

### Bilirrubina no conjugada y esquizofrenia aguda: ¿una correlación probable?

João Gama-Marques<sup>1,2</sup>

Isabel Tinoco<sup>1</sup>

Isaías Pedro<sup>1</sup>

Filipe Leote<sup>3</sup>

Rui Silva<sup>4</sup>

Silvia Ouakinin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Clinic of Schizophrenic Psychosis, Júlio de Matos' Hospital, Lisbon's Psychiatric Hospital Center, Lisbon, Portugal

<sup>2</sup> Clinic of Psychiatry and Medical Psychology, Faculty of Medicine, University of Lisbon, Lisbon, Portugal

<sup>3</sup> Portuguese Institute of Languages, Lisbon, Portugal

<sup>4</sup> Research Institutes for Medicine, Faculty of Pharmacy, University of Lisbon, Lisbon, Portugal

Correspondencia:

João Gama Marques, Avenida do Brasil, 53, 1749-002 Lisboa, Portugal

Tel.: 00351217917000

Fax: 00351217952989

Correo electrónico: joagomamarques@gmail.com

Estimado Editor,

Numerosos artículos han sugerido una posible relación entre la bilirrubina no conjugada (UCB) elevada y la esquizofrenia, e.g. los pacientes esquizofrénicos presentan una correlación positiva entre los niveles de UCB, proporcionales con los síntomas positivos<sup>1</sup> y negativos<sup>2</sup>. También se ha divulgado que los individuos esquizofrénicos muestran niveles perceptiblemente más altos de UCB especialmente cuando se da un brote psicótico agudo<sup>3</sup>. El objetivo de nuestro trabajo ha sido evaluar si altos niveles de UCB, dentro de niveles de la gama normal, pueden representar un potencial biomarcador en la distinción entre pacientes agudos con enfermedad de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y bipolar. Primero buscamos en nuestros ficheros clínicos todos los individuos con pruebas para la bilirrubina total y conjugada en un hiato de tres años. En segundo lugar comprobamos sus admisiones psiquiátricas agudas siempre que un diagnóstico psiquiátrico ICD10 de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o bipolar hubiera sido realizado. Los individuos sin diagnóstico psiquiátrico conocido han sido nuestro grupo de control. Pudimos incluir 204 pacientes agudos (50 con esquizofrenia, 69 con desorden esquizoafectivo y 85 con desorden bipolar) y 55 controles sanos. Los pacientes con esquizofrenia presentaron niveles de UCB más altos que los valores medios (0,39 mg/dL, SD 0,16 mg/dL), los pacientes con trastorno esquizoafectivo presentaron valores intermedios para los valores medios de UCB (0,36 mg/dL, SD 0,13 mg/dL), mientras que los pacientes bipolares presentaron índices más bajos para los valores medios de UCB (0,29 mg/dL, SD 0,13 mg/dL). Aplicamos una prueba de Kolmogorov-Smirnov

de la muestra para confirmar una distribución normal para la edad y UCB en los cuatro grupos. También aplicamos el análisis ANOVA para mostrar una diferencia estadística significativa ( $p \leq 0,0001$ ) entre los valores medios de UCB. En la prueba de comparación múltiple *post-hoc* de Bonferroni había una diferencia estadística significativa entre los pacientes esquizofrénicos y bipolares ( $p \leq 0,0001$ ) y también entre los pacientes con trastorno esquizoafectivo y bipolar ( $p \leq 0,01$ ). Ambos, los pacientes esquizofrénicos ( $p \leq 0,0001$ ) y los esquizoafectivos ( $p \leq 0,01$ ), mostraron una diferencia estadística significativa en comparación con el grupo control. En relación con un prejuicio plausible en estos resultados aplicamos un modelo corregido univariante de ANOVA con edad y género como covariables, y no encontramos ninguna influencia. Con respecto a la UCB significa que los niveles son claramente más altos en pacientes con episodios psicóticos agudos de esquizofrenia y del espectro esquizoafectivo, en comparación con pacientes bipolares y controles sanos. Nuestros resultados son similares a esos descritos ya por otros grupos<sup>4,5</sup>, aunque todos nuestros pacientes figurasen en un rango normal. Los pacientes esquizoafectivos agudos parecen tener valores intermedios entre los pacientes esquizofrénicos agudos y los pacientes bipolares agudos, reforzando la teoría que el desorden esquizoafectivo pudo ser una entidad clínica intermedia, en alguna parte entre el esquizofrénico y los espectros bipolares. Con todo, estos hallazgos no pueden determinar una relación causal entre de alto nivel de UCB y la psicosis. De hecho el nivel de UCB puede ser causa o consecuencia de un estado psicopático. Éste es uno de los puntos culminantes de nuestro estudio que se puede utilizar para posteriores investigaciones que buscan una relación posible entre los niveles medios de UCB y la severidad de la psicosis. Así creemos que los niveles bajos de UCB en gama normal, merecen la posterior investigación en pacientes psicóticos.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Miyaoka T, Yasukawa R, Mizuno S, Sukegawa T, Inagaki T, Horiguchi J. Clinical features of schizophrenia associated with idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome). *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2003;7(3):199-203.
2. Bardanca SG, Vivanco EF, Gonzalez MJA, Ventoso CV, Vazquez MS. Esquizofrenia y síndrome de Gilbert: a propósito de un caso. *Cad Aten Primaria.* 2006; 13: 203-5.
3. Rodriguez R, Roca A, Pineiro B, Conangla G, Enero C, Ramos I, et al. Bilirubin and brief psychotic disorder. *Eur Psychiatry.* 2012;27(S1):1.
4. Radhakrishnan R, Kanigere M, Menon J, Calvin S, Janish A, Srinivasan K. Association Between unconjugated bilirubin and schizophrenia. *Psychiatr Res.* 2011;189(3):480-2.
5. Semnani Y, Nazemi F, Azariyam A, Ardakani MJ. Alteration of serum bilirubin level in schizophrenia. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2010;14(4):262-7.

