

## Asociación Argentina de Ayuda a la Persona con Esquizofrenia y su Familia

Charla APEF 26 de julio de 2024

### **Actualizaciones en esquizofrenia**

Dr. Fabián Lamaison\*

\* Director médico del Centro Integral Ambulatorio de Neurociencias (CIANE), investigador principal en INSA, presidente del capítulo de esquizofrenia en la asociación Argentina de Psiquiatría, profesor de la Universidad Nacional de La Plata, vocal titular de la Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica. También trabaja en la Asociación de Psiquiatría de América Latina.

Me pareció oportuno traerles lo que hicimos el día 24 de mayo, en conmemoración del día Mundial de la Esquizofrenia. Fue una charla que compartí en el hospital Borda y me pareció interesante mantener esa línea porque hay un gran interés en el diagnóstico precoz de la esquizofrenia, los primeros episodios y el tiempo de duración de la psicosis no tratada, o sea, el tiempo en que el sujeto empieza a tener síntomas y el abordaje o el primer tratamiento, que generalmente es un promedio de entre 8 y 10 años, según diferentes autores.

#### ESQUIZOFRENIA



- DIAGNOSTICO Y ABORDAJE DE PRIMEROS EPISODIOS
- PREVENCIÓN DE RECAÍDAS
- ROL DE LOS ANTIPSICOTICOS DE LARGA DURACION

DR Fabian Lamaison  
Presidente Capítulo Esquizofrenia AAP  
EX coordinador Sección Esquizofrenia APAL  
Director CIANE  
Investigador Principal  
Profesor UNLP



Y como nosotros en realidad somos médicos y hacemos prevención, debemos seguir insistiendo en esto de acortar la duración del periodo de psicosis no tratada. Entonces como primer punto el diagnóstico y el abordaje en primeros episodios, me pareció importante traerlo acá. Otro tema que está teniendo mucho auge y, que la verdad es

muy interesante, es la prevención de las recaídas (va a haber un desarrollo en función de eso, la importancia y el por qué es importante que una vez hecho el diagnóstico los pacientes no recaigan por las consecuencias que eso trae)

Les voy a dar una actualización de otro de los temas con respecto al tratamiento que hay mucho desarrollo en fase tres. Yo soy investigador principal desde hace 25 años, muchos de los fármacos que ahora están en mercado los hemos desarrollado previamente en fase tres, desde 1998, y creo que la gran novedad en los grandes congresos del mundo y lo último que se puede hablar con respecto al tratamiento es destacar y volver a hablar un poco de los antipsicóticos de larga duración, que son uno de los principales fármacos estudiados en este momento para la prevención de recaídas. Y vamos a ver las vicisitudes relacionadas a esto.

## Epidemiología de la esquizofrenia en América Latina

**CIA NE**  
Centro integral ambulatorio  
en neurociencias

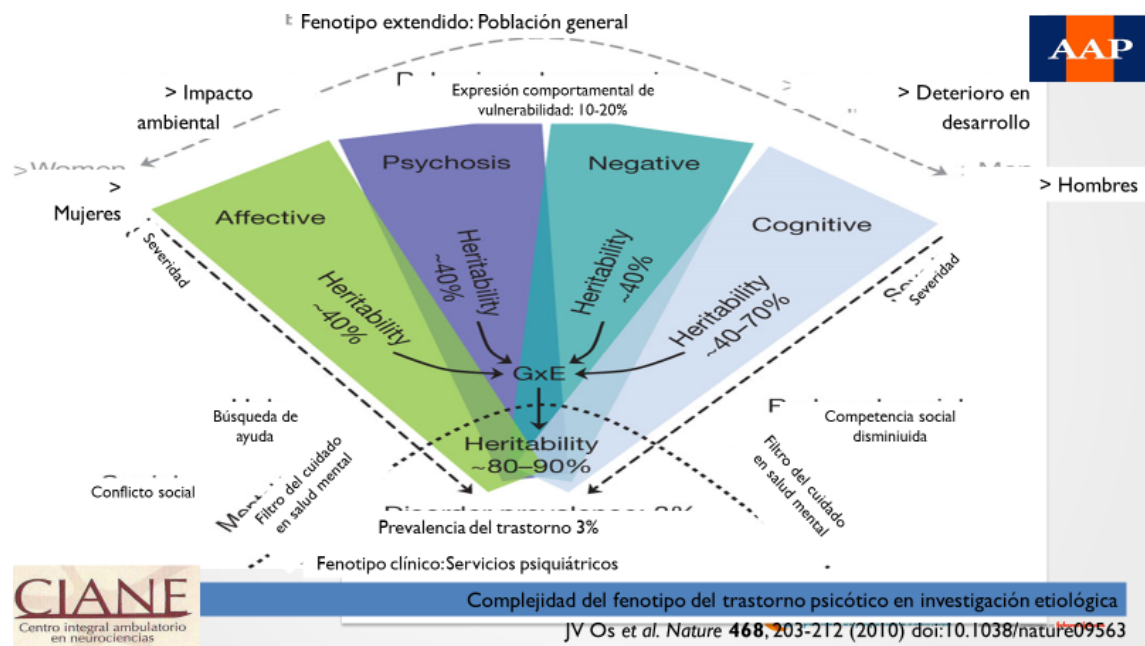
### Prevalencia de esquizofrenia en diferentes países de América Latina

- La esquizofrenia representa una enfermedad mental prevalente en América Central y Caribe frecuentemente no tratada.
- **más de la tercera parte de las personas**, con diagnóstico de Esquizofrenia, no reciben tratamiento psiquiátrico alguno.
- Mayor riesgo de urbes y migrados
- Mas de **21.000.000** de personas la sufren en el mundo. (OMS, abril 2018)
- Cada año en España se detectan 10000 casos nuevos de psicosis (genes y consumo)
- Doble de posibilidades de morir a una edad temprana.(síndrome metabólico, cardiovascular, suicidio)

Kohn, R., Levav, I., de Almeida, J. M., Vicente, B., Andrade, L., Caraveo-Anduaga, y cols. (2005). Los trastornos mentales en América Latina y el la salud pública. Revista Panamericana de Salud Pública, 18(4-5), 229-240.

**AAP**

Para hablar de la epidemiología de la esquizofrenia es interesante entender que es una enfermedad mental prevalente, pero lo interesante es que de diez pacientes o de diez personas que están con esquizofrenia solamente tres tienen un buen tratamiento, o sea es un porcentaje muy menor. Siempre decimos que son factores de riesgo las urbes y la migración. Esto lo dejo porque me parece increíble que en uno de los congresos europeos se haya nombrado Argentina como uno de los países de peor organización con respecto a la distribución demográfica donde en un país de 5,000 habitantes en 150 km tenemos más de la casi la mitad de la población. Entonces eso lo ponen como un factor de riesgo. También sabemos que según la OMS más de 21 millones de personas la padecen; y esto es una publicación muy nueva, de estos días, en España se detectan 10.000 casos nuevos de psicosis por año. Esto creo que ha ido en aumento y uno de los temas más importantes y desarrollados hoy en día es el consumo de sustancias exo-tóxicas como factor de riesgo, y yo creo que también en el aumento de la incidencia y prevalencia de la esquizofrenia, sobre todo el uso de cannabis, sumado a los riesgos genéticos, es uno de los factores del medio ambiente más estudiados y desarrollados. De hecho, estamos preparando un simposio para un congreso próximamente de “esquizofrenia y abuso de sustancias”. El último ítem es esta cuestión de la esquizofrenia y la duplicación de posibilidades de morir a una edad temprana por síndrome metabólico, por síndromes cardiovasculares y suicidios, y las buenas noticias que hay con respecto a los tratamientos en función de esta problemática.



Un tema interesante es el diagnóstico tardío de la esquizofrenia, si hablamos de primeros episodios y de la urgencia en la duración de las psicosis no tratadas. Hacemos el diagnóstico cuando el paciente escucha voces o tiene ideas paranoides, autorreferenciales de daño y perjuicio, que son los dos síntomas más importantes, (de hecho son necesarios para hacer el diagnóstico de esquizofrenia). Es decir, cuando el paciente delira, escucha voces, ya se nos pasó un tiempo importante del diagnóstico, ya es tarde. Y, como decía mi jefe, cualquier persona que no sea psiquiatra puede hacer el diagnóstico, incluso el ambulanciero, puede decir “tiene una esquizofrenia porque escucha voces y delira”. Y esto no es así, hay muchas esquizofrenias que no necesariamente van a presentar delirios y alucinaciones, por ejemplo, los síntomas negativos, con los que los pacientes que se van apagando, las famosas *cuatro A* de Bleuler: abulia, apatía, anhedonia, aplanamiento. Toda esta cuestión de ir viendo cómo se desintegra la personalidad y se va apagando el paciente, puede ser una esquizofrenia, y nunca escucha voces. Y esto puede ser, por ejemplo, la esquizofrenia simple que no está en los manuales de diagnóstico. Y también vamos a tener pacientes en el espectro, por ejemplo a la izquierda, los afectivos, que pueden tener depresiones que pueden terminar siendo una esquizofrenia, puede haber trastornos asociados compulsivos que, cuando son graves, se pueden confundir con una esquizofrenia y pueden ser un diagnóstico diferencial, y finalmente pueden ser esquizofrenias, como así también las fobias sociales, los trastornos de pánico, varios de los trastornos de ansiedad, y lo que dice esta diapositiva es que, a nivel genético, el paciente puede tener un solo complejo sintomático, por ejemplo síntomas negativos toda la vida sin escuchar voces ni delirar, síntomas obsesivos severos, síntomas fóbicos severos que podrían terminar en una esquizofrenia, y van a luchar toda la vida con ese complejo sintomático. Y otro de los datos interesantes de esta diapositiva es que tiene una base de heredabilidad que, los que hacen genética concuerdan con esto, de un 80%. Esto significa que en genética cuántica, gemelos univitelinos que comparten el 100% de genes separados al nacer, en familia sustituta pueden tener el mismo cuadro psiquiátrico que el paciente o el hermano univitelino que vive en el ambiente familiar, esto quiere decir que el gen tiene una importancia enorme, y en estudios avanzados hasta un 80%. Pero también esta diapositiva dice algo que es muy actual: el 50% de los pacientes a los que se les diagnostica esquizofrenia, previamente fueron diagnosticados de otra cosa: trastorno de ansiedad, trastornos depresivos, o sea síntomas afectivos fundamentalmente, por lo tanto, llegamos tarde, porque tenemos una forma de ver la esquizofrenia muy centrada en el delirio y la alucinación. Y esta diapositiva muestra que ya

genéticamente podemos estar predispuestos a tener un complejo de síntomas, y no necesariamente el otro, y terminar siendo una esquizofrenia.

**Uncovering the Hidden Risk Architecture of the Schizophrenias : Confirmation in Three Independent Genome-Wide Association Studies**

Javier Arnedo, M.S., Dragan M. Svrakic, M.D., Ph.D., Coral del Val, Ph.D., Rodio Romero Zaliz, Ph.D., Hélena Hernández, M.D., Molecular Genetics of Schizophrenia Consortium, Ayman H. Fanous, M.D., Michele T Pato, M.D., Carlos N Pato, M.D., Ph.D., Gabriel A. de Erausquin, M.D., Ph.D., C Robert Cloninger, M.D., Ph.D., Igor Zwir, Ph.D.

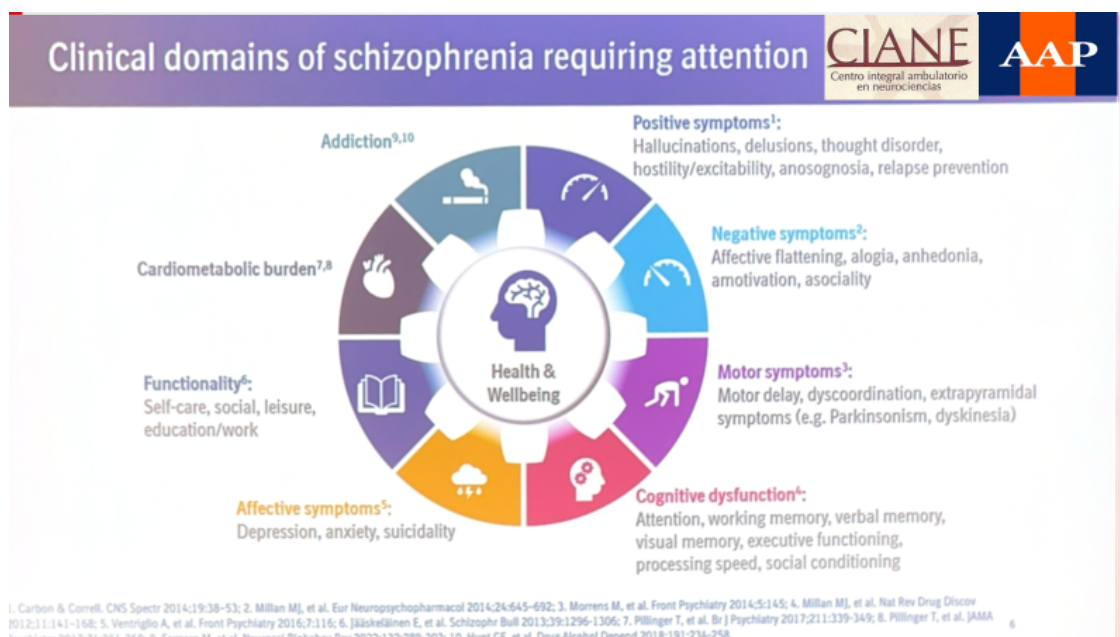
Es el primer estudio que convalida la presunción de la Heterogeneidad en la Esquizofrenia, postulando que distintas fisonomías clínicas se basan en variaciones genéticas que producen alteraciones diferentes en los tejidos cerebrales y los que sostienen las reacciones de inmunidad

Am Journal Psychiatric 2015




Cuando salió el DSM-5, que son los manuales de diagnósticos que corroboran y que hacen que la comunidad médica asociada, o sea los agentes de Salud Mental, nos pongamos de acuerdo en un diagnóstico, el DSM-5 empezó a hablar de dimensiones y ver la esquizofrenia como un complejo dimensional, y no tan categórico como el DSM-4, que era un checklist (lista de verificación), esto es, sumaban síntomas y diagnosticaban esquizofrenia paranoide, sumaban otros síntomas y diagnosticaban esquizofrenia simple. Lo que se vio es que diferentes

síntomas pueden converger en la esquizofrenia y en este *paper* diferentes autores mostraron que desde la genética, diferentes grupos de genes pueden dar diferentes grupos de síntomas y de complejos sintomáticos, es un poco en apoyo de la anterior.



