



VERTEX

REVISTA ARGENTINA DE PSIQUIATRIA

100

NÚMERO ANIVERSARIO

Agrest / Conti / Gabay / Jufe
Leiderman / Levin / Matusevich / Mussa
Nemirovsky / Rebok / Stagnaro / Triskier / Wikinski

Revista de Experiencias Clínicas y Neurociencias / Dossier / El Rescate y la Memoria / Confrontaciones / Señales

Volumen XXII - Nº 100 Noviembre - Diciembre 2011 - ISSN 0327-6139



VERTEX

REVISTA ARGENTINA DE PSIQUIATRÍA

Director:
Juan Carlos Stagnaro
Director Asociado para Europa:
Dominique Wintrebert

Comité Científico

ARGENTINA: F. Alvarez, S. Bermann, M. Cetkovich Bakmas, I. Berenstein, R. H. Etchegoyen, O. Gershanik, A. Goldchluk, M. A. Matteredazzi, A. Monchablon Espinoza, R. Montenegro, J. Nazar, E. Olivera, J. Pellegrini, D. J. Rapela, L. Ricón, S. L. Rojtenberg, D. Rabinovich, E. Rodríguez Echandía, L. Salvarezza, C. Solomonoff, M. Suárez Richards, I. Vegh, H. Vezzetti, L. M. Zieher, P. Zöpke **AUSTRIA:** P. Berner. **BÉLGICA:** J. Mendlewicz. **BRASIL:** J. Forbes, J. Mari. **CANADÁ:** B. Dubrovsky. **CHILE:** A. Heerlein, F. Lolas Stepke. **EE.UU.:** R. Alarcón, O. Kernberg, R. A. Muñoz, L. F. Ramírez. **ESPAÑA:** V. Barembilit, H. Pelegrina Cetrán. **FRANCIA:** J. Bergeret, F. Caroli, H. L.ôo, P. N.ôel, J. Postel, S. Resnik, B. Samuel-Lajeunesse, T. Tremine, E. Zarifian. **ITALIA:** F. Rotelli, J. Pérez. **PERÚ:** M. Hernández. **SUECIA:** L. Jacobsson. **URUGUAY:** A. Lista, E. Probst.

Comité Editorial

Martín Agrest, Patricia Alba, Norberto Aldo Conti, Pablo Gabay, Claudio González, Gabriela Silvia Jufe, Eduardo Leiderman, Santiago Levin, Daniel Matusevich, Alexis Mussa, Martín Nemirovsky, Federico Rebok, Esteban Toro Martínez, Fabián Triskier, Ernesto Wahlberg, Silvia Wikinski.

Corresponsales

CAPITAL FEDERAL Y PCIA. DE BUENOS AIRES: S. B. Carpintero (Hosp. C.T. García); N. Conti (Hosp. J.T. Borda); V. Dubrovsky (Hosp. T. Alvear); R. Epstein (AP de BA); J. Faccioli (Hosp. Italiano); A. Giménez (A.P.A.); N. Koldobsky (La Plata); A. Mantero (Hosp. Francés); E. Mata (Bahía Blanca); D. Millas (Hosp. T. Alvarez); L. Millas (Hosp. Rivadavia); G. Onofrio (Asoc. Esc. Arg. de Psicot. para Grad.); J. M. Paz (Hosp. Zubizarreta); M. Podruzny (Mar del Plata); H. Reggiani (Hosp. B. Moyano); S. Sarubi (Hosp. P. de Elizalde); N. Stepansky (Hosp. R. Gutiérrez); E. Diamanti (Hosp. Español); J. Zirulnik (Hosp. J. Fernández). **CÓRDOBA:** C. Curtó, J. L. Fitó, A. Sassatelli. **CHUBUT:** J. L. Tuñón. **ENTRE RÍOS:** J. H. Garcilaso. **JUJUY:** C. Rey Campero; M. Sánchez. **LA PAMPA:** C. Lisofsky. **MENDOZA:** B. Gutiérrez; J. J. Herrera; F. Linares; O. Voloschin. **NEUQUÉN:** E. Stein. **RÍO NEGRO:** D. Jerez. **SALTA:** J. M. Moltrasio. **SAN JUAN:** M. T. Aciar. **SAN LUIS:** J. Portela. **SANTA FE:** M. T. Colovini; J. C. Liotta. **SANTIAGO DEL ESTERO:** R. Costilla. **TUCUMÁN:** A. Fiorio.

Corresponsales en el Exterior

ALEMANIA Y AUSTRIA: A. Woitzuck. **AMÉRICA CENTRAL:** D. Herrera Salinas. **CHILE:** A. San Martín. **CUBA:** L. Artilos Visbal. **ESCOCIA:** I. McIntosh. **ESPAÑA:** A. Berenstein; M. A. Díaz. **EE.UU.:** G. de Erausquin; R. Hidalgo; P. Pizarro; D. Mirsky; C. Toppelberg (Boston); A. Yaryura Tobías (Nueva York). **FRANCIA:** D. Kamienny. **INGLATERRA:** C. Bronstein. **ITALIA:** M. Soboleosky. **ISRAEL:** L. Mauas. **MÉXICO:** M. Krassoievitch; S. Villaseñor Bayardo. **PARAGUAY:** J. A. Arias. **SUECIA:** U. Penayo. **SUIZA:** N. Feldman. **URUGUAY:** M. Viñar. **VENEZUELA:** J. Villasmil.

Objetivo de VERTEX, Revista Argentina de Psiquiatría

El objetivo de la revista VERTEX es difundir los conocimientos actuales en el área de Salud Mental y promover el intercambio y la reflexión acerca de la manera en que dichos conocimientos modifican el corpus teórico en que se basa la práctica clínica de los profesionales de dicho conjunto disciplinario.

Reg. Nacional de la Prop. Intelectual: Nro. 207187 - ISSN 0327-6139

Hecho el depósito que marca la ley.

VERTEX, Revista Argentina de Psiquiatría, Vol. XXII Nro. 100 NOVIEMBRE - DICIEMBRE 2011

Todos los derechos reservados. © Copyright by VERTEX

* **Vertex, Revista Argentina de Psiquiatría, es una publicación de Polemos, Sociedad Anónima.**

Prohibida su reproducción total o parcial por cualquier medio, sin previo consentimiento de su Editor Responsable. Los artículos firmados y las opiniones vertidas en entrevistas no representan necesariamente la opinión de la revista y son de exclusiva responsabilidad de sus autores.

Informes y correspondencia:
VERTEX, Moreno 1785, piso 5
(1093), Buenos Aires, Argentina
Tel./Fax: 54(11)4383-5291 - 54(11)4382-4181
E-mail: editorial@polemos.com.ar
www.editorialpolemos.com.ar

En Europa: Correspondencia
Informes y Suscripciones
Dominique Wintrebert, 63, Bv. de Picpus,
(75012) París, Francia. Tel.: (33-1) 43.43.82.22
Fax.: (33-1) 43.43.24.64
E-mail: wintreb@easynet.fr

Diseño
Marisa G. Henry
marisaghenry@gmail.com
Impreso en:
Sol Print SRL,
Araoz de Lamadrid 1920, Avellaneda

SUMARIO

100

número
Aniversario

VERTEX
*Revista Argentina de
Psiquiatría*

Aparición
Bimestral

Indizada en el
acopio bibliográfico
*"Literatura
Latinoamericana en
Ciencias de la
Salud" (LILACS) y
MEDLINE.*

Para consultar
listado completo
de números anteriores:
www.editorialpolemos.com.ar

- **La participación de los usuarios en los servicios de salud mental**
Martín Agrest pág. 409
- **Algunas reflexiones en torno a los cambios observados en la Psiquiatría Argentina de los últimos 20 años**
Norberto Aldo Conti, Federico Rebok pág. 419
- **Evolución de los antipsicóticos y de su uso en el tratamiento de la esquizofrenia. ¿Qué hay de nuevo viejo?**
Gabriela Silvia Jufe pág. 423
- **Últimos avances en la comprensión y entendimiento de la esquizofrenia**
Eduardo A. Leiderman pág. 430
- **Tratamiento psicofarmacológico del proceso suicida**
Alexis Mussa pág. 435
- **Fisiopatogenia en Psiquiatría: descubrimiento, construcción o descubrimiento + construcción? El caso de la depresión**
Silvia Wikinski pág. 444
- **Recuperación. Un nuevo paradigma para la Psiquiatría**
Pablo Miguel Gabay pág. 454
- **El segundo nacimiento. Algunas consideraciones acerca del desarrollo cerebral durante la adolescencia**
Fabián Triskier pág. 462
- **Narciso Taxón M. D. Un caso de hipersexualidad**
Sergio Levin, Daniel Matusevich, Martín Nemirovsky pág. 470

VERTEX

REVISTA ARGENTINA DE PSIQUIATRÍA

EDITORIAL



ace ya veinte años que comenzó la aparición de Vertex, Revista Argentina de Psiquiatría. Arribamos así a este, nuestro número 100.

Ocasión para hacer un alto en el camino, un balance de su recorrido y proyectar su futuro. Cien números y tres decenas de Suplementos abarcaron las más de 8000 páginas en las que cerca de 1000 autores hicieron conocer su pensamiento a los colegas argentinos y del resto del mundo.

Vertex nació cuando la hiperinflación de fines de los años '80 del siglo pasado golpeaba a la sociedad argentina; atravesó la crisis económica y política que nos sacudió cruelmente desde fines de 1998 y que culminó con los infaustos acontecimientos institucionales de fines de 2001; navegó esforzadamente durante los años posteriores, con mejores vientos, y llegó hasta el presente. Aún en los momentos más difíciles, mantuvo su aparición en forma ininterrumpida proyectando en el espacio internacional, por vía de su inclusión en Medline, la producción intelectual de los especialistas argentinos. En estos últimos años aumentó la frecuencia de sus ediciones a seis números por año.

En nuestros Editoriales hemos procurado acompañar, desde el lugar de una publicación especializada, los avatares políticos y sociales de nuestro país, en sintonía con la construcción de una comunidad respetuosa de los derechos humanos, las libertades individuales, la no discriminación y la justicia social. Todos ellos ingredientes indispensables para construir una Salud Pública digna para nuestro pueblo. Un ideario por el cual los trabajadores de la Salud Mental pagamos el tributo de numerosos compañeros detenidos-desaparecidos por la mortífera acción del Terrorismo de Estado.

Nacida en los prolegómenos de la "década del cerebro", Vertex no sucumbió a los reduccionismos fáciles e intentó mantener una línea de pensamiento crítico que otorgara lugar a todas las corrientes de nuestra especialidad presentes en la psiquiatría. Los límites estuvieron puestos por los bordes éticos insoslayables que prometimos en nuestro primer número.

En estas dos décadas mucho ocurrió en el seno de la profesión. Tanto a nivel internacional como nacional.

Los tiempos de las nosografías categoriales basadas en criterios objetivos y a-teóricos propuestos por la serie de los DSM de la American Psychiatric Association, que se han ido demostrando como una forma más -y no la única ni la más fructífera- para ordenar la clasificación de las formas de la locura, han alcanzado un punto de inflexión. La fascinación que generaron en sus comienzos ha decrecido en la actualidad como producto de reiteradas críticas que surgen de diversos horizontes y desde el interior mismo de la psiquiatría norteamericana.

Una participación más democrática y universal, respetando las variaciones impuestas por la cultura, parece despuntar en la nueva versión, esperada para dentro de cuatro años, de la Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud. Por primera vez los psiquiatras de nuestro país, a través de su Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA), participan en la factura de esa nosografía que debería regir en nuestro medio, en acuerdo con los compromisos internacionales que suscribió la República Argentina, para confeccionar las estadísticas de salud y orientar la investigación clínica.

En los treinta últimos años, paralelamente con una declinación de la creatividad y la influencia de la psiquiatría franco-alemana, una propuesta de paradigma se organizó en las tres últimas décadas en el seno de la psiquiatría norteamericana, en torno a la nosografía del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) que pasó de sus versiones III de 1980 y III-R, de 1987, a la IV, de 1994 y luego a la IV-TR en 2000. Por efecto del peso específico en el concierto internacional de su país de origen, esa manera de clasificar la locura se extendió como mancha de aceite por todo los países occidentales e, incluso, llegó al este de Europa luego de la caída de la Unión Soviética. Simultáneamente se mantuvo la presencia de la mencionada Clasificación de las Enfermedades Mentales (CIE) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su versión 9, y luego 10, a partir de la cual diversos países publicaron sus propias extensiones: Australia (CIE-10-AM) en 1998 Canadá (CIE-10-CA) en 2000, Alemania (CIE-10-GM) y EE.UU. añadió el anexo con el sistema de clasificación de procedimientos (ICD-10-PCS).

A la versión 10 de la CIE sucederá, como dijimos antes, en no mucho tiempo la número 11. Por otro lado, otras maneras de clasificar los trastornos mentales florecieron en diversas partes del mundo en contraste con el DSM, algunas como variantes de la ICD 10, como es el caso de la Clasificación China de Trastornos Mentales (CCMD-3) de 2001 o la Guía Latinoamericana de Diagnóstico Psiquiátrico (GLADP) de 2003; otras fueron diseñadas con criterios diversos intentando rescatar aquello que fue excluido de la concepción del DSM: las consideraciones psicodinámicas. Son ejemplo de esas propuestas la Clasificación Francesa de Trastornos del Niño y del Adolescente (CFTMEA- R) de 2000 y el Manual Diagnóstico Psicodinámico (PMD) de 2006, elaborado en colaboración por la American Psychoanalytic Association, la International Psychoanalytical Association, y otras instituciones psicoanalíticas norteamericanas.

Una de las preguntas centrales que deben hacerse la psiquiatría y la psicología clínica (no debe olvidarse que la American Psychological Association participó y participa de la elaboración de los DSM) es si una extensión ex-

cesiva de su discurso englobando como patológicas a conductas generadas por estímulos nocivos surgidos de la sociedad urbana contemporánea o la inclusión de las reacciones normales a la simple pena de vivir como nuevas "enfermedades" -tal como ciertos intereses comerciales inducen a considerar- no les hace correr el riesgo de perder especificidad y otorgar justificación a las críticas ideologizadas y erróneas de la antipsiquiatría y la antipsicología.

Recordamos especialmente el tema porque, como siempre lo hemos señalado, la nosografía es la llave de la terapéutica y de acuerdo a los criterios, a los recortes conceptuales, con que se efectúan los diagnósticos se orienta siempre la manera de tratar a quienes los reciben. Esa operación lleva implícita una teoría del enfermar y ejerce influencia en el diseño del sistema sanitario.

En los últimos veinte años la terapéutica psicofarmacológica, incrementó notablemente el número de las moléculas que la componen. Propuesta por algunos como un recurso curativo ha ido superando esa idealización para mantenerse como otrora en una más modesta pero indispensable función sintomática. Los estudios genéticos han arrojado pocos resultados concluyentes o aplicables a la clínica. Pero su combinación con los estudios epidemiológicos y los resultados de la investigación neurobiológica, especialmente los provenientes de las neuroimágenes, abren caminos interesantes para comprender el sustrato orgánico de los fenómenos mentales normales y patológicos. Sin embargo, no sería demasiado osado afirmar que la problemática de la psicogénesis, iluminada por las investigaciones contemporáneas, sigue teniendo una vigencia definitoria en la comprensión de los trastornos mentales. En la base epistemológica de la psiquiatría se debate siempre, como en la base de todas las escuelas psicológicas en la que aquella pueda apoyarse, la permanente tensión entre un indudable monismo ontológico y la persistencia del anclaje -en función de nuestros recursos y conocimientos actuales- en un necesario dualismo metodológico para explicar y comprender la conducta humana.

Cada vez más, apoyada en una sólida tradición en ese sentido, aparece en nuestro medio, la necesidad de revitalizar el rol psicoterapéutico de la tarea del psiquiatra, y nuevas (particularmente surgidas de la psicología cognitiva y comportamental) y tradicionales (psicodinámicas y sistémicas) corrientes teóricas que inspiran esa tarea vuelven a exigir espacio en las opciones formativas de los jóvenes psiquiatras. En efecto, ellos perciben de manera cada vez más clara que no pueden estancarse en un reduccionismo biológico que los acantone en el rol de "medicadores de recetario" sino que deben replantear su formación de manera más integral proveyéndose de herramientas psicoterapéuticas y asentando sólidamente su perspectiva clínica en una psicopatología antropológica.

El mundo psi argentino, como su cultura en general, siempre ha incorporado las grandes líneas de pensamiento presentes en el debate mundial. Por supuesto que, como todo proceso de incorporación de ideas no de manera automática, sino más o menos creativa, luego del atravesamiento del prisma cultural local, surgido del sedimento de incorporaciones anteriores, de aportes propios, de interpretaciones y reinterpretaciones por efecto de la lengua, de posiciones ideológicas, de las condiciones sociales económicas y políticas y de múltiples factores más.

Una tarea pendiente en nuestro país es la instalación de una política sanitaria efectiva en el campo de la Salud Mental. Nuestra historia en ese dominio, excepto en los tiempos de Domingo Cabred, siempre quedó postergada en el concierto de la Salud Pública general, a pesar de la reconocida prevalencia de los trastornos mentales.

La necesaria transformación que se necesita pasa prioritariamente por la instalación de recursos adecuados en la comunidad bajo la forma de instituciones intermedias (hospitales de día y de noche, casas de medio camino, hogares protegidos y departamentos terapéuticos, familias sustitutas...) unidos en una armónica red con los servicios de psicopatología en los hospitales generales y los hospitales especializados de giro cama rápido para la atención de los trastornos mentales severos.

Todo ello debe ir acompañado de una política activa para garantizar la rehabilitación y la reinserción social de las personas aquejadas de trastornos mentales, asegurándoles una calidad de vida digna, y una vigorosa lucha contra el estigma de las enfermedades mentales mediante campañas sostenidas en el tiempo promoviendo la defensa irrestricta de los derechos humanos de los pacientes por constituir una población especialmente vulnerable.

Una particular atención debería prestarse a las patologías muy prevalentes como las adicciones y el alcoholismo y las de los grupos etarios más desprotegidos como los ancianos y los niños y adolescentes. Es imprescindible apoyar el diseño de esas políticas en un registro epidemiológico sistemático y permanente basado en las categorías de la CIE de la OMS. De lo contrario se actuaría a ciegas sin tener los datos necesarios para orientar la instalación sociodemográfica de los recursos mencionados y establecer los programas de formación de recursos humanos para trabajar en ellos. La jerarquización administrativa, los recursos económicos suficientes, la intersectorialidad, la participación de los pacientes y sus familias en la elaboración de esa política son condiciones básicas para su éxito. También lo es el desarrollo de la investigación centrada en la realidad nacional de este campo sanitario.

Un motivo creciente de las consultas en el campo de la Salud Mental proviene en los últimos años del consumo abusivo de drogas legales e ilegales

constituyendo un verdadero desafío a la Salud Pública. Este fenómeno de origen complejo, social y político, incide enormemente en las prácticas y los modelos institucionales de atención en psiquiatría. Las presentaciones clínicas resultan así intrincadas y se vuelve muy complejo su abordaje terapéutico y su estatus jurídico.

A ello se suma la extensión, a veces excesiva, de la demanda social hacia la psiquiatría para que se haga cargo de un malestar cultural propio de los cambios epocales que atravesamos.

Todo ello requiere prácticas respetuosas de las competencias e incumbencias de cada una de las profesiones incluidas en los equipos multidisciplinarios que trabajan en el área, poniendo su tarea al abrigo de empujes corporativos de las distintas disciplinas implicadas y evitando encajonar en los tentadores reduccionismos de diferentes tipos (biológicos, psicológicos o sociológicos) el abordaje necesariamente antropológico de los trastornos mentales.

La legislación en el tema debe acompañar y consolidar las transformaciones así planteadas recordando que si bien las leyes facilitan ciertos cambios no traccionan la realidad a estadios ideales. Solo el trabajo concreto y la gestión racionalmente orientada lo hacen.

Nuestra psiquiatría se desarrolló y creció fuertemente en los últimos años. Prueba de ello es la vitalidad de sus asociaciones científicas cuyos congresos convocan miles de participantes, la realización del Congreso Mundial de Psiquiatría organizado por la World Psychiatric Association (WPA) en octubre de este año en Buenos Aires -del que hicimos un informe especial en el número anterior de Vertex- la realización el año próximo, también en nuestro país, del Congreso de la Asociación Psiquiátrica de América Latina (APAL), cuya presidencia ocupará para el período 2012-2014 un colega argentino, las muy frecuentes visitas de personalidades del ámbito internacional de la especialidad y las interrelaciones científicas crecientes con el concierto mundial de la psiquiatría expresadas en publicaciones, intercambio de becarios y participación en la confección de las clasificaciones de trastornos psiquiátricos como la GLADP y la CIE 11, ya mencionadas, la brillantez de los nuevos colegas que se incorporan a la especialidad. No obstante los logros alcanzados, se deben redoblar los esfuerzos para mejorar nuestra producción en todos esos aspectos e incursionar en otros.

Este número da testimonio del pensamiento de los miembros de nuestro Comité Editorial. Nos reservamos ese lugar para marcar un momento de las posiciones que hemos elegido en diversos temas centrales de la especialidad. En ese mundo vertiginosamente cambiante el máximo desafío es mantenernos contemporáneos de nosotros mismos. Seguir bregando por una psiquiatría argentina y latinoamericana concebida y aplicada en función de las ne-

cesidades y requerimientos concretos de nuestros pueblos, por un sistema de salud cada vez más justo y equitativo y por la continuidad del ejercicio de nuestra profesión de la manera más digna en sus condiciones de trabajo, enmarcada en una ética respetuosa del sufrimiento humano. En ese incitante horizonte que se abre ante nosotros, acompañados por nuestro prestigioso Comité Científico nacional e internacional y nuestra amplia red de corresponsales, quienes sostenemos la tarea de poner en páginas a ese pensador colectivo conformado por los autores que nos honran con sus contribuciones, renovamos nuestro compromiso de seguir aportando, desde este lugar editorial, nuestro esfuerzo a la cultura argentina ■

Juan Carlos Stagnaro

La participación de los usuarios en los servicios de salud mental

Martín Agrest

Lic. en Psicología (UBA). Coordinador de Docencia e Investigación, Proyecto Suma
E-mail: magrest66@gmail.com

Introducción

Durante años los psiquiatras y los psicólogos atendimos pacientes gravemente perturbados, escuchamos su voz y cuanto tuviesen para decir de su padecimiento. Sin embargo, no siempre registramos el sentido profundamente personal de atravesar situaciones de elevado sufrimiento emocional ni la necesidad de determinar de forma conjunta el tipo de tratamiento, las actividades tendientes a la recuperación que dicha persona podía encarar o el modo de participar transmitiendo sus expe-

riencias a otros con padecimientos similares (o diferentes) en foros o consejos para la planificación o evaluación de los servicios de salud mental. En síntesis, lo más frecuente ha sido estar presos de un modelo tutelar y paternalista, centrado en los déficits e imposibilidades, alejándonos de poder verlos como ciudadanos con derechos y potencialidades a realizar.