### Psicosis delirante inducida por agonistas dopaminérgicos en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson: cuatro casos clínicos

José M. Bertolín<sup>1</sup>

Rocío Sáez<sup>1</sup>

Yolanda Morant<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Psiquiatra. Servicio de Psiquiatría y Salud Mental. Departamento de Salud Valencia-Arnau de Vilanova-Llíria. Generalitat Valenciana

<sup>2</sup>Médico Interno-Residente de Psiquiatría. Servicio de Psiquiatría y Salud Mental. Departamento de Salud Valencia-Arnau de Vilanova-Llíria. Generalitat Valenciana

Correspondencia

Dr. José Manuel Bertolín Guillén  
Unidad de Hospitalización Psiquiátrica. Hospital de Llíria  
Ctra. Valencia-Ademuz (CV-35), Km. 28.  
46160-Llíria (Valencia), España  
Tel.: 962718800, ext.: 406343  
Fax: 962718854  
Correo electrónico: bertolin\_jma@gva.es

Estimado Editor,

Se ha informado recientemente una prevalencia de psicosis en la enfermedad de Parkinson del 13,9%<sup>1</sup>, en un rango que llega hasta el 75% dependiendo de la metodología, población estudiada y definición empleada<sup>2-4</sup>. Existe relación no dependiente de la dosis entre los antiparkinsonianos y la presencia o gravedad de síntomas psicóticos inducidos. Los agonistas dopaminérgicos se combinan con Levodopa para disminuir su dosis y mejorar la discinesia y fluctuaciones motoras relacionadas con su administración crónica. El Pramipexol y el Ropinirol son agonistas dopaminérgicos no ergóticos indicados en los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática, solos o en combinación con Levodopa. El primero se usa con un intervalo de dosis habitual de 1,5-6 mg/día y estimula preferentemente los receptores D<sub>3</sub> de la corteza frontal, mesencéfalo y corteza límbica, con menor afinidad para D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> y D<sub>4</sub>. El Ropinirol se usa normalmente a dosis entre 2-8 mg/día (máximo 24 mg).

Las alucinaciones, sobre todo visuales, constituyen una reacción adversa conocida y frecuente en el tratamiento con agonistas dopaminérgicos y Levodopa. Un meta-análisis demostró que el Pramipexol, en relación con placebo, aumenta el riesgo de alucinaciones (odds ratio 5,2)<sup>5</sup>. Es menos frecuente la aparición de delirios, ludopatía, aumento de la libido e hipersexualidad, entre otros trastornos y síntomas psicopatológicos de distinta gravedad<sup>6-9</sup>. El denominado «síndrome de desregulación de la dopamina» -SDD- (a menudo asociado al uso impulsivo de agentes dopaminérgicos) subsume en la práctica de forma genérica muchos de esos cuadros clínicos, aunque también están implicados fisiopatológicamente en ellos los sistemas colinérgico y serotoninérgico. La aparición de psicosis relacionada con Pramipexol,

aunque poco reportada, parece más frecuente en la enfermedad de Parkinson que en la depresión.

Pretendemos con este trabajo: 1. Señalar la relación causal de los agentes dopaminérgicos y Levodopa, y en particular del Pramipexol (Mirapexin®), con las psicosis inducidas en la enfermedad de Parkinson sin demencia, dada la escasez de casos similares descritos en la literatura especializada con ese último; y 2. Constatar la evolución del cuadro clínico psiquiátrico y la efectividad del tratamiento.

#### Método

Descripción de una serie de cuatro casos clínicos reclutados consecutivamente en 19 meses entre 2014 y 2016, ingresados hospitalariamente, afectos de enfermedad de Parkinson y que desarrollaron un síndrome delirante o alucinatorio-delirante inducido por agonistas dopaminérgicos.

A todos los pacientes se les evaluó con la *Clinician-Rated Dimensions of Psychosis Symptom Severity* (CRDPSS) para el DSM-5 al ingreso y el Mini-Examen Cognoscitivo -MEC-35- (*Mini-Mental State Examination*) durante el ingreso. El tratamiento psicofarmacológico fue discrecional y se evaluó su efectividad con la Escala de Impresión Clínica Global al ingreso y alta (CGI-SI y CGI-GI, de gravedad de la enfermedad y mejoría, respectivamente). Realizamos asimismo una búsqueda en PubMed en febrero de 2016 con las palabras clave: «Pramipexole or Levodopa or Ropinirole and Psychosis», con la que se identificaron 417 artículos, de los que solo 4 trataban específicamente la relación entre Pramipexol y psicosis inducida<sup>6,7,9,10</sup>. Son también muy pocos los trabajos que mencionaban «Levodopa» o «Ropinirole» con «Psychosis» o «Psychotic» en sus títulos.

#### Presentación de los pacientes

Muestra de cuatro pacientes hospitalizados de urgencia, tres en sala de psiquiatría y uno en la de neurología (M=18,75 días, DE=3,49), dos varones y dos mujeres, entre 45-79 años de edad, todos casados, con hijos, inactivos laboralmente y con buen apoyo socio-familiar. Los cuatro diagnosticados de enfermedad de Parkinson, con debut entre 16-1,5 años antes de la fecha del ingreso actual, sin otras enfermedades relevantes no psiquiátricas. El tratamiento recibido para la enfermedad de Parkinson en el momento de la aparición de la patología psiquiátrica era: Paciente 1: Pramipexol 2,1 mg/día (desde hacía aproximadamente 3 años), Levodopa/Carbidopa 100/25 mg/día y Entacapona 200 mg/día (inhibidor reversible y específico de la catecol-O-metiltransferasa -COMT-), Clorazepato Dipotásico 5 mg/día. Paciente 2: Pramipexol 1,05 mg/día (hacia un año), Diazepam 7,5 mg/día. Paciente 3: Pramipexol 2,1 mg/día (hacia 1,5 años), Levodopa/Carbidopa 250/25 mg/día, Ropinirol 2 mg/día. Paciente 4: Pramipexol 0,54 mg/día (hacia 7-8 años) y Levodopa/Carbidopa 400/100

## Cartas al editor

mg/día. Además, los pacientes 2 y 3 habían llevado previamente parches del también antiparkinsoniano dopaminérgico Rotigotina, que se les retiró antes de sus primeros síntomas psicóticos por reacciones alérgicas.

La sintomatología psicótica apareció en todos de forma brusca y se sintetiza junto con otros datos en la Tabla 1. La

gravedad de los síntomas psicóticos se midió al ingreso con la CRDPSS, con puntuaciones de 14, 12, 11 y 11 (M=12,2, DE=1,22; máxima puntuación individual posible=32), respectivamente. En todos los pacientes se constató ausencia de deterioro cognitivo clínicamente significativo mediante el MEC, con puntuaciones >27.

