Rep*. 2012; 64: 1126-1134.
- 8. Hjermø I, Anderson JE, Fink-Jensen A, Allerup P, Ulrichsen J. Phenobarbital versus diazepam for delirium tremens—a retrospective study *Dan Med Bull*, 2010 Aug;57(8):A4169.
- 9. Jesse S, Brathén G, Ferrara M, Keindl M, Ben-Menachem, Tanasescu R, Brodtkorb E, Hillbom M, Leone MA, Ludolph AC. Alcohol withdrawal syndrome: mechanism, manifestations and management. *Acta Neurol Scand*. 2017; 135(1): 4-16.
- 10. Leach JP, Mohanraj R, Borland W. Alcohol and drugs in epilepsy: pathophysiology, presentation, possibilities, and prevention. *Epilepsia*. 2012; 53(Suppl 4):48-57.
- 11. Lorentzen K, Lauritsen A, Bendtsen A. Use of propofol infusion in alcohol withdrawal-induced refractory delirium tremens. *J Clin Pharm Ther*. 2014; 35(2):153-67.
- 12. Mainerova B, Prasko J, Latalova K, et al. Alcohol withdrawal delirium - diagnosis, course and treatment. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2015; 159:44-52.
- 13. Mennecier D, Thomas M, Arvers P, et al. Factors predictive of complicated or severe alcohol withdrawal in alcohol dependent inpatients. *Gastroenterol Clin Biol*. 2008; 32:792-797.
- 14. Miller, N, Gold M. Comorbid Cigarette and Alcohol Addiction Epidemiology and Treatment, *Journal of Addictive Diseases* Volume 17, 1998 - Issue 1, Pages 55-66.
- 15. Moore DT, Fuehrlein BS, Rosenheck RA. Delirium tremens and alcohol withdrawal nationally in the Veterans Health Administration. *Am J Addict*. 2017; 26(7):722-730.
- 16. Muzyk AJ, Rogers RE, Dighe G, Hartung J, Musser RC, Stillwagon MJ, Rivelli S. Impact of an Alcohol Withdrawal Treatment Pathway on Hospital Length of Stay: A Retrospective Observational Study Comparing Pre and Post Pathway Implementation. *J Psychiatr Pract*. 2017; 23(3):233-241.
- 17. Rahman A, Paul M. Delirium Tremens. *Stat Pearls Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing*; 2021 Jan.2020 Aug 29.
- 18. Rogawski MA. Update on the neurobiology of alcohol withdrawal seizures. *Epilepsy Curr*. 2005; 5:225-230.
- 19. Rosenson J, Clements C, Simon B, et al. Phenobarbital for acute alcohol withdrawal: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. *J Emerg Med*. 2013; 44:592-598.
- 20. Sarkar S, Choudhury S, Ezhumalai G, Konthoujam J. Risk factors for the development of delirium in alcohol dependence syndrome: Clinical and neurobiological implications. *Indian J Psychiatry*. 2017; 59(3): 300-305.
- 21. Schaefer TJ, Hafner JW. Are benzodiazepines effective for alcohol withdrawal? *Ann Emerg Med*. 2013; 62: 34-35.
- 22. Wit M, Jones, Sessler, Zilberberg, Weaver. Alcohol-Use Disorders in the Critically Ill Patient. *Chest* Volume 138, Issue 4, October 2010, Pages 994-1003
- 23. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274603>.

Dr. Diego Cohen

Especialista en Psiquiatría. Universidad de Buenos Aires (UBA).
Doctor en Medicina Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).
Docente Autorizado, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).
Jefe de Servicio Interino Hospital JT Borda.
Scholar Visitor University College Londres (UK).

Fecha de recepción: 30 de abril de 2021
Fecha de aceptación: 26 de mayo de 2021

Prepsicosis, esquizofrenia y mentalización

Resumen

El presente artículo, explora las relaciones entre los procesos de mentalización, apego y el desarrollo temprano de estados psicóticos de subtipo esquizofrénico. Comenzando con estados asintomáticos que se originarían en las primeras etapas de la vida intrauterina, la infancia, bajo el concepto de riesgo clínico alto para el desarrollo de psicosis (CHR), primer episodio psicótico (FPE) y luego la posible evolución hacia un desorden esquizofrénico establecido, de inicio durante la adolescencia o adultez joven, de acuerdo con los parámetros DSM-5 (APA) que considera estos estados como alteraciones del neurodesarrollo. Se establecen relaciones entre la mente (mentalización y apego) y las variables neurobiológicas investigadas actualmente en la psicosis: eje HPA, neurotransmisión dopaminérgica, oxitocina, junto con los procesos neuroinflamatorios y de estrés oxidativo. Se considera que el apego seguro y la ausencia relativa de experiencias adversas tempranas protegen al individuo con vulnerabilidad CHR para evitar el proceso que lo llevará a una psicosis crónica configurando mecanismos de resiliencia. Por último se propone un modelo computacional de procesamiento de la información cognitiva y su relación con la mentalización.

Palabras clave

Mentalización – Neurodesarrollo – Apego – Psicosis.

D Cohen. "Prepsicosis, esquizofrenia y mentalización". *Psicofarmacología* 2021;126:20-30.

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

Introducción

La mentalización¹ es un concepto amplio, no solamente presente en condiciones psicopatológicas. Puede considerarse una de las propiedades fundamentales que nos distingue de otras especies, en especial nuestros congéneres los primates (1). Es un constructo muy ligado al aprendizaje y al desarrollo del lenguaje, es un proceso que permite conocer y comprender estados mentales de los otros congéneres y en nosotros mismos, no es un término nuevo, es tal vez el campo de investigación actual más apasionante de la psicología y otras disciplinas que estudian la mente (2-4).

A los efectos de ser conciso y breve me parece útil compilar una de las tantas definiciones (2):

“La mentalización es una forma de actividad mental imaginativa, significa percibir la conducta propia y la de otros (en el momento presente, estar imaginando y percibiendo) asociada a estados intencionales: necesidades, deseos, sentimientos, creencias, propósitos y razones, en términos muy simples, significa reconocer que las acciones de una persona en su origen pueden ser explicadas por sus estados internos en términos de creencias y deseos. Ya que se trata de una actividad continua como si fuera un proceso en línea el término mentalizando resulta apropiado ya que precisamente denota el momento actual y continuo” [de la experiencia mental]. p. 7.

Los trabajos e investigaciones acerca de este tema crecen a diario y se han formado varios grupos fuera del Reino Unido para aplicar la práctica manualizada de MBT (*Mentalization*

1. En el presente artículo, prefiero utilizar el término mentalización antes que el más preciso teoría de la mente (ToM). Las razones tienen que ver con diferencias conceptuales: ToM refiere a la capacidad de reconocer estados mentales en los otros, especialmente desde el punto de vista cognitivo, mentalización es un término más amplio que en parte abarca la ToM (para una diferenciación más abarcativa puede consultarse las referencias).

Based Treatment por su acrónimo en inglés) para el tratamiento de pacientes TLP (así es como comenzó la aplicación en psicopatología) para luego extenderse al trastorno de personalidad antisocial leve-moderado, los trastornos de la alimentación, los estados de alexitimia el trastorno por uso de sustancias y los estadios previos a las psicosis entre otros. Por estas razones Bateman et al. (2) consideran la mentalización un concepto transteórico y transdiagnóstico.

El presente trabajo presenta un marco psicobiológico para comprender las fallas en la mentalización que ocurren en el continuo psicótico. Este concepto hace referencia a aquellos pacientes que presentan síntomas subumbral y/o prodrómicos de psicosis desde la edad temprana, se extienden a lo largo de la adolescencia y pueden permanecer luego de un tiempo bajo la forma esquizofrénica que conocemos por manifestaciones clínicas en las dimensiones a) síntomas positivos; b) síntomas negativos y c) síntomas de desorganización (5).