En los últimos 20 años, el desarrollo del concepto de recuperación (1, 2, 3, 4), el movimiento de Dere-

Resumen

La participación de los usuarios en los servicios de Salud Mental no es nueva pero su forma reciente es la de un movimiento que alcanzó una difusión que hace 20 años hubiera resultado impensable. El presente trabajo se ocupa de distinguir los términos "consumidor", "cliente", "paciente" y "usuario", y los de "participación", "perspectiva", "involucramiento" y "control por parte de los usuarios". Recorre algunos hitos históricos que facilitaron este movimiento y describe su interrelación con el concepto de recuperación, con el movimiento internacional de Derechos Humanos y con la Post Psiquiatría. Analiza distintas formas de participación en los grupos de ayuda mutua, en la planificación, provisión y evaluación de los servicios, así como en la selección y entrenamiento de los profesionales de la salud mental. También se señalan algunos aspectos de cómo tiene lugar esta participación en los servicios de Salud Mental locales. Por último se ocupa de la extraordinaria difusión de los relatos de experiencias personales, con nombre y apellido y potencial efecto subjetivante, que pueden ayudar a salir de situaciones de aislamiento y significar un paso importante en la lucha contra el estigma.

Palabras clave: Participación de usuarios - Consumidores - Servicios de salud mental - Evaluación - Recuperación.

USERS' PARTICIPATION IN MENTAL HEALTH SERVICES

Abstract

Users' participation in mental health services isn't precisely a novelty but its recent form is that of a movement impossible to imagine twenty years ago. The present paper distinguishes the terms "consumer", "client", "patient" and "user", as well as "participation", "perspective", "involvement" and "users' control of services". Some historical milestones are described and also the relationship between users' movement and the recovery concept, the Human Rights doctrine and the development of Post Psychiatry. Self-help and mutual-aid groups, participation in planning, provision and evaluation of services, and also in selection and training of mental health professionals are pointed as the main types of participation. Some aspects of the local users' movement are also depicted. Finally, the personal narratives are presented as potentially subjectivity creators and ways of coming out of isolation and fighting stigma.

Key words: Users' participation - Consumer issues - Mental health services - Evaluation - Recovery.

chos Humanos asociado al estado y tratamiento de las personas con sufrimiento mental severo (5, 6, 7), y la Post Psiquiatría y la Psiquiatría Crítica (8) de comienzos del nuevo milenio forman parte de un cuerpo teórico y de prácticas que permiten valorar la importancia de la participación de los usuarios en los servicios de Salud Mental. Asimismo, deben destacarse como factores que llevaron a la relevancia actual de este fenómeno la crisis en el financiamiento de los servicios de salud en general (y de los de Salud Mental en particular) en la Argentina y en el mundo, los limitados éxitos de los tratamientos ofrecidos, y las inmensas posibilidades de comunicación apoyadas en los avances tecnológicos. Son los usuarios mismos quienes, junto a muchos profesionales, llevan la bandera de que además de (o en vez de) pacientes son ciudadanos inmersos en un contexto social y que su experiencia es tan importante como la visión experta -aunque sesgada- que los profesionales tenemos para ofrecerles.

La OMS propuso que para el año 2000 los países considerasen prioritario involucrar a los individuos en las decisiones que afectasen su salud (9). Es probable que, dentro de algunos años, cuando esté completamente instalado que así sea, suene increíble que alguna vez hubiese sido de otro modo.

La manera de trabajo más directamente relacionada con esta posición es la de concebir la aproximación al sufrimiento mental desde una perspectiva de la recuperación (o, según el término en inglés, *recovery*) (10). Es decir, entender que el tratamiento debe apuntar a aliviar los síntomas en tanto y en cuanto sean un obstáculo para que esa persona se incluya y participe socialmente más que como un objetivo en sí mismo y, por otra parte, comprender que alguien puede llevar una vida de participación plena en la comunidad aún con síntomas psiquiátricos y que es más importante lo primero que la erradicación de los segundos (1, 11, 12).

En algunos casos los servicios tradicionales de Salud Mental (hospital de día, consultorios externos, etc.) se combinan con otras actividades tendientes a la reinserción social (talleres expresivos, de aprendizaje, clubes de fines de semana, trabajo asistido, microemprendimientos, etc.). La rehabilitación que tiene lugar en estas instancias lleva a que muchas veces exista algún tipo de relación con los servicios de Salud Mental, aún si no fuesen estrictamente parte de los mismos. Esto determina que los límites con estas otras organizaciones asociadas se tornen borrosos. Es probable que esta característica se corresponda con una concepción de la salud mental que enseña que ésta no forma parte de un continuo con la enfermedad mental, pero en el extremo opuesto, sino que admite su posible coexistencia (13). Esto significa que, por un lado, alguien pueda conservar una enfermedad mental pero desempeñar una vida en la comunidad digna de quien posee salud mental y, por el otro, que se produzca un desvanecimiento de los límites entre los servicios de Salud Mental y un sinnúmero de otras actividades sociales (recreativas, laborales, etc.). Dicha particularidad resulta decisiva para analizar la participación de los usuarios ya que buena parte de ésta transcurre en los

bordes de lo que tradicionalmente llamamos "servicios de Salud Mental".

Por ejemplo, en el curso del trabajo previo a la fundación de Proyecto Suma, una ONG dedicada a la asistencia y rehabilitación en Salud Mental, sus integrantes discutieron largas semanas sobre la propiedad de llamar "pacientes" a quienes participarían en el *club de fin de semana* que habría de formar parte de la institución, llegando a la conclusión de que lo más propio sería denominarlos "socios" del club, por más que esas mismas personas concurren a otros espacios de Proyecto Suma (hospital de día, consultorios externos, etc.) en donde los profesionales habrían de referirse a ellos en calidad de pacientes. La misma persona, en la misma institución, sería socio de una instancia y paciente de otra. Aún más, en los talleres tampoco serían pacientes. El coordinador del taller de arte, por ejemplo, insistía en que para él se trataba de "participantes" y que incluso prefería desconocer el diagnóstico u otras cuestiones centrales para la visión de cualquier psiquiatra o psicoterapeuta del hospital de día. Esto llevaría a considerar que el término de "usuario" de los servicios de Salud Mental podría ser un modo genérico de denominarlos sin dejarnos prisioneros de creer que ellos son únicamente nuestros "pacientes", sin olvidar que la mayoría de ellos pasan (afortunadamente) sólo una parte de su tiempo o de sus vidas en tratamiento y el resto deben gestionar cómo harán para vivir con lo que les pasa y llegando a la consulta cuando algo propio o en el contexto determina que así sea. En este sentido, creer que en todo momento son pacientes es un error conceptual y práctico, que el movimiento de participación de usuarios se ocupa de denunciar.

El presente trabajo parte de revisar los términos utilizados corrientemente al referirse a los usuarios y, luego de rastrear algunos antecedentes del actual movimiento, repasa distintas formas de participación, destacando especialmente el valor de la narración de sus experiencias.

¿Distintos términos, un mismo concepto?

En la literatura internacional se usan con frecuencia casi indistintamente una variedad de términos (14, 15) tales como los de "consumidores", "usuarios", "clientes", "pacientes", "enfermos mentales", "participantes", "sobrevivientes", "personas", "personas con trastorno / sufrimiento / padecimiento mental", "personas con una etiqueta psiquiátrica" (16), "ciudadanos" y hasta (en inglés) han propuesto llamarlos "pro-sumers" (algo así como "productores") para destacar que son productores y consumidores de modo simultáneo (17). Cada uno de ellos tiene su particularidad, contexto de significación y potencialidad para formar grupos de identidad diferentes (16) aunque en numerosas ocasiones son empleados por los profesionales de la Salud Mental en forma indistinta.

En el presente artículo "usuario", "consumidor", "persona" (o "persona con sufrimiento mental") y "ciudadano" forman parte de un universo conceptual parecido, en tanto "cliente" queda reservado a una concepción

(errónea) de la salud como si se tratase de una mercancía, y “paciente” (exclusivamente) a la situación clínica en la que la persona recibe asistencia de parte de un efector de salud. “Sobreviviente” se suele emplear para referirse peyorativamente a las consecuencias de la asistencia psiquiátrica o del equipo de Salud Mental, y vivido de modo insultante por algunos profesionales, aunque también para aludir a los estragos derivados de la enfermedad mental (18). Más allá de infortunios personales en el intercambio con los servicios de salud, aun si son algo más que casos aislados, la presentación como víctimas merece consideraciones adicionales que no son abordadas en el presente trabajo.

“Usuario”, como abreviatura de “usuarios de servicio de Salud Mental”, se refiere a la persona que se encuentra haciendo uso de un servicio de Salud Mental (15, 19). Si bien la definición de “consumidor” que propone el Departamento de Salud inglés (“las personas que experimentan de modo directo una enfermedad mental y se encuentra utilizando servicios de Salud Mental” (20)) tendría un matiz ligeramente distinto al de usuario que dan otros autores, en el presente artículo no se hace lugar a esta diferencia.

Por otra parte, vale la pena mencionar la necesidad de distinguir entre “participación de los usuarios”, “involucración de los usuarios”, “perspectiva del usuario”, “estándares de calidad para la involucración de usuarios”, “servicios controlados por usuarios”, “investigación en colaboración y focalizada en los usuarios”, “consejo de usuarios”, “control por parte del usuario” y “empoderamiento del usuario”. Todos ellos se refieren a aspectos relacionados pero diferentes del rol de los usuarios al recibir y al desarrollarse los servicios de Salud Mental (19). La *participación* sería la modalidad más general de referirse a las actitudes y conductas de los usuarios en relación a sus tratamientos, a los vínculos entre sí y con la sociedad en su conjunto, a su lugar en los servicios en general (incluyendo la planificación, implementación, investigación / evaluación) y la política / jurisprudencia que enmarca la provisión de los mismos. Al decir de Borg y cols., la involucración sería una forma de participación con una connotación de menor control sobre los tratamientos o los servicios que cuando se habla de “servicios controlados por usuarios”, aunque claramente mucho mayor que cuando se los denomina “pacientes” (19).

La *perspectiva* del usuario se refiere a la mirada o posición que representa a estas personas, y que muchas veces es distinta (y hasta opuesta) a la de los profesionales. La postura más aceptada entre los colegas que avalan el movimiento de usuarios es que éstos deben participar y que es necesario tener en cuenta su perspectiva en múltiples áreas del campo de la Salud Mental (21). Podríamos tener en cuenta su perspectiva pero restringir su participación y no otorgarles, tampoco, poder alguno. Si participan pero los profesionales no tenemos en cuenta su perspectiva podríamos dar lugar a un antagonismo o lucha de poder de escaso provecho para ambos grupos.

Dado que ser consumidor de un servicio tiene una connotación pasivizante se ha ido privilegiando el uso del término “usuario”, lo cual aplica tanto a quien

muchas veces es designado como “paciente” como también a su familia. En el documento pionero de la *World Health Organization* se presenta la discusión entre hablar de “consumidor” y de “usuario” y, como este último también remite al uso o abuso de drogas, prefieren hablar de “consumidor”, distinguiéndolos entre primarios (en alusión a aquellos que tienen experiencia directa de problemas mentales o emocionales) y familias (para quienes tienen o tuvieron alguna responsabilidad en su cuidado) (9).

En español, si bien ambos se encuentran igualmente ligados al uso de drogas, parece preferible el uso del término “usuario” menos contaminado de los resabios mercantilistas del de “consumidor”.

Según Borg (19), la importancia asignada a la perspectiva de los usuarios se fundamenta en dos corrientes filosóficas: la *fenomenología existencialista* y la *filosofía crítica del posmodernismo*. A la identificación de la persona con su diagnóstico (y su consiguiente objetivación) se le opone la concepción según la cual los problemas de salud serían experiencias subjetivas y, especialmente en el caso de la recuperación de derechos, potencialmente subjetivantes (22). Y, a la relación de poder (vinculada al saber) que destaca la asimetría entre profesionales y pacientes se le opone la concepción de una valoración de la voz del usuario y de su experiencia. Ambas corrientes ocupan también un lugar central en la Post Psiquiatría y Psiquiatría Crítica, que abogan por principios muy similares en cuanto a la valoración de la voz de los usuarios y al análisis crítico de la distribución del poder en las formas tradicionales de asistencia en Salud Mental (8, 23).

Cabe plantearse si la participación de los usuarios forma parte de una moda que otros campos de la Medicina han permanecido inmunes en tanto el terreno de la salud mental ha sucumbido o, en cambio, si se trata de una conquista derivada de particularidades de nuestro quehacer tan relacionado con la subjetividad de las personas. En este trabajo se propone la tesis que la pregnancia de este movimiento en determinado campo de la salud depende de la duración de los tratamientos y la rehabilitación, de la incidencia del consentimiento o voluntad del usuario y del grado de conciencia conveniente para desarrollar el proceso terapéutico o rehabilitatorio. En procedimientos acotados en el tiempo, en donde es escasa la voluntad o nula conciencia (como un acto quirúrgico) es posible suponer que la perspectiva y participación de los usuarios pudiera ser menos considerada que en procesos extensos, que requieren el compromiso permanente, el mayor grado de conciencia posible y que basan en las posibilidades subjetivantes buena parte de su éxito, como sucede en las psicoterapias o la rehabilitación psicosocial.

La cuestión de llamar a estas personas “usuarias” en vez de pacientes podría tener un impacto directo en el ejercicio y el uso del poder en el seno de las prestaciones de salud y en las posibilidades de recuperar derechos por parte de estas personas. Y si de derechos hablamos, hay que considerar el derecho de ser empoderado (en el uso del tiempo libre, legal, laboral y económicamente) (22), de ser representado, de acceder a los registros derivados

del tratamiento y de estar libre de etiquetas estigmatizantes. Pero la adquisición de cierto poder por parte de los usuarios es indisociable de alguna pérdida de poder por parte de los profesionales (24) y dicha renuncia no siempre es sencilla.

Suelen darse algunos argumentos para no hacerlo: existen casos en los que los pacientes carecen de conciencia de enfermedad o de situación y se requiere el ejercicio del poder para encaminar un tratamiento que puede resultar imprescindible y hasta vital. Algunas veces puede ser necesario forzar un tratamiento contra la voluntad del paciente. Sin embargo, también es cierto que aun para casos complejos se ha propuesto considerar la posibilidad de *decisiones compartidas* (25) y de *decisiones anticipadas* (26), cuestiones que aún son muy discutidas entre quienes trabajan en urgencias o con pacientes en momentos agudos y que, en definitiva, podría decirse que terminan haciéndose cargo en parte del temor a la locura que está presente en la sociedad.

En todo caso, lo que la participación de los usuarios pone en cuestión es la hegemonía del especialista para nominar, tratar y decidir por las personas con padecimiento mental y, en cambio, intenta hacer escuchar aquello que éstos tienen para decir en base a su experiencia singular. Esto no implica que los especialistas deban renunciar a asumir decisiones clínicas fundamentales ni dejar vacantes las obligaciones sino que se refiere a contemplar esta perspectiva y comprender los costos (propios y ajenos) de decidir por otros cuando resulta imprescindible.

Es probable que llamarlos "usuarios" o "personas con sufrimiento mental" dé una idea de una pérdida de especificidad en el trabajo profesional y genere un efecto de disolución del límite de las incumbencias y del campo de acción que parecíamos tener por seguros al hablar de "paciente" o de "enfermo mental", algo similar a lo señalado respecto del concepto de "salud mental" y de "recuperación". Sin embargo, podría ser grande la ganancia para evitar situaciones y conductas estigmatizantes, especialmente si pensamos en lo importante que es este punto para la recuperación.

Pero también podría ser el caso que llamemos "usuarios" a quienes tratamos de modo objetivante, subrogante o paternalmente, sin que el cambio de denominación se acompañe de algún otro cambio. O que digamos "pacientes" a quienes consideramos en todas las vertientes subjetivantes posibles y con una perspectiva ética de respeto por sus derechos, fomentando y alentando su autodeterminación.

Un estudio inglés de la década del 90 a través de grupos focales mostraba que los participantes, usuarios de servicios de Salud Mental, preferían ser considerados "clientes", "beneficiarios" o, simplemente, "personas", en vez de pacientes (27). En cambio, más recientemente, Dickens y Piccioni (14) estudiaron las preferencias de los usuarios de los EE.UU. y de Inglaterra respecto de cómo querían ser denominados y los resultados mostraron que se inclinaban fundamentalmente por ser llamados "pacientes". Asimismo, los autores concluyeron que no era claro que el término usado para designarlos influyera

sobre la estigmatización ni sobre el empoderamiento de estas personas.

En síntesis, la nominación encierra importantes factores de poder aunque no debemos dejarnos seducir por términos que aparentan una libertad que podemos no estar dispuestos a ceder. Podríamos llamar "usuarios" a quienes seguimos tratando como personas absolutamente carentes de autodeterminación, en cuyo caso el nuevo término solo encubriría que nada ha cambiado.

Apuntes para una historia del movimiento de usuarios

El movimiento de usuarios surgió de la mano del de "ex-pacientes", de manera incipiente durante la década del 70 (28) aunque con antecedentes rastreables en el siglo XIX y, de la mano de la tecnología aplicada a la comunicación, con una difusión extraordinaria durante la última década del siglo XX y lo que llevamos del nuevo milenio.

Entre 1845 y 1863 existió una asociación británica llamada *Alleged Lunatics' Friend Society*, creada por sobrevivientes de los asilos, que podría contarse como uno de los antecedentes más remotos (18, 28).

A principios del siglo XX, en los EE.UU., Clifford Beers se ocupó de divulgar sus experiencias en calidad de paciente y acabó dando lugar a la Higiene Mental (29), un antecedente directo del concepto de "salud mental" tanto en sus vertientes de *movimiento*, *campo disciplinar* y *área de trabajo profesional* así como una dimensión que forma parte de la salud (en general) y un *estado* o *condición* individual o grupal.

Las comunidades terapéuticas, de la mano de Maxwell Jones en Inglaterra en la década de 1950, al igual que las actividades en la comunidad de tipo barrial, marcan otro hito en cuanto a la participación de usuarios. La asamblea en el seno de las comunidades terapéuticas es señalada como espacio privilegiado de las internaciones psiquiátricas y puede contabilizarse como antecedente directo del fenómeno que analizamos en el presente trabajo.

Existe una fuerte polémica en torno de si el movimiento antipsiquiátrico de las décadas de 1960 y 1970 tendría alguna relación con el actual movimiento de "consumidores" y "sobrevivientes de la psiquiatría / servicios de Salud Mental". Un artículo de Rissmiller (30) desató un aluvión de cartas en la revista *Psychiatric Services* cuestionando su postura de que el ala radicalizada antipsiquiátrica estaría siendo continuada hoy por los grupos de consumidores. David Oaks (director de *Mind Freedom International*) y Paolo del Vecchio (del SAMHSA) le contestaron duramente señalando el grado de integración de este movimiento con los organismos internacionales (como OMS), las asociaciones psiquiátricas de algunos países y las recomendaciones gubernamentales (el *National Health System* en el Reino Unido, la *Substance Abuse and Mental Health System Administration* en los EE.UU., o el *Department of Human Services* en Australia), desacreditando la continuidad propuesta por Rissmiller entre ambos movimientos (31, 32). Tiempo antes, Judi

Chamberlin, del *National Empowerment Center*, había cuestionado la relación entre el movimiento de usuarios y la antipsiquiatría, a la que catalogó de “ejercicio académico de intelectuales y profesionales de la salud mental disidentes y que jamás incluyó la perspectiva de los usuarios” (28). Como se señala, habría buenos argumentos para no trazar una continuidad entre ambos movimientos.

En 1973, un grupo de pacientes y ex pacientes formaron un sindicato de pacientes en el que ya entonces declaran abogar por la abolición del tratamiento compulsivo y la irreversibilidad de determinados tratamientos (como el electroshock, determinadas medicaciones o cirugías cerebrales) (33).

En Inglaterra el auge del movimiento de usuarios tuvo que ver con trasladar a fines de la década del 70 algo de la lógica del mercado al terreno de la salud, y así convertirlo en un cuasimercado (17) suponiendo que el usuario podría ser un consumidor y que el subsidio podría ser a la demanda (“*need-led*”) y no a la oferta de provisión de servicios (“*service led*”) (24). Originalmente, tomar por “consumidor” a quien adquiriría un servicio de salud tuvo un contenido político que pretendía destacar el poder de comprar la prestación recibida y, en tal sentido, escoger dónde o cómo recibirla. El término que se utilizaba era que “el consumidor *votaba con sus pies*”: cuando una prestación no lo satisfacía podía dirigirse a otro profesional en busca de un nuevo servicio. En una versión mercantilizada del campo de la salud primeramente sobresalió lo que se denominó “asimetría de información”, según la cual el “comprador” o “cliente” poseía mucha menos información sobre el producto adquirido que el oferente. Sin embargo, los últimos 20 años son testigos de un esfuerzo por mostrar que dicha asimetría se compensa con otras, tales como que nadie sabe mejor que el usuario si el servicio recibido le ha resultado satisfactorio o de algún provecho. En tal sentido, el usuario pasó a ser el experto, un experto por experiencia (34). Y ya dejó de considerarse que el usuario podía ir en busca de un servicio más satisfactorio sino que podía hacer escuchar su voz para modificar los servicios sin tener que ir recorriéndolos en busca de alguno que lo hiciera. Es más, buena parte de su recuperación habría de transcurrir por fuera de los servicios de Salud Mental o, al menos, de los servicios tradicionalmente considerados de tal modo.

Los primeros hallazgos respecto de la satisfacción de los pacientes con los servicios recibidos fueron descritos como inconsistentes y llevó a la idea de que debían usarse cuestionarios estandarizados (35, 36). La otra conclusión obtenida fue que tal vez los pacientes psiquiátricos no fuesen aptos para evaluar la calidad del servicio y, entonces, algunos autores se dedicaron a tipificar quiénes eran los que percibían el servicio como de peor calidad. Jóvenes, mujeres y personas con trastornos de personalidad fueron señalados como las menos probables de ser satisfechos, sin entrar en consideraciones de que, tal vez, los servicios podían ser menos apropiados para ellos (35). Un camino alternativo, seguido tempranamente por Arthur Kleinman (37), apuntaba a la disparidad entre profesionales y pacientes respecto de la creencia

sobre la causa de la enfermedad o del problema, en cuyo caso lo recomendable era que el profesional se interiorizase acerca de las representaciones del usuario para evitar la insatisfacción derivada de esta diferencia (8, 35).