Esta diapositiva es muy nueva, es de un congreso muy actual que se hizo en Florencia hace tres meses donde este autor, que se llama Christoph Correll, dice que la atención que tenemos que tener sobre los diferentes dominios sintomáticos no son solamente, como decíamos previamente, los síntomas positivos (delirios y alucinaciones), los síntomas negativos (las “cuatro A”: apatía, abulia, anhedonia y aplanamiento, los síntomas motores también son muy importantes, y son condiciones y signos previos incluso años anteriores, síntomas motores mínimos (movimientos oculares, ciertos movimientos que son para tener en cuenta para el diagnóstico, los síntomas cognitivos, que predicen la esquizofrenia desde edades muy tempranas. Esta es un área que también se está estudiando mucho, sobre todo con tratamientos farmacológicos nuevos, ver cómo mejoramos la parte cognitiva de la esquizofrenia (la sociabilidad, la atención, el procesamiento de

memoria, la memoria a corto plazo, la atención, los síntomas afectivos que ya nombré. Me gusta esta diapositiva porque agrega el problema de las adicciones en la esquizofrenia, y esto se plantea como si pudiéramos hablar de un dominio aparte: ¿qué es primero? Aquel paciente con consumo problemático o no, ¿primero consume y después hace cuadros psicóticos? o ¿son previamente pacientes con esquizofrenia que, con el consumo de sustancias se exagera y entorpece el pronóstico?

Entonces es un área de mucho desarrollo y ya se tiene en cuenta como un dominio aparte de los síntomas positivos, negativos, afectivos y cognitivos, el abuso de sustancias.

Correll habla de dos temas: los problemas cardiometabólicos de la esquizofrenia y la funcionabilidad de la esquizofrenia.

**Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors**

Stefan Leucht, M.D., Claudia Leucht, M.D., Maximilian Huhn, M.D., Anna Chaimani, Ph.D., Dimitris Mavridis, Ph.D., Barbara Heller, M.Sc., Myrto Samara, M.D., Matteo Rabaioli, Susanne Bacher, Andrea Cipriani, M.D., Ph.D., John R. Geddes, M.D., Georgia Salanti, Ph.D., John M. Davis, M.D.

**Conclusiones:** Aproximadamente el doble de los pacientes mejoraron con antipsicóticos en comparación con placebo, pero solo una minoría experimentó una buena respuesta. Los diferentes trials mostraron una mayor respuesta al placebo pero no disminución de la respuesta al fármaco.

Los metanálisis deben tener en cuenta este factor de confusión. En el desarrollo de fármacos, tamaños de muestra algo más pequeños pero pacientes mejor seleccionados pueden superar un posible círculo vicioso de tamaños de muestra cada vez mayores, mas variabilidad y tamaños de efecto más pequeños.

Leucht, S. et. al., Am J Psych 2017 Oct 1;174(10):927-942.

**CIA NE**  
Centro integral ambulatorio en neurociencias

**AAP**

Este *paper* muestra un estudio de 60 años, de qué pasa con los antipsicóticos. En los diseños de protocolos que vienen cuando va a salir un fármaco nuevo, cuando uno incluye un paciente para estudiar ese fármaco, desde hace muchos años se ve que los diseños de protocolo son muy escuetos para la cantidad de síntomas que existen en la esquizofrenia para un fármaco determinado. Entonces dice que no es que no se ha determinado la eficacia de los psicofármacos, sino que cada vez más se ve un aumento en la respuesta al placebo. Entonces lo que plantea es que en 60 años de estudio de fármacos cada vez se estudia la esquizofrenia en complejo sintomático, por ejemplo, si un paciente tiene síntomas negativos nada más, ya controló los síntomas positivos (existen fármacos hace muchos años que andan muy bien para los delirios y alucinaciones pero no para los síntomas afectivos y negativos), entonces los diseños de protocolos para estudiar fármacos en síntomas negativos están siendo específicos. Hasta ahora cuando uno quería estudiar un fármaco para la esquizofrenia tenía que pasar un puntaje de una escala que se llama PANSS<sup>1</sup>, que lo pasaban tanto los síntomas negativos como los positivos, o sea un paciente que estuviera rompiendo todo pasaba los 70 puntos de PANSS, y otro que estaba 20 días sin bañarse, encerrado en la habitación también pasaba los puntos de PANSS. La pregunta es: ese fármaco ¿es lo mismo para un grupo de pacientes que para otro, los dos teniendo esquizofrenia? La respuesta es: no, no es lo mismo. El médico necesita fármacos diferentes para un paciente con síntomas negativos o con síntomas positivos. En esta actualización se plantea eso y me parece importante traerlo porque esto está cambiando.

<sup>1</sup> Escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia (Positive and Negative Syndrome Scale -PANSS)

## Eficacia y tolerabilidad comparativas de 32 antipsicóticos orales para el tratamiento agudo de adultos con esquizofrenia multiepisodio: una revisión sistemática y un metanálisis en red

"Existen algunas diferencias de eficacia entre los antipsicóticos, pero la mayoría de ellas son graduales y no discretas. Las diferencias en los efectos secundarios son más marcadas. Estos hallazgos ayudarán a los médicos a equilibrar los riesgos y beneficios de los medicamentos disponibles en sus países. Deben considerar la importancia de cada resultado, los problemas médicos y las preferencias de los pacientes".



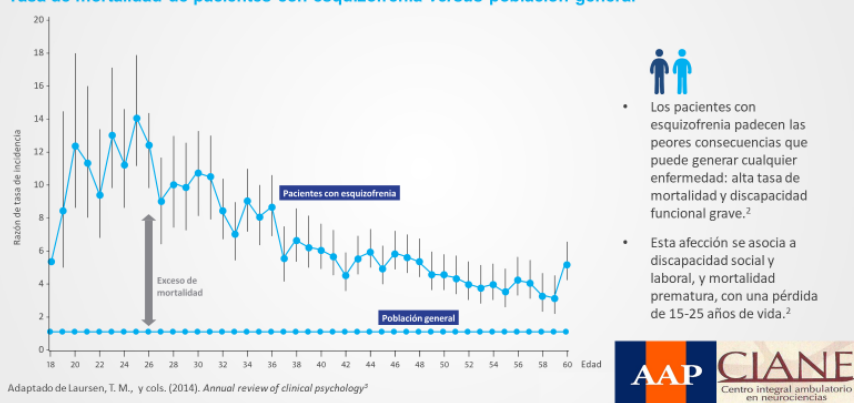
Huhn, M., et al. Lancet. 2019; 394: 939-51

Este es un estudio en el que se compararon 32 antipsicóticos, se incluyeron todos, los típicos y los atípicos. Este informe dice que la eficacia de ninguno de los 32 tiene mucha diferencia respecto de otro, sino que lo que los diferencia es la seguridad, o sea,

significa la capacidad o no de tener síntomas adversos. Por lo tanto, es interesante mostrarlo porque no importa si el paciente toma uno u otro, (este también es uno de los objetivos de mi presentación de hoy) sino que los tome finalmente. **El mejor antipsicótico es aquel del que el paciente se hace amigo y lo toma todos los días**, es lo que se conoce como *compliance* (cumplimiento), que es lo que necesitamos para el tratamiento adecuado de esta enfermedad.

## Esquizofrenia: Una enfermedad mental grave y compleja

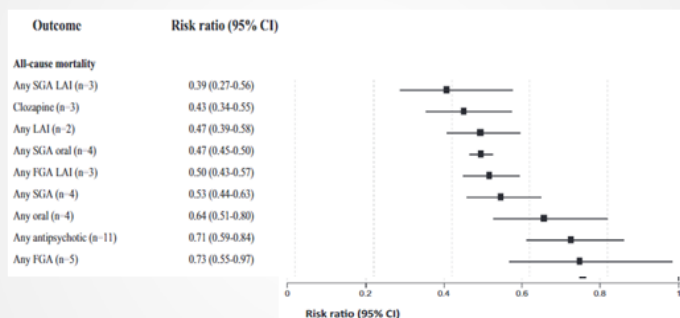
Tasa de mortalidad de pacientes con esquizofrenia versus población general



Todos sabemos que la esquizofrenia es una enfermedad mental que tiene un aumento en la mortalidad. Hasta acá se creyó que solamente los psicofármacos eran el problema del aumento de tasas de mortalidad y disminución de entre 15 y 25 años de

pronóstico de vida, con respecto a la población en general los pacientes con esquizofrenia tienen un promedio de vida menor.

## Eficacia de antipsicóticos inyectables: Mortalidad prematura

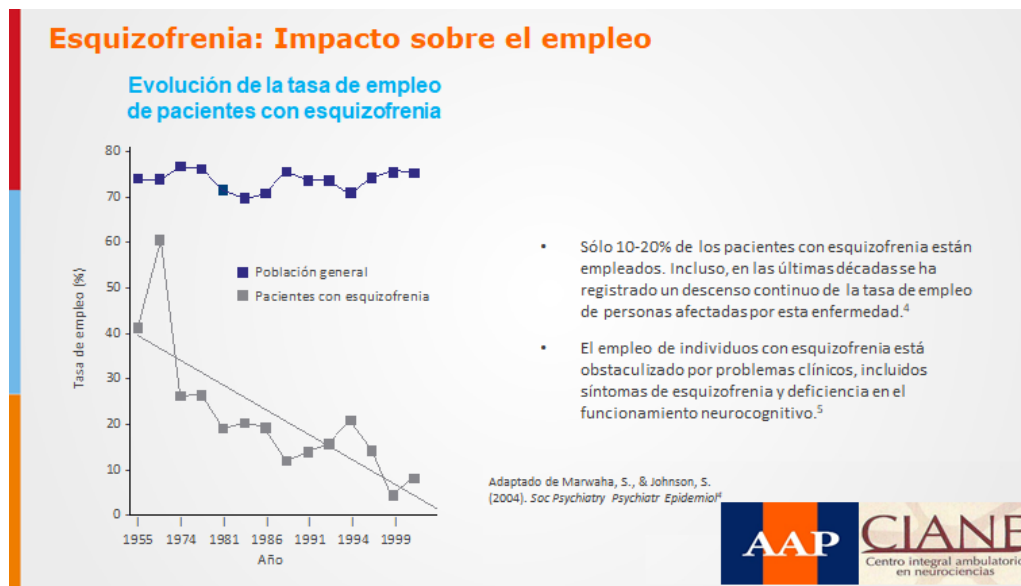


Cornell et al. World Psychiatry 2022

El riesgo de muerte prematura disminuye entre un 30 al 50% en comparación a orales Palmitato de Paliperidona representa el LAT con menor riesgo de mortalidad (2018 Adaptado de Taipale, H., y cols). Schizophrenia Research<sup>19</sup>



En esta diapositiva se muestra que, por ejemplo, usando antipsicóticos inyectables de larga duración el riesgo de muerte prematura disminuye entre un 30% y un 50%. Yo pongo el antipsicótico larga duración porque los que atendemos muchos pacientes todos los días sabemos que la *compliance* es el gran tema. Pensemos que si todos los antipsicóticos son más o menos parecidos y la diferencia no está en la eficacia sino en la seguridad, y usando antipsicótico de larga duración disminuimos la mortalidad, quiere decir que nos estamos asegurando que los pacientes estén en tratamiento, porque se libera gradualmente durante un mes (hay otros que duran dos, tres y seis meses), la idea es que exista un tratamiento continuo.



Este *paper* mide la tasa de funcionalidad y la tasa de empleo, y vemos que están disminuidas en esquizofrenia. Con respecto a la población general, los pacientes con esquizofrenia tienen una dificultad con respecto a la funcionalidad

## Effectiveness of Antipsychotic Use for Reducing Risk of Work Disability: Results From a Within-Subject Analysis of a Swedish National Cohort of 21,551 Patients With First-Episode Nonaffective Psychosis

Marco Solmi, M.D., Ph.D., Heidi Taipale, Ph.D., Minna Holm, Ph.D., Antti Tanskanen, Ph.D., Ellenor Mittendorfer-Rutz, Ph.D., Christoph U. Correll, M.D., Ph.D., Jari Tiihonen, M.D., Ph.D.