Otra forma de clasificar los procesos afectados por el trastorno esquizofrénico puede ser la siguiente: a) psicosis (delirios y alucinaciones); b) alteraciones motivacionales (abulia o desmotivación); c) desregulación afectiva (depresión, manía) y d) alteraciones en el procesamiento de la información (compromiso cognitivo) (6). Todas estas dimensiones llevan a fallas evidentes en la mentalización, ya sea por el compromiso clínico que producen o por las regiones cerebrales compartidas afectadas. Se trata de encontrar las relaciones dinámicas entre procesos neurobiológicos en la neurotransmisión dopaminérgica, la relación con la oxitocina, la carga de estrés por disfunción del eje HPA y los procesos neuroinflamatorios. Otro objetivo, es determinar cómo afecta a la mentalización el apego desorganizado para el desarrollo de psicosis como uno

de los factores etiológicos. Finalmente se hace referencia a un marco computacional para explicar nuevamente las fallas en la mentalización.

En este artículo, el lector notará que hago referencia frecuente a la excelente revisión de Debanné et al. (7) debido a que en parte coinciden con los objetivos de este artículo. La investigación moderna, considera a las psicosis y a la esquizofrenia (SQZ) en general, como patologías dinámicas del neurodesarrollo que comienzan a gestarse en los primeros años de vida (posiblemente también durante la vida intrauterina), emerge durante la adolescencia o juventud temprana y se encuentra asociada a estados finales del desarrollo cerebral durante la misma adolescencia o poco tiempo después.

Resulta evidente que el sustento de la mentalización debe ser conceptualizado a partir de la integridad de las conexiones neuronales específicas en ciertas regiones cerebrales (8).

De acuerdo con Mc Grath (9) y Weinberger (10), la SQZ como enfermedad del neurodesarrollo, significa en su forma más simple, una hipótesis que plantea que eventos durante etapas tempranas de la vida son los factores etiológicos de la enfermedad, la hipótesis sugiere la interacción de factores genéticos y ambientales durante períodos críticos del desarrollo cerebral. Se supone que las manifestaciones clínicas de estos fenómenos permanecen en estado latente hasta la pubertad cuando procesos de maduración y conectividad cerebral ponen en evidencia la enfermedad, de acuerdo con Weinberger, esta ha sido la teoría más influyente durante las últimas 2 décadas, para este autor, es inespecífica y difícil de testear, sin embargo ha mantenido la prueba del tiempo durante años. La hipótesis de Weinberger actualmente considera anomalías en

Tabla 1

Mentalización. Conceptos generales
<ul style="list-style-type: none"> • Capacidad para percibir imaginativamente e interpretar la conducta de la propia persona y al de los otros unida a estados mentales intencionales. • Mantener la mente en la propia mente. • La mentalización de las emociones comprende la identificación del significado, modulación, intensidad y expresión de aquellas, tanto hacia el interior como hacia el exterior de la propia persona. Resulta un proceso crucial para la regulación emocional.

Tabla 2

Mentalización. Conceptos importantes asociados.
<ul style="list-style-type: none"> • Hipermentalización: comprende el uso de pensamientos, reflexiones y fantasías como una forma defensiva de evitar la realidad actual. Se asocia con una actitud y conducta controladora, creencia no cuestionada y excesivas inferencias. • Hiperactivación del sistema de apego: mecanismos de alta sensibilidad y fácil activación del sistema de apego que conduce a una mentalización pobre. Por lo general en una situación transitoria frente a la emergencia de situaciones conflictivas.

el desarrollo cerebral que pueden provenir de: (1) desarrollo cerebral temprano; (2) compromiso de los procesos normales del desarrollo cerebral (migración, mielinización, poda y apoptosis neuronal) y (3) procesos relacionados con involución cerebral y neurodegeneración. Por lo tanto la SQZ sería una enfermedad del cerebro de carácter progresiva, en línea con las descripciones que Kraepelin hizo hace más de un siglo como *demencia precoz* (10).

Los estudios contemporáneos, señalados por Debanné et al., comienzan a relacionar las experiencias adversas tempranas y el trauma de apego con el riesgo de padecer psicosis. Resulta relevante continuar con las investigaciones relacionadas con tres estadios previos a la SQZ: (1) el período premórbido que comprende el riesgo genético y perinatal; (2) la infancia, con las posibles alteraciones del neurodesarrollo y el riesgo ambiental (trauma de apego) y (3) la adolescencia con sus correspondientes riesgos debido a procesos de reestructuración cerebral y conflictos psicosociales como se señalarán luego. Asociado durante aquella etapa a procesos cruciales para la mentalización en el orden de la cognición social, la regulación emocional, la expresión de estados emocionales complejos, las modificaciones en el apego, la generación de la identidad y la teoría de la mente (6).

El segundo período se denomina riesgo clínico alto para el desarrollo de psicosis durante la transición a la vida adulta (CHR por su terminología en inglés) y tiene que ver con un riesgo genético a padecer psicosis, dicho riesgo no se encuentra todavía completamente caracterizado pero implicaría las siguientes variantes genéticas para esquizofrenia tales como Catechol-O-methyltransferasa (COMT), neuroregulina 1 (NRG1) y DISC 1 (*Disrupt in Schizophrenia Gene*) (12). Sin embargo un porcentaje de pacientes no desarrollará psicosis clínica. Este modelo puede continuar luego con (4) primer episodio psicótico (FEP por sus siglas en inglés), y (5) psicosis con remisión total, parcial, rebotes o psicosis crónica (Figura 1).

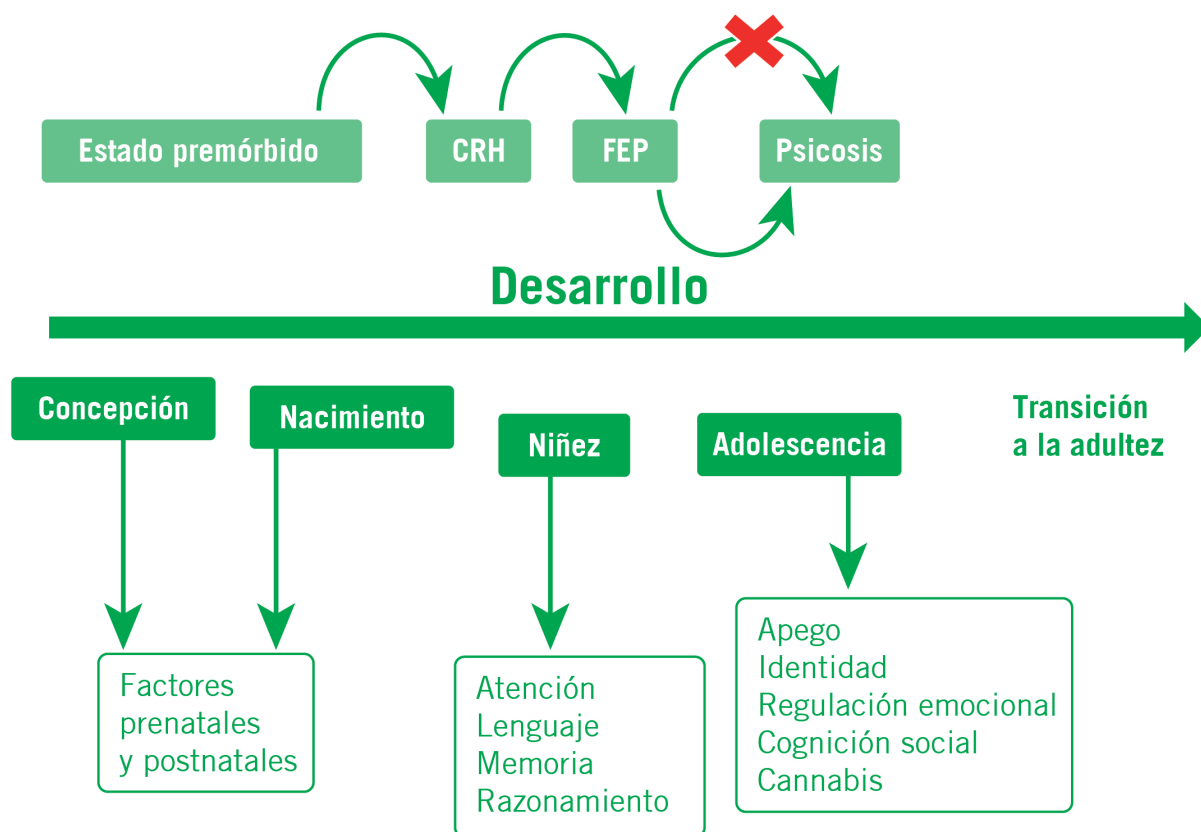
Las relaciones entre apego, trauma y psicosis

Estudios retrospectivos recientes, han estimado una frecuencia de 82 % entre trauma infantil y psicosis. Las experiencias adversas más frecuentes fueron abuso emocional, descuido de las necesidades emocionales del niño, seguidas de abuso sexual y físico. Si bien se debe tener en cuenta la metodología de los estudios debido a su naturaleza retrospectiva, ausencia de un grupo control o bajo número de casos (7).