Numerosos practicantes a lo largo de décadas incluyeron de modo regular la pregunta por las preferencias de sus consultantes y no parece haber ahí nada demasiado novedoso. Lazare y otros (en la década del 70) hablaban de una “aproximación negociada” para referirse a que el psiquiatra debía contemplar las demandas del paciente y su forma particular de esperar recibir su ayuda para incluirlas en el plan de tratamiento (38).

Tal vez esta práctica no fuese muy lejana al psicoanálisis, que hizo mucho para dar valor a la voz de los consultantes y puede que la escucha atenta y la creencia que cada persona tenía mucho para decir de sí mismo, de su sufrimiento, de su historia y del contexto familiar o social en el que tenía lugar lo que le pasaba, deban contabilizarse como antecedentes directos de este movimiento. Mucho más que las sofisticadas teorizaciones o las riquísimas teorías de la técnica, suponer que alguien tiene algo valioso que decir (y eso es claro cuando dos personas se encuentran regularmente a pensar juntas sobre lo que una de ellas tiene para contar) es una forma de hacer lugar a la transformación que ahora cobra tanta relevancia y magnitud en el contexto de la organización de los servicios de Salud Mental.

Pero, como detallaremos a continuación, el movimiento de usuarios lleva la participación mucho más allá.

Participar: ¿en qué y cómo?

Basado en el trabajo pionero de Arnstein (39) podemos señalar que existen una serie de peldaños en cuanto a formas de participar. Esta autora consideraba que existían ocho escalones que iban desde la manipulación o recibir una terapia (formas de no participar según ella) hasta el control ciudadano, pasando por el suministro de información, la consulta y la delegación del poder.

La forma más clásica de participación, como se observó, ha sido en el contexto del propio tratamiento. También es muy antigua la participación en la recuperación, fenómeno que muy corrientemente tenía lugar de modo invisible a los profesionales (que solían centrarse en los tratamientos). En este terreno se ha afirmado que no es algo que otro (especialista o no) pueda hacer por la propia persona (“no hay recuperación sin usuario aunque puede haberla sin profesional”), en cuyo caso su participación es un requisito indispensable (1, 11). Es una práctica relativamente frecuente en este campo el diseñar junto al usuario un recorrido por distintos talleres y actividades a su medida y teniendo en cuenta sus preferencias personales, sus recursos y potencialidades (40, 41).

Pero además de éstas, nuevas formas de participación han dado lugar a que se pueda hablar de un “movimiento de usuarios”, que sobresale por las formas que se describen a continuación.

Una de las formas más antiguas de participación de usuarios ha sido a través de grupos de ayuda mutua en Alcohólicos Anónimos (AA), creada en 1935 en los

EE.UU. Dos década más tarde, en Australia, se fundó GROW, un grupo de ayuda mutua para la recuperación y la prevención de las enfermedades mentales severas, que adaptó los doce pasos de AA. Desde entonces la participación en grupos de pares que se asisten mutuamente ha ido creciendo en todo el mundo y también acá la ayuda de internet parece ser decisiva para acercar a nuevos participantes.

Es relativamente reciente la involucración en la planificación de servicios. Hostick (27) preguntó a grupos de usuarios cuáles servicios creían que debía tener un sistema de Salud Mental ideal, cuáles de los existentes eran positivos para ellos y cuáles eran negativos, contribuyendo a la agenda de Inglaterra para un cambio en los servicios reales. La respuesta fue que preferían la formación de clubes, centros de auto ayuda manejados por la gente que los usaba, más servicios de soporte y de ayuda para conseguir dónde vivir. Aunque, probablemente, la principal contribución fuese la de generar conciencia entre usuarios y especialistas de la importancia de participar.

En Australia, ésta pasó a ser una estrategia general según la cual llegó a considerarse que los consumidores son los accionistas claves de los servicios de salud mental y en tanto tales necesitan estar en posición de influir sobre los servicios. Sería función del Estado ofrecerles la adecuada colaboración para que puedan hacerlo (20). Su participación es contemplada a nivel individual, local y del sistema en su conjunto. Según esta iniciativa, el efecto de la participación es medido según los indicadores de resultados globales que se usan en todo el país y puede verse la relación existente entre participación y resultados en términos de satisfacción y de salud mental.

Alentar la participación de usuarios en la planificación, provisión y evaluación de los servicios de Salud Mental es una manera de sugerir que su participación podría ir más allá de y facilitar que se generalice hacia la participación en la sociedad en general.

Sería deseable que usuarios o consumidores y profesionales respetasen mutuamente sus conocimientos y experiencias, lo cual supondría poner en cuestión la tradicional creencia de que las personas con padecimientos mentales severos carecen habitual y completamente de *insight* sobre sus capacidades y limitaciones.

Asimismo, la participación de estos usuarios no debería excluir la presencia de otros integrantes de la comunidad en el diseño y evaluación de servicios de Salud Mental, como también los grupos de familiares, grupos de minorías, representantes locales del gobierno o de sindicatos, etc. (9). De este modo se puede potenciar la provisión de grupos de ayuda mutua, abogar por cambios en el cuidado, la política o el financiamiento de la Salud Mental, disminuir el estigma y dar apoyo a la perspectiva de los consumidores, monitorear y evaluar la asistencia, desarrollar actividades educativas para profesionales o para los ciudadanos en general.

De modo análogo a como se dio la participación en la planificación, la última década ha visto crecer la participación de los usuarios en la evaluación de los servicios (15, 42, 43, 44, 45, 46, 47). De esta experiencia se habría visto que podría mejorarse la correspondencia entre lo

evaluado y lo que los usuarios esperan encontrar, los servicios podrían ser más accesibles y sensibles a sus necesidades en vez de estar organizados en torno a las costumbres o las necesidades de los profesionales. En síntesis, lo esperado es poder mejorar la calidad de los servicios mismos y la calidad percibida por los usuarios (48).

Dado que este movimiento de participación, como se dijo, suele ir de la mano del énfasis en la recuperación (mucho más que en la erradicación de los síntomas psiquiátricos), la evaluación se ocupa mayormente de aspectos referidos a la calidad de vida, la satisfacción de las expectativas o la accesibilidad.

También se han hecho experiencias de incluir a los usuarios en la investigación en calidad de investigadores (42, 49) -por cierto no exenta de numerosas dificultades prácticas, tales como la confidencialidad, tiempo para lograr acuerdos entre investigadores experimentados y los no avezados en la tarea, etc.- (42), o personas que contribuyen a crear la agenda de investigaciones (44). Parte de esta tarea puede apreciarse por internet ya que no siempre se traduce en publicaciones científicas. El NHS de Inglaterra ha apoyado la creación del *Mental Health Research Network*, que financia investigaciones llevadas a cabo con la ayuda de los usuarios y las personas que trabajan en los servicios del NHS (<http://www.mhrn.info/>).

Como ejemplo del modo de involucrarse en las investigaciones, vale el reciente trabajo de Crawford y cols. (47) que se ocupó de pedir a los usuarios que evaluaran junto con investigadores expertos las medidas que estaban siendo utilizadas para medir los resultados en salud mental, encontrando que pedían un mayor énfasis en detectar por igual lo negativo y lo positivo de las intervenciones y tratamientos, y que cuestionaban la escala de calidad de vida en uso, la GAF y las escalas de funcionamiento social.

Este aspecto en particular de la involucración parece ser más una iniciativa que está del lado de los profesionales que un reclamo de los interesados. Sin embargo, se ha visto que su participación en las investigaciones podía ser tanto una buena estrategia de subjetivación como una forma de ejercicio de derechos y una oportunidad para mejorar la calidad de los servicios de Salud Mental (42).

La participación de los usuarios en la provisión de servicios tiene múltiples formas (siguiendo la escalera de participación de Arnstein (39)) sin que ello suponga, claro, que deben transformarse en terapeutas de otros pacientes (49, 50, 51). Ha sido propuesto que podrían llevar adelante entrevistas con pares, coordinar grupos o manejar centros de ayuda mutua (52), dirigir centros de referencia para personas que necesitan acompañamiento / contención diurna o nocturna, gestionar empresas sociales y otras organizaciones asociadas a los servicios de Salud Mental tradicionales (53).

En un estudio del NHS, Harry Cayton propuso que los usuarios debían ser los *entrepreneurs* y principales agentes de transformación del sistema de Salud Mental, acercando la salud al cuidado social (21). Para ejemplificarlo relata una situación en Canadá, en donde la lista de

espera de varios meses para obtener asistencia familiar en casos de chicos con trastornos atencionales se había tornado en una situación inadmisibles. Prepararon un plan de autogestionamiento y encontraron que al cabo de 6 meses el 87% de los consultantes había podido resolver su situación, un porcentaje aún superior que el que lograban con sus tratamientos convencionales (21). Este tipo de experiencias, que habría que mirar con detenimiento en cada circunstancia y cómo sería su aplicación local, podría enseñar que una buena asociación entre profesionales y usuarios ayudados a autogestionar determinadas dificultades podría ser mejor que la asistencia que brindan los profesionales. Como dice Aníbal Goldchuk (54), lo que la participación de los usuarios trajo aparejada es la idea de una potencialidad de ayuda inconmensurable en tanto cada persona que padece puede asociarse con otros, participar y ser acompañado de un modo que sería imposible por mayor abundancia de profesionales de la salud mental que pudiésemos tener.

Otra forma interesante de participación es en la selección (55) y en la educación profesional, aunque casi todas las experiencias descriptas fueron en Inglaterra y limitadas al personal de enfermería (56, 57, 58, 59). Su mayor difusión dependerá de la capacidad de los profesionales de compartir verdaderamente el control de las instituciones con los usuarios de las mismas.

Las historias de recuperación y los cambios en la tecnología. Nuevas formas para que los usuarios hagan oír su voz

Una forma adicional de participación es la que se da en la difusión exponencial de los testimonios personales y de las metodologías cualitativas para explorar con los usuarios la experiencia personal en relación a su paso por dispositivos de tratamiento intensivo o a su camino de recuperación. No significa que los testimonios sean novedosos. Han existido numerosos relatos sobre el propio padecimiento mental. Se han escrito libros y mucha gente ha publicado sus experiencias. Sin embargo, lo novedoso es que ahora la gente que antes aparecía de modo anónimo en publicaciones científicas o escribía libros como parte de su producción delirante hoy coloca su nombre y hasta ofrece alguna pequeña biografía para relatar los avatares de su recuperación. En las últimas dos décadas estas exposiciones dan lugar cada vez más fuertemente a sentimientos de pertenencia a grupos o clases formados por quienes atraviesan o hubieran pasado por experiencias de padecimiento mental similares. Algo que emerge de estas narrativas es cierta identificación que da lugar a un “nosotros”, aun si solo de modo transitorio, en vez del tradicional “yo”, “él”, “ella” o, más dramáticamente, el estigmatizante “ellos”, transformando una experiencia básicamente solitaria en una forma compatible con otros y que puede dar lugar a alguna clase de participación y de intercambio. Lo que se dibuja en el horizonte es una organización de servicios centrada en los usuarios y no en los profesionales (60).

Es frecuente encontrarse en la literatura especializada con relatos en primera persona sobre historias singula-

res (61, 62), con nombre y apellido, de cómo alguien atravesó situaciones vinculadas a su enfermedad mental y cómo afrontó, sobrevivió, descubrió, luchó, combatió la discriminación y, en definitiva, vivió su vida (16, 63, 64, 65, 66).

Cada vez es más frecuente que los profesionales de la salud mental leamos lo que dicen los usuarios sobre sus tratamientos y sobre su experiencia de la enfermedad. Revistas internacionales (como el *Journal of Mental Health*) incluyen regularmente esta perspectiva y han llegado a colocar (en un número de libre acceso por internet) varios escritos de usuarios junto a los de los profesionales en temas tales como el diagnóstico (67, 68, 69, 70, 71). En el medio local, *Vertex* incluyó esta perspectiva en el dossier correspondiente al número 95 (del 2011) y *Clepios* incluyó una columna llamada “los otros nosotros” en el número 53 de 2011.

No debe dejar de mencionarse el sentido profundo en el que los cambios en la comunicación (de la mano de la tecnología) han incidido para que esta modalidad cobrase tanta mayor relevancia. Usuarios individuales disponen de incontables recursos para dar testimonio de los avatares de su padecimiento y con increíble facilidad, muy similar a la que disponen los profesionales para compartir sus producciones teóricas y de investigación, lo cual les permite transmitir y vincularse con numerosas personas en todo el mundo. Las asociaciones de usuarios suelen disponer de espacio en sus páginas, generalmente un espacio muy destacado, para que cada uno pueda relatar sus experiencias y compartirlas con otros. Las posibilidades de entrar en contacto se hacen ilimitadas y se han transformado en un recurso de sociabilización que podría representar una verdadera revolución y un paso decisivo en la lucha contra el estigma.

Numerosísimos blogs, especialmente en inglés aunque también en español (con fuerte peso de la península ibérica), dan cabida a estos testimonios y hasta hay rankings que los califican o promueven (http://www.invesp.com/blog-rank/Mental_Health#ultimate). También acá cabe la consideración sobre si esta participación debe contarse como parte de su actividad en los servicios de Salud Mental o ya corresponde, sencillamente, a distintas formas de participación ciudadana que estas personas han comenzado a emprender.

Algunas consideraciones sobre la participación y el movimiento de usuarios en la Ciudad de Buenos Aires

¿Qué lugar tiene este movimiento en la ciudad de Buenos Aires, el lugar más densamente poblado de psicólogos y profesionales de la salud mental en general que hay en el mundo? (72) Ceriani, Obviols y Stolkiner (73) han investigado el lugar de estos nuevos actores en el campo de la Salud Mental en la Ciudad de Buenos Aires y los clasificaron según su participación en las organizaciones de familiares (como APEF (creada en 1994) o FUBIPA (creada en 1989), entre otros), y en asociaciones de usuarios puras o espontáneas (como la Red Mundial de Usuarios y Sobrevivientes de la Psiquiatría, entre otros), las

asociaciones de usuarios en el marco de organismos de Derechos Humanos, o fomentadas por éstos (Asamblea Permanente de Usuari@s y Sobrevivientes de Servicios de Salud Mental (APUSSAM), muy vinculada al CELS, entre otros), asociaciones que parten de servicios de Salud Mental (La Colifata, Frente de Artistas del Borda, entre otros), asociaciones mixtas de familiares y usuarios (Red de Familiares, Usuarios y Voluntarios (FUV), entre otros). En nuestro país, señalan las autoras, las que tienen menor desarrollo son las asociaciones de usuarios puras por las dificultades que este colectivo encuentra, en particular, para organizarse. Al mismo tiempo, este tipo de asociaciones poseen potencialidades propias que les permitiría constituirse en actores capaces de incidir en el campo de la Salud Mental. Sin embargo, plantean las autoras, tienen que sortear cuestiones ligadas a la estigmatización y a situaciones de tanta precariedad que la reivindicación de sus derechos o la puja por hacer escuchar su voz en pos de una mejor asistencia quedan relegadas ante otras necesidades básicas (habitacionales, alimentarias, etc.) que están lejos de ser satisfechas (73). Esto lleva a pensar que el movimiento internacional de valoración de la perspectiva y participación de los usuarios debe sortear otros escollos en medios como el de los países en desarrollo, en los cuales estas mismas personas suelen ser extremadamente vulnerables y vulneradas en un cúmulo de necesidades básicas, dificultando su participación en la planificación o evaluación de los servicios.

Algunas de estas asociaciones (como FUBIPA, por ejemplo) podría decirse que son mixtas, formadas tanto por psiquiatras como por usuarios, y el discurso médico tiene un aceptación mayor que en otras que rechazan enfáticamente el término de "paciente" o el de "enfermedad mental".

Así como en Inglaterra, las comunidades terapéuticas locales tuvieron importante difusión durante la década de 1960. García Badaracco (en Buenos Aires), y Wilbur Ricardo Grimson en el Hospital Estéves de Lomas de Zamora (Provincia de Buenos Aires); Luis César Guedes Arroyo en el Hospital Neuropsiquiátrico Roballos de Paraná (Entre Ríos); Julio J. Herrera en el Hospital Psiquiátrico "El Sauce" (Mendoza); Raúl Camino en Colonia Federal (Entre Ríos) son los referentes de experiencias argentinas que valen la pena destacar (74).

El trabajo en los barrios, bien representado por acciones emprendidas en el Hospital de Lanús durante el período de Mauricio Goldemberg, también es un antecedente directo que merece explorarse para hallar ahí algunas raíces que luego quedarían interrumpidas con la dictadura militar en 1976 (75).

Luego del advenimiento de la democracia, en 1983, sobresale el Plan Boca-Barracas como una de las iniciativas en el campo de la Salud Mental comunitaria, terreno fundamental para seguir rastreando antecedentes del actual movimiento de usuarios.

Debe mencionarse, también, el arduo trabajo de las ONG vinculadas a la discapacidad, más ligadas a la discapacidad intelectual (o a la física) que a las personas con sufrimiento emocional. El incremento mundial de certificados de discapacidad por causas mentales preanun-

cia una unión de las tareas de estas asociaciones civiles con las más recientes, preocupadas por el padecimiento mental.

Otro punto saliente en el modo que este movimiento de participación sucede localmente es que aún es exigua su integración en los servicios de Salud Mental propiamente dichos y es mayor a nivel de los organismos de Derechos Humanos y de cuestiones vinculadas a la redacción de las leyes de Salud Mental (como queda expresamente señalado en el Artículo 36 de la ley nacional 26.657) (76). Su modalidad de intervención se enmarca de lleno en el campo de la Salud Mental comunitaria y de experiencias en y con la comunidad en mayor medida que en investigaciones o planificaciones de servicios en los que participen junto con profesionales. La solidaridad, la ayuda mutua y la lucha contra el estigma son tres de sus pilares básicos.

A fines de la década de 1990 se crea el Programa de Rehabilitación y Externación Asistida (PREA), con el Centro de Día "Libremente", y puede considerarse como una experiencia importante en el campo de la recuperación de derechos por parte de usuarios de los servicios de internación del Hospital "Estéves".

Lo que drena de esa participación, por lo tanto, no son artículos científicos ni una presencia en la literatura especializada sino fundamentalmente actividades que promueven la inclusión social y quedan testimoniadas en la memoria colectiva y en algunas páginas de internet.

Por ejemplo, en junio del 2011, convocado por APUSAM (que sostiene el lema de ¡NADA SOBRE NOSOTR@S SIN NOSOTR@S!), se realizó el Primer Encuentro de Usuarios de Servicios de Salud Mental, por usuarios y para usuarios (<http://asambleadeusuariosdesaludmental.blogspot.com/2011/04/pink-freud-el-1-encuentro-de-usuarios.html>) Este tipo de iniciativas, con una convocatoria creciente, pone de manifiesto un movimiento de participación que por ahora tiene mayor difusión en los márgenes de los servicios de Salud Mental y que promueve muy especialmente actividades de inclusión de sus usuarios en la comunidad.

Conclusiones

La participación de los usuarios es probable que sea una de las grandes fuerzas transformadoras del campo de la Salud Mental de las próximas décadas y, si bien cuenta con antecedentes rastreables en el siglo XIX, ha tenido un impulso extraordinario en los últimos 20 años al apoyarse en las nuevas tecnologías aplicadas a la comunicación.

Su característica central es contar con una apoyatura múltiple desde los Derechos Humanos, los profesionales y agencias de políticas públicas que impulsan el trabajo en función de la recuperación, las limitaciones halladas en la eficacia de los dispositivos tradicionales para dar una respuesta a los problemas de salud mental de la población, y la oposición (representada por la Post Psiquiatría) a la tendencia de fines del siglo XX que pretendía explicar y resolver las enfermedades mentales con un enfoque exclusivamente biológico.

A diferencia de lo que sucede en Inglaterra, Australia o Canadá, donde la participación de usuarios impulsa transformaciones en la planificación, implementación y evaluación de los servicios, el entrenamiento de los profesionales y la provisión misma de servicios, las asociaciones locales están muy fuertemente basadas en reivindicaciones de derechos, más cercanas a un contrapoder y, solo de modo incipiente, a lograr convertirse en un actor que consigue ser escuchado, con capacidad de transformación de los servicios de la vida real y de complementar las prácticas que podrían ser afines a su concepción.

Que existan testimonios y formas de participación no es algo enteramente novedoso pero sí podría serlo el grado de difusión y su capacidad de producir cambios en el sistema de salud.