**Objective:** The authors sought to determine whether antipsychotic use, compared with nonuse, is associated with lower work disability in first-episode nonaffective psychosis, and if so, for how long.

**Methods:** A within-subject design was used to study the risk of sickness absence or disability pension during antipsychotic use compared with nonuse during a maximum of 11 years of follow-up (2006–2016) in a Swedish nationwide cohort of patients with first-episode nonaffective psychosis (N=21,551; age range, 16–45 years). The within-subject analyses were conducted with stratified Cox regression models, adjusted for time-varying factors, using each individual as her or his own control to eliminate selection bias. The primary outcome was work disability (sickness absence or disability pension).

**Results:** Overall, 45.9% of first-episode patients had work disability during the median length of follow-up of 4.8 years. The risk of work disability was lower during use compared with nonuse of any antipsychotic (adjusted hazard ratio [aHR]=0.65, 95% CI=0.59–0.72). The lowest adjusted

hazard ratios emerged for long-acting injectable antipsychotics (aHR=0.46, 95% CI=0.34–0.62), oral aripiprazole (aHR=0.68, 95% CI=0.56–0.82), and oral olanzapine (aHR=0.68, 95% CI=0.59–0.78). Long-acting injectables were associated with lower risk than olanzapine, the most commonly used oral antipsychotic (aHR=0.68, 95% CI=0.50–0.94). Adjusted hazard ratios were similar during the periods of <2 years, 2–5 years, and >5 years since diagnosis.

**Conclusions:** Among individuals with first-episode nonaffective psychosis, antipsychotic treatment (with long-acting injectables in particular) was associated with about 30%–50% lower risk of work disability compared with nonuse of antipsychotics in the same individuals, which held true beyond 5 years after first diagnosis. These findings are informative regarding the important topic of early discontinuation of antipsychotic treatment after a first episode of nonaffective psychosis, but they need replication.

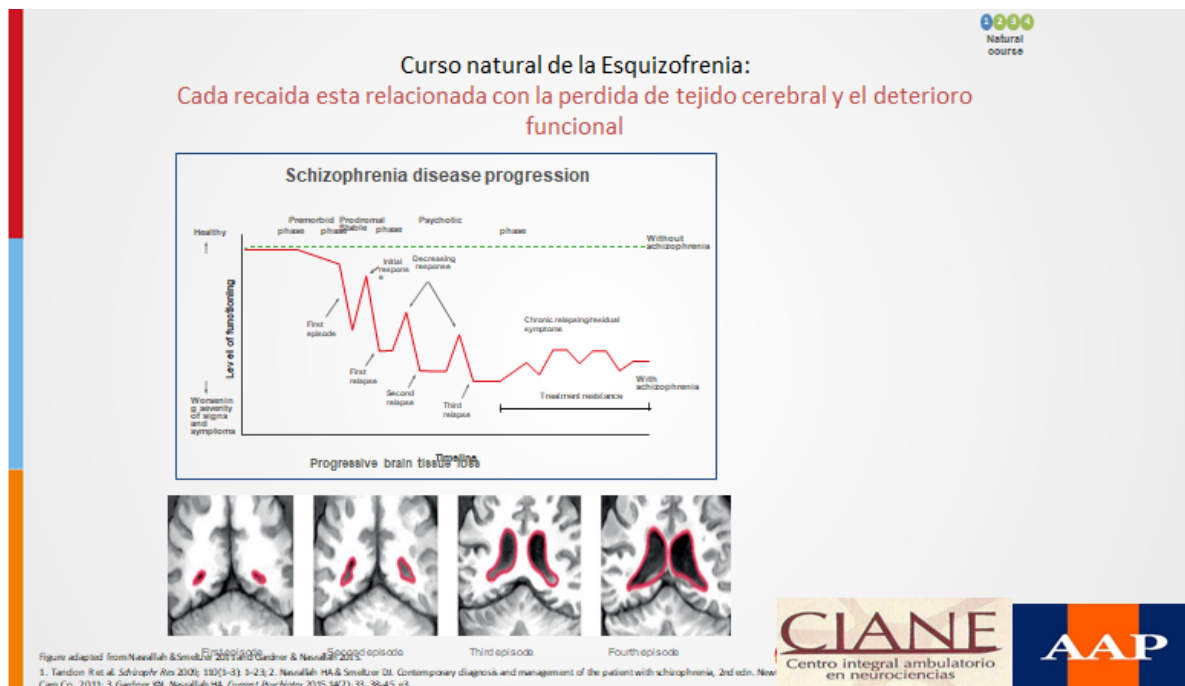
Am J Psychiatry 2022; 179:938–946; doi: 10.1176/appi.ajp.21121169

Entre individuos con primer episodio de psicosis el tratamiento antipsicótico (en particular con LATS) se asocio a un 30/50% de mejoría en cuanto a incapacidad laboral comparado con el no uso de antipsicóticos dentro de los 5 años al diagnóstico. Estos hallazgos son informativos sobre la importancia del tema de la interrupción temprana del tratamiento antipsicótico después del primer episodio, pero necesitan replicarse.

**CIA NE**  
Centro integral ambulatorio  
en neurociencias

**AAP**

Esto (que está en inglés), dice que los antipsicóticos de larga duración (o sea el tratamiento estable continuado) mejora en un 50% la funcionalidad de los pacientes con esquizofrenia.



Todos sabemos que el curso natural de la esquizofrenia va a ir con recaídas (este es el gran tema del diagnóstico). A mí me preguntan si es grave la esquizofrenia. No, las que son graves son las recaídas. Esto es lo que pasa en cada recaída: cómo va perdiendo tejido cerebral, cómo se van aumentando los ventrículos laterales, cómo va siendo una enfermedad más grave a medida que tenemos recaídas. El problema es que en cada recaída no se vuelve a nivel basal. Por ejemplo, si en el primer episodio el paciente anduvo bien con Risperidona 2 mg., o anduvo bien con Olanzapina 10 mg, en la primera recaída quizá le tengamos que agregar Lorazepam, o tengamos que empezar a combinar fármacos y usar incluso dosis más altas para que el paciente mejore. Pero el tema es

que al no evitar la recaída vamos a tener un poco más de daño tisular, y ahí sí tenemos que combinar antipsicóticos con las consecuencias que eso trae. Un autor que sabe mucho y se llama Nasrallah, dice que nosotros tendríamos que hacer como los cardiólogos, que ante el primer infarto indican todo el arsenal terapéutico para que no se produzca el segundo episodio, porque con el corazón el paciente muere. Y en el cerebro con el primer episodio tenemos que ser lo suficientemente cuidadosos para que no haya un segundo episodio porque esto no tiene que pasar.

¿Cuáles son los factores que favorecen la falta de adherencia?

La infografía presenta un título principal: "Factores que favorecen la falta de adherencia". Debajo de este, se listan seis factores en un formato de viñetas:

- Falta de insight
- Escasa participación familiar
- Eventos adversos, monitoreo, administración compleja
- Pobre control de síntomas
- Régimen de tratamiento complicado
- Pobre contacto social

En la parte inferior de la infografía, hay un recuadro rojo con el siguiente texto: "La falta de adherencia puede dar lugar a cambios innecesarios de la medicación y rotular al paciente como resistente".

En la base de la infografía, se muestran los logos de "INVEGATRINZA" (palmitato de paliperidona), "janssen Neuroscience" y "Janssen-Cilag".

1. la falta de insight: tanto los psiquiatras, como los familiares y el mismo paciente, luchamos contra el estigma. Además los médicos de otras especialidades también luchan por la falta de adherencia al tratamiento de sus pacientes. En el caso de la esquizofrenia la falta de *insight* es un factor fundamental, una de las características de la enfermedad es que los pacientes piensan que los que estamos mal somos

nosotros y no ellos.

2. escasa participación familiar, es decir las dificultades que conlleva la participación familiar, y la dinámica de la participación familiar. El cuidador a veces es asertivo y otras veces es iatrogénico. Según las expectativas que el familiar tenga con respecto al tratamiento, esto puede ayudar o no a la evolución del paciente, o sea, expectativas, ver sus logros, etc. Con respecto a este ítem, no diría escasa participación, sino cómo participa ese familiar.

3. los eventos adversos de los fármacos: por ejemplo, las dificultades posológicas, solamente nosotros creemos que damos la medicación en el desayuno, almuerzo, merienda y cena el paciente lo va a tomar, y la verdad, esto es difícil. Nosotros los psiquiatras tenemos la costumbre de hacer esquemas posológicos muy complejos, lo que no favorece la adherencia.

4. controlar muy pobremente los síntomas, también se pierde la esperanza.

5. el régimen de tratamiento complicado.

6. el pobre contacto social.

Finalmente: la falta de adherencia puede dar lugar a cambios innecesarios en la medicación y rotular al paciente como resistente, y en realidad el paciente no la está tomando.

# “ESCRIBIR RECETAS ES FACIL, PERO LLEGAR A UN ACUERDO CON LA GENTE ES DIFICIL.”

– Franz Kafka



Y como dice Kafka, “escribir recetas es muy fácil, pero llegar a un acuerdo con la gente es difícil”. Y esto es real porque en el vínculo médico-paciente está todo, nosotros tenemos que buscar tener una alianza terapéutica lo más perfecta posible, porque de eso va a depender el tratamiento. El vínculo y la relación médico-paciente no se tiene que romper nunca, siempre tiene que estar primero. Ya lo decía Freud, con la transferencia y la contratransferencia está el 50% del tratamiento ganado, en esquizofrenia es lo mismo.

## EFFECTOS NEUROPROTECTORES DE LOS ANTAGONISTAS 5HT/DA

- Mejorar la neurogénesis
- Aumentar los factores neurotróficos (NFG y BDNF) que disminuyen durante la psicosis
- Efecto antiinflamatorio
- Mejorar la isquemia causada por accidente cerebrovascular

Nasrallah H: Schizophrenia Research, 2019



Relacionado con lo anterior, cada vez tenemos mayor cantidad de pacientes, tanto en las obras sociales como en los hospitales y no hay cantidad de personal suficiente, o sea intentemos siempre conectar con el paciente y con la familia el buen vínculo es fundamental.

Estas dos diapositivas que siguen son para entender que el remedio **no** es peor que la enfermedad. Cualquier antipsicótico tiene un efecto neuroprotector, esto significa que si el paciente toma adecuadamente un antipsicótico, se favorece la neurogénesis. Con la esquizofrenia, con una depresión, con distintas enfermedades mentales la capacidad de generar circuitos nuevos y redes sinápticas funcionales se van rompiendo. Estas son las causas de por qué empezamos a funcionar mal, se rompen los circuitos o se empiezan a desarticular circuitos en diferentes áreas del cerebro y esto va a dar síntomas. Los antipsicóticos mejoran la neurogénesis, aumentan los factores neurotróficos, tienen un efecto antiinflamatorio que es otra de las causas que se sospecha de la esquizofrenia, mejora la isquemia causada por accidente cerebrovascular.

## EFFECTOS NEUROPROTECTORES DE LOS ANTAGONISTAS 5HT/DA

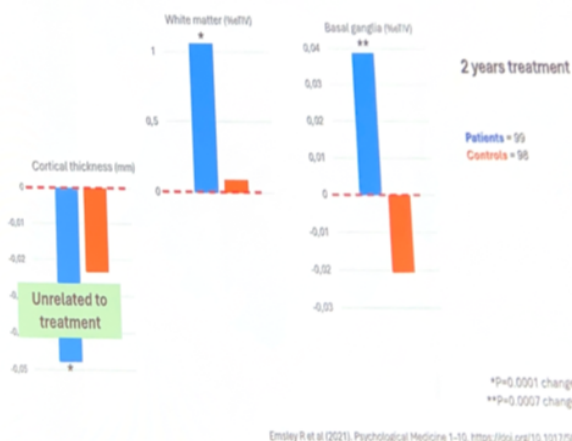
- Al activarse el interferón gama, se activa la microglía dañando la oligodendroglia. El tratamiento continuo evitaría esta situación
- Protege contra la muerte celular inducida por beta-amiloide y peróxido de hidrógeno
- Proteger las neuronas corticales de la toxicidad del glutamato

Nasrallah H: Schizophrenia Research, 2019



En esta diapositiva se habla de los beneficios del tratamiento antipsicótico con respecto a la neuroprotección en el cerebro que padece esta enfermedad.