Estas situaciones de maltrato, generan un dilema difícil

Figura 1

Desarrollo del continuo psicótico desde la concepción a la adultez joven.



Abreviaturas

CRH: Riesgo clínico alto para psicosis, FEP: Primer episodio psicótico.

Modificado de referencias 6 y 7.

de resolver para el infante, las personas que deben cuidarlo, brindarle protección y seguridad son al mismo tiempo las perpetradoras de múltiples y reiteradas situaciones traumáticas. Sabemos que un niño que experimenta situaciones peligrosas para su vida psicosocial activa en forma automática procesos de apego y acercamiento paradójico hacia los perpetradores como única fuente de seguridad, la víctima debe desarrollar una conducta hipercontroladora hacia el cuidador. Alternativamente el niño puede desarrollar conductas evitativas hacia las figuras de apego, configurando un patrón de aislamiento y apego evitativo, como única forma de atenuar la amenaza, generando estados de disociación que dificultan los procesos de mentalización, ya que el niño mantiene proximidad física con el abusador, manteniendo “alejadas” de su mente la representaciones del sí mismo hostiles hacia el perpetrador del maltrato, esta situación mantenida crónicamente genera factores de riesgo y cristalización hacia el apego desorganizado y una combinación de movimientos contrarios de acercamiento y alejamiento (2-4).

Varios años antes, el psicoanalista escocés Fairbairn (13), propuso mecanismos fundamentales para considerar la disociación, las ansiedades de abandono (apego ansioso/ambivalente en términos actuales) y la agresión, muchas veces dirigida hacia uno mismo y la dependencia, ya que el niño en un estado indefenso víctima de las experiencias mencionadas más arriba tiene que recurrir para la supervivencia (trauma de apego) a los objetos maltratadores en especial si se tratan de los progenitores.

En síntesis, las evidencias empíricas proveen de importantes pruebas acerca del rol protector de las relaciones predominantemente sanas carentes de abuso y violencia como protectoras frente al riesgo al desarrollo de psicosis cristalizada ya que generan procesos adaptativos y de resiliencia frente a la violencia en la infancia incluido el abuso sexual.

Sin embargo la violencia y abuso infantil no son privativos del futuro desarrollo de psicosis ya que se encuentran antecedentes similares en los trastornos de la personalidad (14, 15). Tampoco el FEP es específico de las psicosis, me he referido en la investigación de mi tesis doctoral en extenso a los episodios psicóticos no reactivos y no necesariamente breves en pacientes con trastorno límite de la personalidad en coincidencia con numerosos autores (16-19).

Por otra parte, niños que padecieron experiencias adversas no desarrollan patología mental, en estos casos la pregunta es si las capacidades de mentalización tempranas generan una suerte de inmunidad mental (la capacidad de mentalización) que protege al niño y/o se trata de infantes resilientes precoces. La investigación futura tiene un importante campo de investigación en el área (20).

Apego y funcionamiento interpersonal en el continuo psicótico

Nuevamente, la investigación informa altos índices de psicosis crónicas en individuos clasificados como apego inseguro (21). Contrariamente, el apego seguro ha sido relacionado con búsqueda de ayuda, compromiso con el tratamiento y alianza

terapéutica sólida. Respecto de la esquizotipia, se encontró mayor asociación tanto con evitación y ansiedad de apego (22), mientras que los síntomas negativos del mismo trastorno, fueron asociados a apego inseguro, esta última relación, puede presentarse como el aplanamiento afectivo que presenta este grupo de pacientes.

Dado que el apego preocupado, se encuentra relacionado con la hiperactivación del sistema de apego (23), la desregulación afectiva, el incremento de las saliencias (hiperatención a estímulos internos y externos) hacia situaciones amenazantes y al estrés, puedan contribuir al mantenimiento de los síntomas positivos: ideas autorreferenciales y paranoides, conductas extrañas, interpretación inadecuada de la conducta de los demás que configuran fallas decir fallas en los procesos de mentalización (24-26).

Por el contrario el distanciamiento afectivo, la falta de relaciones significativas y las respuestas emocionales planas, se relacionan con el poco aprecio hacia las relaciones de apego y desactivación del sistema de apego (como forma de no continuar pensando y re experimentado situaciones adversas). Scheinbaum et al. (28) especulan que los pacientes esquizotípicos que presentan un apego temeroso desarrollan modelos internos de trabajo negativos (tanto de sí mismos como de los otros) y permanecen en un estado de antagonismo hacia los otros mediante estrategias evitativas y desorganización cognitiva.

En síntesis Quijada et al. (29), consideran que tanto el apego seguro, el preocupado y el evitativo, conservan al menos algunas representaciones positivas abriendo la posibilidad de intervenciones terapéuticas tempranas para prevenir la continuación hacia psicosis firmemente establecida durante la adultez joven.

En síntesis, Debanné et al. consideran: (1) el apego inseguro se asocia a psicosis, síntomas cercanos a las psicosis a lo largo del desarrollo infantil y la adolescencia (esquizotipia y el continuo hacia psicosis ya señalado); (2) dicho apego es un subtipo relacionado con experiencias adversas tempranas; (3) la clasificación del tipo de apego se asocia con compromiso hacia tratamiento y cierto grado de evolución favorable (7).

Trayectorias neurobiológicas que relacionan apego con vulnerabilidad a la psicosis

Los autores plantean cinco mecanismos fisiopatológicos y moleculares para explicar la predisposición a la psicosis esquizofrénica: (1) hiperreactividad del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (eje HPA); (2) disfunción dopaminérgica (DA); (3) reducción de la actividad de la neurohormona oxitocina (OXI); (4) procesos de neuroinflamación y (5) estrés oxidativo (7). Estos cinco mecanismos, serían responsables de las dificultades severas en la cognición social, las experiencias corporales anormales, los pensamientos y los sentimientos generando estados profundamente fragmentados del sí mismo durante periodos de psicosis y psicosis establecida.

Eje HPA y la relación con el riesgo de psicosis

Las experiencias adversas tempranas, afectan la respuesta

al estrés en períodos posteriores de la vida, por disregulación del eje HPA y los niveles de cortisol similar a lo que ocurre en algunos pacientes con depresiones graves.

En pacientes con diagnóstico de esquizofrenia se ha reportado también aumento del cortisol plasmático comparado con sujetos sanos, esto sugiere una relación entre el trauma de apego y la susceptibilidad a la psicosis. La exposición durante períodos críticos del neurodesarrollo afecta significativamente la estructura y función de las regiones del cerebro con densidad alta de receptores a los glucocorticoides en especial aquellos ubicados en regiones sensibles y con alta densidad para dichos receptores como el hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal (PFC) (30).

Por ejemplo, Aas et al. (31) informaron que el trauma infantil estaba asociado con menor volumen de amígdala en un grupo de sujetos con FEP. El volumen reducido de la amígdala también medió la relación con las fallas en las funciones ejecutivas y la respuesta a la ansiedad.

Por otra parte, la exposición crónica al estrés puede producir alteraciones estructurales en la PFC, incluida la pérdida de longitud, ramificación y densidad de las espinas dendríticas (32).

Los datos en los participantes sanos sugieren que la corteza prefrontal medial (mPFC) y dorsolateral (dlPFC) forman parte de una red amplia de estructuras corticales de la línea media asociadas con la diferenciación del sí mismo respecto de los otros (33).

Por tanto, los entornos adversos, tempranamente pueden obstaculizar la integridad del cerebro. Pueden afectarse regiones que sustentan el procesamiento autorreferencial, que conducen a disminuir la capacidad para diferenciar entre señales propias y no propias, durante la infancia media (39).