Ahora debemos prestar atención para ver si las buenas intenciones y la bella melodía se traducen en modificaciones de la clínica misma y de la rehabilitación. Ya son numerosos los estudios que se proponen evaluarlo. Pronto podremos saber en qué medida, y según la perspectiva de los usuarios de los servicios de salud, esta iniciativa mejora su calidad de vida, sus posibilidades de inclusión y la salud mental de las personas ■

Referencias bibliográficas

1. Anthony W. Recovery from Mental Illness: The Guiding Vision of the Mental Health Service System in the 1990s. *Psychosocial Rehabilitation Journal* 1993; 16 (4): 11-23.
2. Schrank B. Slade M. Recovery in Psychiatry. *Psychiatr Bull* 2007; 31: 321-325.
3. Saraceno B y Miret M. La liberación de los pacientes psiquiátricos: de la rehabilitación psicosocial a la ciudadanía posible. México, Editorial Pax, 2003.
4. SAMHSA (2004) Declaración nacional de consenso sobre la recuperación en salud mental. Disponible en: <http://store.samhsa.gov/shin/content//SMA08-4129S/SMA08-4129S.pdf>
5. World Health Organization. Guidelines for the promotion of human rights of persons with mental disorders. Geneva, 1996.
6. World Health Organization. La importancia de los derechos humanos consagrados internacionalmente en la legislación sobre salud mental. Ginebra, 2004.
7. Mental Disability Rights International y Centro de Estudios Legales y Sociales (CELS). Vidas arrasadas: La segregación de las personas en los asilos psiquiátricos argentinos. 2006.
8. Bracken P & Thomas P. Postpsychiatry: a new direction for mental health. *BMJ* 2001; 322: 724-727.
9. World Health Organization. Consumer involvement in mental health and rehabilitation services. Geneva, 1988.
10. Roberts G. & Hollins S. Recovery: our common purpose? *Advances to Psychiatric Treatment* 2007; 13: 397-399. Disponible en: <http://apt.rcpsych.org/content/13/6/397.full.pdf>
11. Agrest M y Druetta I. El concepto de recuperación: la importancia de la perspectiva y la participación de los usuarios. *Vertex* 2011; 95: 56-64.
12. Wood L, Price J, Haddock G. Conceptualisation of recovery from psychosis: a service-user perspective. *The Psychiatrist* 2010; 34: 465-470.
13. Martín-Baró I. (1984) Guerra y Salud Mental. Ponencia en la "I Jornada de la Salud Mental", San Salvador. *Papeles del Psicólogo* 1993 (56). Disponible en: <http://www.papelesdel-psicologo.es/vernumero.asp?id=585>
14. Dickens G & Picchioni M. A systematic review of the terms used to refer to people who use mental health services: User perspectives. *International Journal of Social Psychiatry* 2011; 1-8.
15. Simpson EL, Barkham M, Gilbody S, House A. Involving service users as researchers for adult statutory mental health services. (Protocol) *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD004807. DOI: 10.1002/14651858.CD004807. Disponible en: <http://www.health.wyo.gov/Media.aspx?mediaId=1029>
16. Walsh D. A Journey toward recovery: from the inside out. *Psychiatric Rehabilitation Journal* 1996; 20 (2): 85-89.
17. Balogh R, Simpson A & Bond S. Involving Clients in Clinical Audits of Mental Health Services. *International Journal for Quality in Health Care* 1995; 7 (4): 343-353.
18. Campbell P & Roberts A. (2009) *Survivors' history*. Disponible en: <http://studymore.org.uk/history1.pdf>
19. Borg M, Karlsson B, Kim HS. User involvement in community mental health services. Principles and practices. *J Psychiatric Mental Health Nurs* 2009; 16: 285-292.
20. Department of Human Services. Strengthening consumer participation in Victoria's public mental health services. Melbourne, Victoria, 2009.
21. NHS. Healthy Democracy. The future of Involvement in health and social care. UK. Disponible en : <http://www.involve.org.uk/wp-content/uploads/2011/03/Healthy-Democracy.pdf>
22. Baresi M, Caceres C, Grenz V. La recuperación de derechos, una experiencia subjetivante. Disponible en: http://www.personaedanno.it/cms/data/articoli/files/004297_resource1_orig.doc
23. Matushevich D y Pieczanski P. ¿Qué es la post-psiquiatría? Escenarios y encrucijadas de la psiquiatría actual. Disponible en: <http://capdehyeprobando.blogspot.com/p/trabajillos.html>
24. French S & Swain J. User involvement in services for disabled people. En: Jones R, Jenkins F (eds.). Key Topics in Healthcare Management. Radcliffe Pub Ltd: UK; 2007.
25. Duncan E, Best C & Hagan S. Cochrane systematic review of shared decision making interventions for people with mental health conditions. 2009. Disponible en: https://www.rcn.org.uk/_data/assets/pdf_file/0005/253265/2009_RCN_research_7.7.2.pdf
26. Amendolaro R. Informe sobre la situación de las personas usuarias de los servicios de salud mental. VIII Jornadas de Salud Mental Comunitaria, Universidad de Lanús, 2009. Disponible en: http://www.scba.gov.ar/instituto/SALUD-MENTAL/Jornadas_Salud_Mental-Lanus-Mayo2009.pdf
27. Hostick T. Developing user involvement in mental health services. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing* 1998; 5: 439-444.
28. Chamberlin J. The Ex-Patients' Movement: Where We've Been and Where We're Going. *Journal of Mind and Behavior* 1990; 11 (3): 323-336.
29. Beers C. A mind that found itself. 1905. Disponible en: <http://www.psyplexus.com/beers/31.htm>
30. Rissmiller D & Rissmiller J. Evolution of the Antipsychiatry

- Movement Into Mental Health Consumerism. *Psychiatric Services* 2006; 57: 863-866.
31. Oaks D. Carta de lectores: The evolution of consumer movement. *Psychiatric Services* 2006; 57: 1212.
 32. Del Vecchio P. Carta de lectores: The evolution of consumer movement. *Psychiatric Services* 2006; 57: 1212-3.
 33. The mental patients union (1973). Provisional declaration of intent. Disponible en : <http://studymore.org.uk/mpu1.pdf>
 34. Palomer E, Izquierdo R, Leahy E, Carme Masferrer C, Flores P. El usuario como experto: concepto, modalidades y experiencia desde el Proyecto Emilia. *Rev Asoc Esp Neuropsiq* 2010; 30 (105): 109-123.
 35. Crawford MJ & Kessel A. Not Listening To Patients - the Use and Misuse of Patient Satisfaction Studies. *Int J Soc Psychiatry* 1999; 45: 1.
 36. Ruggeri M. Patients' and relatives' satisfaction with psychiatric services: The state of the art of its measurement. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 1994; 29 (5): 212-227.
 37. Kleinman A. Patients and healers in the context of culture. An exploration of the borderland between Anthropology, Medicine and Psychiatry. Univ. of California Press, 1980.
 38. Noble LM, Douglas BC & Newman SP. What do patients want and do we want to know? A review of patients' requests of psychiatric services. *Acta Psychiatr Scand* 1999, 100: 321-327.
 39. Arnstein S. A ladder of citizen participation, *Journal of the American Institute of Planners* 1969, 35(4): 216-224. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/01944366908977225>
 40. Di Mola T. Comunicación personal, 2011.
 41. Abadi D. SUM, programas y talleres de inserción. Disponible en: <http://www.proyectosuma.org/area-clinica/17/sum>
 42. Trivedi P & Wykes T. From passive subjects to equal partners: qualitative review of user involvement in research. *Br J Psychiatry* 2002; 181: 468-472.
 43. Thornicroft G & Tansella M. Growing recognition of the importance of service user involvement in mental health service planning and evaluation. *Epidemiologia e Psichiatria Sociale* 2005; 14 (1): 1-3.
 44. Rose D, Fleischman P & Wykes T. What are mental health service users' priorities for research in the UK? *J Mental Health* 2008; 17 (5): 520-530.
 45. Perry A & Gilbody S. User-defined outcomes in mental health: A qualitative study and consensus development exercise. *J Mental Health* 2009; 18 (5): 415-423.
 46. Ardila S. La inclusión de la perspectiva de los usuarios en la evaluación de los servicios de Salud Mental. *Vertex* 2011; 95: 49-55.
 47. Crawford MJ, Robotham D, et al. Selecting outcome measures in mental health: the views of service users. *J Mental Health* 2011; 20 (4): 336-346.
 48. OMS (2003) Mejora de la calidad de la salud mental. Editores Médicos, 2007. Disponible en: http://www.who.int/mental_health/policy/quality_module_spanish.pdf
 49. Bengtsson-Tops A & Svensson B. Mental Health users' experiences of being interviewed by another user in a research project. A qualitative study. *J Mental Health* 2010; 19 (3): 234-242.
 49. Simpson EL, House AO. Involving users in the delivery and evaluation of mental health services: systematic review. *BMJ* 2002; 325: 1265-1269.
 50. Simpson EL, Barkham M, Gilbody S, House A. Involving service users as service providers for adult statutory mental health services. (Protocol) *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD004807. DOI: 10.1002/14651858.CD004807. Disponible en : <http://www.health.wyo.gov/Media.aspx?mediaId=1028>
 51. Tait L & Lester H. Encouraging user involvement in mental health services. *Advances in Psychiatric Treatment* 2005; 11: 168-175.
 52. Segal S, Silverman C, Temkin T. Self-Help and community mental health agency outcomes: a recovery-focused randomized controlled trial. *Psychiatric Services* 2010; 61 (9): 905-910.
 53. Bellamy Ch, Garvin Ch, MacFarlane P, et al. An analysis of groups in consumer-centered programs. *Am J Psychiatr Rehabil* 2006; 9: 219-240.
 54. Goldchluk A. Comunicación personal, 2011.
 55. Newnes C, Long N & MacLachlan A. Recruits you, sir. *Openmind* 2001; 108: 12.
 56. Simpson EL, Barkham M, Gilbody S, House A. Involving service users as trainers for professionals working in adult statutory mental health services. (Protocol) *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD004807. DOI: 10.1002/14651858.CD004807. Disponible en: www.health.wyo.gov/Media.aspx?mediaId=1030
 57. Barnes D, Carpenter J, Dickinson C. The outcomes of partnerships with mental health service users in interprofessional education: a case study. *Health Soc Care Community* 2006; 14 (5): 426-435.
 58. Minogue V, Holt B, et al. Service User and Carer Involvement in Mental Health Education, Training and Research – A Literature Review. *Mental Health and Learning Disabilities Research and Practice* 2009; 211-227. Disponible en: http://www2.hud.ac.uk/hhs/mhrg/journal/6_2_9.pdf
 59. Khoo R, McIvar A & Brandon D. Service user involvement in postgraduate mental health education: does it benefit practice? *J Mental Health* 2004; 13 (5): 481-492.
 60. Crossley ML & Crossley N. 'Patient' voices, social movements and the habitus; how psychiatric survivors 'speak out'. *Social Science & Medicine* 2001; 52: 1477-1489.
 61. Barham P & Hayward R. *From the mental patient to the person*. Routledge, NY, 1991.
 62. Cohen B. Mental health user narratives. New perspectives on illness and recovery. Palgrave Macmillan, NY, 2008.
 63. Deegan P. Recovery: The lived experience of rehabilitation. *Psychosocial Rehabilitation Journal* 1988; 11 (4): 11-19.
 64. Pegg H. (2003) A Service User's Perspective – Further Reflections. Disponible en: <http://www.rcpsych.ac.uk/pdf/Hilary%20Pegg%201.11.03%20%20A%20Service%20Users%20Perspective%20-%20Further%20Reflections.pdf>
 65. Basset T & Stickley T. Voices of experience. Narratives of Mental Health Survivors. Wiley-Blackwell, UK, 2010.
 66. Álvarez JCC. Derechos y participación de las personas con diversidad mental. Cuadernos de Trabajo Social 2010. Disponible en: <http://www.faqs.org/periodicals/201001/2275401251.html>
 67. Shooter M. What my diagnosis means to me. *J Mental Health* 2010; 19 (4): 366-368.
 68. Pratchett T. Diagnosing Clapham Junction syndrome. *J Mental Health* 2010; 19 (4): 363-365.
 69. Vonnegut M. Personal Reflections on Diagnosis. *J Mental Health* 2010; 19 (4): 373-375.
 70. Frese FJ. On the impact of being diagnosed with schizophrenia. *J Mental Health* 2010; 19 (4): 376-378.
 71. Mitchell S. Depression and recovery. *J Mental Health* 2010; 19 (4): 369-372.
 72. Alonso M. Psicología en Argentina. 1999. Disponible en: <http://www.palermo.edu/cienciassociales/publicaciones/pdf/Psico1/1%20PSICO%20001.pdf>
 73. Ceriani L, Obiols J, Stolkner A. Potencialidades y obstáculos en la construcción de un nuevo actor social: Las organizaciones de usuarios. Memorias II Congreso Internacional de Investigación y Práctica Profesional en Psicología. XVII Jornadas de Investigación. VI Encuentro de Investigadores del Mercosur (Buenos Aires, nov. 2010). Tomo IV, pág. 71-73.
 74. Vainer A. El residente y la comunidad terapéutica. Memorias para el futuro 8. *Clepios* 2000.
 75. Carpintero E y Vainer A. Las huellas de la memoria. Tomo I. Buenos Aires, Ed. Topía, 2004.
 76. Ley Nacional de Salud Mental N° 26.657.

Algunas reflexiones en torno a los cambios observados en la Psiquiatría Argentina de los últimos veinte años

Norberto Aldo Conti

Profesor Titular de Historia de la Psiquiatría, Universidad del Salvador
Profesor Adjunto de Psicología y Psiquiatría Fenomenológica, Facultad de Psicología, Universidad de Buenos Aires
Docente a cargo de Introducción a la Filosofía, Carrera de Médicos Psiquiatras, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires
Docente e Investigador del Instituto de Historia de la Medicina, Depto. de Humanidades Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires
Miembro del Capítulo de Epistemología e Historia de la Psiquiatría (APSA)
Jefe de Servicio de Psiquiatría, Hospital José T. Borda (GCBA)

Federico Rebok

Médico especialista en Psiquiatría y Medicina Legal
Carrera de especialización derivada en Neurología Cognitiva y Neuropsiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires
Profesor Titular, Cátedra de Urgencias Psiquiátricas, Carrera de especialistas en Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad del Salvador
Médico de planta, Servicio de Internación de Guardia, Hospital "Dr. Braulio A. Moyano"

La psiquiatría entendida como una especialidad médica que se ocupa del abordaje del padecimiento mental es una disciplina relativamente joven que recién ha superado los doscientos años, como bien nos lo recordaba George Lanteri-Laura en el número aniversario de Vertex hace ya diez años.

En sus doscientos años de vida la psiquiatría ha desarrollado diferentes modelos teóricos y ha construido un lenguaje específico para poder observar y comunicar los objetos de su práctica; nos referimos a la psicopatología descriptiva.

No es intención de este trabajo compendiar lo ocurrido a lo largo de toda su historia pero tampoco es posible reflexionar sobre la situación actual de la Psiquiatría sin mirarla desde cierta perspectiva temporal y en relación con los acontecimientos sociopolíticos que constituyen su soporte fáctico.

Si en los inicios el *alienismo* de Pinel se organizó en torno a los ideales de la Revolución Francesa y pudo vislumbrar unas "causas morales" de la locura y no confinarla al círculo de las explicaciones anatomopatológicas, posteriormente en la segunda mitad del siglo XIX, en el momento de consolidación material y simbólica de la industrialización occidental, una incipiente psiquiatría científica se encolumna detrás del modelo científico naturalista que se legitima con enorme prestigio hacia fin de siglo, pasando las preocupaciones "morales" o más bien dialógicas y sociales, como las llamaríamos nosotros, a un oscuro fondo no científico del análisis de la locura. En esta época se constituye el modelo de *enfermedades mentales* que va de Kahlbaum a Kraepelin en Alemania y de J. P. Falret a Magnan en Francia.

El siglo XX se inicia con el apogeo de esta psiquiatría a la que nosotros llamamos clásica, la cual nos ha fijado los

Resumen

En el presente artículo se describen las consecuencias en el ámbito del saber psiquiátrico del modelo de neoliberalización política y económica que se instaló a partir de la década de 1980: el auge de una psiquiatría basada en el empleo de algoritmos diagnósticos y terapéuticos; la "matematización" sintomática a través del empleo de escalas; la superespecialización del psiquiatra; la difusión del saber psiquiátrico mediante la lectura de "papers"; la aceptación taxativa de los consensos estadísticos; el imperio de la psicofarmacología; y la consolidación de la noción de "líder de opinión".

Palabras clave: Neoliberalización - Psiquiatría - Positivismo - Psicofarmacología.

SOME REFLECTIONS ON THE CHANGES OBSERVED IN THE ARGENTINEAN PSYCHIATRY IN THE LAST TWENTY YEARS

Abstract

This article describes the consequences in the field of psychiatric knowledge of the political and economic neo-liberalization model than was installed from the beginnings of the 1980s: the rise of a psychiatry based on the use of diagnostic and therapeutic algorithms; the "mathematization" of symptoms through the use of scales; the superespecialization of the psychiatrist; the dissemination of psychiatric knowledge through the reading of papers; the acceptance of the statistical consensus; the preeminence of psychopharmacology; and the consolidation of the notion of "opinion leader".

Key words: Neo-liberalization - Psychiatry - Positivism - Psychopharmacology.

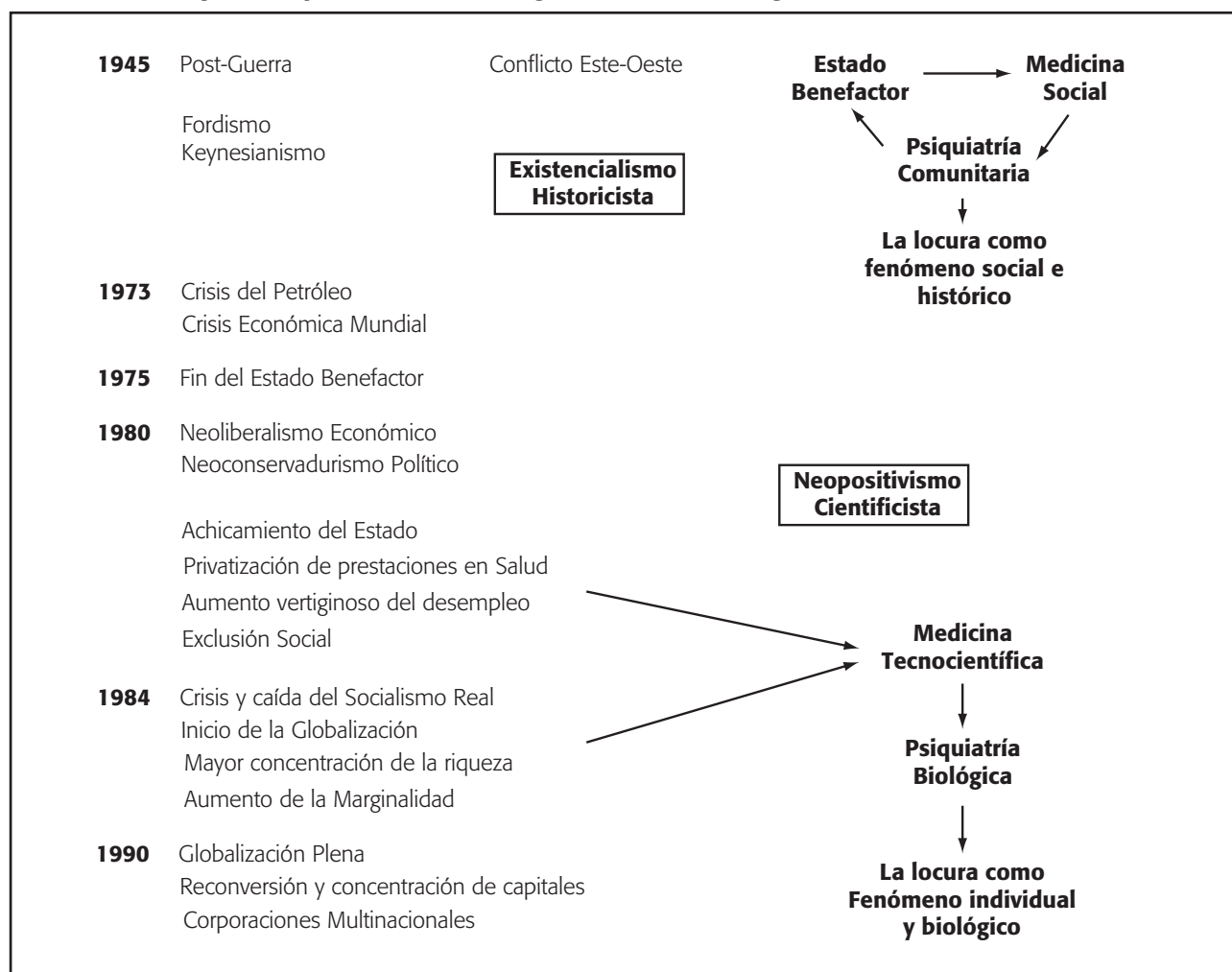
grandes lineamientos nosográficos con los cuales aún hoy desarrollamos nuestra práctica clínica. Al adentrarnos en el siglo XX comienzan a ocurrir una serie de acontecimientos sociopolíticos y económicos -1ª Guerra Mundial, crisis económica mundial de 1930, 2ª Guerra Mundial- que generan dudas y grietas en el modelo científico y epistemológico que auguraba un progreso lineal y permanente hacia un “mundo feliz”. Es en este contexto de crisis de las formas hegemónicas de comprender la realidad que se consolidan las dos nuevas disciplinas que incidirán en el desarrollo de la psiquiatría hasta los años '70; nos referimos al psicoanálisis y la fenomenología, el encuentro de ambas con la psiquiatría clínica dará origen a las corrientes de Psiquiatría Dinámica y Psiquiatría Fenomenológica. En los dos casos se recuperan como elementos esenciales para comprender el hecho psicopatológico los aspectos contextuales y relacionales de aquel que sufre un padecimiento mental y se pone atención en la relación entablada entre el paciente y el médico entendiendo que ella misma forma parte del proceso de la cura, no es ya relación sujeto-objeto, sino relación intersubjetiva, proceso dialógico, que coloca al psiquiatra-terapeuta en la tradición médica por excelencia de “el arte de curar”.

Este modelo se consolida en los años que van de la postguerra a los '70, momento en que la recuperación de occidente se basa en el desarrollo del “estado benefactor”

para el cual la salud es un bien social que debe ser acrecentado para elevar el potencial humano tanto en el nivel simbólico como en el material. Se desarrollan durante este período las corrientes de Medicina Social y Psiquiatría Comunitaria que dan un papel preponderante a los fenómenos sociales e históricos en la causación de la locura.

Finalmente desde principio de los '80 asistimos a un nuevo cambio de rumbo en el pensamiento psiquiátrico que vuelve a centrarse en el modelo científico-naturalista, lo cual coincide con un cambio en las formas de gestión pública de las necesidades y derechos sociales instaurados desde principios de la postguerra. Nos referimos a la caída del modelo de “estado benefactor”, de 1975 en adelante, precipitada por la crisis económica mundial del petróleo de 1973. La salida de dicha crisis instaaura, en los países centrales, el modelo de neoliberalización política y económica, el cual genera una importante modificación en la gestión de salud de la población; se trata del recorte presupuestario y la privatización de las prestaciones, lo cual trae aparejada una creciente exclusión social de los sistemas de cobertura, en especial de aquellos que se encuentran fuera del aparato productivo. En este proceso económico y social se produce una transformación de la representación social de la locura que vuelve a ser interpretada como fenómeno biológico individual.

Situación Sociopolítica y Cultural en la Segunda Mitad del Siglo XX.



Esta concepción de la psiquiatría, centrada en un esencialismo naturalista, se ve motorizada por los espectaculares avances tecnológicos que permiten, por un lado, el incesante aumento del conocimiento científico de las estructuras y funciones cerebrales y, por otro lado, los avances en el desciframiento del genoma humano con su pretendida determinación del origen de todas las enfermedades. Este terreno fértil, abonado por la permanente asignación de recursos económicos para la investigación por parte de la industria farmacéutica, es el que ha determinado los grandes lineamientos de la psiquiatría en los últimos veinte años.

Un pormenorizado análisis crítico de este modelo puede ser encontrado en muchas publicaciones de los últimos años pero, en nuestro país, J.C. Stagnaro ya en 1996 proponía un estudio de la estructura formal y los alcances epistemológicos de esta propuesta constituida por un trípole formado por: 1.- La identificación objetiva de los trastornos mentales por vía de una descripción atórica, 2.- La progresiva correlación bi-unívoca entre cada trastorno y su fisiopatología cerebral y 3.- La correlación entre dicha fisiopatología y su corrección farmacológica.