Tabla 1	Características de los pacientes	Pacientes					
		Nº 1	Nº 2	Nº 3	Nº 4	M	DE
	Edad (años)	58	65	45	79	61,75	12,28
	Sexo	v	v	m	m		
	Debut E. Parkinson (años)	10	3	1,5	16	7,63	5,80
	Tratam. previo E. Parkinson	PL, L/C, EC	PL	PL, L/C, RL	PL, L/C		
	Tratam. E. Parkinson durante ingreso	L/C	-	PL, L/C	-		
	Inicio psicosis (meses)	4	2	5	1	3,00	1,58
	Unidad del ingreso hospitalario	Ps	Ps	Ne	Ps		
Al ingreso hospitalario	Alucinaciones auditivas	-	+	-	+		
	Alucinaciones visuales	+	+	-	-		
	Ideas delirantes	+	+	+	+		
	Fugas domicilio	+	+	+	-		
	Agitación	+	+	+	-		
	Desinhibición sexual	+	+	+	-		
	Trastorno por consumo de alcohol	-	+	-	-		
	Ludopatía	-	+	-	-		
	Antec. psicóticos autolimitados	-	-	+	+		
	Antec. alcoholismo	+	+	-	-		
	Antec. ludopatía	+	+	-	-		
	Antec. abuso antiparkinsonianos	+	-	-	-		
	Dosis final OLZP al ingreso (mg)	5	20	-	15	13,33	6,24
	Dosis OLZP postalta (mg)	5	10	-	10	8,33	2,36
	Retirada OLZP postalta (meses)	2	-	-	-		
	Ultimo tratam. postalta E. Parkinson	L/C	L/C	PL	-		
	Evolución psicosis postalta	remisión	mejoría	remisión	mejoría		

Antec: antecedentes; Clín. psiq.: clínica psiquiátrica; DE: desviación estándar; E. Parkinson: enfermedad de Parkinson; EC: entacapona; L/C: levodopa/carbidopa; m: mujer; M: media; Ne: neurología; OLZP: olanzapina; PL: pramipexol; Ps: psiquiatría; RL: ropinirol; Tratam.: tratamiento; v: varón; += sí; -= no.

### Intervención terapéutica

Ver resumen en Tabla 1. A los pacientes nº 1, 2 y 4 se les retiró el Pramipexol. A los nº 1 y 3 no se les realizaron cambios en el tratamiento con Levodopa/Carbidopa y al nº 4 se le retiró también. En ninguno fue necesario introducir otros antiparkinsonianos. En los pacientes 1, 2 y 4 se pautó Olanzapina entre 5-20 mg/día durante sus hospitalizaciones. El nº 3 no requirió la adición de antipsicóticos. La evolución de todos los pacientes al alta hospitalaria fue favorable tanto respecto de la enfermedad de Parkinson evaluada por un neurólogo como de la clínica psicótica: remisión de la psicosis en los pacientes nº 1 y 3 y mejoría clínicamente significativa en los nº 2 y 4. Los valores CGI-SI y CGI-GI al ingreso y alta respectivamente en los cuatro pacientes empezando por el nº 1 fueron: 6-1; 6-2; 5-1 y 6-2. En el seguimiento tras el alta, durante 18 meses al nº 1 y 3 meses al nº 4, no han precisado de nuevas hospitalizaciones. Al nº 1 se le retiró la Olanzapina a los 2 meses del alta y se ha mantenido el mismo tratamiento antiparkinsoniano. A los nº 2 y 4 se les ha mantenido la Olanzapina postalta a dosis de 10 mg durante los 15 y 3 meses de seguimiento, respectivamente. Al nº 2 se le mantuvo la Levodopa/Carbidopa ambulatoriamente y al nº 3 se le mantuvo solo el Pramipexol. Al nº 4 no se le reintrodujo ningún antiparkinsoniano. Los nº 1 y 2 requirieron antidepresivos durante pocos meses, iniciados durante o inmediatamente después del ingreso, por clínica ansiosodepresiva, posteriormente remitida.

### Diagnóstico psiquiátrico diferencial

Los cuatro pacientes han sufrido al ingreso un grave trastorno psicótico delirante o alucinatorio-delirante inducido por la medicación antiparkinsoniana. El diagnóstico psiquiátrico se codifica en todos ellos como F19.56 (CIE-10, criterios de investigación), F19.959 (CIE-10-MC, DSM-5) o 292.9 (CIE-9-MC). No hay concomitante «trastorno por consumo» de antiparkinsonianos (que sería codificado 304.90 por el DSM-5 o F19.1 por la CIE-10) porque ninguno ha presentado al ingreso (sí lo sufrió un año antes el paciente nº 1) conductas adictivas propiamente dichas como sería, por ejemplo, control deficitario del consumo.

### Discusión

En nuestros pacientes la clínica psicopatológica descrita apareció tras tratamiento con Pramipexol solo en combinación con Levodopa o Ropinirol. Se ha demostrado mediante tomografía por emisión de positrones que el Pramipexol provoca disminución del flujo sanguíneo cerebral en la corteza frontal bilateral, principalmente en el hemisferio derecho<sup>11</sup>. Por tanto, la estimulación de los receptores D<sub>3</sub> en el lóbulo frontal derecho podría provocar una hipoperfusión

sanguínea y ser la base para el desarrollo de síntomas psicóticos de forma similar a los que aparecen en las lesiones del lóbulo frontal derecho<sup>12</sup>. Esto coincide con los hallazgos de lesiones estructurales en pacientes con delirios, en su mayoría de localización hemisférica derecha<sup>13</sup>.

Los trastornos del control de los impulsos son efectos secundarios bien definidos de los antiparkinsonianos dopaminérgicos y Levodopa, y suelen detectarse con relativa facilidad en la práctica clínica. Sin embargo, los episodios psicóticos son una complicación pocas veces comunicada de forma específica y pueden no ser tenidos en cuenta en la entrevista clínica neurológica habitual. En general la interrupción o disminución del tratamiento con los antiparkinsonianos hace remitir por completo la sintomatología psicótica, como sucedió con el paciente nº 3. No obstante, en ocasiones es necesario prescribir antipsicóticos atípicos con menor repercusión en la función motora, aunque es sabido que la pueden empeorar<sup>14</sup>. En el futuro próximo la terapéutica de estas psicosis puede cambiar con nuevos medicamentos como la Pimavanserina, un agonista inverso selectivo del receptor 5HT<sub>2A</sub> que no afecta al funcionalismo dopaminérgico, adrenérgico o muscarínico, recién aprobado por la *Food and Drug Administration* de EEUU para el tratamiento de las psicosis asociadas a la enfermedad de Parkinson<sup>15</sup>.