En consonancia con el desarrollo neurológico de dos hechos centrales de las psicosis (Keshavan, 1999), las dificultades interpersonales durante la adolescencia y los factores estresantes interpersonales específicos pueden comprometer aún más la red de procesamiento prefrontal ya vulnerable, que conduce a mayores dificultades en la autorreflexión y el autocontrol, así como en otros dominios sociocognitivos, y eventualmente a manifestaciones psicóticas prodrómicas (39). En este sentido, la psicosis no provendría directamente de disfunción HPA; más bien, la disfunción HPA por el trauma y el apego inseguro, contribuirían, acercando al individuo al umbral clínico de psicosis. Se ha demostrado que el estrés afecta la dlPFC y mPFC, que conduce a un cambio transitorio de procesamiento flexible y reflexivo de la información social hacia procesos caracterizados por la rigidez y poca capacidad simbólica.

En resumen, el estrés agudo afecta las zonas dlPFC y la mPFC, lo que lleva a un cambio transitorio de procesamiento flexible y reflexivo de la información social, hacia uno más automático, basado en la acción (2).

Disfunción dopaminérgica

La disfunción DA en especial presináptica (un epifenómeno por alteración de procesos de conexión con las neuronas piramidales) parece ser el mecanismo más específico y esta-

blecido en la SQZ (34, 35) mediante la prueba hasta el momento incontestable de la respuesta positiva de los agentes bloqueantes del receptor DA subtipo 2 (D2R) en especial en el tratamiento de los síntomas positivos, también queda un lugar para la hipótesis serotoninérgica (5HT), ya que algunos de estos fármacos bloquean el subtipo 5HT2 de los receptores 5HT. Las pruebas adicionales a favor de la hipótesis DA son el modelo anfetamínico (administración crónica) de psicosis junto con el mecanismo alucinatorio que provee el LSD para el modelo 5HT. Estos modelos han sido recientemente evaluados mediante imágenes y estudios genéticos complejos que van más allá de los objetivos del presente trabajo.

En síntesis, las mayores evidencias de la relación de SQZ con la neurotransmisión DA proviene de las neuroimágenes, los estudios han demostrado que los pacientes que padecen esquizofrenia con sintomatología clínica activa muestran una síntesis elevada de DA, una mayor liberación fásica en respuesta a un impulso y un nivel elevado de actividad DA sináptica.

Estos mecanismos ocurrirían de la siguiente manera: el pálido ventral (VP) proporciona una fuerte entrada inhibitoria GABAérgica hacia las neuronas de dopamina del área tegmental ventral (ATV), que contienen subconjuntos de neuronas de dopamina en un estado hiperpolarizado, sin descarga (silencioso).

Las aferencias de origen en la región pedunculopontina del tegmentum (PPTg) actúa sobre los receptores NMDA glutamatergicos en las neuronas DA para generar descargas fásicas en las neuronas DA; constituyen la respuesta rápida de la DA que se destaca en las reacciones conductuales. Sin embargo, solo las neuronas que disparan espontáneamente pueden generar descargas fásicas; las neuronas hiperpolarizadas se encuentran bloqueadas por acción del magnesio (Mg²⁺) en los receptores n-metil-aspartato (NMDA) y por lo tanto no se generan descargas fásicas de las neuronas DA hasta que el receptor NMDA es desbloqueado por remoción del Mg²⁺.

Por lo tanto, el PPTg proporciona la señal fásica, mientras que el VP, al controlar el número de neuronas dopaminérgicas que se activan, determina la descarga tónica, o el nivel de amplificación, de la señal fásica.

Si un organismo se encuentra en una un contexto seguro y benigno por ejemplo una situación de apego seguro, el número de neuronas de dopamina que se disparan se mantiene bajo y el PPTg solo se activará en una pequeña población de neuronas. Como resultado, un estímulo saliente desencadenará una "respuesta calma" (liberación tónica).

Por el contrario, en un entorno amenazador como el apego inseguro y/o las experiencias adversas tempranas, el VP permite que una gran población de neuronas de DA esté activa y aumenta la vigilancia hacia el entorno (con gran ansiedad como en la situación del apego inseguro). Ahora, el mismo estímulo saliente provocará una descarga fásica mucho mayor (36). La regulación descendente de la neurotransmisión DA en presencia de un estrés constante, como el que puede ocurrir durante el apego inseguro y las experiencias de maltrato infantil generadoras de trauma, funciona como un mecanismo protector frente un ambiente altamente estresante, considero que

este mecanismo falla en las fases precoces de la esquizofrenia.

Existen evidencias sustanciales de hiperactividad del hipocampo en la SQZ, esta hiperactividad condiciona hiperdopaminergia y junto con la disminución de parvalbumina un marcador de interneuronas GABA, impide generar un ritmo cerebral gama como se observa en la SQZ, en esta situación el exceso de actividad DA es secundaria.

En síntesis la disminución de neuronas GABA condiciona un estado de hiperdopaminergia secundario a un déficit en la inhibición y consiguiente emergencia de síntomas positivos en individuos predispuestos, por ejemplo aquellos con CHR, por otra parte la alta señal DA condiciona una serie de dificultades en la decodificación de los estímulos entre ellos aquellos que favorecen capacidades de mentalización, ya que el individuo que padece SQZ no puede diferenciar aquello relevante de lo irrelevante, siendo intolerante a la sobrecarga de estímulos y por lo tanto mostrando una severa disminución de la capacidad para mentalizar asociada con dificultades para la discriminación sí mismo respecto de los otros y mundo interno respecto del mundo externo. Se observa en el paciente, si se me permite el término un estado de desmentalización asociado a pensamiento concreto y dificultades en la simbolización, más allá de la creatividad que presentan alguno de ellos.

En síntesis un hipocampo hiperactivo y disrítmico condiciona severas dificultades en varios dominios de la mentalización.

Relaciones entre la función dopaminérgica corticolímbica, los procesos de saliencia y la mentalización

Kapur (35) sostiene que la hipótesis DA, corresponde a un estado esquizofrénico mostrando la posibilidad de un proceso dinámico y no estático. La DA interviene tanto en situaciones placenteras y recompensadoras (sexo, alimentos y drogas de abusos como aquellas aversivas. Respecto de la primera, la actividad DA se activa cuando se anticipan las circunstancias de la experiencia consumatoria y cuando esta se produce como tal. Se observa que la drogas antipsicóticas modifican dos componentes sutiles de la experiencia hedónica, disminuyen el querer o deseo de la situación (*wanting*) sin modificar el gusto por la misma (*liking*).

El sistema mesolímbico cortical (especialmente en su origen estriatal, el núcleo accumbens) se considera un componente esencial en el proceso de atribución de saliencia, existen dos tipos de saliencias: (1) afectivas: significado emocional de percepciones, pensamientos u otros estados mentales que pueden atraer la atención sin control cognitivo y (2) sensoriales, aspectos de la experiencia sensorial actual, por ejemplo el alto contraste perceptual que atrae la atención y que opera por fuera del control cognitivo. La saliencia es una transformación por el cual los eventos y pensamientos llaman la atención, impulsan la acción e influyen en los objetivos y comportamiento debido a su asociación con recompensa o castigo. Esta transformación, proporciona una interfase por la cual el placer subjetivo hedónico, la capacidad de predecir la recompensa, y los mecanismos de aprendizaje permiten al organismo centrar sus esfuerzos en lo que considera valioso y

permite la conversión de la motivación en acción.

Considerada desde este punto de vista la hipótesis de la “saliencia” proporciona un puente útil entre los procesos de mentalización y la neurobiología, por ejemplo, un paciente SQZ crónico con varios años de internación reitera en cada entrevista “soy todavía joven tengo deseo sexual (una excepción a la disminución del deseo tal vez por las dosis bajas de risperidona que le indiqué) puedo eyacular, tengo erecciones, quiero ser padre y casarme con una mujer mucho más joven que me llamo la atención (énfasis). Le pregunto cuánto más joven, me responde “treinta años más joven”. Cuando intento que mentalice semejante situación imposible o al menos difícil se enoja (falla en la capacidad para reflexionar y mentalizar) y vuelve a reiterar la narrativa del principio. Cuando trato de acentuar los procesos de mentalización acerca de cómo se ocupará del rol paterno, responde que eso no importa y eventualmente a su hijo lo cuidaran sus suegros (respuestas concretas y fallas severas en la mentalización sostenidas durante años en forma permanente).