Psiquiatría Globalizada (1980-2011)

NEOPOSITIVISMO

Estándar Clínico Hegemónico (DSM)
Relación clínico-fisiopatológica biunívoca
Reversión farmacológica específica

Modificado de J. C. Stagnaro, 1996

Genética molecular

Bioquímica y Química Ortomolecular

Psiconeuroinmunoendocrinología

Diagnósticos Tecnocientíficos

La estabilización y mantenimiento de este modelo de la Psiquiatría Globalizada ha generado una serie de cambios de los cuales nosotros consideramos que los más relevantes serían los siguientes:

1. *El abandono de una psiquiatría basada en el razonamiento clínico por una psiquiatría basada en el empleo de algoritmos diagnósticos y terapéuticos.*

Nos referimos al razonamiento clínico del caso singular, en el que se producía la articulación biunívoca de la teoría con la praxis clínica cotidiana, ida y vuelta del verdadero trabajo artesanal del terapeuta en su relación con el paciente.

A nuestro criterio los algoritmos diagnósticos y terapéuticos son de utilidad en dos situaciones: (i) en los inicios de la formación del psiquiatra, donde puede orientar y ordenar su accionar; (ii) en la urgencia, cuando debe actuarse en forma inmediata y "casi sin pensar".

2. *El exceso en el empleo de escalas en desmedro de una adecuada propedéutica psiquiátrica.*

En efecto, existe una tendencia notable a la utilización de escalas auto y hetero administradas para la valoración clínica del paciente, prescindiendo de la necesaria jerarquización sintomática que debe realizar el profesional, y muchas veces otorgándoles un valor diagnóstico. Se trata de un marcado sesgo cuantitativo propio de las ciencias naturales que se torna cuanto menos problemático a la hora de valorar el sufrimiento humano.

3. *La superespecialización del psiquiatra.*

Parece que la "psiquiatría clínica" se ha vuelto un término que describe a una raza de psiquiatras en extinción. Hoy proliferan los especialistas en distintas áreas del conocimiento, y así, por ejemplo, quien se dedica a los "Trastornos de Ansiedad", suele no capacitarse en los trastornos psicóticos y viceversa.

Timeo hóminem unius libri. Como ocurre con otras especialidades de la medicina, el conocimiento vasto de una sola enfermedad o de un grupo de enfermedades reduce las posibilidades de que se vea en el enfermo todo aquello que esté por fuera del conocimiento del profesional y el enfermo pierde, pues, oportunidades diagnósticas y terapéuticas.

Más aún, observamos con suma frecuencia la "psicoeducación" de ciertos pacientes que reciben cierto diagnóstico por cierto grupo de trabajo que se especializa en dicho diagnóstico y que a la postre pueden mostrar una evolución discordante con la esperable con el diagnóstico que ha recibido. Y esto condiciona la actitud de pacientes y familiares frente a un nuevo terapeuta quien no pertenece a ningún grupo de trabajo y muchas veces debe corregir diagnósticos erróneos.

4. *La desaparición de los manuales y tratados de la especialidad.*

Consideramos que el último gran manual de psiquiatría que se ha utilizado en nuestro país es el de Henry Ey, quien falleciera en 1977. Sostenemos esto porque se trata de una obra que, a partir de una concepción psicopatológica determinada, describe y respeta todos los desarrollos convocantes surgidos en la psiquiatría europea a lo largo del siglo XX articulados en la unidad de la clínica.

En los últimos años es cada vez más frecuente la utilización de artículos de revisión e investigación ("papers") en la formación y actualización profesional.

Asimismo, se ha popularizado el empleo de los "manuales DSM", los cuales bajo el epígrafe de "Advertencia", declaman:

"Los criterios diagnósticos específicos de cada trastorno mental son directrices para establecer el diagnóstico, puesto que se ha comprobado que su uso aumenta el entendimiento entre clínicos e investigadores. La correcta aplicación de estos criterios requiere un entrenamiento especial que proporcione conocimientos y habilidades clínicas.

Estos criterios diagnósticos y la clasificación de los trastornos mentales reflejan un consenso a partir de los conocimientos actuales en este campo, pero no incluyen todas las

situaciones que pueden ser objeto de tratamiento o de investigación.

El propósito del DSM-IV es proporcionar descripciones claras de las categorías diagnósticas, con el fin de que los clínicos y los investigadores puedan diagnosticar, estudiar e intercambiar información y tratar los distintos trastornos mentales. La inclusión de categorías diagnósticas como la ludopatía o la pedofilia responde a objetivos clínicos y de investigación, y su formulación no implica que cumplan los criterios legales o no médicos ajenos a lo que constituye incapacidad, trastorno o enfermedad mental. Las consideraciones clínicas y científicas usadas para categorizar estas alteraciones como trastornos mentales pueden ser irrelevantes a la hora de pronunciarse sobre temas legales, como responsabilidad individual, intencionalidad o competencia."

Si bien pretendidamente enfatizan no suplir a la clínica tradicional, es sabido que se comercializan extensamente constituyéndose en "el manual" de referencia (con cada actualización del DSM se especula la cantidad de manuales y breviaros que se han de vender, cuando a esta altura del siglo XXI podrían subirse a Internet en forma gratuita, con acceso universal).

5. La aceptación apolínea de los consensos estadísticos.

Argentina ha virado su tradición psiquiátrica, de la eminentemente centroeuropea (francesa y alemana) a la estadounidense. Claro está, ningún psiquiatra admite suscribir a la escuela estadounidense: bajo el manto de la globalización se admite que el saber psiquiátrico actual es "universal". De esta manera, las entidades clínicas clásicas han perdurado o desaparecido, según lo decretara el consenso de "expertos" o la estadística.

En nuestro país, por ejemplo, han desaparecido el diagnóstico de bouffée délirante o de psicosis cicloide, y el de psicosis alucinatoria crónica o parafrenias. En esto ha jugado un rol taxativo la ausencia de una *Clasificación Nacional de Enfermedades Mentales*.

Pero por otro lado tampoco se utiliza –y se debería utilizar– la Clasificación Internacional de las Enfermedades Mentales de la CIE-10, la cual presenta la ventaja de describir los cuadros con mayor extensión y riqueza sintomatológica que el DSM, a la vez que enumera los diagnósticos clásicos centroeuropeos, anglosajones, escandinavos, etc. que se *incluyen* o *excluyen* en cada apartado diagnóstico.

6. El término "psiquiatra" se ha tornado sinónimo de "psicofarmacólogo".

El abandono progresivo de la psicopatología y el auge del más crudo positivismo han llevado al psiquiatra a despreocuparse de los quehaceres existenciales de los pacientes como sujetos singulares y únicos. La idea de que para cada "trastorno" existe uno o un grupo de psicofármacos ha contribuido al descuido en la significación del síntoma, su contenido y su significado. En este sentido es cada vez más frecuente detectar que la formación de residentes y concurrentes de psiquiatría se nutre logarítmicamente en contenidos relacionados con la psicofarmacología y adolece de los fundamentos más elementales del quehacer terapéutico.

Asimismo, las formas de psicoterapia de raigambre dinámica o existencial, están siendo sustituidas por el auge del paradigma cognitivo, tan próximo a la lógica de los DSM.

7. La sustitución de los "referentes clínicos" por los "líderes de opinión"

Los maestros, verdaderos referentes clínicos, también se encuentran en proceso de extinción, y han dejado su lugar a los líderes de opinión, cuyo poder de convocatoria se basa en el respaldo que reciben de la industria farmacéutica ■

Referencias bibliográficas

1. American Psychiatric Association. DSM-IV. Breviario. Criterios diagnósticos. Barcelona, Masson, 2001.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed., text revision. Washington DC, American Psychiatric Association Press, 2000.
3. WHO. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Geneva, WHO, 1992.
4. WHO. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Diagnostic Criteria for Research. Geneva, WHO, 1993.
5. Ey H, Bernard P, Brisset Ch. Tratado de Psiquiatría. 8a ed. Barcelona, Masson, 1994.
6. The International Psychopharmacology Algorithm Project (IPAP). Disponible en: <http://www.ipap.org/> (Acceso: 20/08/2011).

Evolución de los antipsicóticos y de su uso en el tratamiento de la esquizofrenia. ¿Qué hay de nuevo, viejo?

Gabriela Silvia Jufe

Médica Especialista en Psiquiatría

Jefa de la Unidad de Internación de Mujeres del Hospital de Emergencias Psiquiátricas Torcuato de Alvear, Buenos Aires

E-mail: gsjufe@gmail.com

Un poco de historia

La era moderna en el tratamiento de las psicosis comenzó con la síntesis de la clorpromazina en 1950. Hasta ese momento se habían utilizado barbitúricos para sedar a individuos psicóticos agitados pero, a pesar de la marcada sedación que experimentaban, los pacientes continuaban con los síntomas psicóticos una vez desaparecido el efecto sedante. En la era pre-antipsicóticos los tratamientos también incluían la aplicación de compresas heladas o los baños de agua fría, lo que a veces podía empeorar la agitación u otros síntomas.

Se sabía que la clorpromazina disminuía la temperatura corporal en animales, y eso contribuyó al interés inicial en esta droga como sedante preanestésico (1951), y también como agente para controlar a pacientes psicóticos agitados, algunos de los cuales parecían responder favorablemente a lo que se consideraba una inducción química de la hipotermia. Pero la administración, por Deniker y sus colaboradores, de inyecciones de clorpromazina en dosis de 75 a 150 mg/día a pacientes psicóticos no produjo cambios significativos en la temperatura

Resumen

La era moderna en el tratamiento de las psicosis comenzó con la síntesis de la clorpromazina en 1950. En la década del '60 ya se sabía que los antipsicóticos de primera generación eran bastante efectivos para reducir los síntomas positivos de la esquizofrenia y permitieron desinstitucionalizar a muchas personas. En la década del '70 y del '80 la investigación se orientó principalmente a conocer las indicaciones de los antipsicóticos y los beneficios y riesgos de la farmacoterapia a largo plazo. A partir de la década del '90 el surgimiento de los llamados antipsicóticos atípicos o de segunda generación generó enormes expectativas en cuanto a una posibilidad de mejorar aún más el tratamiento de la esquizofrenia. Pero en los últimos años se ha visto que muchas de esas expectativas no se han podido cumplir. En este artículo se revisa lo que ha sucedido con los antipsicóticos y su lugar en el tratamiento de la esquizofrenia en los últimos 20 años, y se proponen hipótesis acerca de las razones de ese entusiasmo y del desencanto posterior.

Palabras clave: Antipsicóticos típicos - Antipsicóticos atípicos - Antipsicóticos de primera generación - Antipsicóticos de segunda generación - Esquizofrenia.

EVOLUTION OF ANTIPSYCHOTICS AND THEIR USE IN THE TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA. WHAT'S UP, DOC?

Abstract

The modern era in the treatment of psychoses began with the synthesis of chlorpromazine in 1950. In the '60s it was already known that first generation antipsychotics were quite effective to reduce the positive symptoms of schizophrenia and allowed the de-institutionalisation of many people. In the '70s and '80s, research focused mainly on indications of antipsychotics and the benefits and risks of long-term pharmacotherapy. During the '90s, the rise of atypical or second generation antipsychotics generated enormous expectations about the possibility of further improving the treatment of schizophrenia. But in recent years we have seen that many of those expectations couldn't be met. This article reviews what happened with antipsychotics and their place in the treatment of schizophrenia in the past 20 years, and propose hypotheses about the reasons for that enthusiasm and subsequent disenchantment.

Key words: Typical antipsychotics - Atypical antipsychotics - First generation antipsychotics - Second generation antipsychotics - Schizophrenia.

corporal, aunque sí se asoció con una significativa disminución de la agitación psicótica. También fue interesante la observación temprana de que el efecto antipsicótico de la clorpromazina aparecía con dosis que producían una mínima sedación, en contraste con lo que sucedía con los barbitúricos (1).

Este es un ejemplo de cómo el desarrollo de tratamientos para los trastornos psiquiátricos a mediados del siglo pasado fue una mezcla de azar y de observación clínica brillante. Pero a partir de ahí, el progreso ha sido bastante lento debido a la falta de un conocimiento confiable en las bases neurobiológicas de las patologías que tratamos los psiquiatras. En términos del diseño de nuevas drogas, ha sido necesario, por lo tanto, construir en base a lo ya conocido, lo que inevitablemente limita la innovación verdadera (2).

No hay ninguna duda de que el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia se basa principalmente en los fármacos antipsicóticos. Desde la aparición de los primeros de estos medicamentos se ha desarrollado una gran cantidad de ellos, y la única propiedad farmacológica compartida por todos los disponibles actualmente es su capacidad para bloquear los receptores dopaminérgicos D₂.

¿Dónde estamos ahora, farmacológicamente hablando?

La industria farmacéutica ha probado varios candidatos a ser antipsicóticos que no involucran al antagonismo D₂ en su mecanismo de acción. La lista incluye, entre otros, antagonistas D₁, antagonistas D₄, antagonistas 5-HT_{2A} puros, drogas que actúan sobre los receptores canabinoides, y fármacos glutamatérgicos. Además, ha habido enormes esfuerzos para encontrar medicamentos que mejoren las funciones cognitivas en la esquizofrenia. Lamentablemente, todos estos intentos fallaron y ninguno de estos medicamentos llegó a ser aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (FDA, por su sigla en inglés). Sin embargo, que los antipsicóticos que han logrado ser aprobados compartan el bloqueo D₂ no quiere decir que sean todos iguales. ¿Cómo podemos saber de antemano qué medicamento va a significar un avance? Todos los antipsicóticos tienen un perfil de unión a receptores diferente, en términos de potencia sobre receptores específicos y sobre el rango de receptores que afectan, y estas diferencias son importantes desde el punto de vista teórico y práctico. La clozapina, cuando se la desarrolló, también parecía ser una droga más de este grupo de bloqueantes de receptores D₂. Lo que los ensayos clínicos nos muestran es que todos los antipsicóticos que no sean clozapina tienen una eficacia promedio similar, pero lo que los psiquiatras tratamos son casos individuales, no promedios. No sabemos cómo responde una persona a una medicación hasta que no la probamos en ella (3).

Cuando se comenzó a utilizar antipsicóticos, se vio que el efecto terapéutico se evidenciaba al mismo tiempo que aparecían efectos adversos que formaban un cuadro al que se denominó *síndrome neuroléptico*. Este

síndrome fue descrito por Delay y Deniker en 1950, y puede resumirse en tres manifestaciones principales: enlentecimiento psicomotor, tranquilidad emocional e indiferencia afectiva. Se pensó en ese entonces que ese síndrome era un correlato necesario de la aparición del efecto antipsicótico, por lo cual se denominó *neurolépticos* a las drogas que producían ambos efectos, y con el tratamiento se buscaba "neuroleptizar" al paciente suponiendo que de esa manera se iba a lograr el efecto antipsicótico. Pero con el tiempo se fueron discriminando ambos eventos, y desde hace tiempo se sabe que el síndrome neuroléptico es un efecto adverso básicamente de tipo extrapiramidal, y no debe ser un objetivo a alcanzar, ya que el efecto antipsicótico puede lograrse sin él. Posteriormente, la búsqueda de nuevas drogas antipsicóticas se orientó hacia el hallazgo de compuestos que no lo produzcan (1).

Durante las dos décadas siguientes a la aparición de la clorpromazina se desarrolló una gran cantidad de otros antipsicóticos efectivos, de los cuales el más usado es el haloperidol. Pero la búsqueda de nuevas drogas continuó y continúa, principalmente por los siguientes motivos:

- La necesidad de un tratamiento efectivo para la esquizofrenia que no presente los efectos adversos que son displacenteros y disminuyen el cumplimiento de las indicaciones médicas (como los síntomas extrapiramidales agudos y subagudos), o que signifiquen un riesgo en el uso a largo plazo (como las disquinesias tardías).

- Un importante porcentaje (aproximadamente el 25%) de los pacientes esquizofrénicos no responde a los antipsicóticos clásicos, un porcentaje mucho mayor responde sólo parcialmente, y los síntomas negativos y cognitivos son particularmente resistentes a las drogas típicas.

Así fueron apareciendo nuevas drogas que no bloquean todos los receptores antagonizados por las drogas clásicas y/o bloquean otros, con lo cual presentan un perfil de efectos adversos diferente del de las drogas típicas, sobre todo en lo que se refiere a la aparición de síntomas extrapiramidales, ya que los producen con bastante menos frecuencia. A este grupo de drogas se las llama *antipsicóticos atípicos o de segunda generación*.

Si bien no existe una definición consensuada acerca de qué son los antipsicóticos atípicos, todas coinciden en que son drogas que producen un efecto antipsicótico en dosis que no causan significativos efectos extrapiramidales agudos o subagudos. Pero para algunos autores la definición se fue extendiendo para abarcar otras características, como el tener eficacia superior a los típicos sobre los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, la falta de producción de síndromes tardíos luego de su administración crónica, y no producir hiperprolactinemia. Estos últimos rasgos se pueden encontrar de manera aislada en algunas de las drogas, pero no son parejos para todo el grupo (1).

Pero a pesar de la abundancia de antipsicóticos, tanto de primera como de segunda generación, hay todavía, en el tratamiento de la esquizofrenia, muchas necesidades insatisfechas, que se resumen a continuación (4):

- Menos de un tercio de los pacientes está relativamente libre de síntomas.
- Incluso cuando están en tratamiento, los pacientes tienen altas tasas de recaídas.
- Los pacientes tienen muchos problemas de adherencia, en parte debido a que los tratamientos actuales son efectivos sólo parcialmente y tienen efectos adversos molestos.
- Los tratamientos disponibles mejoran poco los síntomas negativos y cognitivos, que contribuyen significativamente a la alteración funcional y a la pobre calidad de vida.

Como se puede ver, estas necesidades insatisfechas siguen siendo bastante similares a las enumeradas unos párrafos más arriba, excepto a lo que respecta a los síntomas extrapiramidales. O sea que en cuanto a eficacia no parece haberse avanzado significativamente, y parecería ser necesario entonces el desarrollo de nuevas drogas que apunten a receptores o mecanismos de acción diferentes con potencial para mejorar las evoluciones funcionales.

La iniciativa MATRICS identificó una cantidad de agentes que podrían tener efectos beneficiosos sobre la cognición en humanos cuando se los combina con antipsicóticos. En la lista se incluyen agonistas D_1 , agonistas parciales de los receptores nicotínicos, agonistas muscarínicos, inhibidores de la colinesterasa, agentes que apuntan al sistema glutamatérgico, a los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} y 7, agonistas adrenérgicos y drogas gabaérgicas (5).

Sin embargo, con el correr de los años ninguno de estos fármacos ha podido demostrar eficacia de manera contundente, y las únicas novedades en el tratamiento de la esquizofrenia llegaron de la mano de la introducción de más antipsicóticos atípicos con mecanismos de acción que incluyen al bloqueo D_2 y al antagonismo 5-HT_{2A} entre sus propiedades.

Entre ellos se pueden mencionar la paliperidona, aprobada por la FDA en 2006 (la formulación de liberación lenta en fue aprobada en 2009); la iloperidona y la asenapina (aprobadas en 2009), y la lurasidona, aprobada en 2010.

Cada uno de estos agentes tiene una afinidad distinta por los mencionados receptores D_2 y 5-HT_{2A}, y además, una afinidad distinta por otros receptores, por lo que sigue siendo válida la pregunta de si más allá de lo que se puede predecir a partir de lo que se conoce de las consecuencias clínicas del bloqueo de cada uno de los receptores afectados, serán todos similares en términos de eficacia o finalmente aparecerá "una nueva clozapina" (3).

¿Antipsicóticos de primera o de segunda generación? ¿Típicos o atípicos?

A diferencia del entusiasmo que acompañó a su surgimiento en número creciente a partir de la década del '90, en los últimos años se ha ido reconsiderado la prevalencia de los antipsicóticos atípicos o de segunda generación (SGA) como fármacos de primera elección para el tratamiento de la esquizofrenia. A continuación

se intentará revisar algunas de las posibles causas de este cambio de opinión.

Haciendo un recorrido histórico, se puede ver que en la década del '70 y del '80 la investigación en el tratamiento de la esquizofrenia se orientó principalmente a conocer las indicaciones de los antipsicóticos y los beneficios y riesgos de la farmacoterapia a largo plazo, por lo que se hicieron numerosos estudios de prevención de las recaídas para demostrar que la administración continua de antipsicóticos, en comparación con el placebo, disminuía significativamente los riesgos de recaídas psicóticas y de rehospitalizaciones. Pero al mismo tiempo fue apareciendo preocupación por el potencial de estas drogas para producir efectos adversos, sobre todo neurológicos. Los SGA, introducidos en la práctica clínica en los últimos 20 años, fueron inicialmente considerados mucho más efectivos que los antipsicóticos de primera generación (FGA) en un amplio espectro de eficacia contra la compleja presentación sintomática de la esquizofrenia y con una seguridad y un perfil de tolerabilidad significativamente mejores. Como ya se mencionó, con la continuidad del uso y de la investigación, se ha reconocido que no difieren sustancialmente de los FGA en eficacia (a excepción de la clozapina en pacientes refractarios al tratamiento), que es menos probable que causen síntomas extrapiramidales que los FGA, pero que no están completamente desprovistos de ellos (6).

Pero al mismo tiempo se fue haciendo evidente que algunos de estos antipsicóticos tenían una fuerte tendencia a contribuir a un aumento en el peso corporal y a generar efectos adversos metabólicos, como alteraciones en la regulación de la glucemia y de los lípidos (7). Estas alteraciones, así como sucedía previamente con los síntomas extrapiramidales, llevan también a una disminución de la adherencia al tratamiento (por el aumento de peso) y a un mayor riesgo en la salud del paciente (por el riesgo cardiovascular al que lo someten las alteraciones metabólicas).

O sea: se esperaba que los SGA como grupo fueran más efectivos, más seguros, y que tuvieran mejores resultados a largo plazo que los FGA. También se esperaba que tuvieran una mejor relación costo/efectividad, reduciendo la morbilidad de la enfermedad, mejorando la productividad del paciente, y disminuyendo la necesidad de utilización de los servicios de atención. Lamentablemente, esta mejoría de la relación costo/efectividad no ha sido alcanzada; de hecho, desde que se popularizó el uso de los antipsicóticos atípicos el costo del tratamiento de la esquizofrenia ha aumentado considerablemente.

Una posible fuente de confusión puede haber surgido de que se pretendiera que los SGA emularan las propiedades farmacológicas que se creían responsables del particular perfil clínico de la clozapina. Ya se sabía que los FGA eran bastante efectivos para reducir los síntomas positivos de la esquizofrenia en una gran proporción de pacientes, y que permitieron desinstitutionalizar a las personas en la década del '60. Pero también se sabía que eran poco efectivos contra el dominio negativo y el cognitivo de la esquizofrenia, que contribuyen mucho a la discapacidad relacionada con la enfermedad (8).