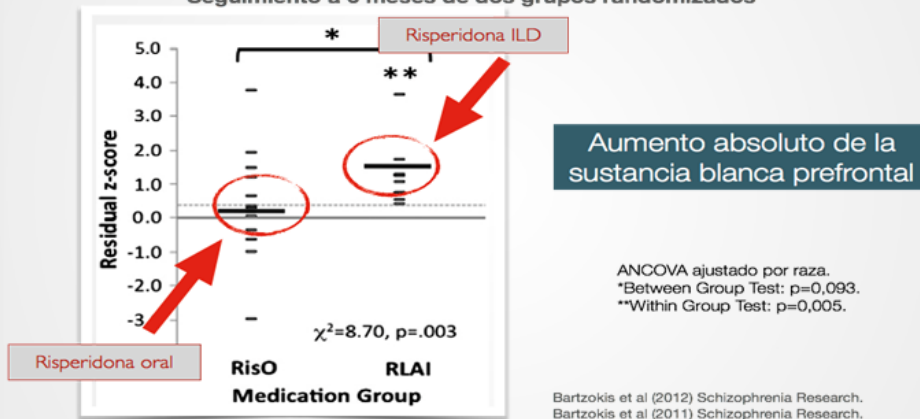
### Antipsychotic treatment effects and morphological brain changes in schizophrenia



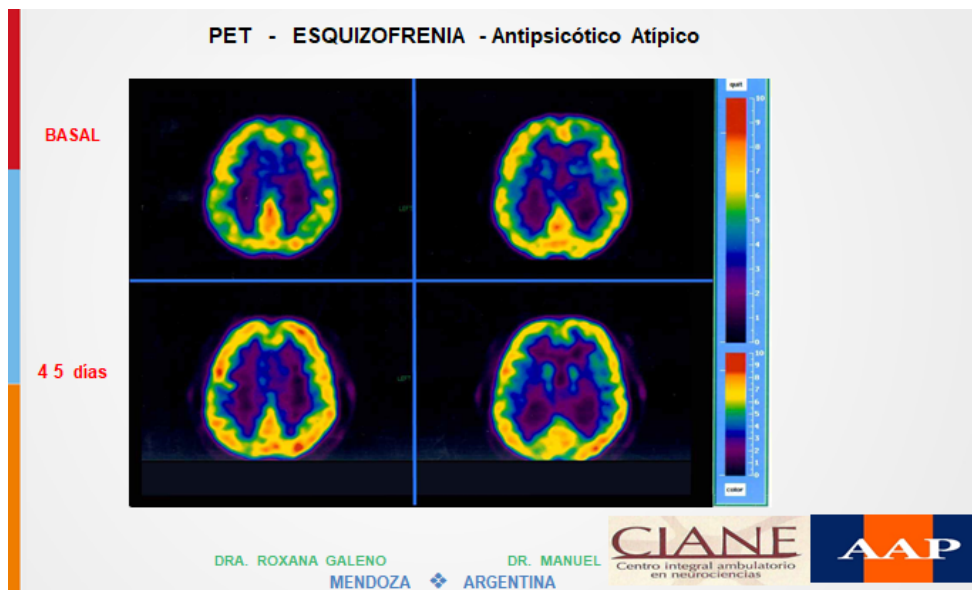
Este es un estudio que se hizo durante dos años usando antipsicóticos de larga duración con un antipsicótico muy viejo que se llama Perfenazina, antes del Halopidol decanoato. Este estudio fue presentado hace muy poco y muestra que, aunque sea un antipsicótico viejo, apoyando lo que dice la diapositiva anterior, mejoró muchísimo la neuroprotección en sustancia blanca, o sea mejoró la parte tisular y en los ganglios de la base, con lo cual no solamente fue neuroprotector, sino que generó tejido necesario y fundamental para el funcionamiento del paciente con diagnóstico de esquizofrenia.

### ¿PUEDEN LOS ANTIPSICOTICOS MODIFICAR EL CURSO NEUROPATOLOGICO DE LA EQZ?

Seguimiento a 6 meses de dos grupos randomizados



La pregunta es: ¿Pueden los antipsicóticos modificar el curso neuropatológico de la esquizofrenia? Risperidona inyectable versus Risperidona vía oral: se observa que las dos mejoraron mediante un aumento absoluto de la sustancia blanca, que es una de las más perjudicadas en la esquizofrenia, la sustancia blanca es la que envaina las neuronas y el cableado neuronal, favorece la neurotransmisión y es afectada en esquizofrenia y los tratamientos farmacológicos favorecen ese cableado a partir del aumento de la sustancia blanca. Este estudio muestra que la risperidona inyectable tiene mejor performance que la de vía oral.



No tenemos que ir siempre a buscar los estudios que se hacen en Estados Unidos. Este es un estudio que se hizo en Mendoza. Es un diagnóstico de esquizofrenia en basal, primer episodio. En esta imagen lo que tienen que ver es que esto amarillito tiene que correr por todo el borde, como se ve acá (imagen de abajo a la derecha), después de 45 días de tratamiento farmacológico, y lo que muestra es cómo mejoró, después de 45 días, la perfusión en esta imagen (que es una resonancia funcional) con un tratamiento estable con antipsicóticos que hizo que este cerebro empiece a funcionar mejor, o sea, empiece a captarse esa sustancia necesaria para el buen funcionamiento del cerebro. El color amarillo está rellendo los costados. Y esto es por un tratamiento estable con antipsicóticos, o sea eso mejoró la neurobiología del cerebro y a su vez mejoraron los síntomas.



The American Journal of Psychiatry

August 2018, Volume 175, Number 8

The Tired, Retired, and Recovered Physician: Postdoctoral Burnout Among Medically Dependent Clinicians

Neuroscience of Addiction: Resilience to Prevention and Treatment

Prevalence and Correlates of Prescription Opioid Use, Misuse, and Addictions in House Arrested Adults in the United States

Family of Psychiatric Disorders and Risk of Postpartum Psychotic Episodes: A Population-Based Cohort Study

PSYCHIATRY

ajp.psychiatryonline.org

### 20-Year Nationwide Follow-Up Study on Discontinuation of Antipsychotic Treatment in First-Episode Schizophrenia

Jari Tiihonen, M.D., Ph.D., Antti Tanskanen, Ph.D., Heidi Tappae, Ph.D.

**Objective:** It is generally believed that after the first episode of schizophrenia, the risk of relapse decreases with time in patients who are stabilized. Many treatment guidelines recommend that after stabilization, antipsychotic treatment should be continued for 1–5 years, and longer exposure should be avoided if possible. However, there is no published evidence to substantiate this view. The authors used nationwide databases to investigate this issue.

**Method:** Prospectively gathered nationwide register data were used to study the risk of treatment failure (psychiatric rehospitalization or death) after discontinuation of antipsychotic treatment. Multivariate Cox regression was used to assess outcomes among all patients hospitalized for the first time with a schizophrenia diagnosis in Finland during the period of 1996–2004 (N=8,726).

**Results:** The lowest risk of rehospitalization or death was observed for patients who received antipsychotic treatment continuously (adjusted hazard ratio=1.00), followed by patients who discontinued antipsychotic use immediately after discharge from the first hospital treatment (hazard ratio=1.63, 95% CI=1.52–1.75), within 1 year (hazard ratio=1.88, 95% CI=1.57–2.24), within 1–2 years (hazard ratio=2.52, 95% CI=1.43–4.14), within 2–5 years (hazard ratio=3.28, 95% CI=2.07–5.13), and after 5 years (a median of 7.9 years) (hazard ratio=7.28, 95% CI=2.78–19.05). Risk of death was 1.43–2.45 higher among nonusers and patients with early discontinuation of antipsychotics compared with patients who received antipsychotic treatment continuously for up to 5.4 years.

**Conclusions:** Whatever the underlying mechanisms, these results provide evidence that, contrary to general belief, the risk of treatment failure or relapse after discontinuation of antipsychotic use does not decrease as a function of time during the first 8 years of illness, and that long-term antipsychotic treatment is associated with increased survival.

Am J Psychiatry 2018; 175:765–775. doi: 10.1176/appi.ajp.2018.17508002

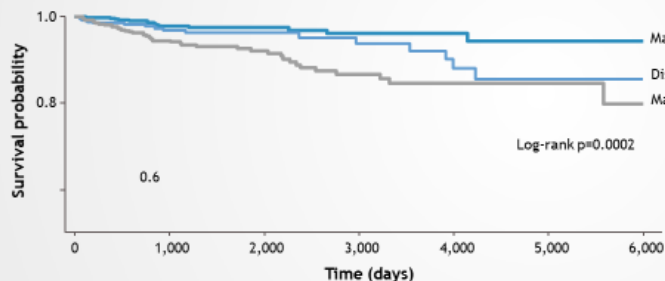
Cualquiera sean los mecanismos subyacentes, la evidencia muestra, que el riesgo de fracaso del tratamiento o de recaída después de interrumpir los APS, no disminuye en función del tiempo durante los primeros 8 años de enfermedad. El tratamiento antipsicótico a largo plazo se asocia con una mayor supervivencia.



Una de las preguntas que me han hecho siempre en APEF, y me hacen los pacientes todos los días es cuánto tiempo de tratamiento tiene mi hijo, cuánto tiempo tiene que tomar el antipsicótico. Es una gran pregunta, de gran discusión mundial. Este es un estudio un seguimiento de 20 años y esto lo cuento porque antes había ciertos estudios que nos autorizaban a decir que en un primer episodio se necesitaba un año de tratamiento, si el paciente tenía una recaída y eran dos episodios, eran tres años de tratamiento, (no recuerdo bien) y si el paciente tenía más de dos o tres recaídas, 5 años de tratamiento. Hoy se sabe, de acuerdo con este estudio realizado durante 20 años de seguimiento, que la interrupción de los antipsicóticos, incluso después de ocho años de tratamiento, si el paciente dejaba en el noveno año, tenía la misma posibilidad de recaída que si se había tratado un año. Por lo tanto, este estudio desterró la idea de que el tiempo de tratamiento tiene que ver con el fin del diagnóstico o no. O sea, acá lo que tenemos que entender es que es como en diabetes o en hipertensión, o en hipotiroidismo, o en las reumatológicas: es una enfermedad **crónica**, es una enfermedad que sin tratamiento, empeora. Este estudio demostró que en cualquier momento puede haber una recaída cuando se deja el tratamiento. Por lo tanto, apoya el tratamiento en forma continua. Después también hay varios estudios que discuten las diferentes dosis, eso depende ya que no es lo mismo una fase aguda, que una fase de mantenimiento, una fase de prevención de recaídas, donde uno puede ir disminuyendo el medicamento, pero viendo este estudio parecería que no hay que suspender.

## CONTINUACION DE APS CONTRIBUYE A LA SUPERVIVENCIA

Este estudio prospectivo investigó el riesgo de fracaso del tratamiento (rehospitalización psiquiátrica o muerte) después de la interrupción del tratamiento antipsicótico. Los datos de resultados se recopilaron de los datos del registro nacional finlandés de todos los pacientes hospitalizados por primera vez con un diagnóstico de esquizofrenia entre 1996 y 2014 (N = 8719).



Compared with the continuous users of antipsychotics:  
No antipsychotic use: 214% higher risk of death (HR=3.14, 95% CI: 1.29-7.68)  
Early discontinuation: 174% higher risk of death (HR=2.74, 95% CI: 1.09-6.89)

TIIHONEN J ET AL. AM J PSYCHIATRY 2018; 175: 765-773.

Figura adaptada de Tihiönen et al. 2018. En este estudio, un usuario se definió como alguien que inició el uso de antipsicóticos, y un no usuario se definió como alguien que no inició el uso de antipsicóticos. Los usuarios que discontinuaron fueron pacientes que suspendieron los antipsicóticos durante el período de seguimiento por motivos distintos de la rehospitalización, la muerte o el final del seguimiento del estudio. Estos pacientes se clasificaron según el tiempo que estuvieron tomando antipsicóticos antes de la interrupción. La interrupción temprana se definió como la interrupción del antipsicótico dentro de 1 año. Cada paciente que interrumpió el tratamiento antipsicótico fue emparejado con un usuario (usuario emparejado) que continuó con el antipsicótico en el momento de la interrupción y los no usuarios fueron emparejados con pacientes que interrumpieron su uso después de <1 año (no usuarios emparejados).



Este es un estudio que muestra que la continuidad del tratamiento favorece la supervivencia y la mejoría, retrasa los efectos deletéreos de la enfermedad, como los cardiovasculares o metabólicos. Esto mostraría que la enfermedad en sí es la que tiene el factor de riesgo de disminución de la cantidad de años que se vive y los riesgos cardiovasculares, y no así el tratamiento, aunque también es otro tema de discusión. Pero acá lo que se ve es que con tratamiento en forma estable disminuye el riesgo.

### Tratamiento antipsicótico: Baja tasa de adherencia a la terapia oral

Tasa de adherencia de pacientes con esquizofrenia tratados con antipsicóticos orales



- La falta de adherencia al tratamiento antipsicótico de mantenimiento genera:
  - Recalda de los síntomas psicóticos.<sup>12</sup>
  - Necesidad de hospitalización.<sup>12</sup>
  - Visitas más frecuentes a servicios de emergencia.<sup>12</sup>
- El riesgo de incumplimiento de la terapia antipsicótica oral es considerable, incluso con agentes antipsicóticos atípicos con mejor perfil de tolerabilidad.<sup>12</sup>

Adaptado de Dolder, C. R., y cols. (2002). The American Journal of Psychiatry<sup>12</sup>



En estos estudios se evidencia que solamente la mitad de los pacientes realiza el tratamiento en forma correcta. Cuando teníamos los antipsicóticos típicos, que son Haloperidol, Trifluoperazina, Zuclopentixol, y después en la época que llegaron los atípicos (Risperidona), nosotros como psiquiatras creíamos que sí iba a haber cumplimiento, porque estos antipsicóticos eran mejores, no producían disquinesia ni parkinsonismo. Lo que se vio fue que no mejoró mucho: con los típicos, un 50,1%, los deja, y los atípicos el 54,9%, o sea, no cambió mucho la tasa de adherencia. Es real que en las consultas de hoy en día un porcentaje del tiempo se ocupa en comprobar que el paciente tome la medicación, la *compliance* es el gran tema de la consulta.