Continuando con el concepto de psicosis como fallas en las saliencias y su impacto en la capacidad de mentalización, la mayoría de los pacientes informan que algo en el mundo que los rodea está cambiando, dejándolos perplejos, confundidos y buscando una explicación (un intento fallido y penoso para mentalizar lo inexplicable), aquello que tienen como único las saliencias aberrantes que conducen a la psicosis es la persistencia en ausencia de estímulos. En estas situaciones resulta frecuente que emerjan severas dificultades en la mentalización bajo formas de prementalización y puntajes muy bajos en la escala de función reflexiva. “Me interné mi familia porque me sentía nervioso, usted que es doctor debería saber qué significa eso sin que yo le explique demasiado”. Otro caso: Desmond, empezó a desconocer el consultorio, a vivirlo como “inamistoso”, fantasía de “habitar-no habitar un cuerpo vacío”, luego confusión finalmente catatonía aquinética. Es internado en un hospital general. Considero que la catatonía es una forma extrema de apego evitativo.

Los delirios en este marco son un proceso cognitivo *bottom-up* acerca de la explicación que el individuo impone a estas experiencias, representa un intento por encontrar un sentido. Dado que los delirios son construidos por el individuo, están imbuidos de los temas psicodinámicos relevantes para esa persona y están integrados en el contexto cultural que habita. La dificultad de encontrarle más sentido es el compromiso de la mentalización que implican las ideas delirantes bajo las tres formas de prementalización: (1) equivalencia psíquica; (2) modo como sí y (3) teleológico, en un marco de hipermentalización.

Las alucinaciones y la despersonalización como en el caso Desmond, en este contexto, surgen de un proceso similar y más directo: el resultado de la saliencia anormal de las representaciones internas de percepciones y recuerdos. Esto podría explicar la gradación de las alucinaciones, ya que algunas personas parecen escuchar sus propios “pensamientos internos”, para otros sus propia “voz”, a otros la voz de un tercero o de

un extraterrestre que viene del exterior.

El desarrollo de delirios y alucinaciones puede ser aún más complicado por el hecho de que los pacientes esquizofrénicos muestran anomalías cognitivas, interpersonales, y funcionamiento psicosocial, todas ellas implican la capacidad de mentalizar y pueden presentarse aun antes del desarrollo del estado psicótico completo como señalan Debanné y otros (7, 37).

Se ha sugerido que los pacientes con SQZ sufren alteraciones en el razonamiento probabilístico con una tendencia a “saltar hacia las conclusiones” y deficiencias en la teoría de la mente. Sin embargo para el modelo cognitivo de psicosis, las alucinaciones son los fenómenos primarios y las ideas delirantes, surgen como un intento para comprender la percepción anormal. Por tanto la mentalización en su acepción más simple, comprender estados mentales en un mismo y los otros se encontraría seriamente comprometida al menos es estados avanzados de psicosis, cuando la medicación es retirada o el paciente no adhiere al tratamiento (38). Los antipsicóticos podrían actuar sinérgicamente con el tratamiento basado en la mentalización (MBT) reduciendo el impacto de las saliencias aberrantes y “normalizando” la modalidad cognitiva y emocional de la mentalización.

Disfunción dopaminérgica, oxitocina y psicosis

Resultante de la interacción de circuitos estriatales, amigdalinos y corticales dopaminérgicos y sus conexiones recíprocas junto con la eferencias viscerales, emerge la capacidad para el procesamiento emocional. Se podría considerar de esta manera en primera instancia un procesamiento *bottom-up* proveniente de aferencias corporales, procesamiento subcortical a nivel de la amígdala y control final mediante la actividad de la PFC y las funciones ejecutivas que retroalimentan la actividad de los núcleos de la amígdala y las acciones finales del individuo (7).

Las teorías complementarias de la SQZ, sostienen que el apego inseguro produce mayor desregulación DA debido a bajos niveles de oxitocina (39), la desregulación de la transmisión de oxitocina, conduce a los déficits en el sentimiento de bienestar, el incremento del sentimiento de soledad y abandono y la dificultad de los pacientes en riesgo clínico de psicosis experimentan en el establecimiento de vínculos basados en la confianza (10). La oxitocina tiene el papel de mediador de conductas prosociales, tiene un claro ejemplo en la inducción de conductas maternantes observadas en roedores que se supone ocurren por la acción de oxitocina en la región olfatoria. De hecho los estrógenos producen regulación ascendente de ciertos subtipos de receptores a oxitocina, facilita la liberación de oxitocina y la interacción con receptores en la amígdala.

Respecto de la respuesta emocional relacionada con ansiedad y temor frente al reconocimiento social, la oxitocina parece tener acción ansiolítica y antidepresiva. Los estudios farmacológicos y conductuales, indican que la administración intranasal de oxitocina incrementa la motivación para involucrarse en contactos sociales, ya que mejora las señales sociales mediante el reconocimiento de la expresión facial. Los estudios realizados confirman la actividad de oxitocina en las

relaciones en las cuales está involucrada la confianza social, la empatía y las conductas sociales de cooperación (Cohen 2014). El mecanismo central considerado es la respuesta adecuada al estrés inducida por la constancia y predictibilidad de los cuidados tempranos facilitados por la oxitocina, las conductas maternas generadoras de apego inseguro pueden atenuar la expresión de hormonas relacionadas con el procesamiento del estrés. La oxitocina, puede reducir la respuesta al estrés y conferir resiliencia a la psicosis en la vida adulta. Por el contrario la fragmentación y grado de azar de la conducta de cuidado determina menor grado de arborización sináptica en el hipocampo (áreaCA1) con el consiguiente riesgo de alteraciones cognitivas futuras.

Se ha observado en población de pacientes SQZ, una disminución de los niveles plasmáticos de oxitocina con dificultades para decodificar la expresión facial de las emociones (síntomas negativos), esta disminución de la concentración de oxitocina contribuye a producir un déficit en la relaciones de cooperación y en el establecimiento de vínculos basados en la confianza. La OXI se encuentra involucrada en la cognición social por acciones sobre la amígdala que media el reconocimiento emocional facial como fuera señalado más arriba. Se ven también afectadas regiones de la corteza prefrontal como la PFC proceso que no contribuye para generar metarepresentaciones y por tanto afectan la teoría de la mente.

La neurohormona tiene un efecto prosocial que puede modular en forma positiva la tendencia al apego de tipo evitativo presente en pacientes esquizoides.

Las alteraciones de la función oxitocina, sostienen el patrón de funcionamiento premórbido en niños y adolescentes en CHR caracterizado por aislamiento social, desconfianza y dificultad para cooperar con pares. En síntesis la desorganización del sistema oxitocina, conduce a la desregulación de la neurotransmisión DA, la alteración de las saliencias y el riesgo de psicosis (7, 24-26).

Neuroinflamación, estrés oxidativo y psicosis

Los procesos neuroinflamatorios han sido hallados tanto en los pacientes FEP como en familiares esquizofrénicos que no recibían tratamiento antipsicótico. Mientras que el estrés oxidativo se define como un desbalance entre factores prooxidantes y los compuestos antioxidantes (40).

En los pacientes SQZ se observó aumento plasmático de mediadores proinflamatorios como las citoquinas conocidas por su acción sobre la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, en los pacientes CHR, los procesos inflamatorios, pueden ser un factor de riesgo importante en los primeros estadios del desarrollo hacia psicosis establecida. Se encontraron niveles altos de interleukina 8 (IL-8) y TNF alfa durante el embarazo y posterior riesgo al desarrollo de psicosis. Cannon (41) determinó mediante estudios RMN, que los pacientes que se encontraban en CHR y que luego desarrollaban psicosis, mostraban un descenso escalonado de la sustancia gris en regiones frontales y expansión del tercer ventrículo comparado con grupo control normal y aquellos pacientes que no se convertían a psicosis formal. Bloomfield et al. (42) hallaron

mediante la utilización de PET, en pacientes con alto riesgo de psicosis mayor activación de la microglia en regiones frontotemporales respecto del grupo control, este proceso, sugiere la presencia de componentes inflamatorios que podrían afectar el neurodesarrollo, si estos procesos ocurren a nivel de la PFC, se pueden inhibir los procesos que regulan la actividad del eje HPA, por tanto no se desarrollaría la capacidad para limitar en el tiempo eventos generadores de estrés en personas predispuestas, estos serán inevitables durante las relaciones sociales en la adolescencia (por ejemplo, *bullying* y exclusión social por parte de pares), el compromiso neuroinflamatorio afectaría la cognición social, esencial para el establecimiento de procesos de mentalización y de la teoría de la mente.