Además, generan problemas asociados con el tratamiento que incluyen sobre todo síntomas extrapiramidales tempranos y tardíos. Cuando se introdujo la clozapina, el hecho de que se encontrara que era más efectiva que los FGA en pacientes refractarios y en disminuir la suicidalidad, y que estaba desprovista de efectos adversos motores significativos a corto y a largo plazo generó un optimismo en cuanto a que era posible tener mejores tratamientos. Se hicieron importantes esfuerzos para desarrollar una "clozapina más segura" (debido al riesgo hematológico de este fármaco, que hace que nunca sea un antipsicótico de primera elección), que llevaron a la introducción de muchos SGA. Inicialmente se creyó que estos fármacos eran más eficaces y tolerables que los FGA, progresivamente desplazaron a los FGA en el tratamiento de la esquizofrenia, y se transformaron en el estándar de tratamiento.

Originándose entonces en la observación de que la clozapina era superior a otros antipsicóticos no solo en cuanto a la menor producción de síntomas extrapiramidales sino también en mejorar varios aspectos sintomáticos de la esquizofrenia, se tuvo la esperanza de que el antipsicótico atípico "ideal" sería eficaz contra los síntomas positivos y negativos de este trastorno, estando al mismo tiempo desprovisto de síntomas extrapiramidales, de la producción de hiperprolactinemia, y sin los efectos adversos hematológicos de la clozapina. Esto, como ya se mencionó, llevó a ampliar demasiado el concepto de atipicidad, partiendo de lo referido puramente a la menor tendencia a generar síntomas motores, para abarcar todas estas características. Además, con el reconocimiento de la importancia de los déficits cognitivos como una evolución a largo plazo de la esquizofrenia, este dominio también se agregó al concepto en la última década. Pero los resultados de dos decenios de búsqueda de esa molécula milagrosa, con eficacia contra todos los fenómenos heterogéneos asociados con la esquizofrenia han sido desalentadores en muchos aspectos. La eficacia superior de los SGA con respecto a la mejoría de síntomas positivos y negativos fue demostrada en metanálisis. Sin embargo, los recientes estudios de efectividad, a pesar de sus dificultades metodológicas, han cuestionado la significación clínica de estas ventajas. Finalmente, no se ha demostrado de manera inequívoca que ninguno de los SGA disponibles sea superior a los FGA en cuanto a mejoría de los déficits cognitivos asociados con la esquizofrenia, y los efectos de todos los compuestos en este dominio son pequeños (9).

Por otro lado, hoy se considera que los FGA o antipsicóticos típicos y los SGA o antipsicóticos atípicos constituyen clases muy heterogéneas de antipsicóticos, sin ningún límite categórico o claro entre ellos en términos de eficacia, seguridad, tolerabilidad o evolución general. La ya tradicional distinción entre SGA y FGA quedó limitada a la mejor capacidad de los primeros para proveer un efecto antipsicótico equivalente con una menor probabilidad de causar síntomas extrapiramidales, aunque aún con respecto a este punto existe una variación sustancial dentro de cada clase. Sin embargo, como no hay una diferencia categórica entre FGA y SGA con respecto

a este ni ningún otro atributo, algunos autores proponen ya que la clasificación de antipsicóticos en clases FGA y SGA es de poco valor y convendría que se la abandone (9, 10).

Pero, por otro lado, la "atipicidad" o capacidad de proveer un buen efecto antipsicótico sin síntomas extrapiramidales es sin dudas un atributo importante, que tiene variaciones sustanciales a través de los pacientes y los distintos agentes, así que probablemente esta clasificación podría ser reemplazada por un "espectro" en el que se podría ubicar a todos los antipsicóticos, de acuerdo a su riesgo de producir síntomas extrapiramidales, colocando en un extremo al haloperidol y en el otro a la clozapina.

Otra posibilidad para explicar la causa de que los resultados de los estudios de eficacia de los antipsicóticos hayan sido tan decepcionantes es que se intentó siempre administrar un único compuesto para tratar una enfermedad, en vez de varios compuestos que apunten a las múltiples dimensiones de este trastorno. Algunos autores sugieren que en el futuro se intente deconstruir a la esquizofrenia en varios componentes fenomenológicos, que deben ser tratados independientemente con moléculas separadas o drogas específicamente diseñadas que apunten a múltiples blancos (7).

Con respecto a la eficacia de los antipsicóticos, en los últimos años se han ido conociendo los resultados de numerosos ensayos aleatorizados realizados con estos fármacos. Debido al impacto que han tenido en la terapéutica farmacológica de la esquizofrenia, vale la pena que nos detengamos un poco sobre ellos.

Algunos comentarios acerca de los llamados "ensayos del mundo real" en esquizofrenia

En la primera década de este milenio se fueron conociendo los resultados de estudios realizados para saber cómo funcionaban los antipsicóticos en pacientes esquizofrénicos "del mundo real". De estos ensayos de efectividad, para la esquizofrenia crónica se pueden mencionar el CATIE (*Clinical Antipsychotic Trial for Intervention Effectiveness*), esponsorado por el Instituto Nacional de Salud Mental de los EE.UU., y el CUTLASS (*Cost Utility of the Latest Antipsychotics in Schizophrenia*), realizado en el Reino Unido. Para pacientes cursando el primer episodio esquizofrénico hubo dos estudios esponsorados por la industria farmacéutica: el CAFE (*Comparison of Atypicals for First Episode Schizophrenia*) y el EUFEST (*European First Episode Schizophrenia Trial*). Para la esquizofrenia de comienzo temprano se realizó el TEOSS (*Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders*, del Instituto Nacional de Salud Mental de EE.UU.).

A continuación se hará una brevísimas descripción de los mismos.

En la fase I del estudio clínico aleatorizado y a doble ciego CATIE (11), 1490 pacientes fueron tratados con los SGA disponibles aprobados por la FDA en ese momento (risperidona, olanzapina, quetiapina y ziprasidona, que se incluyó más tarde porque su aprobación fue posterior),

y con el FGA perfenazina. En ese estudio se utilizaron pocos criterios de exclusión, y los pacientes fueron reclutados de diversos programas, como para incluir pacientes "del mundo real" que pudieran tener comorbilidades médicas generales o psiquiátricas. La medida de evolución primaria fue la discontinuación del tratamiento randomizado, y hacia el final del ensayo de 18 meses el 74% de los pacientes había cambiado a otro antipsicótico o había abandonado el tratamiento. La medicación más efectiva fue la olanzapina, con un 64% de discontinuación, comparada con tasas de discontinuación del 74% para risperidona y del 82% para quetiapina. Las tasas de discontinuación para perfenazina (75%) fueron comparables a las de otros SGA, incluida la ziprasidona (79%). Cuando se examinaron las tasas de hospitalización, se encontró un patrón de resultados similar. No fueron comunes los síntomas extrapiramidales, que además fueron similares entre los distintos fármacos; la olanzapina generó los mayores efectos adversos metabólicos (12).

En el estudio CULASS (11), 227 pacientes con esquizofrenia a quienes su médico consideró que se beneficiarían con un ensayo con una nueva medicación debido a una respuesta inadecuada o a efectos adversos, fueron asignados al azar a recibir ya sea un FGA o un SGA que no fuera clozapina. El profesional era quien elegía el antipsicótico específico. La medida de evolución primaria, estimada por evaluadores ciegos en las semanas 12, 26 y 56, fue la "calidad de vida", reflejada por el funcionamiento social y vocacional, y los cambios en los síntomas fueron medidas secundarias. Entre los grupos no se encontraron diferencias en ninguna medida de evolución.

En el estudio CAFE (12), 400 pacientes en el comienzo temprano de su enfermedad fueron asignados al azar y de un modo doble-ciego a recibir olanzapina, quetiapina o risperidona. Al año de seguimiento, las tasas de discontinuación por todas las causas fueron similares para todos los grupos (entre un 68,4% y un 71,4%) y no hubo diferencias en las medidas de severidad de los síntomas. Los efectos adversos fueron comunes, y acordes con el perfil esperable de efectos adversos de esos antipsicóticos.

En el ensayo EUFEST, que se llevó a cabo en 50 centros en 13 países europeos y en Israel, 498 pacientes que cursaban su primer episodio esquizofrénico fueron asignados al azar a recibir haloperidol, amisulprida, olanzapina, quetiapina o ziprasidona. El tratamiento no fue ciego, y la medida de evolución primaria fue la discontinuación. A un año de seguimiento la discontinuación por cualquier causa fue más alta para el haloperidol (72%) que para la amisulprida (40%), la olanzapina (33%), la quetiapina (53%) o la ziprasidona (45%). Los puntajes globales de síntomas fueron por lo menos mejorados por el tratamiento con quetiapina o haloperidol, y más mejorados por el tratamiento con amisulprida, pero no hubo diferencias en el mejoramiento sintomático medido por la escala PANSS o por las tasas de admisión hospitalaria. Los síntomas extrapiramidales fueron más severos en los pacientes tratados con haloperidol, y el aumento de peso fue mayor en los medicados con olanzapina y menor en los medicados con haloperidol o ziprasidona (13, 16). A los pacientes tratados con haloperidol y con amisulprida

hubo que darles más anticolinérgicos, y los que tomaban olanzapina necesitaron más a menudo antidepresivos. Los autores del estudio EUFEST concluyeron que a pesar de que las altas tasas de continuación para varios de los SGA sugieren que es posible un tratamiento antipsicótico clínicamente significativo a largo plazo en el primer episodio esquizofrénico, no se puede sacar como conclusión que los SGA sean más eficaces que el haloperidol en el tratamiento de estos pacientes (13).

El estudio TEOSS (14) fue un ensayo a doble ciego, aleatorizado, que comparó olanzapina, risperidona y molindona en 119 pacientes pediátricos con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo de inicio temprano. Se definió respuesta como "altamente" y "muy altamente" mejorado en la escala CGI, una disminución de por lo menos un 20% en la severidad de los síntomas negativos medidos por la escala PANSS, y la tolerabilidad al tratamiento durante por lo menos 8 semanas. No se encontró una diferencia significativa en la respuesta entre los grupos (molindona 50%, olanzapina 34%, risperidona 46%). El tratamiento con risperidona y con olanzapina se asoció con un aumento de peso significativo, y los pacientes tratados con molindona reportaron más acatisia.

Los resultados de estos ensayos hicieron que los psiquiatras reconsideraran el tratamiento con los antipsicóticos típicos perfenazina y molindona, y también con amisulprida (considerada en algunos países como un típico y en otros como un atípico), y por extensión con otros atípicos (16), con la posible excepción del haloperidol, para el que algunos ensayos mostraron tasas mayores de efectos extrapiramidales o una respuesta clínica menos favorable (17). Es de hacer notar que en la Argentina no disponemos de perfenazina como fármaco para utilizar en monoterapia, tampoco de molindona. La perfenazina es un antipsicótico de potencia intermedia, y los antipsicóticos de primera generación que solemos utilizar son todos de alta potencia, es decir que tienen un perfil de efectos adversos más similar al del haloperidol. La mayoría de los de baja potencia de los que disponemos (clorpromazina, levomepromazina, clotiapina) no se comercializan en presentaciones con una posología suficiente como para poder ser utilizados como antipsicóticos en monoterapia, y la tioridazina sí, pero debe utilizarse con control cardiológico.

Tanto el CATIE como el CULASS fueron estudios grandes, independientes de la industria farmacéutica, aleatorizados y controlados, que nos aportaron información sustancial acerca del tratamiento antipsicótico de la esquizofrenia. Sus hallazgos se comprenden mejor en el contexto de las poblaciones que fueron estudiadas y de sus diseños, y de ellos se pueden sacar las siguientes conclusiones (18):

- Los SGA no son uniforme o consistentemente más efectivos que los FGA.

- La efectividad de los antipsicóticos en la esquizofrenia todavía es insatisfactoria, ya que en el estudio CATIE la tasa de finalización a los 18 meses de la rama inicialmente asignada a tratamiento antipsicótico fue del 26%.

- Existen diferentes desafíos en cuanto a poder balancear eficacia y tolerabilidad para cada uno de los agentes.

- Dada la enorme variabilidad interindividual en la respuesta, la susceptibilidad y el manejo de los diferentes efectos adversos, no existe una única aproximación para todos los pacientes.

- El proceso de cambiar de antipsicótico puede ser riesgoso.

- La clozapina es todavía el estándar dorado en el tratamiento de la esquizofrenia resistente.

Un posible contribuyente a los inesperados hallazgos de los ensayos del "mundo real" es el comparador que se usó como FGA. Por ejemplo, en el CUtLASS, los clínicos eligieron sulpirida en el 49% de los casos, y en contraste con la mayoría de los estudios esponsorizados por la industria, el haloperidol fue elegido en sólo el 8%. La sulpirida es considerada en varios países como un antipsicótico atípico. El hecho de que los clínicos que participaron de dicho estudio hayan evitado los FGA de alta potencia, y el uso de dosis moderadas en ambos ensayos (CUtLASS y CATIE) explica posiblemente que no se hayan encontrado tasas excesivas de síntomas extrapiramidales. Otro factor más que podría explicar los resultados encontrados es el modo en que se analizaron los datos, utilizando métodos más avanzados que los utilizados en el pasado. También se advierte que ninguno de los ensayos tuvo un poder suficiente como para detectar disquinesias tardías, que es el temor principal con los FGA (19).

Más allá de las críticas y comentarios, parece interesante recoger las conclusiones que distintos autores han ido sacando de estos estudios, que finalmente nos pueden ser útiles en la práctica cotidiana, y que se enumeran a continuación:

- Los FGA, si se los prescribe cuidadosamente, son tan buenos como los SGA para los pacientes con esquizofrenia establecida. Una prescripción cuidadosa de FGA significa el uso de dosis más bajas que las que se usaban a menudo en el pasado, y el evitar los FGA de alta potencia (19).

- La seguridad de la terapia antipsicótica podría mejorarse con un mayor uso de los viejos antipsicóticos de potencia intermedia y bajo riesgo de efectos metabólicos.

- La relación costo/efectividad del tratamiento antipsicótico también podría mejorarse con un mayor uso de los viejos antipsicóticos de potencia intermedia.

- La efectividad general de la terapia de la esquizofre-

nia podría mejorarse con un uso mayor de clozapina en pacientes que no responden al tratamiento (20).

- Otros autores, como Naber y Lambert (21), concluyen que las ventajas de los SGA son dudosas en cuanto a criterios de éxito como efectos sobre síntomas negativos o cognitivos, pero que, dejando de lado su heterogeneidad y el consiguiente mayor potencial para manejar los problemas individuales, el mejor bienestar subjetivo o la calidad de vida experimentada por la mayoría de los pacientes y el riesgo reducido de disquinesia tardía de al menos algunos de los SGA, son dos argumentos fuertes para restringir al menos el uso de los FGA de alta potencia.

Conclusión

En los últimos 20 años hemos asistido a un ir y venir en lo que concierne al entusiasmo con respecto a los nuevos antipsicóticos y su lugar en el tratamiento de la esquizofrenia. La década del '90 estuvo signada por la aparición de numerosas moléculas nuevas, los llamados antipsicóticos atípicos o de segunda generación, acompañada por una gran expectativa y esperanza de que iban a traer un significativo aporte para el tratamiento de la esquizofrenia mejorando no sólo el riesgo de sufrir efectos adversos de tipo extrapiramidal sino que, al estilo de la clozapina pero sin su riesgo hematológico, iban a ser más eficaces que los antipsicóticos tradicionales para tratar los síntomas positivos y también iban a ayudar a mejorar el resto de los dominios sintomáticos de este trastorno. La década siguiente, el uso clínico continuo, la investigación permanente y sobre todo los ensayos "del mundo real" nos mostraron que hasta cierto punto estas expectativas estaban sobredimensionadas, que estos antipsicóticos no aportaban todas estas ventajas más allá de la menor producción de síntomas extrapiramidales, que algunos de ellos se asociaban con alteraciones metabólicas, que no existe una barrera franca entre antipsicóticos de primera y de segunda generación sino que más bien puede establecerse una especie de "espectro" de los más típicos (como el haloperidol) a los más atípicos (como la clozapina), y que será necesario conocer más sobre la neurobiología de esta enfermedad para poder avanzar en el descubrimiento de moléculas con un mecanismo de acción realmente novedoso que aporten un beneficio hasta ahora no alcanzado en el tratamiento de esta grave dolencia ■

Referencias bibliográficas

- Jufe G. Psicofarmacología Práctica. 2ª edición. Buenos Aires, Editorial Polemos, 2006.
- Cowen P. Has psychopharmacology got a future? *Br J Psychiatry* 2011; 198: 333-335.
- Weiden P. Madness revisited: thoughts on psychosis. Disponible en: <http://boards.medscape.com/forums?128@659.gsji9RaY7t@.2a00d073!comment=1&cat=A11>. Acceso: 3/6/2011.
- Academic Highlights. Challenges and solutions in developing new medications for Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2010; 71 (10): 1391-9.
- Gray JA, Roth, BL. Molecular targets for treating cognitive dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2007; 33 (5): 1100-19.
- Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, "Just the facts" 5. Treatment and prevention. Past, present, and future. *Schizophr Res* 2010; 122 (1-3): 1-23.
- Kane JM, Correll ChU. Pharmacologic treatment of schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 2010; 12 (3): 345-357.
- Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res* 2009; 110 (1-3): 1-23.
- Gründer G, Hippus H, Carlsson A. The 'atypicality' of antipsychotics: a concept re-examined and re-defined. *Nat Rev Drug Discov* 2009; 8 (3): 197-202.
- Fischer-Barnicol D, Lanquillon S, Haen E, Zofel P, Koch HJ, Dose M, Klein HE; Working Group 'Drugs in Psychiatry'. Typical and atypical antipsychotics--the misleading dichotomy. Results from the Working Group 'Drugs in Psychiatry' (AGATE). *Neuropsychobiology* 2008; 57 (1-2): 80-87.
- Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, Murray RM, Markwick A, Lewis SW. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63 (10): 1079-1087.
- McEvoy JP, Lieberman JA, Perkins DO, Hamer RM, Gu H, Lazarus A, Sweitzer D, Olexy C, Weiden P, Strakowski SD. Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind, 52-week comparison. *Am J Psychiatry* 2007; 164 (7): 1050-1060.
- Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, Gheorghe MD, Rybakowski JK, Galderisi S, Libiger J, Hummer M, Dollfus S, López-Ibor JJ, Hranov LG, Gaebel W, Peuskens J, Lindefors N, Riecher-Rössler A, Grobbee DE. EUFEST study group. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008; 317 (9618): 1085-1060.
- Sikich L, Frasier JA, McClellan J, Findling RL, Vitiello B, Ritz L, Ambler D, Puglia M, Maloney AE, Michael E, De Jong S, Slifka K, Noyes N, Hlastala S, Pierson L, McNamara NK, Delpuerto-Bedoya D, Anderson R, Hamer RM, Lieberman JA. Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizoaffective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *Am J Psychiatry* 2008; 165 (11): 1420-1431.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353 (12): 1209-1223.
- Dixon L, Perkins D, Calmes Ch. Guideline Watch (September 2009). Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. American Psychiatric Association, 2009.
- Leucht S, Kissling W, Davis JM. Second generation antipsychotics for schizophrenia: can we resolve the conflict? *Psychol Med* 2009; 39 (10): 1591-1602.
- Tandon R, Belmaker RH, Gattaz WF, Lopez-Ibor JJ Jr, Okasha A, Singh B, Stein DJ, Olie JP, Fleischhacker WW, Moeller HJ. Section of Pharmacopsychiatry, World Psychiatric Association. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2008; 100 (1-3): 20-38.
- Lewis S, Lieberman J. CATIE and CUtLASS: can we handle the truth? *Br J Psychiatry* 2008; 192 (3): 161-163.
- Rosenheck RA, Sernyak MJ. Developing a policy for second-generation antipsychotic drugs. *Health Aff (Millwood)* 2009; 28 (5): 782-793.
- Naber D, Lambert M. The CATIE and CUtLASS studies in schizophrenia: results and implications for clinicians. *CNS Drugs* 2009; 23 (8): 649-659.

Últimos avances en la comprensión y entendimiento de la esquizofrenia

Eduardo A Leiderman

Profesor de Psiquiatría Biológica, Universidad de Palermo

Coordinador Consultorios Externos, Proyecto Suma

E-mail: edule@psi.uba.ar

Introducción

Este año se cumplen 100 años desde la publicación del libro de Eugen Bleuler sobre su concepción de la esquizofrenia (1). Es importante pues, revisar cuales han sido los cambios que ha habido de este concepto, las dificultades inherentes a él, los descubrimientos de los últimos 20 años y el camino futuro para el estudio de esta enfermedad. La esquizofrenia es una enfermedad crónica, que aparece en la juventud y acarrea enormes sufrimientos a quienes las sufren y a sus familiares amén de la disminución en la funcionalidad, en la creatividad y en el potencial económico de los mismos. Dada su ubiquidad y su prevalencia, el tratamiento de esta enfermedad

forma parte de las preocupaciones sanitarias de todas las naciones y el desafío de buscar y lograr una cura o al menos la recuperación funcional es un deber de toda la humanidad.

El concepto de esquizofrenia y los descubrimientos recientes

¿Estamos muy lejos del concepto que esgrimieron Kraepelin y Bleuler sobre esta enfermedad? Durante la vida de ellos, los elementos con que contaban eran sus observaciones personales o de sus discípulos y algunos

Resumen

En este artículo se exploran los cambios que ha tenido el concepto de esquizofrenia, sus dificultades, los descubrimientos de los últimos 20 años y el camino futuro para el estudio de esta enfermedad. Hoy en día se sabe que la esquizofrenia no es una entidad mórbida única, siendo heterogénea en su clínica y evolución. Se ha demostrado que las alteraciones cognitivas forman parte del núcleo de esta enfermedad y condicionan la funcionalidad del paciente. Se revisan algunas de las alteraciones neurobiológicas y modelos que se conocen actualmente, así como los tratamientos psicofarmacológicos y psicosociales que han probado ser más efectivos. Un cambio paradigmático en la nosografía psiquiátrica otorgará mayores posibilidades para una verdadera comprensión de esta patología.

Palabras clave: Esquizofrenia - Concepto - Revisión - Últimos avances.

RECENT ADVANCES IN THE COMPREHENSION AND UNDERSTANDING OF SCHIZOPHRENIA

Abstract

In this article we explore the changes that the concept of schizophrenia has undergone in the last century, its difficulties, discoveries of the last 20 years and the future way for the study of this illness. Nowadays it is known that schizophrenia is not one morbid entity and is heterogeneous in its clinic and outcome. It has been demonstrated that cognitive deficits make up the core of this illness and determine the functionality of the patient. Some of the neurobiological disturbances and models are revised as well as the psychopharmacological and psychosocial treatments that have been proved to be more effective for this illness. A paradigmatic shift in psychiatric nosography will grant more possibilities for a true comprehension of this disease.