Los tres pacientes presentados que recibieron antipsicóticos, ninguno con demencia asociada, fueron tratados exclusivamente con Olanzapina, pautada por dos psiquiatras distintos discrecionalmente, sin previo acuerdo. La Clozapina a dosis bajas es un tratamiento eficaz en esas psicosis inducidas<sup>16</sup> pero su uso está limitado por el riesgo de agranulocitosis. La Olanzapina, en cambio, muestra afinidad receptorial similar a la Clozapina, con actividad antipsicótica selectiva sobre las funciones mesolímbicas, por lo que tiene baja incidencia de extrapiramidalismo. Según su ficha técnica y estudios posteriores<sup>17,18</sup>, y usada en dosis de 2,5-15 mg/día, no se recomienda en la psicosis dopaminérgica parkinsoniana (con o sin demencia asociada a la enfermedad de Parkinson) por la posibilidad de empeorar tanto la sintomatología parkinsoniana como las alucinaciones. A dosis de 2,5-5 mg/día ha sido ineficaz en los síntomas psicóticos según autores<sup>19</sup>, pero en la revisión de Durán et al.<sup>20</sup> la Olanzapina sí ha mostrado eficacia. La Quetiapina, por último, a dosis en torno a 120 mg/día no empeora los síntomas motores parkinsonianos pero es poco eficaz en los síntomas psicóticos<sup>21</sup> y a la dosis antipsicótica efectiva usual de 300-450 mg/día podría resultar excesivamente sedativa en algunos de esos pacientes. Hay aún más limitada experiencia con los demás antipsicóticos atípicos. En nuestros pacientes se prescribió Olanzapina a dosis de 5-20 mg/día, superiores a las de otros autores<sup>19</sup>, con buena efectividad (remisión o significativa mejoría clínica) y tolerabilidad, incluso en el de mayor edad. Como no era objeto de nuestro estudio evaluar la repercusión del tratamiento con antipsicóticos sobre los síntomas y signos motores de

los pacientes, estos no han sido monitorizados. Sin embargo, la mayoría llevaron prescritos menos antiparkinsonianos en el seguimiento postalta que durante la hospitalización (ninguno en el nº 4).

Nuestros resultados apoyan la relación causal de Pramipexol y otros agonistas dopaminérgicos con psicosis inducidas en la enfermedad de Parkinson, así como la buena respuesta a Olanzapina a dosis de entre 5-20 mg/día.

### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no hay ningún conflicto de intereses.

### BIBLIOGRAFÍA

- Rodríguez Violante M, Velázquez Osuna S, Cervantes Arriaga A, Corona Vázquez T, de la Fuente Sandoval C. Prevalencia, factores asociados y fenomenología de la psicosis en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP). *Gac Med Mex.* 2015;151(2):169-75.
- Fénelon G, Alves G. Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2010;289(1-2):12-7.
- Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Goetz CG, Stebbins GT, Aarsland D, et al. A 12-year population-based study of psychosis in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2010;67(8):996-1001.
- Mack J, Rabins P, Anderson K, Goldstein S, Grill S, Hirsch ES, et al. Prevalence of psychotic symptoms in a community-based Parkinson's disease sample. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2012;20(2):123-32.
- Etmnan M, Gill S, Samii A. Comparison of the risk of adverse events with pramipexole and ropinirole in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Drug Saf.* 2003;26(6):439-44.
- Aiken CB. Pramipexole in psychiatry: a systematic review of the literature. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(8):1230-6.
- Li CT, Tsai SJ, Hwang JP. Pramipexole-induced psychosis in Parkinson's disease. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2008;62(2):245.
- Pérez Mora G, Guilabert Vidal M, Quintanilla López MA. Síndrome de Oteló (delirio celotípico) inducido por agonistas dopaminérgicos. *Actas Esp Psiquiatr.* 2015;43(1):32-4.
- Micheli F, Pellene A, Arcushin D, Calzinari A, Farret MS. Pet killing as a manifestation of impulse control disorder secondary to pramipexol. *Clin Neuropharmacol.* 2015;38(2):55-6.
- Signorelli MS, Battaglia E, Costanzo MC, Cannavò D. Pramipexole induced psychosis in a patient with restless legs syndrome. *BMJ Case Rep.* 2013 Sep 18;2013. pii: bcr2013009716.
- Black KJ, Hershey T, Koller JM, Videen TO, Mintun MA, Price JL, et al. A possible substrate for dopamine-related changes in mood and behavior: prefrontal and limbic effects of a D3-preferring dopamine agonist. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99(26):17113-8.
- Richardson ED, Malloy PF, Grace J. Othello syndrome secondary to right cerebrovascular infarction. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1991;4(3):160-5.
- Braun CMJ, Suffren S. A general neuropsychological model of delusion. *Cogn Neuropsychiatry.* 2011;16(1):1-39.
- Hasnain M. Psychosis in Parkinson's disease: therapeutic options. *Drugs Today (Barc).* 2011;47(5):353-67.
- Hacksell U, Burstein ES, McFarland K, Mills RG, Williams H. On the discovery and development of pimavanserin: a novel drug candidate for Parkinson's psychosis. *Neurochem Res.* 2014;39:2008-17.
- The Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 1999;340(10):757-63.
- Marsh L, Lyketsos C, Reich SG. Olanzapine for the treatment of psychosis in patients with Parkinson's disease and dementia. *Psychosomatics.* 2001;42(6):477-81.
- Breier A, Sutton VK, Feldman PD, Kadam DL, Ferchland I, Wright P, et al. Olanzapine in the treatment of dopaminergic-induced psychosis in patients with Parkinson's disease. *Biol Psychiatry.* 2002;52(5):438-45.
- Nichols MJ, Hartlein JM, Eicken MG, Racette BA, Black KJ. A fixed-dose randomized controlled trial of olanzapine for psychosis in Parkinson disease. *F1000Res.* 2013;2:150.
- Durán Ferreras E, Chacón Peña JR, Durán Quintana JA. Papel de la olanzapina en la psicosis dopaminérgica parkinsoniana. *Rev Neurol.* 2002;35(7):691-6.
- Rabey JM, Prokhorov T, Miniovitz A, Dobronevsky E, Klein C. Effect of quetiapine in psychotic Parkinson's disease patients: a double-blind labeled study of 3 months' duration. *Mov Disord.* 2007;22(3):313-8.