Las experiencias adversas, también tienen un rol en la relación entre estrés oxidativo y psicosis. Durante ciertos períodos del desarrollo, la alteración en la generación de compuestos antioxidantes (glutación) contribuiría a la falta de sincronización neuronal y en el desarrollo de los circuitos que procesan cognición y emociones particularmente en regiones de la PFC asociadas también con procesos autoreferenciales y sociocognitivos. Desde esta perspectiva, los ensayos clínicos, demostraron cierta respuesta positiva frente a síntomas psicóticos del agente antioxidante N-acetil-cisteína.

En la SQZ se observó mayor estrés oxidativo que incluye incremento de la oxidación de lípidos, y proteínas, evidente en sangre, LCR y tejido *postmortem*, se observó también niveles más bajos de antioxidantes plasmáticos como la vitamina C, la E, la actividad de la enzima catalasa y el mencionado compuesto glutación (GSH), los niveles bajos de este último compuesto fueron correlacionados con síntomas

negativos de SQZ, el mecanismo sería el siguiente: el estrés oxidativo altera la actividad de las neuronas GABA que hacen sinapsis con las neuronas DA piramidales corticales, las cuales se desinhiben generándose un estado de hiperdopaminergia secundaria. Este mecanismo, desestabiliza el trazado de circuitos y compromete tempranamente los mecanismos de plasticidad neuronal, estos mecanismos pueden ocurrir a edad temprana generando vulnerabilidad y/o se convierte en un factor de riesgo para psicosis en el adulto. Se observa mayor compromiso en el desarrollo de la PFC y la corteza cingular anterior, dos áreas cruciales para la mentalización y el procesamiento de afectos respectivamente.

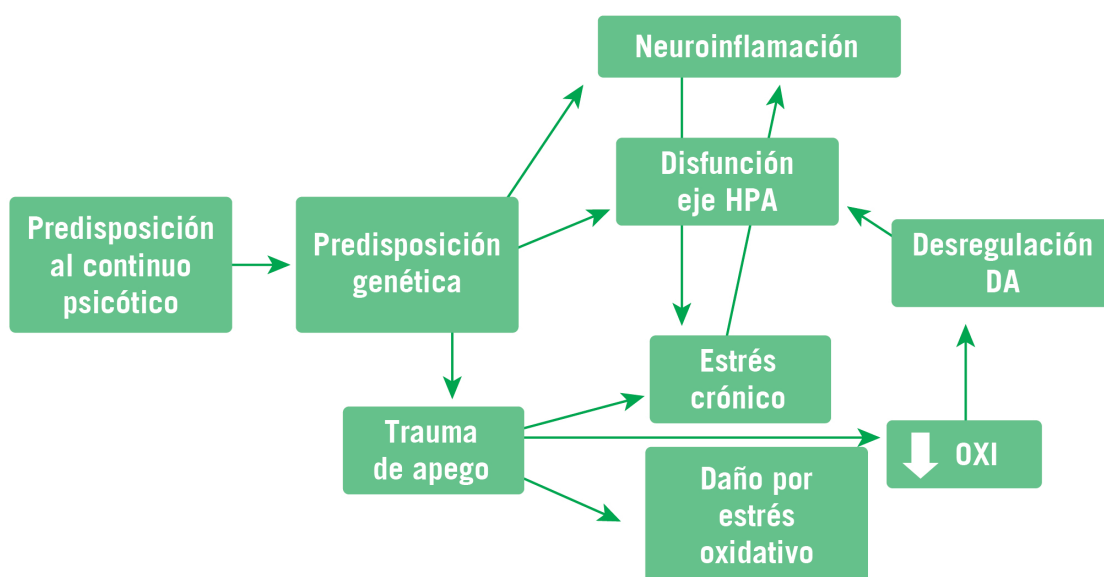
El aumento de los procesos oxidativos, compromete la sustancia blanca, existe correlación entre los niveles del antioxidante glutación y la integridad de la sustancia blanca en la PFC.

Desde el punto de vista del apego, el subtipo ansioso ambivalente y la sobreinvolucración parental, se relacionó con niveles altos de estrés oxidativo con las consecuencias ya mencionadas.

En síntesis las experiencias adversas ocurridas tempranamente, promueven las alteraciones del neurodesarrollo pudiendo conducir al conocido proceso de intolerancia a la sobrecarga perceptual (saliencias aberrantes). En este artículo los síntomas negativos, en teoría protectores frente a la sobrecarga emocional/perceptual y presentes en etapas previas a la enfermedad esquizofrénica, se consideran formas extremas de apego evitativo con el consecuente aislamiento psicosocial que facilita dificultades severas en la mentalización al no poder “decodificar” que ocurre en la propia mente y en la de los otros, favoreciendo también como señalan Fonagy et al. (43)

Figura 2

Mecanismos fisiopatológicos en el continuo psicótico



Abreviaturas

OXI: Oxitocina, DA: Dopamina, HPA: Eje hipotálamo.

Modificado de referencia 7.

una visión contemporánea de la clínica de lo negativo (44) acercándose al concepto teórico de pulsión de muerte (45).

Fonagy et al. señalan (43): “[las] perturbaciones de la conciencia que nos obligaron a considerar la posibilidad de que la capacidad de experimentarnos a nosotros mismos como agentes conscientes e intencionales en un mundo coherente de objetos no es meramente una modalidad de percepción, sino más bien un logro madurativo y de desarrollo que en cierto grado depende de experiencias adecuadas con el cuidador y es vital para asegurar la posibilidad de comunicación humana. Como tal, es una capacidad vulnerable a las experiencias de abandono y maltrato. Sugerimos que, además de comprometer la capacidad de pensar en los propios sentimientos y en los de otras personas, tales experiencias pueden tener la consecuencia adversa adicional de llevar al individuo a experimentar y arriesgarse a volverse consciente de ciertos estados mentales peligrosamente desadaptativos y destructivos que en el desarrollo normal permanecen inaccesibles a la experiencia consciente. Fenomenológicamente, tales estados mentales se experimentan como fragmentación y alteraciones de la conciencia” (Traducción de Diego Cohen).

Mentalización como moderadora de la vulnerabilidad a la psicosis

Los procesos fisiopatológicos mencionados, vulneran la “ilusión” de un sí mismo estable por las dificultades que presuponen para la mentalización y la cognición social. La mentalización, puede ser un factor de moderación al riesgo progresivo de psicosis temprana hacia estados clínicos de psicosis establecida.

La mentalización robusta que tiene una segunda chance durante la adolescencia, se correlaciona con la supresión de la actividad alucinatoria y el riesgo de desarrollo de ideas delirantes (7). Lo fenómenos psicóticos que indican fallas graves en la mentalización comprenden (2, 3): a) convicciones rígidas y concretas acerca de las intenciones de los otros, basadas en la conducta observable externamente (escasa reflexión interna); b) dificultades severas para considerar perspectivas alternativas y salto rápido a conclusiones no comprobadas (funcionamiento en modo teleológico); c) mentalización en modo equivalencia psíquica durante la que se produce un isomorfismo mundo interno-mundo externo, constituyen la base de la actividad delirante y la falta de perspectiva, resulta básicamente un proceso psicológico de proyección masiva, muy típico de las psicosis delirantes y d) fenómenos como la hipermentalización, que caracterizan a una forma de mentalización “como sí” que disocia el contenido perceptual del afectivo, sin embargo este mecanismo no es patognomónico de la psicosis y puede observarse en el trastorno límite de la personalidad (46). No se produce una conexión multinivel dentro y entre los sistemas que sustentan la monitorización del sí mismo y los otros complicando el funcionamiento sociocognitivo, esto conduce a pensar que los síntomas psicóticos surgen de una desconexión que se presentan bajo formas anormales de mentalización de la propia persona y de los otros.

Mentalización durante la adolescencia y estados de alto riesgo de psicosis

Las dificultades cognitivas relacionadas con el *self*, favorecen el riesgo de psicosis durante esta sensible etapa de la vida. Las dificultades en la automonitorización durante las fases prodrómicas de psicosis, indica que estos procesos anteceden a la expresión completa de psicosis, por tanto los déficits en la cognición social están presentes en fases prodrómicas de la enfermedad (7, 37).