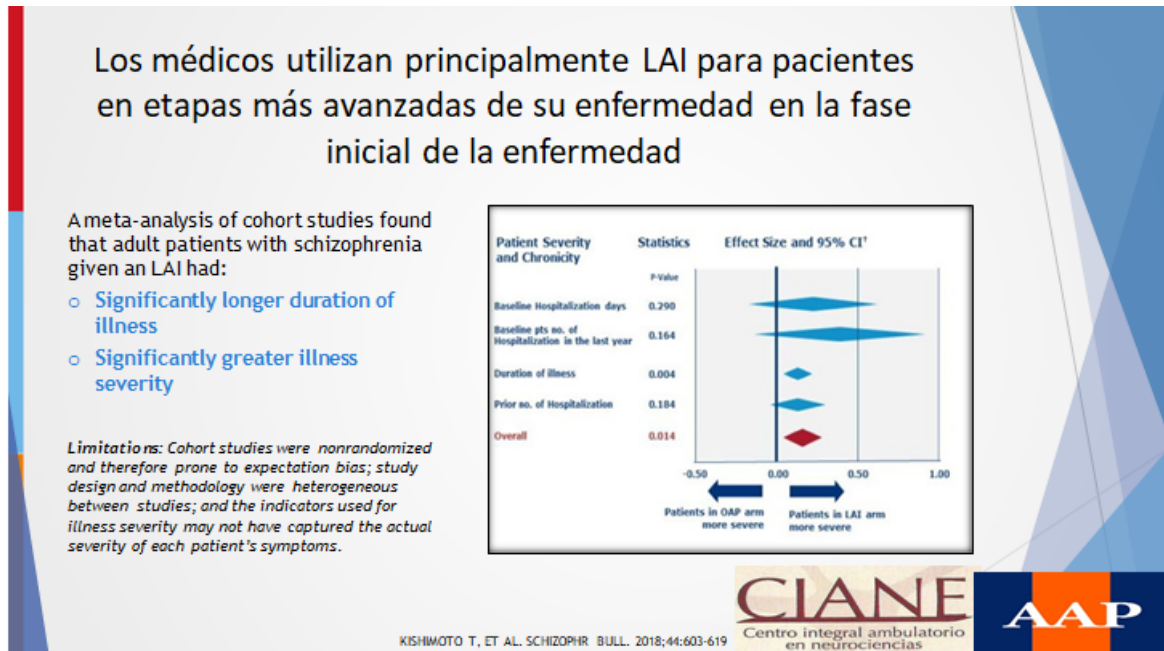


Este estudio midió en plasma el porcentaje de fármacos que muestra que solamente el 35% tenían un dosaje plasmático de antipsicóticos, y el 34% ni siquiera estaba dosado.

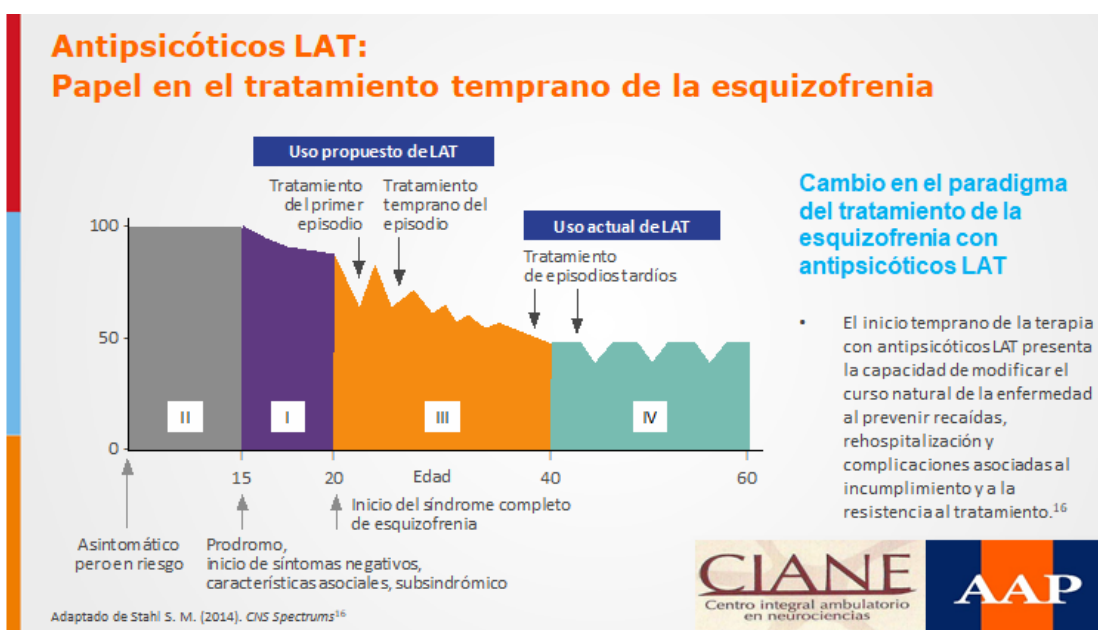


Este es el esquema de los antipsicóticos de larga duración, porque hay todo un desarrollo más moderno de varios antipsicóticos de larga duración. En Argentina tenemos un par, pero en los congresos internacionales se ven como novedad estas formulaciones que algunas son mensuales, otras son bimestrales. Desde el año 1973 hasta los 80 teníamos Perfenazina, Flupenacina, Haloperidol decanoato, que eran antipsicóticos de depósito mensuales. Y desde el 2000 para acá (en investigación 20 años es un período corto) hubo un gran desarrollo de antipsicóticos de larga duración: Risperdal, Paliperidona, Aripiprazol, Olanzapina, ahora está por salir una Risperidona subcutánea, y el año pasado salió una Paliperidona que dura 6 meses, todavía no lo tenemos en

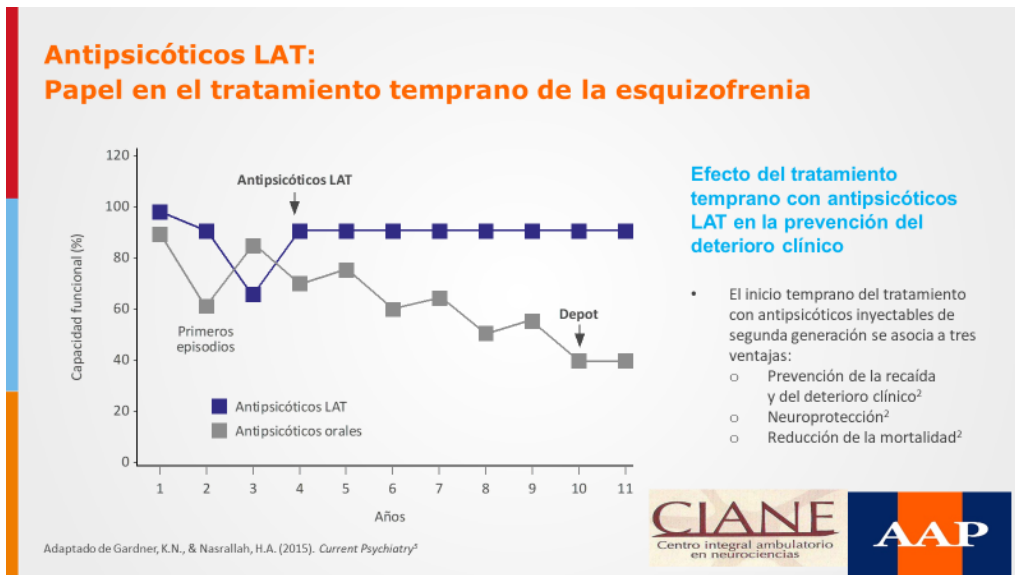
Argentina, tenemos el de 3 meses, pero ya resulta bastante utópico e increíble que el paciente se aplique una inyección en enero y que esté en tratamiento estable en forma continua hasta marzo. Para nosotros, los que atendemos esquizofrenia, es un avance, porque asegurarse una dosis estable es un montón. Hay mucho desarrollo, y viene todavía más. Aún no están acá, por ejemplo vienen bimensuales subcutáneos de Aripiprazol. El desarrollo de estos últimos 20 años que es casi el doble del que hubo en los 30 años previos.



Hoy me importa comunicar esta novedad sobre las herramientas que hay y en las que tenemos que formarnos y enterarnos, y tener presente este tipo de tratamiento teniendo en cuenta que el gran tema es que el paciente realice el tratamiento adecuadamente. Pero hay una tendencia a que el médico lo use cuando el paciente no cumple, o sea, se piensa en un inyectable de larga duración en etapas más avanzadas, cuando el paciente no toma la medicación, la esconde y no quiere tomarla.



Y entonces es tarde, porque lo que vimos es que el cerebro se va complicando a medida que se sucede cada recaída. La propuesta en este auge de antipsicóticos, que son de segunda generación, y los más importantes están en inyectables de larga duración: Olanzapina, Paliperidona, Risperidona, Aripiprazol los tenemos también en formulación. Y el propósito de los tratamientos, o de la duración son en etapas tempranas, o sea, después del primer mes que el paciente cumplió y se fue de alta o hicimos el diagnóstico en forma ambulatoria ya empezar a pensarlo en etapas tempranas y evitaríamos todas estas recaídas, no en etapas tardías.



Este es un estudio que muestra la diferencia de un paciente que ha tenido dentro de los primeros cinco años la inyección de un antipsicótico de larga duración versus el que lo usó a los diez años: la funcionalidad del paciente que usó a los cinco años antipsicótico de larga duración fue mucho mejor que aquellos que lo empezaron a usar a los diez años. Y esta es una escala que se llama “escala GAF” (Escala de Evaluación Global del Funcionamiento: GAF, por sus siglas en inglés) que el mismo paciente hace y dice cómo se siente, es autoadministrada.

**Un estudio de cohorte a nivel nacional sobre antipsicóticos orales y de depósito después de la primera hospitalización por esquizofrenia**

**Objective:** Data on the effectiveness of antipsychotics in the early phase of schizophrenia are limited. The authors examined the risk of rehospitalization and drug discontinuation in a nationwide cohort of 2,588 consecutive patients hospitalized for the first time with a diagnosis of schizophrenia between 2000 and 2007 in Finland.

**Method:** The authors linked national databases of hospitalization, mortality, and antipsychotic prescriptions and computed hazard ratios, adjusting for the effects of sociodemographic and clinical variables, the temporal sequence of the antipsychotics used, and the choice of the initial antipsychotic for each patient.

**Results:** Of 2,588 patients, 1,507 (58.2%) collected a prescription for an antipsychotic during the first 30 days after hospital discharge, and 1,182 (45.7%, 95% confidence interval [CI]=43.7–47.6) continued their initial treatment for 30 days or longer. In a pairwise comparison between depot injections and their equivalent oral formulations, the risk of rehospitalization

for patients receiving depot medications was about one-third of that for patients receiving oral medications (adjusted hazard ratio=0.36, 95% CI=0.17–0.75). Compared with oral risperidone, clozapine (adjusted hazard ratio=0.48, 95% CI=0.31–0.76) and olanzapine (adjusted hazard ratio=0.54, 95% CI=0.40–0.73) were each associated with a significantly lower rehospitalization risk. Use of any antipsychotic compared with no antipsychotic was associated with lower mortality (adjusted hazard

**Conclusions:** In Finland, only a minority of patients adhere to their initial antipsychotic during the first 60 days after discharge from their first hospitalization for schizophrenia. Use of depot antipsychotics was associated with a significantly lower risk of rehospitalization than use of oral formulations of the same compounds. Among oral antipsychotics, clozapine and olanzapine were associated with more favorable outcomes. Use of any antipsychotic was associated with lower mortality.

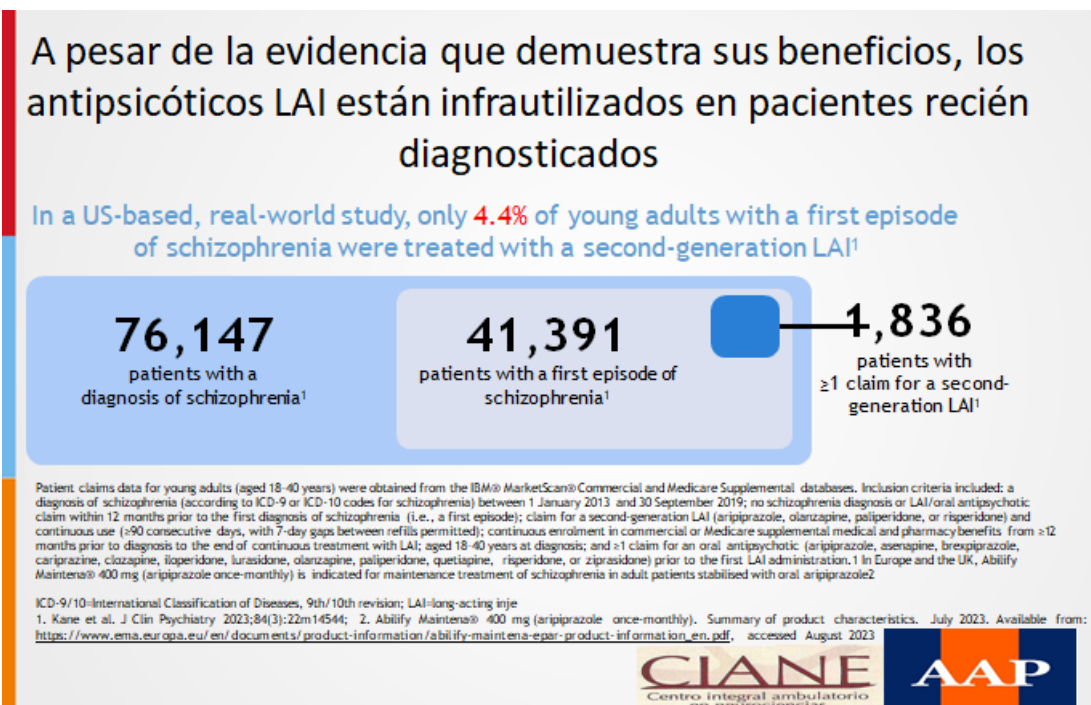
**AAP** **CIA NE**  
Centro integral ambulatorio en neurociencias

TIHONEN J, ET AL. AM J PSYCHIATRY. 2011;168:603–609.