## Comorbilidad entre el trastorno del espectro autista y el trastorno bipolar

Núria Espluga-Frigola<sup>1,2</sup>

Narcís Cardoner<sup>1</sup>

Montserrat Pàmias-Massana<sup>1,2</sup>

Diego J. Palao-Vidal<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Salud Mental, Corporación Sanitaria Parc Taulí de Sabadell (Barcelona), Institut Universitari Parc Taulí-Universitat Autònoma de Barcelona, Campus de Excel·lència Internacional, España. <sup>2</sup>Sección Infanto-Juvenil

Correspondencia:

Núria Espluga Frigola

Correo electrónico: nespluga@tauli.cat

Estimado editor,

Los pacientes con Trastorno del Espectro Autista (TEA) pueden presentar conductas agresivas, autolesiones o irritabilidad que aunque no constituyen síntomas nucleares del trastorno, generan alarma e importantes repercusiones funcionales. Estos comportamientos se atribuyen frecuentemente al propio TEA y es común que no se acompañen de

intervenciones terapéuticas específicas, condicionado por la ausencia de abordajes farmacológicos eficaces para el autismo. En este contexto, es importante considerar que la aparición de cambios conductuales pueden reflejar la presencia de otro trastorno mental comórbido, cuya identificación y tratamiento precoz comportará una gran beneficio para los pacientes<sup>1</sup>.

A continuación se describe el caso de una paciente de 17 años diagnosticada de Síndrome de Asperger en la infancia, y que 9 años después desarrolla un Trastorno Bipolar tipo I (TB). El objetivo es revisar la comorbilidad entre ambos trastornos y fomentar la discusión sobre la relevancia de realizar un diagnóstico diferencial que conduzca al abordaje terapéutico.

### Caso Clínico

La paciente requirió un ingreso hospitalario para valoración de alteración de conducta con episodios de heteroagresividad contra personas, los cuales habían condicionando graves repercusiones en el funcionamiento familiar, social y escolar en las últimas semanas, sin detectarse ningún desencadenante. En los meses previos, destacaba un empeoramiento en sus dificultades de autorregulación emocional con irritabilidad y marcada tendencia a la extrapunición. Durante la exploración psicopatológica su actitud fue correcta y colaboradora, mostraba buena apariencia con contacto visual adecuado y sintónico. Hiperalerta. Destacaba un habla presiva, taquilálica y abundante, expresándose con tono de voz elevado y lenguaje pedante, muy rico en detalles y con utilización de términos científicos. Taquipsiquia, su discurso era difícil de interrumpir con asociaciones laxas y tendencia al descarrilamiento. Destacable labilidad emocional. Hipertimia, disforia e irritabilidad a momentos. Expresaba sensación de bienestar y aumento de capacidades y del autoconcepto, *"este último año se sentía una chica popular en el instituto, con muchos amigos, muy feliz, con otro status social, no sabía muy bien como había pasado"*. Negaba ansiedad. Negaba ideas autorreferenciales o delirantes, ni alteraciones sensorio-perceptivas. Describía insomnio global y pérdida de horario en las comidas. Reconocía cierto "descontrol", pero negaba rotundamente cambios de conducta y las agresiones. Las exploraciones complementarias mostraron una analítica general sin alteraciones destacables, los tóxicos en orina eran negativos y la resonancia magnética craneal sin hallazgos significativos. Se administró la Escala de Manía de Young siendo la puntuación al ingreso de 43 y la Escala Global Assessment of Functioning siendo la puntuación de 35. También se administró la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos (WAIS-III), con los siguientes resultados principales: Comprensión Verbal 130, Organiza-

ción Perceptiva 100, Memoria de Trabajo 105, Velocidad de Procesamiento 130, Capacidad Intelectual total no interpretable.

Se trata de una paciente sin antecedentes médicos ni toxicológicos destacables. Hija única, nacida de embarazo controlado y sin complicaciones. Desarrollo psicomotor correcto en tiempos. Era una niña tranquila, brillante en aprendizaje, mostrando un lenguaje elaborado, adulto, pedante y prosódico. De conductas rígidas, con dificultades para aceptar cambios de rutina. Mostraba dificultades para entenderse con iguales, comprender los sentimientos de los demás y empatizar. Disponía de un círculo de amistades escaso, prefiriendo la compañía de adultos. Refieren intereses restringidos desde la primera infancia. El rendimiento académico previo fue correcto, cursaba primero de Bachillerato Social durante el ingreso. Desde la primera infancia también describen patrones del sueño irregulares y alteraciones de conducta con agresividad hacia los padres, que motivaron consulta con psiquiatría, donde se estableció el diagnóstico de Síndrome de Asperger. El diagnóstico de Autismo se había mantenido estable hasta la actualidad, persistiendo déficits en comunicación social y patrones de conducta e intereses repetitivos y restringidos, según criterios diagnósticos DSM-5. También constaba en la historia la presencia de episodios caracterizados por exacerbación de la rigidez cognitiva y de las alteraciones de conducta, así como por mayor irritabilidad y disminución de las actividades habituales y de la afición por los intereses restringidos, compatibles con episodios depresivos o mixtos que se autolimitaron espontáneamente o habían remitido con abordaje psicoterapéutico.

Como antecedentes familiares psiquiátricos informaron de la presencia de un trastorno depresivo en un familiar de primer grado, esquizofrenia en familiar de segundo grado y trastorno por dependencia a diversos tóxicos en familiar de segundo grado. No refieren antecedentes familiares de Trastorno Bipolar.

El ingreso pudo confirmar una alteración persistente del ánimo con sintomatología de características maníacas de más un mes de evolución, que orientó el diagnóstico hacia episodio maniaco sin síntomas psicóticos. Se instauró tratamiento con antipsicótico y eutimizante, con buena tolerancia y desaparición progresiva de la sintomatología afectiva, hasta llegar a un estado de eutimia. Persistió destacable rigidez cognitiva, discurso extrapunitivo y ausencia de introspección sobre los episodios de heteroagresividad. En el momento del alta hospitalaria, el diagnóstico fue de Trastorno del Espectro Autista (Síndrome de Asperger) y Trastorno Bipolar tipo I. El tratamiento pautado fue Aripiprazol 30 mg/día y ácido valproico 1300 mg/día (valproatemia de 89.4 µg/mL).

En el seguimiento a los seis meses mantenía el estado de eutimia con un buen cumplimiento del tratamiento far-

macológico. No obstante, durante las visitas se objetivó la persistencia de dificultades propias del Autismo en numerosas áreas, como comprensión e interacción social, relaciones interpersonales, empatía, identificación de sentimientos propios y ajenos, cambios de rutina, lenguaje pedante e intereses restringidos. Estas dificultades condicionaban una expresividad emocional inadecuada y mal manejo del malestar emocional, que conllevaba a malentendidos frecuentes y adopción de actitud confrontativa, expunitiva y victimista, así como alteraciones conductuales ante frustraciones o estresantes que sigue sin reconocer plenamente.