Se puede considerar que ciertas capacidades emocionales y sociales subóptimas encontradas en el marco del apego inseguro originan rasgos esquizotípicos iniciales que reducen los procesos de resiliencia que protegen al adolescente hacia la evolución de psicosis crónica.

Un modelo computacional que integra apego, neurobiología y mentalización

Para una buena capacidad de mentalización, es necesario detectar, identificar y regular señales que provienen del propio cuerpo para ligarlas con operaciones mentales, esto comprende un proceso de activación fisiológica a través de procesos psicológicos de nivel superior (regulación *bottom-up*) en el continuo psicótico, falla un proceso que Debbané et al. (7), denominan mentalización corporalizada o personificada (*embodied*) que significa la capacidad para experimentar al cuerpo como el sitio de las respuestas emocionales, esta acción, posibilita que las señales provenientes del cuerpo, hagan un *link* con los procesos mentales que determina una regulación sensorioafectiva y cognitiva, muy deficitaria en la SQZ.

La neurociencia del desarrollo, reconoce dos variantes de compromiso psicótico que tienen relación con la mencionada forma de mentalización. Primero a nivel de rasgos, procesos de integración neuromotora y de compuerta sensorial (representan endofenotipos) que pueden observarse en CHR y en familiares de primer grado de los pacientes afectados que se manifiestan a lo largo de un continuo junto con mayor vulnerabilidad genética, estrés oxidativo y trauma de apego. En segundo lugar a nivel subclínico y clínico manifestaciones de CHR que se expresan como estados alucinatorios y delirantes con dificultad para regular creencias previas y certezas acerca de las experiencias sensoriales, esto facilita experiencias de miedo, hostilidad y ansiedad que subyacen al episodio psicótico. Estas experiencias pueden gatillarse en el contexto del acercamiento emocional y/o la atracción sexual difíciles de tolerar y por lo general evitadas en pacientes SQZ que a menudo se presentan como síntomas negativos. Las mencionadas experiencias pueden originar una vivencia de desorganización con ansiedades de cualidad psicótica y severa fragmentación del sí mismo asociada a borramiento de los límites del *self* respecto de los otros significativos.

Diferentes formas de desbalance entre la certeza de las experiencias sensoriales-afectivas acerca de creencias previas y las experiencias reales actuales, pueden explicar la mentalización aberrante del fenómeno ya descrito de corporalidad observado en el continuo psicótico (38).

La personificación de la mentalización resulta un proceso central durante el desarrollo adolescente que se caracteriza por el inicio de la intimidad y el camino hacia la madurez psicosexual, los cambios psicofisiológicos y los conflictos entre la agresión y la ya mencionada sexualidad, puede que no permitan la organización de representaciones de segundo orden entre los conflictos sexuales y agresivos e impacten en la mentalización especialmente frente a situaciones de estrés (7).

Un marco computacional para el continuo psicótico

Los endofenotipos alterados ya mencionados, comprometen la mentalización que se manifiestan como síntomas centrales del continuo psicótico, estados tempranos de alteraciones perceptuales que impactan en la cognición. El marco computacional implica déficits en el procesamiento atencional y sensorial (latencias prolongadas en la onda P450, una medida de atención en los potenciales evocados), esto confronta al individuo con alto riesgo de psicosis con experiencias extrañas y dificultades para descartar información irrelevante que conduce a una disminución de las funciones cognitivas más evolucionadas para el procesamiento de la información y compromiso de la capacidad para mentalizar (38, 47). El cerebro es una maquinaria para realizar inferencias, en este sentido el cerebro codifica un número de creencias previas que incluyen metarepresentaciones del sí mismo y los otros significativos en base a la experiencia mediante la construcción de algoritmos virtuales interpretativos junto con las experiencias sensoriales vividas como reales. En este sentido la psicosis es interpretada como el resultado previo para atenuar la entrada sensorial y afectiva, toda la experiencia se transforma en saliencias que no pueden inhibirse debido a los procesos explicitados en la neurobiología de la enfermedad (35, 38, 48, 49).

De esta forma la experiencia se transforma en novedosa, más sorpresiva y con mayor sentido de realidad que no pueden ser reevaladas por las fallas en la mentalización. En síntesis no funcionan los filtros perceptivos para la experiencia de las vivencias como novedosas ya que no se tiene en cuenta la experiencia previa. Las ideas delirantes serían adaptaciones para explicar las vivencias o dotarlas de cierto sentido, la información sensorioafectiva es descartada para regular su efecto perturbador.

Conclusiones

Las alteraciones en el apego no son privativas de los pacientes dentro del espectro psicóticos, pueden observarse en los trastornos afectivos y trastornos de la personalidad, mientras que algunos individuos son resilientes y no desarrollan psicopatología evidente frente a las experiencias adversas tempranas. Uno de los principales inconvenientes metodológicos

para determinar lazos más firmes entre psicosis y apego provienen de muestras pequeñas, grupo control ausente o administración de escalas mediante autorespuestas.

En la SQZ establecida y cristalizada se presentan fallas graves en la mentalización y en la diferenciación sí mismo respecto de los otros por dificultades en incorporar las perspectivas de los otros significativos, denominadas alteraciones altercéntricas (33). Desde un modelo computacional, siguiendo a Frith et al. (38) se puede considerar a los síntomas positivos de la esquizofrenia reciente como una anomalía, una alteración en la actualización dependiente del error de inferencias y creencias sobre el mundo. Se sugiere que es posible comprender estos síntomas en términos de un marco jerárquico bayesiano perturbado.

Como nos enseña Frith, una explicación exitosa de los síntomas positivos necesita para ser explicada tres niveles. Debe identificar la neurobiología aberrante mediante los procesos celulares que ocurren a nivel neural. Debe enlazar estos con procesos cognitivos (mentalización) anormales que ocurren en el nivel psicológico. Finalmente, debe tener en cuenta el nivel experiencial: es decir, debe proporcionar alguna información en el significado de experimentar síntomas positivos. El nivel cognitivo de explicación tiene un papel clave en este esfuerzo. El lenguaje de la neurociencia cognitiva proporciona un puente entre lo mental y lo físico, porque utiliza términos derivados del procesamiento de información y modelado computacional que se puede aplicar a ambos dominios (38).

De todas maneras no resulta todavía comprobada una relación directa y lineal entre riesgo temprano para el desarrollo de psicosis y un desorden esquizofrénico con sus manifestaciones clínicas de acuerdo con los criterios estándar (CIE 10 y DSM-5), los caminos del desarrollo suelen ser complejos e influidos por numerosas variables, por tanto el artículo de revisión de Debbané et al. que parece sugerir un proceso lineal debería ser relativizado hasta que se alcancen mayores progresos en la investigación, básicamente hasta que el andamiaje genético para el desarrollo de SQZ sea clarificado como una enfermedad debida a la interacción de múltiples genes, un entorno particular, dentro de un contexto familiar y cultural. El continuo CHR/SQZ se presenta como un proceso de alteración del neurodesarrollo en el cual intervienen múltiples variable de interacción gen↔ambiente; natura↔nurtura o cerebro↔mente, como el lector prefiera considerarlo.

Resta saber otras variables que mantienen la predisposición hacia la evolución psicótica y cuales permiten que dicha predisposición origine otra vía psicopatológica. En este artículo estoy de acuerdo con la idea de Debbané et al., acerca del efecto “protectivo” del apego seguro que se reflejará en buenas relaciones posteriores.

Referencias bibliográficas

- 1. Premack D, Woodruff. Does the chimpanzee have a theory of mind? Behavioral and Brain Sciences. 1978; 4: 515-26. <http://dx.doi.org/10.1017/S0140525X00076512>. Published online 4:2-10.
- 2. Bateman AW, Fonagy P. Mentalization-based treatment for borderline personality disorder: a practical guide. Oxford UK: Oxford Uni-

versity Press; 2007.