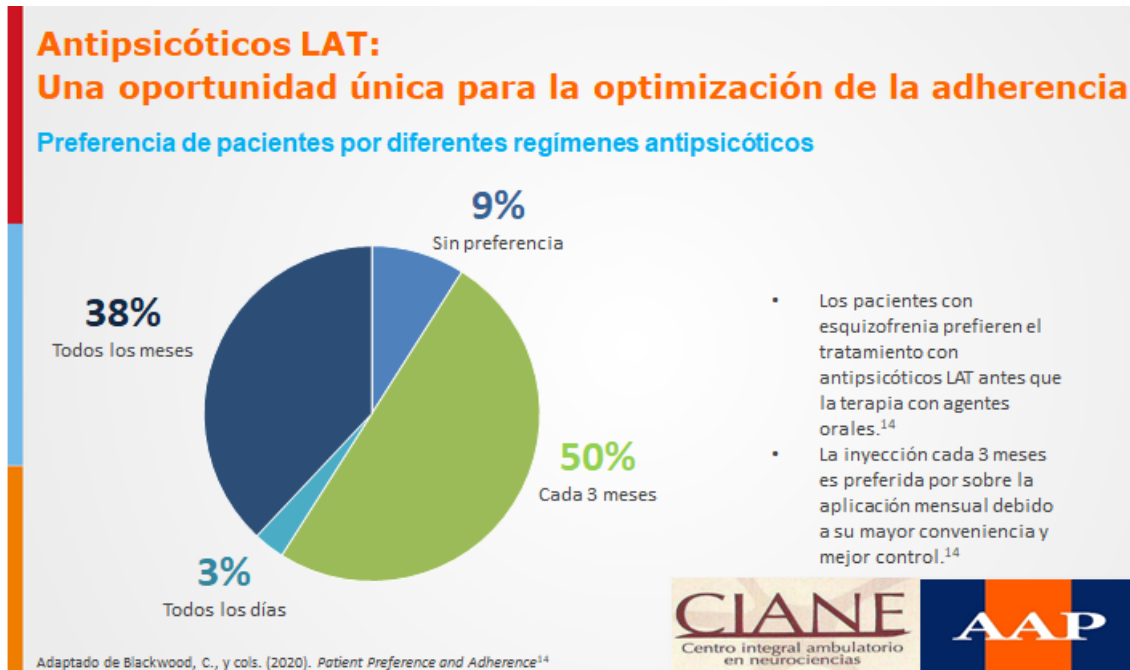
Este estudio muestra que los mayores riesgos de recaídas están en los primeros dos meses, es un estudio sueco, y los suecos tienen mucha metodología de estudios de muchos pacientes, son estudios serios y la conclusión es que asegurarse un tratamiento estable en los primeros 60 días es crucial para evitar las recaídas y el deterioro.



Estos son los autores están entre los seis más importantes, los que más saben de esquizofrenia en este momento, y ponen a los diferentes antipsicóticos de larga duración como los más importantes para la continuidad con respecto a los orales, y colocan a Paliperidona, Risperidona y Aripiprazol por sobre el resto (no importa cuáles) pero sí se muestra que cualquier antipsicótico de larga duración tiene mayor efectividad que el resto.



Este es un estudio muy nuevo que muestra que solamente el 4,4 % de los pacientes que reciben el diagnóstico de primer episodio se van con un antipsicótico de larga duración. Es importante que nos vayamos formando y entendamos por qué los usamos tan poco teniendo en cuenta la importancia de la adherencia. Si dijéramos no tenemos recursos nos quedamos al azar de que el paciente tome la pastilla, pero tenemos el recurso y se usa muy poco, porque el 4% es casi nada.



Y esto no es en Argentina, es a nivel mundial. Este estudio muestra que la mayor cantidad de pacientes, el 50% que usaron, por ejemplo, los trimestrales, quieren seguir con los trimestrales.

Revista de Psiquiatría y Salud Mental

ARTÍCULO ESPECIAL

**Antipsicóticos inyectables de liberación prolongada para el tratamiento de la esquizofrenia en España**

Celso Arango<sup>a,\*</sup>, Inmaculada Baeza<sup>b</sup>, Miquel Bernardo<sup>b</sup>, Fernando Cañas<sup>c</sup>, Consuelo de Dios<sup>d</sup>, Marina Díaz-Marsá<sup>e</sup>, María Paz García-Portilla<sup>f</sup>, Luis Gutiérrez-Rojas<sup>g</sup>, José Manuel Olivares<sup>h</sup>, Fernando Rico-Villademoros<sup>i</sup>, Roberto Rodríguez-Jiménez<sup>j</sup>, Eva María Sánchez-Morla<sup>k</sup>, Rafael Segarra<sup>l</sup> y Benedicto Crespo-Facorro<sup>m</sup>

**Evaluación de antipsicóticos con tratamiento de larga duración en comparación con la formulación oral correspondiente en una cohorte de pacientes con esquizofrenia: estudio realizado en la práctica clínica real en España**

Juan Antonio García-Carmona<sup>a,b,\*</sup>, Jorge Simal-Aguado<sup>c,\*</sup>, María Pilar Campos-Navarro<sup>d</sup>, Francisco Valdivia-Muñoz<sup>e,f</sup> y Alejandro Galindo-Tovar<sup>c</sup>

**2018**

- ✓ Sólo 3 EC comparativos entre APS segunda generación
- ✓ Diferencia tolerabilidad pero resultados similares en términos de recaída
- ✓ No estudios comparativos en primeros episodios psicóticos (niños y adolescentes)

**2020**

- ✓ Menos riesgo suicidio
- ✓ Menos ingresos hospitalarios
- ✓ Menos tratamientos concomitantes

PP3M menos ingresos en comparación con Ari depot

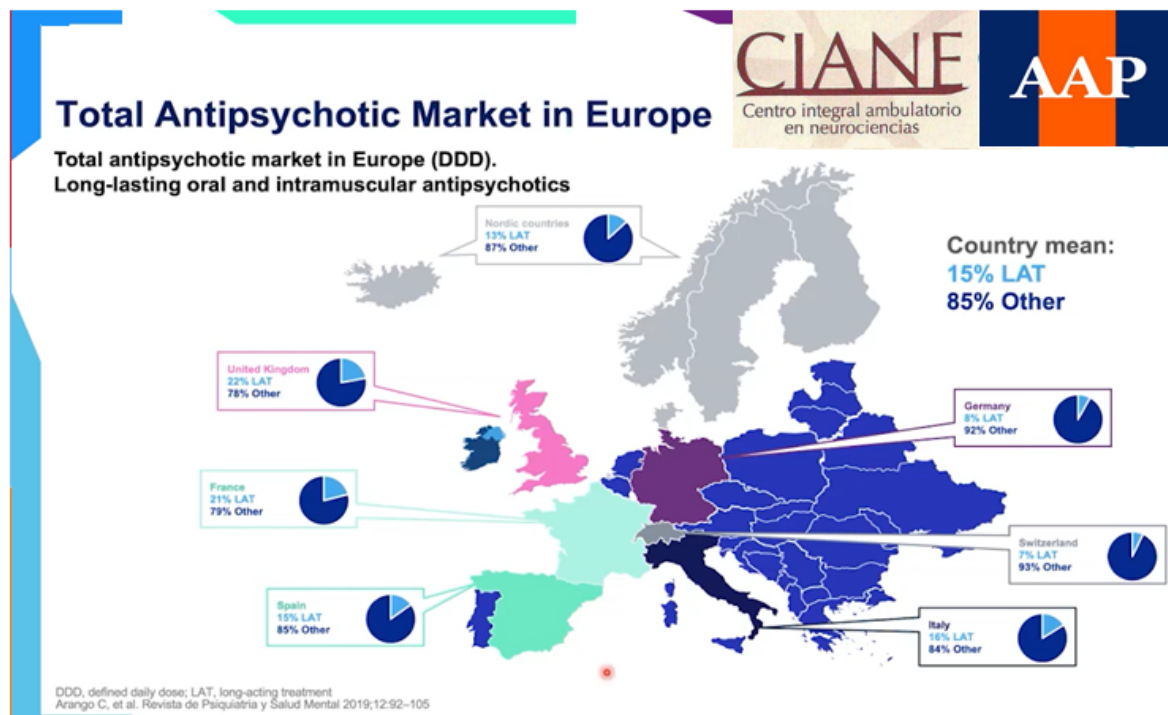
PP1M menos APS orales asociados que los Aps depot quincenales

**CIANE**  
Centro integral ambulatorio en neurociencias

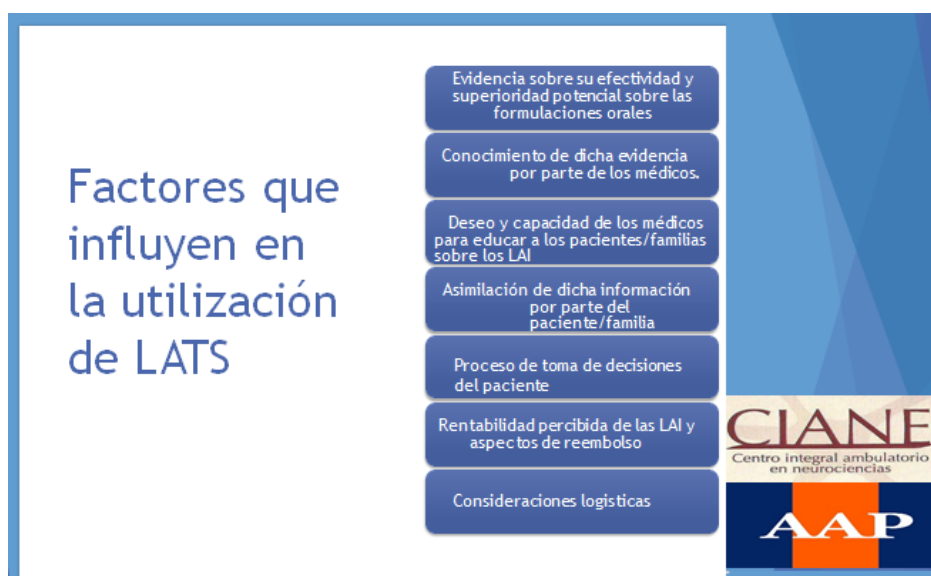
**AAP**

En España son líderes en el uso de antipsicóticos de larga duración (tienen todos, acá no los tenemos todavía), tienen una gran experiencia y lo que dice Celso Arango es que no hay mucha diferencia entre uno y otro. Antonio García Carmona dice que el que usa tres meses tiene menor

recaída que el que usa mensual. Por lo tanto, todo este desarrollo de trimestrales, semestrales y bimensuales nos va a ayudar cada vez más a la tasa de adherencia, con todo lo que eso implica.



Esta diapositiva muestra que en el mundo solamente el 15% del mercado de antipsicóticos son inyectables, el 85% restante siguen siendo fármacos vía oral. Yo pensé que en Argentina era por un tema económico, los costos tienen que ver con el uso de antipsicóticos de larga duración, en Europa no tienen tanto este problema, pero sin embargo no se usan.



¿Cuál sería la causa de por qué se usan pocos antipsicóticos de larga duración? Los factores que influyen tienen que ver con el desconocimiento, o sea, es la evidencia sobre la efectividad y la preferencia que el médico tiene que tener primero en claro en la cabeza, conocer por qué uno receta, perder el miedo, o por qué tiene en cuenta el antipsicótico de larga duración, con toda la evidencia a favor que hemos tenido. El conocimiento de dicha evidencia por parte del médico, el

deseo y la capacidad de los médicos para educar a los pacientes y familiares, asimilación de dicha información por parte del paciente, proceso de toma de decisiones de parte del paciente, o sea, la rentabilidad que significa no solamente para el paciente sino para el costo para las obras sociales, menos internaciones, mayor funcionalidad, el paciente puede mejorar su funcionalidad y tener acceso a recursos laborales.