### Discusión

Los estudios realizados en los últimos años confirman la existencia de una amplia tasa de comorbilidad psiquiátrica en los TEA<sup>2</sup>. Respecto al caso que nos ocupa, una revisión reciente sitúa la prevalencia media de comorbilidad con TB en el 7%, con variaciones del 2% al 31%<sup>3-8</sup>, lo que sugiere que el TB es una de las comorbilidades psiquiátricas más comúnmente asociadas a autismo.

El TB se expresa de forma característica en los pacientes con TEA como edad de inicio más precoz que en la población general, la manía cursa con mayor irritabilidad y son frecuentes las conductas agresivas y los síntomas de grandiosidad; en su conjunto la comorbilidad de ambos trastornos comporta un estado psicopatológico de elevada severidad y repercusión funcional, que refuerza la importancia de su diagnóstico precoz<sup>9-12</sup>. Existen factores que obstaculizan este diagnóstico diferencial<sup>13</sup>. En primer lugar, se tiende a atribuir los síntomas emergentes al propio TEA, sin contemplar otras entidades clínicas comórbidas. Es común que los síntomas puedan quedar enmascarados y confundirse con los propios del autismo. También, es frecuente que el cuadro evolucione de forma insidiosa, sin expresarse síntomas afectivos bien definidos hasta períodos tardíos. Asimismo, la capacidad reducida de los pacientes autistas para el pensamiento abstracto, sus escasas habilidades de comunicación y de expresión de cambios en el ánimo, emociones o sentimientos contribuyen a esta dificultad<sup>14</sup>.

Diversos estudios demuestran una elevada prevalencia de trastornos afectivos en familiares de pacientes con TEA, postulando una asociación directa entre la presencia de estos antecedentes y la comorbilidad con TB<sup>3-5,15</sup>. En estudios genéticos familiares se ha propuesto una vulnerabilidad genética común entre el espectro bipolar y el espectro autista, sustentada en la elevada heredabilidad de ambos trastornos<sup>11</sup>.

Se han enumerado posibles indicadores clínicos sugestivos de comorbilidad entre TB y TEA. En primer lugar el deterioro del funcionamiento global del paciente. También un empeoramiento de síntomas del Autismo o de conductas

problema ya presentes, como la agresividad, que se vuelven más intensas, abigarradas, o disruptivas. Se debe añadir la aparición de síntomas heterogéneos de base afectiva, como la tendencia a hablar de forma exaltada sobre el tema de interés, presencia de irritabilidad, hiperactividad, habla presiva, o alteraciones del sueño. Destacar que las fases depresivas pueden condicionar una reducción significativa de las actividades habituales. Finalmente, recordar la presencia de antecedentes familiares de primer grado de Trastorno Bipolar u otros Trastornos Afectivos<sup>1,16-18</sup>.

Las dificultades en el diagnóstico de esta comorbilidad condicionan que muchos casos no reciban tratamiento, hecho que empeora la evolución. Hay poca literatura acerca del tratamiento del TB comórbido a TEA, pero se ha comprobado que el tratamiento farmacológico mejora la clínica y el funcionamiento global del sujeto con esta comorbilidad<sup>12</sup>. Estudios previos, han descrito que los estabilizadores del ánimo (especialmente el litio, pero también el ácido valpróico) pueden ser efectivos y seguros en el tratamiento de la manía en pacientes afectados de TEA<sup>19-22</sup>. Estudios más recientes con antipsicóticos atípicos, también confirman su buena tolerancia y respuesta clínica<sup>23,24</sup>. Finalmente destacar que la evaluación del resultado del tratamiento debe separarse la mejoría clínica del TB de los síntomas nucleares del Autismo<sup>25</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Frazier JA, Doyle R, Chiu S, Coyle JT. Treating a child with Asperger's disorder and comorbid bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2002;159:13-21
2. Raja M, Azzoni A. Comorbidity of Asperger's syndrome and Bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2008;4:26.
3. Skokauskas N, Frodl T. Overlap between autism spectrum disorder and bipolar affective disorder. *Psychopathology*. 2015;48:209-16.
4. Wozniak J, Biederman J, Faraone SV, Frazier J, Kim J, Millstein R, et al. Mania in children with pervasive developmental disorder, revisited. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997a;36:1552-9.
5. Wozniak J, Biederman J, Faraone SV, Frazier J, Kim J, Millstein R, et al. Mania in children with pervasive developmental disorder revisited. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997b; 36:1552-9 (discusión 1559-1560).
6. Joshi G, Petty C, Wozniak J, Henin A, Fried R, Galdo M, et al. The heavy burden of psychiatric comorbidity in youth with autism spectrum disorders: a large comparative study of a psychiatrically referred population. *J Autism Dev Disord*. 2010;40(11):1361-70.
7. de Bruin EI, Ferdinand RF, Meester S, de Nijs PFA, Verheij F. High rates of psychiatric Co-morbidity in PDD-NOS. *J Autism Dev Disord*. 2007;37:877-86.
8. Leyfer OT, Folstein SE, Bacalman S, Davis NO, Dinh E, Morgan J, et al. Comorbid psychiatric disorders in Children with Autism: Interview Development and Rates of disorders. *J Autism Dev Disord*. 2006;36:849-61.
9. Singh MK, Ketter T, Chang KD. Distinguishing Bipolar Disorder from other Psychiatric Disorders in Children. *Curr Psychiatry Rep*. 2014;16:516.
10. Joshi G, Biederman J, Petty C, Goldin RL, Furtak SL, Wozniak