- 3. Bateman AW, Fonagy, P. Handbook of mentalizing in mental health practice. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2012.
- 4. Allen JG, Fonagy P, Bateman AW. Mentalizing in clinical practice. Washington DC: American Psychiatric Press; 2008.
- 5. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13:261–276.
- 6. van Os J, Kenis G, Rutten B. The environment and schizophrenia. *Nature.* 2010;468(7321):203–212.
- 7. Debbané M, 10. Debbané M, Salaminios G, Luyten P, Badoud D, Armando M, Solida Tozzi A et al. Attachment, neurobiology, and mentalizing along the psychosis continuum. 2016; *Front Hum Neurosci.* 10: 3–21.
- 8. Cohen D. Teoría de la mente: un paradigma para unir la brecha entre la neurona y la mente. En: Zieher LM, editor. *Neurociencia: de la neurona a la mente.* Buenos Aires: Editorial Sciens; 2017. p. 51–111.
- 9. McGrath J, Féron F, Burne T, Mackay-Sim A, Eyles D. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: a review of recent developments. *Ann Med.* 2003;35(2):86–93.
- 10. Weinberger D. On the plausibility of “the neurodevelopmental hypothesis” of schizophrenia. *Neuropsychopharmacol.* 1996;14:1S–11S.
- 11. Kraepelin E. Lectures on clinical psychiatry. Translation from the second edition. Edited by Johnson, T. New York: William Wood & Company; MDCCCXIII. p. 198–204.
- 12. Kahn R, Sommer I, Murray R, Meyer-Lindenberg A, Weinberger D, Cannon T et al. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Primers.* 2015; 1: 1–23.
- 13. Fairbairn WRD. Estudio psicoanalítico de la personalidad. 6ta. ed. Buenos Aires: Grupo editorial Lumen Hormé; 2001.
- 14. Cohen DE. Endofenotipos en el trastorno límite de la personalidad. Enfoque en la neurobiología del apego. *Psicofarmacología.* 2016; 64:9–16.
- 15. Cohen DE. Una visión actual de la neurobiología del trastorno límite de la personalidad centrada en la mentalización y el procesamiento emocional. *Psicofarmacología.* 2016; 9:9–23.
- 16. Carpenter Jr WT, Gunderson JG. Five Year Follow-up comparison of borderline and schizophrenic patients. *Compr Psychiatry.* 1977; 18(6):567–571.
- 17. Chopra HD, Beatson JA. Psychotic symptoms in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry.* 1986; 143(12):1605–1607.
- 18. Zanarini MC, Frankenburg FR, Wedig MM, Garret F. Cognitive experiences reported by patients with borderline personality disorder and Axis II comparison subjects: a 16-year prospective follow-up study. *Am J Psychiatry.* 2013; 170: 671–679.
- 19. Basili RM, Hamra ED, Sharpin, I. Un aporte del psicoanálisis a la psiquiatría y a la medicina legal: las psicosis esquizoafectivas agudas. *Revista de Psicoanálisis.* 2001; 8: 333–71.
- 20. Paris, J. Borderline personality disorder. 2005; *CMAJ* 172(12):1579–83.
- 21. MacBeth A, Gumley A, Schwannauer M, Fisher R. Attachment states of mind, mentalization, and their correlates in a first-episode psychosis sample. *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice.* 2011; 84, 42–57.
- 22. Berry K, Band R, Corcoran R, Barrowclough C, Wearden A. Attachment styles, earlier interpersonal relationships and schizotypy in a non-clinical sample. *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice.* 2007;80(4):563–576.
- 23. Shaver, P. R., and Mikulincer, M. Attachment-related psychodynamics. *Attach Hum Dev.* 2002; 4, 133–161.
- 24. Debbané M, Badoud D, Balanzin D, Eliez S. Broadly defined risk mental states during adolescence: disorganization mediates positive schizotypal expression. *J Schizophr Res.* 2013; 153–56.
- 25. Debbané M, Barrantes-Vidal N. Schizotypy from a developmental perspective. *Schizophrenia Bulletin.* 2014;41(suppl 2):S386–S395.
- 26. Debbané M, Eliez S, Badoud D, Conus P, Fluckiger R, Schultze-Lutter F. Developing Psychosis and Its Risk States Through the Lens of Schizotypy. *Schizophr Bull.* 2015;41(suppl 2):S396–S407.
- 27. Green MF, Horan WP, Lee, J. Social cognition in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci.* 2015; 16: 620–31.
- 28. Sheinbaum T, Kwapił T, Barrantes-Vidal N. Fearful attachment mediates the association of childhood trauma with schizotypy and psychotic-like. *Psychiatry Res.* 2014; 220: 691–93.
- 29. Quijada Y, Kwapił T, Tizón J, Sheinbaum T, Barrantes-Vidal N. Impact of attachment style on the 1-year outcome of persons with an at-risk mental state for psychosis. *Psychiatry Res.* 2015; 228: 849–56.
- 30. Teicher M, Andersen S, Polcari A, Anderson C, Navalta C, Kim D. The neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment. *Neurosci Biobehav Rev.* 2003;27(1–2):33–44.
- 31. Aas, M., Navari, S., Gibbs, A., Mondelli, V., Fisher, H. L., Morgan, C., et al. Is there a link between childhood trauma, cognition and amygdala and hippocampus volume in first-episode psychosis? *Schizophr Res.* 2012; 137: 73–79.
- 32. Arnsten A. Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nature Reviews Neurosci.* 2009;10(6):410–422.
- 33. Simonsen A, Mahrke M, Fusaroli R, Wolf T, Roepstorff A, Michael J et al. Distinguishing Oneself From Others: Spontaneous Perspective-Taking in First-Episode Schizophrenia and its relation to Mentalizing and Psychotic Symptoms. *Schizophr Bull Open.* 2020;1(1).
- 34. Carlsson A. Does dopamine play a role in schizophrenia?. *Psychol Med.* 1977; 7: 583–97.
- 35. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2003; 160:13–23.
- 36. Grace A. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. *Nat Rev Neurosci.* 2016. 2–9. Advance online publication. Disponible en <http://www.nature.com/nrn>
- 37. Donnoli VP, Moroni MV, Brusés JL. Esquizofrenia única. Buenos Aires: Editorial Salerno; 2015 p. 133.
- 38. Frith DC, Fletcher PC. Perceiving is believing: a Bayesian approach to explaining the positive symptoms of schizophrenia. *Nature Rev Neurosci.* 2009; 10: 48–58.
- 39. Brent BK, Holt, DJ, Keshavan M, Seidman L, Fonagy P. Mentalization-based treatment for psychosis: linking an attachment-based model to the psychotherapy for impaired mental state understanding in people with psychotic disorders. 2014; *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 51, 17–24.
- 40. Hardingham, Giles E., and Kim Q. Do. Linking early-life NMDAR hypofunction and oxidative stress in schizophrenia pathogenesis. *Nature Review Neurosci.* 2016; 125: 1–9.
- 41. Cannon, T. D., Chung, Y., He, G., Sun, D., Jacobson, A., van Erp, T. G., et al. Progressive reduction in cortical thickness as psychosis develops: a multisite longitudinal neuroimaging study of youth at elevated clinical risk. 2015; *Biol Psychiatry.* 77, 147–157.
- 42. Bloomfield, P. S., Selvaraj, S., Veronese, M., Rizzo, G., Bertoldo, A., Owen, D. R., et al. (2016). Microglial activity in people at ultra high risk of psychosis and in schizophrenia: an [C] PBR28 PET brain imaging study. *Am J Psychiatry* 173, 44–52.
- 43. Fonagy P, Allison E. Psychic reality and the nature of consciousness. *Int J of Psychoanal.* 2016; 97: 5–24.
- 44. Green A. The work of the negative. London: Free Association Books; 1999.
- 45. Freud S. Más allá del principio del placer. Madrid: Biblioteca Nueva; 1996.
- 46. Sharp C, Ha C, Carbone C, Kim S, Perry K, Williams L, Fonagy P. Hyper-mentalizing in adolescent inpatients: treatment effects and association with borderline traits. *J Pers Disord.* 2013; 27, 3–18.
- 47. Zieher LM. Aspectos neurobiológicos de la esquizofrenia. En: Zieher LM, director, Brío MC, editora. Buenos Aires: Editorial Sciens; 2009. p. 64–70.
- 48. Howes OD, Kapur S. A neurobiological hypothesis for the classification of schizophrenia: type A (hyperdopaminergic) and type B (normodopaminergic). *BJP.* 2014; 205:1–3.
- 49. Khan RS, Keefe RS. Schizophrenia is a cognitive illness time for a change time in focus. *JAMA Psychiatry.* doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.155, Downloaded from <http://archpsyc.jamanetwork.com> on 09/04/2013.