Key words: Schizophrenia - Concept - Review - Recent advances.

datos epidemiológicos. Esto bastó para dar forma a una nosología que persistió durante muchos años y aún persiste parcialmente. La esquizofrenia se definió en función de sus características clínicas y de evolución; el criterio volitivo y de distorsión de la realidad junto con la declinación cognitiva en el caso de Kraepelin (2); el criterio de alteración en las asociaciones, en el afecto, la ambivalencia y el autismo como fundamentales en la idea de Bleuler (1). De un modelo neurodegenerativo kraepeliniano, se pasó al modelo psicodinámico de Bleuler, de modelos más restringidos a modelos más amplios. Si bien la psiquiatría americana tuvo hasta un poco más allá de la primera mitad del siglo XX una idea más abarcativa de la esquizofrenia -a diferencia de la psiquiatría inglesa (3)-, con el advenimiento del DSM III se volvió a delimitar la esquizofrenia en un concepto más fino, remarcando como central la sintomatología psicótica. El diagnóstico del DSM IV incorporó los síntomas positivos de Schneider, los síntomas negativos de Bleuler y la evolución de Kraepelin (4). Este concepto fue aceptado por la comunidad científica y actualmente es el utilizado para definir la mayoría de las investigaciones que se realizan sobre esta enfermedad.

La definición categórica de una enfermedad ha sido un constructo importante y a veces necesario para describir, estudiar y predecir la evolución de esa enfermedad pero pareciera que en la psiquiatría en general, y en la esquizofrenia en particular, no ha tenido la utilidad esperada y actúa en estos momentos más como un freno impidiendo abrir nuevos paradigmas.

Existe una serie de consideraciones a hacer sobre la concepción actual de la esquizofrenia y los descubrimientos hechos sobre ella:

1. Hoy en día, los investigadores coinciden en que la esquizofrenia no consiste en una entidad mórbida única, aunque hay dudas sobre si se trata de entidades etiológicas distintas con una fisiopatología y expresión clínica semejante o en entidades etiológicas distintas con fisiopatologías distintas y expresiones clínicas agrupadas, o sólo la sumatoria arbitraria de extremos dimensionales de funciones psíquicas. Esto trae enormes consecuencias: ¿Cómo estudiar una enfermedad si no se sabe siquiera si la definición con la que se cuenta es útil -o mejor dicha- sabiendas que es errónea? ¿Los datos con los que se cuenta sobre ella pueden integrarse en un modelo único? Si bien hay cierto consenso en el mundo científico que el modelo que se plantea debe responder a varios interrogantes etiológicos y fisiopatológicos y hacer varias predicciones de la enfermedad, en general los investigadores suelen crear sus modelos tomando en cuenta sólo sus campos de estudio y por lo tanto son explicaciones parciales y su validez explicativa es limitada.

La enfermedad denominada esquizofrenia es heterogénea en su clínica y evolución. Pero esta heterogeneidad es el punto de partida de las investigaciones y no puede ser esgrimida como respuesta al carácter elusivo de su etiología y fisiopatología. Existen otras enfermedades médicas que tienen manifestaciones heterogéneas, pero en las que se ha podido delimitar entidades mórbidas

distintas sin perder el agrupamiento sindromático y la repercusión terapéutica.

Se ha buscado establecer fenotipos intermedios que, sin ser abarcativos de todo el síndrome, permitan estudiar cada uno de ellos diferencialmente logrando un mayor beneficio en la comprensión etiológica y fisiopatológica de los mismos. La memoria del trabajo y otras alteraciones cognitivas, las alteraciones en potenciales evocados son algunos de estos endofenotipos que se han comenzado a estudiar.

2. Los problemas en la definición de la esquizofrenia han dado lugar a estimaciones distintas de su prevalencia e incidencia. Un metaanálisis reciente de todos los estudios publicados entre 1965 y 2001 realizados en 33 países obtuvo una tasa mediana de incidencia de 15,2/100.000/año (5). El riesgo de desarrollar esquizofrenia a lo largo de la vida es de 0,3 al 2% con un promedio del 0,7% (6). Investigaciones recientes que contradicen estudios antiguos han advertido que los hombres tienen un riesgo más elevado que las mujeres de tener esquizofrenia siendo el riesgo relativo hombre-mujer de 1,4, y aumentando esta tasa a medida que se utiliza un criterio más limitado (7). Se ha estimado la prevalencia mediana de 4,6/1000 individuos en un determinado momento, una prevalencia mediana de 3,3/1000 en un año, y una prevalencia de vida de 4/1000 (6). La prevalencia es semejante entre hombres y mujeres, explicándose tentativamente esta diferencia con la incidencia por una mayor mortalidad de los hombres que padecen esquizofrenia. Por otra parte, la prevalencia es mayor en los países desarrollados que en los no desarrollados, pero a su vez dentro de una determinada comunidad, la prevalencia es mayor dentro de los individuos de clases socioeconómicas más bajas (8).

3. Los síntomas positivos son relevantes a la enfermedad, pero no son patognomónicos de ella. Todos sabemos que a pesar de que contamos con herramientas eficaces para eliminar o disminuir estos síntomas, eso está aún lejos de producir per se la recuperación funcional de la enfermedad. Por otra parte, estos síntomas son idénticos a los que ocurren en otros cuadros nosológicos y aún los síntomas de primer orden de Schneider han sido observados en otras condiciones mórbidas (9). La hiperdopaminergia mesolímbica estaría involucrada en la fisiopatología de estos síntomas y son los que más responden al uso de los antipsicóticos.

También se han observado experiencias tipo psicóticas en la población general que no son cualitativamente muy distintas a los síntomas psicóticos de los esquizofrénicos. Un estudio reciente ha hallado en la ciudad de Buenos Aires por ejemplo una prevalencia del 18% de experiencias psicóticas en la población general (10). Este continuo sintomatológico entre la población con esquizofrenia y la población general debe seguir siendo investigado para definir mejor el punto de corte de la enfermedad.

4. Las alteraciones cognitivas son una parte esencial de la esquizofrenia. Estos déficits son parte del núcleo de

la enfermedad y junto con los síntomas negativos son determinantes para comprender la funcionalidad actual y futura del que padece esquizofrenia (11). Ninguna definición futura puede desconocer la dimensión cognitiva de este síndrome, ya sea por la prevalencia, su repercusión en la clínica así como también por la posibilidad de hacer predicciones sobre la evolución y potencial recuperación. Las alteraciones cognitivas son bastante generalizadas, aunque hay ciertos déficits en funciones específicas como ser en la memoria de trabajo y episódica, la velocidad de procesamiento, la fluencia verbal, la atención, las funciones ejecutivas y la teoría de la mente. Sin embargo, se debe tener en cuenta que aún no se han hallado más que diferencias cuantitativas y no cualitativas de estos déficits en relación a los que existen en otros trastornos mentales como en el trastorno bipolar. Las alteraciones cognitivas están presentes también en la fase premórbida de la esquizofrenia, y si bien se observa un deterioro durante el período del inicio de los síntomas psicóticos luego hay una relativa estabilidad con cierta heterogeneidad en la evolución según los pacientes (12). Los familiares de primer grado también reportan trastornos cognitivos en menor grado (13).

5. Es central al concepto de la esquizofrenia el hecho de que se trata de una condición o susceptibilidad heredable aunque aún se está lejos de saber exactamente qué es lo que se hereda. Las múltiples investigaciones que se han hecho en este campo no han dado aún con un set de genes determinantes que sean uniformemente aceptados por toda la comunidad científica, aunque últimamente se han destacado la acción de ciertos genes como el de la COMT, la neuroregulina1, el DISC1, el DRD1-4 (receptores a dopamina), el GRM3 (receptor glutamatérgico metabotrópico) y DTNBP1 (disbindina) (8). Hay consenso de que se trataría de un grupo de genes de efecto pequeño que serían importantes de alguna manera para la adaptación del ser humano al medio ambiente social lo cual se ve reflejado en la estabilidad de su prevalencia a pesar de la menor reproducción de los pacientes y su mayor mortalidad. En los últimos años, se ha comenzado a desarrollar interés en factores epigenéticos (tales como la metilación de las histonas) que pudieran estar actuando en esta enfermedad condicionando la expresión de la misma (14). Esta idea tiene valor terapéutico, dado que da posibilidad teórica de intervención farmacológica o psicoterapéutica sobre la susceptibilidad hereditaria.

6. Se ha avanzado en el conocimiento de factores ambientales pre y postnatales que inciden en la expresión de la enfermedad tales como la influenza y la desnutrición en el embarazo; las complicaciones obstétricas y perinatales, el nacimiento en invierno, la marihuana, la vida urbana, la edad paterna avanzada y la migración en la época adulta (8). La prevención de algunos de estos factores podría producir una disminución de la prevalencia.

7. Los modelos de neurodesarrollo han tenido destacado impacto en las concepciones actuales de la esqui-

zofrenia. Ya sea los modelos de alteración del neurodesarrollo temprano que considera déficits en la neurogénesis y migración de las neuronas durante la época fetal (15), como los modelos de alteración del neurodesarrollo tardío con complicaciones en el podaje, apoptosis y mielinización de fibras nerviosas (16). Ningún modelo puede dejar de considerar estos hallazgos, así como la presencia de signos tempranos desde inclusive el primer año de vida (17). Los datos se van acumulando sobre la presencia de alteraciones motoras, cognitivas y conductuales en la infancia de quienes padecerán la expresión clínica del síndrome esquizofrénico, dando cuenta de uno o varios procesos mórbidos que están siendo expresados aún antes del comienzo conocido de la enfermedad (18). Si bien el modelo neurodegenerativo no se ha descartado totalmente, han disminuido sus adeptos y sólo algunos pocos hallazgos actuales permiten su consideración presente.

8. No se han podido establecer marcadores biológicos de la enfermedad, y el diagnóstico aún se realiza igual que en la época de Bleuler y Kraepelin basándose en la conversación con el paciente y sus familiares y la observación de sus conductas y relaciones interpersonales. Si bien este abordaje diagnóstico es un punto diferencial de la psiquiatría respecto a otras especialidades médicas en el contacto con los pacientes, produce una dependencia importante en las cualidades de observación y de indagación parlante del especialista y una mayor propensión a la subjetividad y error diagnóstico.

Existen ciertas alteraciones neurobiológicas que se observan más frecuentemente en un porcentaje importante de pacientes esquizofrénicos como a) la dilatación de los ventrículos, b) la disminución del volumen cerebral, c) la disminución del volumen de sustancia gris en el hipocampo, d) la reducción o inversión de la asimetría hemisférica, e) la disminución de la actividad de la corteza prefrontal en estudios cognitivos, f) las alteraciones en los potenciales evocados (P50, P300, *Mismatch negativity* MMN) g) la reducción del N acetil aspartato en corteza frontal y temporal y la disminución de los fosfomonoésteres en la corteza prefrontal h) la menor expresión de subunidades del receptor NMDA en el hipocampo, i) la reducción en el neuropilo, y j) la posible alteración de la migración de neuronas en áreas corticales y límbicas (19). Lamentablemente, ninguna de estas alteraciones puede utilizarse como marcador, y ésta es quizás una deuda médica que nunca pueda ser honrada dado el problema nosográfico planteado ut supra.

9. El modelo neuroquímico más explicativo parece ser el dado por la hipofunción del receptor NMDA, que llevaría a una disminución de la actividad inhibitoria GABA y un aumento de la actividad glutamatérgica excitatoria (20). Las alteraciones químicas gabaérgicas en la esquizofrenia como la disminución de la glutamato decarboxilasa son uno de los hallazgos más replicados en la literatura científica sobre la esquizofrenia (21).

10. En los últimos años, especialmente propulsado por el grupo de McGorry en Australia han habido estu-

dios sobre personas con alto riesgo de tener esquizofrenia, su frecuencia de pasaje a la enfermedad plena y las posibilidades de detener dicha evolución (22). Se han estudiado tratamientos farmacológicos como el uso de risperidona, olanzapina, ácido omega 3 y tratamientos psicoterapéuticos con resultados buenos a corto plazo pero no alentadores a largo plazo, lo que indicaría la posibilidad de retrasar la aparición de la enfermedad más que su detención (23).

11. A pesar de que inicialmente hubo una gran expectativa y creencia de una mejoría sustancial del tratamiento con los antipsicóticos de 2ª generación en relación a los de 1ª generación, hoy en día ha habido un entendimiento mayor de sus verdaderos logros y falencias. Hay consenso que todos los antipsicóticos son efectivos en el tratamiento de los síntomas positivos específicamente, no habiéndose hallado diferencias sustanciales en efectividad entre los antipsicóticos de 1ª con los de 2ª generación (24), salvo la mayor eficacia de la clozapina en la esquizofrenia resistente que ha sido replicada en numerosas ocasiones (25). Los efectos adversos extrapiramidales no son necesarios para producir el efecto antipsicótico. Los pacientes responden mejor y en dosis más bajas en el primer episodio psicótico que en períodos más avanzados de la enfermedad (26). Se sabe que la eficacia en síntomas negativos y trastornos cognitivos, aunque ha sido registrada en algunos estudios es muy limitada y no incide en los síntomas negativos deficitarios (27). Además, los antipsicóticos disminuyen el riesgo de recaídas (28). Una observación importante de la última década es la importancia de controlar los factores metabólicos y el peso de los pacientes que pueden ser alterados como efecto adverso de la medicación. Dado que no hay límites categóricos entre los antipsicóticos de 1ª y 2ª generación en eficacia y tolerabilidad ha habido sugerencias de abandonar dicha clasificación (27). Se ha establecido el uso de antidepresivos en los episodios depresivos de los pacientes esquizofrénicos, así como el uso de carbamazepina, valproato o lamotrigina como medicación coadyuvante para el tratamiento de la impulsividad y la agresividad (27). La electroconvulsivoterapia es útil en el tratamiento de la esquizofrenia catatónica y la estimulación magnética transcraneal tiene cierta eficacia prometedora en el tratamiento de los síntomas negativos y alucinaciones auditivas (29). Claramente, se necesitan establecer nuevas vías bioquímicas de abordaje terapéutico para las diferentes dimensiones sintomáticas de esta enfermedad (30).

12. Dentro de los tratamientos psicosociales, se ha observado eficacia en las siguientes estrategias: el tratamiento comunitario asertivo que consiste en un tratamiento multidisciplinario y una provisión de servicios profesionales directos por miembros del equipo así como una frecuencia alta de entrevistas con el paciente reduce las hospitalizaciones (31). El entrenamiento en habilidades sociales que consiste en mejorar en un marco grupal las habilidades sociales de los pacientes ha demostrado ser eficaz en mejorar dichas habilidades y el funciona-

miento de los pacientes en la comunidad. El tratamiento cognitivo conductual mejora la sintomatología positiva aunque sus efectos son modestos (32). La psicoeducación a pacientes y familiares reduce las recaídas y la hospitalización (31) y la remediación cognitiva mejora el funcionamiento cognitivo de los individuos afectados, aunque aún es impreciso cuánta de esta mejoría tiene valor ecológico (33). Por último, el empleo asistido ha permitido integrar laboralmente a estos pacientes ayudándolos a conseguir y mantener trabajos competitivos (34). Últimamente, se ha revalorizado los procesos de rehabilitación en los pacientes como medio principal para conseguir una verdadera recuperación de la enfermedad.

Conclusiones

Como vemos entonces, ha habido ciertos avances en estas últimas décadas en la comprensión de la esquizofrenia, pero aún hoy existen muchos puntos conflictivos para una verdadera dilucidación del carácter de la misma. Seguramente estamos encerrados en una construcción errónea de las enfermedades mentales y sólo un cambio paradigmático puede llevarnos a un mejor puerto. La lectura dimensional de un síndrome puede ayudar en esto, pero siempre y cuando estas dimensiones tengan una verdadera base genética, o fisiopatológica y no sean unos constructos tan ficticios como aquellos que vienen a reemplazar.

No debemos olvidar el problema mayúsculo que representa el estigma que acompaña esta enfermedad, en la que todos y especialmente los profesionales de la salud mental debemos combatir. En nuestro medio hay evidencias de discriminación tanto por parte de la población general (35) como por parte de los mismos profesionales (36). El hecho de que un cuarto de la población le molestaría trabajar con una persona que padece esquizofrenia nos lleva a considerar las dificultades por fuera de la enfermedad que padecen estos pacientes para integrarse en la sociedad (35). Ninguna nueva conceptualización de la esquizofrenia tendría sentido si no lleva a tener mejores posibilidades de recuperación o cura para quien la padece. Aunque aún no dispongamos de un modelo de esquizofrenia que abarque todos los aspectos de esta enfermedad, esto no debe detenernos a hacer, indicar y recomendar toda medida que permita disminuir algo del sufrimiento, aún a sabiendas que no permita la resolución final del mismo.

Si consideramos estos últimos 20 a 30 años, vemos que se han podido concebir muchas teorías neurobiológicas y adentrarse más al carácter orgánico y cerebral de la esquizofrenia, en desmedro de interpretaciones más psicodinámicas o sociológicas. Se han descartado ciertas teorías sin datos comprobables, pero han aparecido otras tantas. Es de esperar que en los próximos años podamos ver nuevos desarrollos e hipótesis más válidas del constructo esquizofrenia que permitan un mejor abordaje terapéutico de la enfermedad y su consiguiente cura o recuperación ■

Referencias bibliográficas

- v1. Bleuler E (1911). Demencia Precoz. El grupo de las esquizofrenias. Buenos Aires, Hormé Ediciones, 1993.
2. Kraepelin E. La demencia precoz. Buenos Aires, Polemos, 2008.
3. Kendell RE, Cooper JE, Gourlay A, Copeland JRM, Sharpe L, Gurland B. Diagnostic criteria of American and British psychiatrists. *Arch Gen Psychiatry* 1971; 25: 125-130.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fourth Edition (DSM-IV-TR). Washington DC, APA, 2000.
5. McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D, 2004. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *B.M.C. Med.* 2004; 2: 13.
6. Saha S, Chant D, Welham J, Mc Grath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med* 2005; 2: 413-433.
7. Aleman A, Kahn RS, Selten JP. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 565-571.
8. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah H. Schizophrenia, "Just the facts" What we know in 2008. 2 Epidemiology and etiology. *Schizophr Res* 2008; 102: 1-18.
9. Peralta V y Cuesta MJ. Diagnostic significance of Schneider's first rank symptoms in schizophrenia. Comparative study between schizophrenia and non-schizophrenic psychotic disorders. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 243-248.
10. Leiderman EA. Psychotic-like experiences in the general population of Buenos Aires city. *Schizophr Res* 2011. [Epub Ahead of print]
11. Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1996; 153: 321-330.
12. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, "Just the facts" 4 Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res* 2009; 11: 1-23.
13. Hughes C, Kumari V, Das M, Zachariah E, Ettinger U, Sumich A et al. Cognitive functioning in siblings discordant for schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 111: 185-192.
14. Rutten BP, Mill J. Epigenetic mediation of environmental influences in major psychotic disorders. *Schizophr Bull* 2009; 35 (6): 1045-1056.
15. Akbarian S, Bunney Jr WE, Potkin SG, Wigal SB, Hagman JO, Sandman CA, Jones EG. Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50 : 169-177.
16. Delisi LE. The concept of progressive brain change in schizophrenia: implications for understanding schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008; 34: 312-321.
17. Isohanni M, Jones PB, Moilanen K, Rantakallio P, Veijola J, Oja H et al. Early developmental milestones in adult schizophrenia and other psychoses. A 31-year follow-up of the Northern Finland 1966 Birth Cohort. *Schizophr Res* 2001; 52 (1-2): 1-19.
18. Leiderman EA. Indicadores tempranos de esquizofrenia ¿Podremos predecir la enfermedad? *Vertex* 2003; 14 (53): 213-218.
19. Keshavan MS, Tandon R, Boutros NN, Nasrallah HA. Schizophrenia, "Just the facts"; What we know in 2008? Part 3: Neurobiology. *Schizophr Res* 2008; 106: 89-107.
20. Olney JW y Farber NB. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 25: 998-1007.
21. Curley AA, Arion D, Volk DW, Asafu-Adjei JK, Sampson AR, Fish KN et al. Cortical Deficits of Glutamic Acid Decarboxylase 67 Expression in Schizophrenia: Clinical, Protein, and Cell Type-Specific Features. *Am J Psychiatry* 2011 [Epub ahead of print].
22. McGorry PD, Nelson B, Amminger GP, Bechdolf A, Franckey SM, Berger G, et al. Intervention in individuals at ultra-high risk for psychosis: a review and future directions. *J Clin Psychiatry* 2009; 70 (9): 1206-1212.
23. Preti A, Cella M. Randomized-controlled trials in people at ultra high risk of psychosis: a review of treatment effectiveness. *Schizophr Res* 2010; 123 (1): 30-36.
24. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353 (12): 1209-1223.
25. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2006; 163 (4): 600-610.
26. Lieberman JA, Koreen AR, Chakos M, Sheitman B, Woerner M, Alvir JM et al. Factors influencing treatment response and outcome of first-episode schizophrenia: implications for understanding the pathophysiology of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (Suppl 9): 5-9.
27. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, "Just the facts" 5. Treatment and prevention. Past, present and future. *Schizophr Res* 2010; 122: 1-23.
28. Leucht S, Barnes TRE, Kissling W, Engel RR, Correll C, Kane JM. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics. A systematic review and exploratory meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1209-1222.
29. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA et al. The 2009 Schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010; 36 (1): 71-93.
30. Swerdlow NR. Are we studying and treating schizophrenia correctly? *Schizophr Res* 2011. [Epub ahead of print]
31. Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB. The schizophrenia patient outcomes research team: updated treatment recommendations 2009. *Schizophr Bull* 2010; 36 (1): 94-103.
32. Garety P, Fowler DG, Freeman D, Bebbington P, Dunn G, Kuipers E. Cognitive-behavioral therapy and family intervention for relapse prevention and symptom reduction in psychosis: randomized controlled trial. *Br J Psychiatry* 2008; 192: 412-423.
33. McGurk SR, Twamley EW, Sitzer DI, McHugo G, Mueser T. A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1791-1802.
34. Dixon LB, Dickerson F, Bellack AS, Bennett M, Dickinson D, Goldberg RW et al. The 2009 schizophrenia PORT psychosocial treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010; 36: 48-70.
35. Leiderman EA, Vazquez G, Berizzo C, Bonifacio A, Bruscoli N, Capria JI, Ehrenhaus B, Guerrero M, Guerrero M, Lolich M, Milev R: Public Knowledge, Beliefs and Attitudes towards Patients with Schizophrenia: Buenos Aires. *Social Psychiatry and Epidemiol Psychiatry* 2011; 46 (4): 281-290.
36. Druetta I, Ceresa F, Leiderman EA. Attitudes of mental health workers toward people with schizophrenia. Póster presentado en XX World Congress of Social Psychiatry. Marrakesh, Octubre 2010.