- J. Examining the comorbidity of Bipolar Disorder and Autism Spectrum Disorders: A large controlled analysis of Phenotypic and Familial correlates in a referred population of youth with Bipolar I Disorder with and without Autism Spectrum Disorders. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(6):578-86.
11. DeLong GR, Dwyer JT. Correlation of family history with specific autistic subgroups: Asperger's syndrome and bipolar affective disease. *J Autism Dev Disord*. 1988;18(4):593-600.
  12. DeLong R. Children with autistic spectrum disorder and a family history of affective disorder. *Dev Med Child Neurol*. 1994;36:674-87.
  13. Munesue T, Ono Y, Mutoh K, Shimoda K, Nakatani H, Kikuchi M. High prevalence of Bipolar Disorder comorbidity in adolescents and young adults with high-functioning autism spectrum disorder: A preliminary study of 44 outpatients. *Journal of Affective Disord*. 2008;111:170-5.
  14. Lainhart JE, Folstein S. Affective disorders in people with autism: a review of published cases. *J Autism Dev Disord*. 1994;24:587-601.
  15. Piven J, Chase GA, Landa R, Wzorek M, Gayle J, Cloud D, et al. Psychiatric disorders in the parents of autistic individuals. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1991;31:471-8.
  16. DeJong S, Frazier JA. Bipolar disorder in children with pervasive developmental disorder. In: *Bipolar Disorder in Childhood and Early Adulthood*. Edited by Geller B, DelBello MP. New York: Guildford Press; 2002. p. 51-75.
  17. Kerbeshian J, Burd L, Fisher W. Lithium carbonate in the treatment of two patients with infantile autism and atypical bipolar symptomatology. *J Clin Psychopharmacol*. 1987;7(6):401-5.
  18. Rosenberg RE, Kaufmann WE, Law JK, Law PA. Parent report of community psychiatric comorbid diagnoses in autism spectrum disorders. *Autism Res Treat*. 2011;2011:405849.
  19. Gutkovich ZA, Carlson ZA, Carlson HE, Coffey B, Wieland N. Asperger's Disorder and Co-Morbid Bipolar Disorder: Diagnostic and Treatment Challenges. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007;17(2):247-55.
  20. Frazier JA, Biederman J, Tohen M, Feldman PD, Jacobs TG, Toma V, et al. A prospective open-label treatment trial of olanzapine monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2001;11:239-50.
  21. Steingard R, Biederman J. Lithium responsive manic-like symptoms in two individuals with autism and mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1987;26:932-5.
  22. Sovner R. The use of valproate in the treatment of mentally retarded persons with typical and atypical bipolar disorders. *J Clin Psychiatry*. 1989;50:40-3.
  23. Frazier JA, Meyer MC, Biederman J, Wozniak J, Wilens T, Spencer T, et al. Risperidone treatment for juvenile bipolar disorder: a retrospective chart review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38:960-5.
  24. McDougle CJ, Holmes JP, Bronson MR, Anderson GM, Volkmar FR, Price LH, et al. Risperidone treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders: a prospective open-label study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36:685-93.
  25. Joshi G, Biederman J, Wozniak J, Doyle R, Hammerness P, Galod M, et al. Response to second generation antipsychotics in youth with comorbid bipolar disorder and autism spectrum disorder. *CNS Neurosci Ther*. 2012;18:28-33.

### Versiones provisionales del capítulo de la CIE-11 sobre los trastornos mentales

Mario Luciano<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Colaborador de la OMS y de la Asociación Mundial de Psiquiatría (WPA) en Salud Mental, Universidad de Nápoles SUN, Nápoles, Italia

Estimado Editor,

La 11ª edición de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-11) será probablemente aprobada para la Asamblea Mundial de la Salud en Mayo 2018.

El capítulo sobre los trastornos mentales y del comportamiento va a incluir los grupos siguientes: trastornos del neurodesarrollo; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos primarios; trastornos del humor; trastornos de ansiedad y otros trastornos asociados al miedo; trastornos obsesivo-compulsivos y otros trastornos asociados; trastornos específicamente asociados a factores de estrés; trastornos disociativos; trastornos de angustia corporal; trastornos de la conducta

alimentaria; trastornos de eliminación; trastornos debidos al consumo de sustancias; trastorno del control de los impulsos; trastornos de comportamiento perturbador y trastornos antisociales; trastornos de personalidad; trastornos parafilicos; trastornos facticios; trastornos neurocognitivos; trastornos mentales y del comportamiento debidos a otros trastornos o enfermedades clasificados en otros capítulos.

Los trastornos del ciclo sueño-vigilia y las condiciones asociadas a la salud sexual van a ser tratados en otros capítulos de la clasificación. Esta decisión ha sido tomada para superar la distinción de la CIE-10, considerada como obsoleta, entre los trastornos del sueño "orgánicos" y "no orgánicos" (incluidos, respectivamente, en los capítulos de las enfermedades del sistema nervioso y de los trastornos mentales y del comportamiento) y entre las disfunciones sexuales "orgánicas" y "no orgánicas" (incluidos, respectivamente, en los capítulos de las enfermedades del sistema genitourinario y de los trastornos mentales y del comportamiento).

Las directrices diagnósticas propuestas por la CIE-11 subdividen las disfunciones sexuales en cuatro grupos fundamentales: disfunciones sexuales del deseo y de la excitación; disfunciones orgásmicas; disfunciones eyaculatorias



y otras disfunciones sexuales especificadas. Las condiciones que parecen como trastornos de la identidad de género en la CIE-10 han sido reconceptualizadas como "incongruencia de género" y además se ha propuesto que pasen en el nuevo capítulo sobre la salud sexual. En la revisión de la CIE-11, se recomienda la supresión de las categorías relacionadas con las orientaciones sexuales<sup>1-3</sup>.

Por cada trastorno incluido en los grupos mencionados, las descripciones clínicas y las pautas para el diagnóstico de la CIE-11 van a poner: a) una definición breve (100-125 palabras); b) una lista de términos de inclusión y exclusión; c) una descripción de las características esenciales (requeridas), es decir aquellas características que un clínico puede esperar de buscar en todos los casos de trastorno; d) un guía sobre la diferenciación entre el trastorno y algunas condiciones consideradas como "normales" ("límite con la normalidad"); e) una lista de trastornos que debería ser distinguida de la que ha sido descrita y una indicación sobre cómo hacer el diagnóstico diferencial ["límite con otros trastornos (diagnóstico diferencial)"]; f) calificativos y subtipos codificados; g) informaciones clínicamente pertinentes respecto al curso típico ("características de la evolución del trastorno"); h) "presentaciones clínicas asociadas" (es decir, condiciones clínicamente importantes que frecuentemente están asociadas con el trastorno, que podrían necesitar sus propios evaluación y tratamiento); i) características relacionadas con la cultura; j) presentaciones del desarrollo (es decir, descripción de como el trastorno se podría presentar de manera diferente según el estado de desarrollo del individuo, incluyendo infancia, adolescencia y vejez); l) características de género<sup>4</sup>.

Los Grupos de Trabajo<sup>5</sup> relevantes han elaborado un borrador de las descripciones clínicas y de las pautas para el diagnóstico de la CIE-11 para todos los trastornos incluidos en los grupos antes citados. Por otra parte, se ha redactado una versión simplificada de las líneas directrices para su uso en los estudios de campos de la CIE-11<sup>6</sup>. Esta versión simplificada contiene, por cada trastorno, una definición breve, una descripción de las características esenciales (requeridas), una sección sobre el límite con otros trastornos y con la normalidad y una descripción de las características más comunes asociadas. Se han incluido también calificativos y subtipos para algunos de los trastornos. En este momento, esta versión simplificada de las descripciones clínicas y de las pautas para el diagnóstico está disponible para esquizofrenia y otros trastornos psicóticos primarios, trastornos del humor, trastornos de ansiedad y relacionados con el miedo, trastornos específicamente asociados al estrés y trastornos de la conducta alimentaria. Para todos los otros grupos, en la versión beta de la plataforma virtual de la CIE-11, se puede encontrar una breve definición general y a veces una descripción de algunos de los trastornos incluidos en la agrupación<sup>7</sup>.