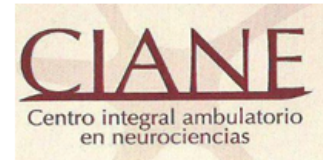
| Recommendations for Monitoring of Antipsychotic Drugs Adverse Effects |          |                    |          |                                              |
|-----------------------------------------------------------------------|----------|--------------------|----------|----------------------------------------------|
|                                                                       | Baseline | Weekly for 6 weeks | 3 months | Annually or if relevant symptoms/drug change |
| Body Mass Index                                                       | x        | x                  | x        | x                                            |
| Waist circumference                                                   | x        | x                  | x        | x                                            |
| Blood pressure                                                        | x        | x                  | x        | x                                            |
| HBA1c                                                                 | x        |                    | x        | x                                            |
| Fasting glucose                                                       | x        |                    | x        |                                              |
| Lipids                                                                | x        |                    | x        | x                                            |
| Prolactin (for drugs with a prolactin raising effect)                 | x        |                    | x        | x                                            |
| Liver function                                                        | x        |                    |          | x                                            |
| Urea and Electrolytes                                                 | x        |                    |          | x                                            |
| Full blood count                                                      | x        |                    |          | x                                            |
| ECG (for drugs with cardiac effects)                                  | x        |                    | x        | x                                            |

**CIA NE**  
Centro integral ambulatorio  
en neurociencias

**AAP**

No hay ningún peligro con los antipsicóticos de larga duración versus los vía orales. Para usar, por ejemplo, Paliperidona tiene que tomar Risperidona una serie de días. En los otros se puede usar directamente sin necesidad de prueba de tolerancia oral, pero un médico psiquiatra que atiende pacientes que tienen antipsicóticos debe hacer una serie de controles. Esto es más para nosotros los médicos. Lo importante es que cada seis meses hay que hacer un hepatograma, evaluar prolactina, evaluar electrocardiograma, siempre pedir una tomografía antes de empezar el tratamiento. También es importante el tema del dosaje de tóxicos, porque también pueden entrar en diagnóstico diferencial para no apurarse a hacer un tratamiento sin entender si el paciente, por ejemplo, es un fumador de cannabis crónico, entonces tiene que ver en este tema o el consumo de sustancias psicodélicas, etc., por ejemplo, un test de drogas en orina también, que no está acá, pero tendríamos que hacer antes de empezar un tratamiento.

# Conclusiones



- El uso adecuado de antipsicóticos de larga duración resulta una alternativa cada vez más viable en el tratamiento agudo y crónica de la enfermedad
- Existe algo de evidencia sobre la prevención de recaída y la acción prolongada de 3 meses versus 1 mes
- La mayoría de personas que tienen esquizofrenia van a tener múltiples recaídas con efecto acumulativo en la incapacidad. Es crítico el prevenir las recaídas
- Dadas las alta tasa de no adherencia, y la dificultad para identificar cuando alguien no es adherente, el mejor instrumento para mitigar este problema son los fármacos antipsicóticos inyectables
- Se ha demostrado robustamente que estas formulaciones mejoran varios parámetros de interés para los pacientes sin resultar en efectos adversos adicionales
- Actualmente se tiende a usar inyectables en pacientes que han tenido muchas recurrencias, cuando ya es tarde y el impacto va a ser menor. Hay que cambiar el paradigma de uso 'reactivo' a uso "proactivo" de inyectables
- La presentación de estas formulaciones debe hacerse de forma adecuada para permitir una buena adherencia por parte de los pacientes



En conclusión, el uso adecuado de antipsicóticos de larga duración resulta una alternativa cada vez más viable en el tratamiento agudo y crónico de la enfermedad, sobre todo se propone en la etapa aguda, para evitar todas las cuestiones que se pasan en la lucha de los antipsicóticos orales y el deterioro a causa de las recaídas, es mejor usarlo primero. Existe algo de evidencia sobre la prevención de recaídas y la acción prolongada de tres meses sobre un mes, o sea, a medida que usemos de mayor cantidad de tiempo menos recaídas. La mayoría de las personas que tienen esquizofrenia van a tener múltiples recaídas, con efecto acumulativo en la incapacidad, es crítica la prevención de recaídas: esa es otra conclusión. Dadas las altas tasas de no adherencia y las dificultades para identificar cuando alguien no es adherente, el mejor instrumento para mitigar este problema son los fármacos de larga duración. Se ha demostrado robustamente que estas formulaciones mejoran parámetros de interés. Se busca una indicación proactiva, es decir, en etapas iniciales en vez de una reactiva, o sea, usarlos en forma rápida, proactivamente, en lugar de reactivamente, esto significa esperar a que el paciente no cumpla, no tenga adherencia y haya tenido varias internaciones o varias recaídas, etc.

Me pareció interesante para cerrar traer esto hablarles de que cuando damos las charlas sobre el tema de los tratamientos, pero muy pocas veces se ha hablado de los tratamientos de larga duración.

## PREGUNTAS

1. Mi hijo ha dejado la marihuana pero sigue con mucha ansiedad. Está usando CBD para evitar recaer en el consumo de marihuana. Está tomando medicamentos para la ansiedad, pero al parecer todavía no le hacen efecto.

El CBD es controversial. El uso del CBD está en estudio, posiblemente sobre todo para el tratamiento de síntomas negativos en esquizofrenia, pero **NO** ha mostrado resultados positivos, no tiene evidencia ni aprobación como para que yo pueda comentar algo favorable. No tengo experiencia en eso y los estudios que existen sobre eso son controversiales.

2. ¿Cómo me doy cuenta si el remedio funciona si después de un año los síntomas continúan, o cómo sé que ese remedio es el adecuado?

Respecto de la evolución clínica. Nosotros siempre decimos que el arte de la psicofarmacología, sobre todo en esquizofrenia, es de mucha búsqueda, tenemos que ir buscando el área sintomática que uno quiere abordar, no es lo mismo un tratamiento de una esquizofrenia con síntomas negativos que con síntomas positivos persistentes. Un tema muy interesante que fue abordado en el congreso en Florencia es que hay un auge de la combinación de antipsicóticos, hasta hace un tiempo había que usar un solo antipsicótico a dosis máximas. Ahora parece que hay mayor eficacia y mayor evidencia de buenos resultados en combinación de antipsicóticos. Es una enfermedad muy compleja porque tiene muchas aristas clínicas. Hasta acá, el objetivo era que dejara de escuchar voces, ahora no nos quedamos ahí, ahora tenemos que ir por más. La gran lucha para mí son los síntomas negativos, después de controlar delirios y alucinaciones, el gran problema es la apatía, la abulia, el aplanamiento, la falta de propositividad vital. De hecho estuve haciendo hasta hace poco varios estudios de investigación donde se están enfocando en síntomas negativos específicos. Les comento que en el futuro ya no tocan la dopamina, son todos fármacos muscarínicos, o sea receptores de muscarina, receptores de glutamato, receptores nicotínicos. O sea, que se está buscando ir más allá de los delirios y alucinaciones, que me parece una muy buena noticia. Entonces con respecto a la pregunta, si anda bien o anda mal, hay que ver los objetivos de tratamiento, y a qué le llama “andar bien o andar mal”, hay que tener en cuenta a cada paciente.

3. Una persona de 25 años con diagnóstico reciente de trastorno del ánimo medicada y que posee antecedentes de madre esquizofrénica, ¿podría ser que ese diagnóstico termine en esquizofrenia?

Tiene que confiar en el psiquiatra que sepa de clínica y que tenga una formación adecuada en este diagnóstico. Cuando un paciente debuta con una esquizofrenia el 50% había tenido otro diagnóstico.

4. Una señora dice que tiene mucho miedo porque su hijo dejó la medicina inyectable, porque como dejó de consumir Cannabis, piensa que es suficiente y se va a mejorar.

Estamos preparando un trabajo para un libro de adicciones donde a mí me tocó “esquizofrenia y abuso de sustancias, y los tratamientos” y hay tres cuadros clínicos fundamentales: a) el cannabis como productor de psicosis sin ser una esquizofrenia; b) la esquizofrenia genética que sale a la luz una vez que la persona consume Cannabis; y c) personas con esquizofrenia que consumen.

Cualquiera de estos tres cuadros clínicos lleva un tratamiento largo, no alcanza con que el paciente deje de consumir, y pensar que con eso ya se curó. Así que puede pasar que haya recaídas.

5. Lo escuché decir en el Hospital Borda: ¿qué opina de los tratamientos para aprobar fármacos, son estudios que vienen de distintos laboratorios de fuera del país?

La pregunta es buena porque con respecto a lo que pasa en el Hospital Borda es lo mismo que hacemos acá en La Plata, el investigador principal en el Borda es Ricardo Corral. Y yo estoy muy feliz de trabajar hace 27 años en todo el desarrollo de fármacos nuevos. Porque a partir de eso yo me acuerdo de haber investigado Lurasidona, Cariprazina, Aripiprasol, fármacos que salieron al mercado gracias a pacientes que optaron por firmar un consentimiento y participar en los ensayos

y colaboraron de esa forma con el advenimiento de nuevas moléculas, porque si no estaríamos con Haloperidol nada más. Todos esos ensayos bien hechos, como se hace en Argentina (Argentina tiene una calidad de ensayos clínicos enorme, hay muchas entidades regulatorias que nos miran todo el tiempo, está ANMAT, y en provincia hay otra entidad regulatoria, el CECYT y continuamente hacen auditorías en nuestro centro tenemos, por lo tanto son estudios muy serios y contribuyen mucho). Sería muy bueno que saliera un fármaco que ande bien para síntomas negativos, a mí, como psiquiatra, me encantaría tenerlo para pacientes con esquizofrenia. Hay que seguir haciendo investigación clínica para que se desarrollen nuevos fármacos, porque todavía estamos lejos de un tratamiento óptimo. Estamos mucho mejor que hace diez años y que hace veinte, pero falta.

6. ¿Cómo ayudar a un paciente que se niega a aceptar la enfermedad y cada tanto deja la medicación?

Estos son hechos de la vida real, después de mucho tiempo de tratar pacientes con esquizofrenia es común escuchar frases como “no quiero más la medicación”, “ya estoy bien”, “por qué tengo que seguir tomándola”. Hay dos escenarios: 1) la negación: la persona dice que no está enferma y los enfermos son los otros que no lo entienden; 2) el paciente toma la medicación, mejora y piensa que ya no la necesita. Hay una tasa de abandono del 80%, solamente dos de cada diez pacientes siguen el tratamiento después de un año y medio, pero ocho abandonan. Por eso traje esta opción de los antipsicóticos de larga duración. Respecto de la pregunta, si esa persona viene a mi consultorio automáticamente le propongo el antipsicótico a larga duración, para que no tengan que renegar todos los días con la toma del medicamento, sobre todo porque son muy seguros. Y se siguen desarrollando futuros antipsicóticos de larga duración que no solamente son intramusculares, van a ser subcutáneos, como una vacuna, ya está aprobada en Estados Unidos una vacuna de Risperidona, por ejemplo, que dura dos meses.

7. ¿Por qué algunos usuarios, a pesar de la adherencia al tratamiento, tienen recaídas? ¿A qué se debe?

Hay un 30% que son resistentes, o sea, de diez pacientes, seis van a responder al tratamiento, y hay entre tres y cuatro que tienen resistencia. Cuando hay resistencia, obviamente, la Clozapina es el tratamiento de elección, pero a su vez hay algunos pacientes que son resistentes a Clozapina, se los llama “ultra resistentes”, (estamos preparando un futuro libro sobre este tema).

8. ¿Por qué ayuda a evitar recaídas usar un medicamento de aplicación trimestral sobre el de aplicación mensual? ¿Simplemente por la adherencia al tratamiento, o hay otro motivo?

Posiblemente tenga que ver con la adherencia, eso está en estudio todavía porque también los trimestrales son muy nuevos. En España y en Estados Unidos ya se están usando los semestrales, e incluso los semestrales tienen mejor performance que los trimestrales. O sea, posiblemente tiene que ver con esto que mostré al principio: el gran problema de este cuadro es la recaída, porque la imagen cerebral así lo demuestra. No es lo mismo una persona que tiene un infarto que el que tiene tres, el que tiene un infarto va, viene, corre; pero el que tiene tres, no. Esto es lo mismo: tres recaídas son mayor incapacidad funcional. Entonces si de entrada logramos que no haya recaídas por el tratamiento, la funcionalidad va a ser mejor.

9. ¿Antes de empezar el tratamiento dijo que hay que hacer una tomografía?

Sí, una tomografía o resonancia de cerebro. Eso es para estudiar milimétricamente cada corte cerebral y descartar cualquier otra causa que no sea esquizofrenia, llámese algún tipo de deformación, un tumor, etc. Es evaluar el cerebro, si fuera cardiólogo pide un electro, el psiquiatra recibe un paciente psicótico y pide una imagen cerebral.

10. ¿Las obras sociales cubren los inyectables? Mi hija toma Clozapina, Valcote, Sertralina y Biperideno y no mejora.

Sí. Acá en La Plata, IOMA, o sea la obra social del Estado, con una buena historia clínica hecha explicando por qué la decisión de indicar un antipsicótico de larga duración, lo cubre. Y después las obras sociales, la mayoría de las prepagas, sí, por ejemplo tengo varios pacientes con OSDE, Swiss Medical y no tienen problema, o sea sí las cubren.

11. Mi hijo toma olanzapina oral 10 mg con buena tolerancia. ¿Hay en los laboratorios de Argentina posibilidad de conseguir inyectable de larga duración?

No tenemos Olanzapina de larga duración acá en Argentina. En algún momento vendrá.

12. Pensando en lo primero que se mencionó con respecto al diagnóstico, ¿puede estar mal diagnosticado un paciente con diagnóstico de TOC desde hace años, sin ninguna mejoría? Tiene antecedente familiar de esquizofrenia descubierto hace poco.