Todos estos materiales no deben ser considerados como definitivos. De hecho, la Organización Mundial de la Salud (OMS) agradece comentarios y sugerencias desde el campo<sup>4,6</sup>. A fin de recoger estos comentarios y sugerencias, la OMS ha puesto en marcha una plataforma virtual, llamada GCP.Network, donde pueden acceder todos los miembros de la Red Global de Práctica Clínica, es decir todos los profesionales de salud mental o de atención primaria legalmente autorizados a ofrecer servicios en sus países a las personas con trastornos mentales y del comportamiento. Actualmente la Red reúne a más de 12.500 profesionales de salud mental o de atención primaria de casi 150 países, de los cuales más de la mitad son psiquiatras<sup>6</sup> (ver <http://gcp.network> para registrarse en cada de los nueve idiomas, Español incluido).

Los estudios de campo basados en Internet y en las observaciones clínicas, que pretenden probar el borrador de las guías diagnósticas y descripciones clínicas de la CIE-11 de los distintos trastornos, están actualmente en marcha<sup>8,9</sup>. Los estudios de campo basados en Internet, realizados a través de la Red Global de Práctica Clínica, utilizan una metodología basada en viñetas para examinar el estudio de toma de decisiones clínicas en relación a las guías propuestas para la CIE-11. Los ensayos clínicos de campo, realizados por los Centros Internacionales para los Estudios de Campo de la OMS, pretenden evaluar la fiabilidad y utilidad de las recomendaciones propuestas por la CIE-11 en el ámbito clínico por el cual esta clasificación será utilizada.

Aunque la utilidad clínica ha sido enfatizada como el objetivo principal en las versiones anteriores de la CIE, así como del DSM-III y sus sucesores<sup>4,10-12</sup>, y ha sido muchas veces considerada como de máxima prioridad en los sistemas diagnósticos<sup>13</sup>, ésta es de hecho la primera vez que la utilidad clínica de un sistema de diagnóstico psiquiátrico ha sido sistemáticamente comprobada.

A lo largo de la versión de la CIE-11, la descripción de las características esenciales (requeridas) de los distintos trastornos mentales generalmente carece de límites específicos del número y duración de los síntomas que caracterizan el DSM-III y sus sucesores. En cambio, las pautas para el diagnóstico pretenden conformarse a la forma en que los psiquiatras hacen sus diagnósticos en la práctica ordinaria, es decir con el ejercicio flexible del juicio clínico<sup>4</sup>.

Se está considerando la posibilidad de un diálogo entre el proceso de revisión de la CIE y del proyecto *Research Domain Criteria* (RDoC) lanzado por el Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos. De hecho, los objetivos principales de los dos proyectos (es decir, mejorar la utilidad clínica de los diagnósticos psiquiátricos de la CIE; explorar de una forma innovadora las bases etiopatogénicas de la psicopatología para el RDoC) se pueden considerar como complementarios y mucho se puede hacer para reducir la brecha

actual entre los criterios del RDoC y los fenómenos clínicos que los psiquiatras encuentran en sus práctica ordinaria, especialmente en el ámbito de las psicosis<sup>14,15</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Cochran SD, Drescher J, Kismödi E, Giami A, García-Moreno C, Atalla E, et al. Proposed declassification of disease categories related to sexual orientation in the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-11). *Bull World Health Organ.* 2014;92:672-9.
2. Chou D, Cottler S, Khosla R, Reed GM, Say L. Sexual health in the International Classification of Diseases (ICD): implications for measurement and beyond. *Reprod Health Matters.* 2015;23:185-92.
3. Reed GM, Drescher J, Krueger RB, Atalla E, Cochran SD, First MB, et al. Disorders related to sexuality and gender identity in the ICD-11: revising the ICD-10 classification based on current scientific evidence, best clinical practices, and human rights considerations. *World Psychiatry.* 2016;15:205-21.
4. First MB, Reed GM, Hyman SE, Saxena S. The development of the ICD-11 Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines for Mental and Behavioural Disorders. *World Psychiatry.* 2015; 14:82-90.
5. Reed GM. Toward ICD-11: improving the clinical utility of WHO's International Classification of Mental Disorders. *Prof Psychol Res Pract.* 2010;41:457-64.
6. Reed GM, First MB, Medina-Mora ME, Gureje O, Pike KM, Saxena S. Draft diagnostic guidelines for ICD-11 mental and behavioural disorders available for review and comment. *World Psychiatry.* 2016;15:112-3.
7. Luciano M. The ICD-11 beta draft is available online. *World Psychiatry.* 2015;14:375-6.
8. Evans SC, Roberts MC, Keeley JW, Blossom JB, Amaro CM, Garcia AM, et al. Vignette methodologies for studying clinicians's decision-making: validity, utility, and application in ICD-11 field studies. *Int J Clin Health Psychol.* 2015;15:160-70.
9. Keeley JW, Reed GM, Roberts MC, Evans SC, Medina-Mora ME, Robles R, et al. Developing a science of clinical utility in diagnostic classification systems: field study strategies for ICD-11 mental and behavioural disorders. *Am Psychol.* 2016;71:3-16.
10. First MB. Clinical utility in the revision of the Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders (DSM). *Prof Psychol Res Pract.* 2010;41:465-73.
11. First MB, Bhat V, Adler D, Dixon L, Goldman B, Koh S, et al. How do clinicians actually use the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders in clinical practice and why we need to know more. *J Nerv Ment Dis.* 2014;202:841-4.
12. Roberts MC, Reed GM, Medina-Mora ME, Keeley JW, Sharan P, Johnson DK, et al. A global clinicians' map of mental disorders to improve ICD-11: analysing meta-structure to enhance clinical utility. *Int Rev Psychiatry.* 2012;24:578-90.
13. Jablensky A. Psychiatric classifications: validity and utility. *World Psychiatry.* 2016;15:26-31.
14. Maj M. Narrowing the gap between ICD/DSM and RDoC constructs: possible steps and caveats. *World Psychiatry.* 2016; 15:193-4.
15. Sanislow CA. Updating the Research Domain Criteria. *World Psychiatry.* 2016;15:222-3.