Es un tema interesantísimo la relación que hay entre el TOC y la esquizofrenia, sobre todo con respecto a la clínica. Muchas veces hemos puesto en la mesa psicoanalistas que tienen que diferenciar la neurosis versus la psicosis. Es un tema de mucho interés en nuestro equipo. La relación en la interferencia que hay muchas veces entre la lucha por las ideas intrusivas versus la asimilación o sea, de esas ideas y la vivencia como propia versus la lucha de considerarlas como extrañas. El TOC severo que se transformó en psicosis fue un tema que vimos mucho después de la pandemia: en un paciente estructurado, acumulador, que juntaba cosas, los efectos de la pandemia han hecho que, por ejemplo, esa acumulación fuera obviamente más psicótica que obsesiva. Sí, hay una relación entre TOC y esquizofrenia de acuerdo al cuadro clínico, y a veces se confunden y la persona tiene esquizofrenia.

13. Mi hermana toma Risperidona hace 20 años, ¿puede aplicarse el tratamiento de larga duración?

Sí, la Risperidona viene en inyectables de larga duración, es quincenal, o sea dos inyecciones mensuales, pero la tasa de adherencia es mucho mejor.

14. Mi hija sufrió hace poco de síndrome neuroléptico maligno ante la inyección de Haloperidol y otro típico del que no recuerdo el nombre. ¿Significa que ya no puede volver a recibirlos más? Ella, hacía años, venía tomando atípicos con un buen resultado.

Yo no indicaría Haloperidol decanoato en ese tipo de pacientes. El Haloperidol, en general, está asociado a un riesgo que es el neuroléptico maligno. No hay estudios respecto de esto, por ejemplo, con los atípicos como la Paliperidona, no hay evidencia de que haya pasado, así que en caso de que no lo pueda volver a usar, elegiría un atípico.

15. ¿Existen fármacos que actúen sobre los síntomas negativos?

No hay ningún fármaco aprobado para síntomas negativos en esquizofrenia, sí muchos en estudio pero de los de mejor performance son la Clozapina y la Olanzapina. Y uno de los últimos es Brexpiprazol, que se llama Rexulti.

16. Mi hijo de 16 años tuvo un episodio psicótico hace un mes y está con tratamiento de Risperidona y Lorazepam, no está yendo a la escuela, está con tarea en casa, pero veo que le cuesta hacerlas. Creo que es por la medicación, me da miedo que vuelva a la escuela y recaiga. ¿El “estado psicótico” puede derivar en esquizofrenia?

Sí, dentro de un cuadro psicótico, el primer diagnóstico diferencial es la esquizofrenia.

17. Hace 3 años que mi hija está en tratamiento con varios fármacos diarios, no ha tenido recaídas. ¿Es aconsejable pensar en cambiar el tratamiento a uno de larga duración?

No, si ella toma la medicación, tiene buena *compliance* y está bien. “Equipo que gana, no se toca”.

18. Soy de la provincia de Jujuy. Mi hijo pasó por dos internaciones por intento de suicidio, nunca nos dieron un diagnóstico preciso, primero esquizofrenia y luego bipolaridad, con una diversidad de medicación, nunca le realizaron tomografía y resonancia, lo que le provoca dudas y dice que nada lo ayuda, así que no quiere tomar medicamentos. El psiquiatra me dijo que no puede hacer nada, no se lo puede obligar y tengo que esperar a que él busque ayuda cuando lo necesite.

Es real que la injerencia que tenemos los psiquiatras, por ser idóneos en el tema de la toma de decisiones con respecto a los tratamientos, en base a la ley de Salud Mental donde, obviamente, los derechos del paciente importan, y entonces la decisión de ellos está por encima de nuestra idoneidad, a veces nosotros tenemos que decir que intervenga un juez para que tome la situación de qué pasa con este paciente; y es un momento engorroso, cuando el paciente no quiere tomar la medicación las estrategias que todavía seguimos usando son las de antaño, y ahí vuelvo a pensar en los antipsicóticos de larga duración.

19. ¿Cuántos tipos de esquizofrenia hay?

Puede haber una esquizofrenia con síntomas negativos toda la vida, o sea es un paciente que no va a escuchar voces ni va a delirar, pero se va a ir apagando, va a tener una especie de depresión, que no es depresión, el paciente se va deteriorando funcionalmente, proyectivamente. Puede haber un TOC con esquizofrenia; también puede haber una esquizofrenia afectiva. No sé el número, pero puede haber muchos complejos dimensionales, o sea un complejo de síntomas que no necesariamente tienen que ser delirios y alucinaciones.

20. Una señora refiere los sucesivos diagnósticos de su hijo desde los 9 a los 26 años y pregunta sobre la importancia del diagnóstico previo.

Lo hablaba al principio: todo un tema el tema de la psicosis no tratada, o sea es una gran deuda que tiene la comunidad médica con respecto a eso. Muchas veces nos damos cuenta todos que tiene una esquizofrenia y tardamos mucho tiempo en dar el diagnóstico. Eso ha cambiado también en los últimos tiempos, con un tema de no ponerle una etiqueta, de no poner un sello al paciente, pero a mí no me gusta mucho, porque si yo tengo diabetes no me gustaría que me dijeran “tenés una enfermedad que parece que el azúcar...”, no, tengo o no tengo diabetes. Acá a mí me parece que tardamos un poco más, incluso nos cuesta ponernos de acuerdo para para decir “luchemos contra una esquizofrenia”, sobre todo porque las formas de presentación son tan diversas, y seguimos esperando a que escuche voces o a que diga que se siente perseguido, y es tarde. El gran desafío es observar bien, sobre todo si hay genética, si lo estudiamos bien. Para primeros episodios, en algunos lugares del mundo están trabajando en forma interactiva con las escuelas, donde las maestras que no están relacionadas con la psiquiatría, con la Salud Mental son las primeras que la perciben y lo dicen (aunque las escuelas apenas pueden cumplir el tema pedagógico). El DSM 5 tuvo una pelea entre todos para hablar de esquizofrenia prodrómica, o sea antes del primer episodio. De hecho hay estudios para ver si la medicación funciona bien o no cuando el médico solo sospecha que se trata de esquizofrenia, pero el problema es que hay mucho retraso en el diagnóstico.

21. ¿Aunque hayan pasado años de adherencia pueden ser resistentes? ¿Y resistentes a qué: a la medicación o al tratamiento? El caso es que una chica luego de 20 años de tratamiento y adherencia tuvo una recaída.

Cuando hablamos de resistencia, hablamos de resistencia a los síntomas, resistencia a la enfermedad, al cuadro clínico, no a la resistencia a la toma del fármaco. Y la evolución es muy amplia, es pleomórfica, o sea tiene muchas formas. Hay personas que están 20 años bien y hacen una recaída. No es lo más habitual, pero a veces pasa. La realidad es que el tratamiento es hoy en forma continua, entonces ahí hay muchas menos posibilidades de recaída.

22. Mi hermano está en tratamiento desde hace más de 10 años, no tiene habilidades sociales y tiene recaídas frecuentes, toma distintas tabletas en dosis altas pero sigue sin dar resultado, ¿qué podría ser?

**CADA CASO ES INDIVIDUAL, PARA CADA PERSONA, ES MULTIFACTORIAL, MULTIDIMENSIONAL.**

Creo que pueden ser varias cosas: o la dosis no es adecuada, o el tiempo no es el adecuado, o una forma de abordaje enmarcada en algún síntoma y no en otros. También podría ser una resistencia, y aparte hay que aclarar el tema de la resistencia, porque nosotros hasta los años 90 hablábamos de respuesta, y nos quedamos tranquilos: “respondió o no respondió”, y el éxito del tratamiento estaba en que el paciente respondiera, o sea que no escuchara más voces. Después hablamos de remisión, que significaba que el paciente tuviera cierta vuelta a sus actividades previas, y ahora ya vamos por la recuperación, que era lo que los clásicos decían la “restitución ad íntegro”, y la verdad es que todavía estamos lejos de la recuperación. Pero obviamente esa es la idea. Entonces cuando me hacen estas preguntas, yo no sé si buscan recuperación, remisión, respuesta. Yo creo que la resistencia está orientada a la respuesta.

23. ¿La Clozapina viene en forma inyectable? ¿Existe Cariprazina inyectable?

No. Ninguno de los dos.

24 ¿Hay fármacos específicos para evitar las voces?

Sí. Los mejores para eso son los típicos. El Haloperidol es un fármaco importante sobre todo en etapa aguda, en etapa excitación o de agitación, y como esta es una enfermedad por etapas, luego se puede pasar a los atípicos.

25. Escuché que en algunos casos la medicación trimestral no llega a cubrir los tres meses, y hay que aplicar la siguiente dosis antes de los tres meses. ¿Es así? ¿Implica algún riesgo?

No, no hay ningún riesgo. El hecho de que se les “vaya el efecto” es individual, hay que tener en cuenta el índice de masa corporal, y una serie de factores, por ejemplo, las diferentes etnias. También hay que tener en cuenta las dosis que son diferentes. Yo creo que eso tiene que ver con que uno sigue apuntando al fármaco y olvida un poco la clínica de los pacientes, o sea el juego de las expectativas tanto del familiar, del paciente y el médico, versus los logros sigue siendo un tema importante. A veces me preguntan qué se considera recuperación y yo creo que es muy lindo el latiguillo de la recuperación, por ejemplo en un paciente depresivo, una enfermedad distinta a la esquizofrenia, cuesta todavía hablar de recuperación, o sea, recién habría abordajes apropiados para recuperar. Yo creo que tenemos todavía que esperar un tiempo más, para ser muy optimistas en recuperar, podríamos hablar de remisión, pero la recuperación es un tema que cuesta todavía, no es tan simple.

26. ¿A qué se llama recaída? ¿Cómo darse cuenta?

En los estudios de investigación toman como recaída a una reinternación, que vuelva a tener síntomas positivos y negativos, o a un intento de suicidio, o a un intento de agresión a otro, o agresividad hacia sí o hacia terceros.

27. A mi hijo hace 10 años le diagnosticaron esquizofrenia paranoide después de un brote psicótico por exceso de drogas. Él ya no consume pero le agregan cada vez más medicación porque no mejora. Toma seis medicaciones diferentes, ¿puede ser que haya acostumbamiento a la medicación?

Generalmente no hay acostumbamiento a la medicación con antipsicóticos. Además habría que preguntarse a qué se refiere se considera que “no mejora”. Es un caso particular sobre el que el Dr. no puede opinar.

28. ¿Cómo hacer para que tomen la medicación? ¿Hay que decirles de su patología?

A mí me gusta mucho sentarme con el paciente (que de hecho ya tiene paranoia y va a desconfiar), entonces me interesa entablar un gran vínculo en lo posible, y con ciertas habilidades que uno va desarrollando con el tiempo de ver pacientes, y les digo: “Tu problema es una paranoia, hay una dopamina alta en un lugar del cerebro, que yo con este tratamiento trato de bajar, te vas a sentir mejor”. Sí, yo trato de hablarle no ocultándole, también tiene que ver con el grado de paranoia que

tenga el paciente. Siempre tratando de que él entienda que puede estar mejor ayudado por un fármaco y explicándole el por qué.

29. ¿Cómo son los síntomas de la esquizoafectiva?

Tienen delirios y alucinaciones, pero asociados a fuertes estados depresivos o a fuertes estados de manía, o sea que es lo contrario cierta euforia, excitación psicomotriz, insomnio, aumento en la energía de lo que él cree que puede hacer él.

30. ¿Cuándo se considera recuperado a un paciente?

Cuando tiene una vida funcional plena tal cual previa al inicio de la enfermedad.

31. La psicóloga le dijo que no se podía diagnosticar a su hijo porque es adolescente, porque su personalidad no está definida, por eso le dijeron que fue un brote psicótico.

Cada vez nos cuesta más diagnosticar una esquizofrenia, y a veces se hacen otros diagnósticos para no ser tan fuertes. Pero yo creo que se puede diagnosticar una esquizofrenia a los 16 años.

32. ¿Con qué otro psicofármaco se puede reemplazar la Clozapina?

La Clozapina es el “gold standard” del tratamiento para esquizofrenia, (excepto que tenga esquizofrenia con síntomas obsesivos, donde está comprobado que la clozapina aumenta la obsesividad, en ese caso no sería el fármaco de elección) en el resto de las esquizofrenias, no es fácil reemplazarla.

33. ¿Cuáles son las contras de no poder, o no querer, dejar de tomar alcohol en relación con la medicación?

Lo ideal es que no tomen nada de alcohol. Pero si el paciente está bien, es su cumpleaños y toma un vaso de cerveza, a veces lo he aceptado, **siempre esto en función de cada caso individual**. Obviamente que 6% de alcohol que tiene la cerveza, si el paciente no tuvo nunca problemas con el alcohol y quiere festejar su cumpleaños lo he autorizado, porque hago clínica y veo pacientes todos los días y sé a qué paciente le estoy diciendo que sí o que no, en función de la adherencia que es lo que más me interesa.

Para seguir al Dr. Lamaison:

IG: @ciane\_la\_plata

FB: CIANE | La Plata

Para escuchar la charla completa: You Tube: <https://www.youtube.com/watch?v=P2VzyNuxl3k>