Tratamiento psicofarmacológico del proceso suicida

Alexis Mussa

Médico especialista en Psiquiatría

E-mail: amussa@intramed.net

Introducción

La conducta suicida, incluyendo los intentos suicidas y el suicidio consumado, se encuentra entre los eventos más trágicos con los que un psiquiatra se puede enfrentar en su práctica, requiriendo especial atención en el diagnóstico y la investigación (1). Numerosos factores contribuyen al suicidio, el cual nunca es la consecuencia de un sólo factor o causa estresante (2, 3, 4, 5). La relación entre los eventos vitales, el estrés y la enfermedad psiquiátrica no es siempre sencilla. Raramente son suficientes razones para cometer suicidio el dolor psíquico o el estrés en forma aislada, por más profunda que sea la pérdida, decepción, culpa o rechazo. El suicidio es usualmente una manifestación de malestar psiquiátrico inten-

so y a menudo asociado con una forma diagnosticable y tratable de depresión u otra enfermedad mental. En un contexto clínico, la consideración y evaluación del riesgo suicida debe preceder cualquier intento de tratar la enfermedad psiquiátrica (6).

Se define *proceso suicida* al espacio de tiempo entre el primer pensamiento de suicidio y la ejecución del acto suicida (7). Consiste en 3 etapas: la primera es la de "consideración". El suicidio es visto como una solución potencial a los problemas percibidos subjetivamente. Si el proceso continúa, la siguiente etapa se caracteriza por la "ambivalencia" o "confrontación" entre las fuerzas autodestructivas y autopreservadoras. Finalmente, la

Resumen

El suicidio es una de las principales causas de muerte en el mundo entero, siendo un riesgo evolutivo en muchos trastornos psiquiátricos, incluyendo trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad y esquizofrenia. El abordaje psiquiátrico consiste en una amplia gama de intervenciones que deben ser implementadas por los psiquiatras en todos los pacientes con conductas suicidas. Esta revisión actualiza y resume las diferentes intervenciones farmacológicas para el tratamiento del proceso suicida. Los psiquiatras deben estar familiarizados con los psicofármacos específicos que han demostrado utilidad en el cuidado de los pacientes suicidas.

Palabras clave: Suicidio - Proceso suicida - Intervenciones - Psicofármacos.

PSYCHOPHARMACOLOGICAL TREATMENT OF SUICIDAL PROCESS

Abstract

Suicide is a leading cause of death worldwide and it is an inherent risk in many psychiatric disorders, including mood and anxiety disorders and schizophrenia. Psychiatric management consists of a broad array of interventions and approaches that should be instituted by psychiatrists for all patients with suicidal behaviors. This review updates and summarizes different pharmacological interventions for treatment of suicidal process. Psychiatrists should be familiar with specific psychotropic medicines that have been found to be useful in the care of the suicidal patient.

Key words: Suicide - Suicidal process - Interventions - Psychotropic medicines.

fase de "toma de decisión", la cual conduce a la ejecución del acto suicida. Se emplea el término *suicidabilidad* para describir a la ideación, a la planificación y al intento suicida (8, 9, 10). A pesar de que para algunos autores (11, 12) no es un término adecuado, ya que no describe información específica (p. ej., si el paciente ha experimentado pensamientos suicidas, ha realizado un intento o se ha expuesto a conductas suicidas), no discriminando entre las diferentes momentos descriptos.

El suicidio es un problema complejo, no existiendo un abordaje único que pueda conducir a una reducción significativa en las tasas de suicidio. Se intentará en el presente trabajo, enumerar las principales estrategias psicofarmacológicas estudiadas.

Epidemiología

Se calcula que globalmente un millón de muertes al año están relacionadas con suicidios (13), estimándose la mortalidad anual global en 16 muertes por 100.000 personas, lo que equivale a una muerte cada 40 segundos (14). La muerte autoprovocada constituye el 1,5% de todas las muertes y es la décima causa de muerte en el mundo (15). Las tasas de suicidio varían de acuerdo a la región, género, edad, momento histórico, origen étnico y, probablemente, formas de registro de muerte. Mientras que la mortalidad por otras causas, como enfermedades infecciosas y muertes infantiles, ha disminuido, las tasas de muerte por suicidio parecen haber aumentado (16, 17). Las razones para este aumento probablemente sean multifactoriales. Las tasas que se registraron para cada país en particular tienden a ser estables. Datos de Argentina muestran que la tasa de mortalidad por suicidio por 100.000 individuos fue de 9,7 en hombres y 2,7 en mujeres, para el año 1995, según datos de la WHO (15).

En algunos países el suicidio se encuentra entre las 3 causas más frecuentes de muerte entre las personas de 15 a 44 años y la segunda causa de muerte entre el grupo etario de 10 a 24 años. Los hombres tienen cuatro veces más probabilidades de cometer suicidio que las mujeres. Las mujeres intentan suicidarse con una frecuencia del doble con respecto a los hombres (14). Las tasas más altas de suicidio pertenecen a hombres ancianos (18); en hombres de 65 años o más, las tasas crecen a 28,9/100.000. Los ancianos eligen medios más letales, como armas de fuego, y más a menudo completan los intentos suicidas, en comparación con personas más jóvenes (19). Sin embargo, las tasas de suicidio entre los jóvenes han ido aumentando al punto que se han transformado en el grupo de mayor riesgo en una tercera parte de los países (14). Se ha estimado que los intentos de suicidio superan a los suicidios consumados unas 10 a 25 veces (20). En investigaciones más recientes la relación entre intentos suicidas y suicidios completados fue de aproximadamente 30:1 (21), disminuyendo dramáticamente esta relación en individuos con enfermedad afectiva mayor. La mayoría de las personas (76,8%) se encuentra sola durante el proceso suicida, y aproximadamente en la mitad de los casos el período

que media entre el primer pensamiento suicida y el intento dura 10 minutos o menos (7). Una historia de intentos suicidas es uno de los factores de riesgo más importantes para el suicidio consumado. El 2% de los individuos que intentan suicidarse mueren dentro del año del intento (22), siendo el riesgo más alto durante los primeros 6 meses luego del intento (23). Hasta las dos terceras partes de las víctimas de suicidio tienen una historia de intento suicida previo. El comportamiento autoagresivo repetido parece constituir un factor de riesgo particularmente alto (24).

Tratamiento psicofarmacológico del proceso suicida

Debido a que el suicidio usualmente refleja solo un componente de una amplia constelación de síntomas psiquiátricos, como depresión mayor o psicosis, no es una tarea sencilla identificar los beneficios terapéuticos de un síntoma blanco además de la eficacia establecida para un síndrome psiquiátrico asociados. Así es como surgen aspectos a dilucidar acerca del tratamiento psicofarmacológico del proceso suicida, incluyendo los fármacos que han sido estudiados por sus propiedades suicidas, si el suicidio es un objetivo final primario o si es secundario a una mejoría clínica, cuáles son las indicaciones estudiadas para cada uno de los fármacos, si efectivamente la utilización de psicofármacos (especialmente los antidepresivos) salva vidas y, finalmente, si la implementación de un buen tratamiento puede asegurar la interrupción del proceso suicida.

El suicidio casi siempre ocurre en el contexto de una enfermedad mental severa. Sería evidente, de esta forma, que el tratamiento de la enfermedad mental podría contribuir a la prevención de la ocurrencia de suicidio. Se asume que debido a que tratan trastornos afectivos y de ansiedad que a menudo subyacen a la conducta suicida, estos medicamentos podrían inferencialmente tratar los pensamientos y conductas suicidas que son síntomas de estos trastornos. Un fármaco antisuicida "ideal" debería reducir efectivamente las tasas de suicidio, ser su acción antisuicida debe ser independiente del efecto terapéutico sobre la patología para la que se lo indica y evidenciarse este efecto antisuicida aún en patologías para lo que no está indicado el fármaco.

No obstante, hasta ahora la literatura que demuestra específicamente la prevención de suicidio por intermedio de un tratamiento exitoso es sorprendentemente escasa. Históricamente, no existe un tratamiento empleado en psiquiatría, incluyendo tratamiento electroconvulsivo, psicoterapia, hospitalización precoz y todos los psicofármacos, que haya probado reducir el riesgo suicida a largo plazo. Es así como el interés en el estudio formal acerca de la terapéutica potencial del comportamiento suicida, y las cuestiones éticas subyacentes, representa sólo un fenómeno reciente.

A esto se ha sumado en los últimos años algunos alertas que emitieron agencias gubernamentales reguladoras acerca de la posibilidad de aumentar el riesgo suicida, lo cual ha generado preocupación y desconfianza

acerca de los riesgos y beneficios de la prescripción de psicofármacos para los trastornos psiquiátricos. Muchas preguntas importantes necesitan ser respondidas, de modo que los psiquiatras puedan reconocer mejor los factores de riesgo suicidas, manejarlos estos riesgos durante el tratamiento y poder prevenir las conductas suicidas y el suicidio en los pacientes.

Las tasas de suicidio en la era del tratamiento psicofarmacológico

Estimaciones de la *World Health Organization* (25) identificaron 815.000 muertes registradas por suicidio durante el año 2000, lo cual constituye el 1,5% de todas las muertes del mundo en ese año. En Estados Unidos la tasa anual de suicidios por 100.000 personas ha aumentado levemente desde 1950 a 1970 a 1990 (desde 10,8 a 11,1 a 12,3 respectivamente). Entre los pacientes esquizofrénicos la tasa anual de suicidios se ha mantenido relativamente estable (0,4%-0,8%) desde la era preneuroleptica (26). Hallazgos similares han sido realizados con otros psicotrópicos diferentes de los antipsicóticos. Al confrontarse con estos datos estadísticos, algunos autores expresaron sorpresa al observar que las tasas de suicidios consumados en la población general no mostraron signos de reducción significativa (27), particularmente a la luz del aumento de la incidencia de prescripciones de antidepresivos y otros antipsicóticos en Estados Unidos (28). Algunos estudios europeos (29, 30, 31) al igual que un estudio estadounidense (32), sugieren que el mayor uso de psicotrópicos está asociado a una reducción en las tasas de suicidios.

Más allá del creciente reconocimiento en el diagnóstico de los trastornos del estado del ánimo, muchos autores argumentan que estos trastornos permanecen en su mayoría sin tratamiento en la población general (33), con la consecuencia de que el potencial efecto antisuicida de los psicofármacos no se refleja en las estadísticas generales de suicidio. También es posible que factores no reconocidos puedan disminuir la efectividad de los psicofármacos con efectos antisuicidas. Estos factores incluyen peores evoluciones en condiciones clínicas de la vida real, en comparación con los contextos de los ensayos clínicos, pobre adherencia al tratamiento, intervenciones psicosociales inadecuadas, condiciones comórbidas no tratadas, y la relativa falta de programas estructurados de prevención del suicidio que han sido asociados con reducciones en las tasas nacionales de suicidio (34).

A) Antidepresivos

La depresión mayor severa, al igual que el trastorno bipolar, aumenta el riesgo de suicidio más de 20 veces, y la mayoría de las personas que comete suicidio padece de depresión (35, 36, 37, 38). Los antidepresivos son el tratamiento de elección en la depresión, pero a pesar de su establecida eficacia en depresión, pocos estudios han examinado los efectos de los antidepresivos sobre las conductas suicidas como su objetivo primario (39, 40).

No existen estudios prospectivos, a largo plazo, sobre los efectos de estos fármacos sobre las conductas suicidas. Los datos de riesgo suicida con tratamiento antidepresivo son en pacientes con depresión mayor, con pocos datos disponibles sobre el uso de antidepresivos acerca de riesgo y conductas suicidas en otros trastornos psiquiátricos, como ansiedad y psicosis.

Existen datos que no muestran diferencias en tasas de suicidios en pacientes tratados con ISRS, antidepresivos no ISRS y placebo (41, 42). En el análisis de 2003 se recolectaron datos de ensayos clínicos que permitieron la aprobación de diferentes antidepresivos por parte de la FDA. Se analizaron los datos de 48.277 pacientes que participaron en los ensayos, de los cuales 77 cometieron suicidio. Se observaron tasas de suicidio similares entre los pacientes que recibieron un ISRS, otro antidepresivo o placebo.

Otros estudios de ISRS informaron disminución de ideación suicida en pacientes tratados: fluoxetina versus placebo (43), paroxetina versus placebo versus control activo (44) y fluvoxamina versus placebo (45).

El tratamiento farmacológico a largo plazo se asocia con un descenso en la tasa de suicidios (29, 46, 47, 48). En el estudio suizo (48), se realizó un seguimiento a largo plazo (40 a 44 años) de 406 pacientes hospitalizados por trastornos anímicos entre 1959 y 1963, se observó que el tratamiento a largo plazo (mayor a 6 meses) con psicofármacos, incluyendo antidepresivos, litio y antipsicóticos fue asociado con tasas de suicidios significativamente menores en comparación con aquellos pacientes que no fueron tratados con psicofármacos. Los tratamientos combinados mostraron mayor efectividad que la monoterapia. Estos hallazgos sugieren que, para prevenir el suicidio, los medicamentos deben ser tomados por un período de tiempo prolongado. Es interesante el hallazgo que muestra que en la evaluación del tratamiento antidepresivo sobre la mortalidad a largo plazo, los antidepresivos y/o los antipsicóticos en combinación con litio, pero no el litio en forma aislada, redujeron el suicidio en pacientes bipolares y unipolares (47, 48).

Por otra parte, en los últimos años ha aumentado la preocupación acerca del eventual aumento de la ideación y/o conducta suicida por parte de los antidepresivos. En junio de 2003 la Agencia Británica Reguladora de Medicamentos y Productos para el Cuidado de la Salud (*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* -MHRA-) prohibió el uso de paroxetina en niños y adolescentes menores de 18 años. Esta determinación, realizada en base a una revisión de datos no publicados, se tomó luego de haber encontrado que la paroxetina se asociaba con un incremento en la frecuencia de autoagresiones y comportamientos suicidas. En marzo de 2004, la *US Food and Drug Administration* (FDA) aconsejó precaución con el tratamiento antidepresivo ya que puede aumentar la suicidalidad y empeorar la depresión en pacientes adultos y pediátricos (49). Luego, en mayo de 2007, la FDA propuso que la precaución incluida en la información prescriptiva ("*black box warning*") de los antidepresivos y otras drogas emplea-

das en la depresión debía ser actualizada e incluir la precaución acerca del riesgo aumentado de suicidalidad en adultos jóvenes (50). En la Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) decidió prohibir la indicación de ISRS y venlafaxina a menores de 18 años, retractándose luego. Actualmente rige la Disposición No 7908/04, mediante la cual se contraindica el uso de paroxetina en menores de 18 años, y se mantiene una advertencia para el resto de los antidepresivos (51).

El empleo de antidepresivos en niños y adolescentes podría favorecer las conductas suicidas en esta franja etaria. Además, con estos fármacos las depresiones bipolares pueden empeorar, donde el problema no sería de los antidepresivos sino del diagnóstico (52). Por el contrario, su utilización en general ocurre en pacientes más severos, generándose involuntariamente el denominado sesgo por indicación. Al igual que en otras patologías, es crucial la idiosincrasia de cada individuo en la respuesta.

Se ha propuesto prestar especial atención a toda depresión con síntomas de activación (irritabilidad, agitación psicomotora, pensamientos acelerados), ya que se puede confundir un cuadro mixto con una depresión con síntomas ansiosos (53). De este modo, la rara presentación de suicidalidad durante el tratamiento antidepresivo no se debería a un sustrato depresivo (54), sino que podría obedecer a un trastorno bipolar subumbral el cual podría ser erróneamente diagnosticado como depresión unipolar y/o personalidad borderline (55). Aún sin evidencia concluyente acerca del beneficio en las tasas de conductas suicidas con antidepresivos, éstos son tratamientos efectivos (a corto y a largo plazo) para los trastornos afectivos que subyacen a menudo en las conductas suicidas (11, 56). Deben monitorearse estrechamente síntomas de aumento de ansiedad, inquietud, agitación, alteraciones del sueño y la precipitación de estados mixtos o episodios psicóticos (57, 58). Probablemente los antidepresivos puedan inducir suicidalidad en un subgrupo de personas con características depresivas (y probablemente ansiosas); pudiendo representar esto una forma de switch maníaco, en un fenotipo bipolar (59).

Existen otros expertos que afirman no se puede descartar el aumento del riesgo suicida y siendo tan amplio el uso de antidepresivos, por más pequeño que sea este aumento, no debe ser ignorado (60, 61, 62). La advertencia no desaconseja el uso de antidepresivos (de hecho, advierte sobre el riesgo de la depresión no tratada) sino que promueve un monitoreo cercano de los pacientes que comienzan un tratamiento con antidepresivos. No obstante, no existe evidencia de que esto ocurra: las tasas de seguimiento de los pacientes en tratamiento con antidepresivos en Estados Unidos no se han modificado en los últimos 5 años. Tan sólo el 20% de los pacientes que comienzan un tratamiento con antidepresivos concurre a 3 visitas al médico en un período de 3 meses (63).

La controversia sobre el empleo de los antidepresivos y su efecto en la suicidalidad se ve alimentada por

los problemas metodológicos asociados con el análisis (64).

B) *Estabilizadores del ánimo*

Como fuera mencionado, los trastornos del estado del ánimo (depresión y trastorno bipolar) son las enfermedades psiquiátricas más comúnmente asociadas a suicidio. Se calcula que entre el 25% y el 50% de los pacientes con enfermedad bipolar intenta suicidarse al menos una vez (6).

El litio se ha convertido en el fármaco antisuicida por excelencia en diferentes trastornos afectivos: trastorno bipolar, depresión unipolar y trastorno esquizoafectivo. La mayor evidencia, previsiblemente, se halló en el trastorno bipolar. Con excepción del litio, se conoce sorprendentemente poco acerca los factores contribuyentes de los tratamientos para los trastornos anímicos para disminuir las tasas de mortalidad en personas con estos trastornos en general, y particularmente en depresión bipolar.

Ensayos de mantenimiento a largo plazo con litio han establecido una reducción significativa en los suicidios e intentos de suicidios en individuos con trastornos afectivos (38, 65, 66, 67), con efecto antisuicida en respondedores y en no respondedores al tratamiento (68). El litio ejercería una acción antisuicida independientemente de la respuesta terapéutica. Aunque no está del todo establecido si dicha acción es independiente de las dimensiones afectiva y/o impulsiva. Las propiedades terapéuticas del litio podrían incluir la prevención de la suicidalidad inducida por antidepresivos en pacientes con fenotipo bipolar (59).

Se encontró una reducción del proceso suicida de hasta 14 veces en comparación con pacientes sin litio (38, 69). En un meta-análisis de 33 estudios en pacientes con trastorno bipolar, depresión mayor y trastorno esquizoafectivo (66), las tasas de suicidio consumado disminuyeron 80% y los intentos 90% en pacientes con litio, en comparación con aquellos pacientes sin el fármaco. La reducción del riesgo de todos los actos suicidas en los pacientes con litio fue reducida a 0,21 actos suicidas por 100 personas-años desde 3,1 actos suicidas por 100 personas-años en aquellos sin litio. Una reducción similar del riesgo suicida fue observada en todos los trastornos psiquiátricos representados en el meta-análisis. Se agrega que, si bien el litio disminuye la suicidalidad, se mantiene encima de la población general. En otro importante meta-análisis (70) de 32 ensayos randomizados, que incluyó 1389 pacientes con litio versus 2069 con otros compuestos, comparado con placebo, amitriptilina, carbamazepina y lamotrigina, el litio disminuyó el suicidio (2 versus 11), la autoagresión (0 versus 7) y la muerte por otras causas (9 versus 22). Si bien este estudio no incluyó los pacientes altamente suicidas, la evidencia arroja inequívocamente que los pacientes tratados con litio tienen muchas menos probabilidades de morir por suicidio o por cualquier otra causa que los pacientes que recibieron algún tratamiento alternativo (placebo u otro compuesto). El litio reduce el riesgo de muerte por suicidio en aproxi-

madamente 60% y el de autoagresión 70%. Este estudio es la primera demostración con evidencia extraída de ensayos randomizados que algún tratamiento puede reducir el suicidio, específicamente, y la mortalidad, en general, en los trastornos psiquiátricos.

En estudios recientes (71, 72) se encontró que existe una relación inversa entre las tasas de mortalidad por suicidio y los niveles de litio hallados en el agua corriente. De acuerdo a esto, aun muy bajos niveles de litio en el agua bebibible puede desempeñar un papel en la reducción del riesgo suicida en la población general. De confirmarse en estudios epidemiológicos el supuesto beneficio de agregar litio al agua corriente, como se realiza con el flúor para disminuir el riesgo de caries dentales, se abrirían una serie de interrogantes y controversias acerca del curso de acción a tomar a nivel sanitario (73).

Se han postulado varias hipótesis postulando cuál es el mecanismo de acción antisuicida del litio. Se piensa que el litio puede reducir las características impulsivas y agresivas en pacientes con trastornos del estado del ánimo con alto riesgo suicida. De hecho, la mayoría de los intentos suicidas tienen más características de impulsividad que de premeditación (74); por ejemplo, la convergencia entre rasgos de impulsividad con agresión puede diferenciar a los pacientes bipolares que realicen o no intentos suicidas (75). El litio ha demostrado reducir los niveles de conductas impulsivas y agresivas en diferentes grupos diagnósticos. Desde un punto de vista farmacológico, se ha sugerido que el litio puede ayudar a proteger contra el suicidio por intermedio de sus efectos serotoninérgicos centrales (por ej. límbico) o su actividad antidopaminérgica. Considerando también la perspectiva psicosocial, se ha sugerido que la interacción personal asociada con el monitoreo estrecho que requieren los pacientes bajo tratamiento con litio, a lo largo del tiempo puede resultar uno de los factores contribuyentes a la estabilización (76).

Dada la enorme evidencia que muestra que aquellos pacientes que toman litio tienen menos probabilidades de morir por suicidio, es imperativo que los psiquiatras que tratan pacientes con trastornos anímicos se sientan seguros y confiados al prescribirlo. Si así no lo fuera, deberían referir a aquellos pacientes que no responden a antidepresivos y psicoterapias a un psiquiatra que se encuentre capacitado para utilizar litio.

No se ha aclarado todavía si otros estabilizadores del ánimo modifican las conductas suicidas. Por un lado, un estudio (77) retrospectivo observacional a 2,9 años encontró menores tasas de intentos y suicidios consumados con litio que con ácido valproico. No fue posible la comparación con carbamazepina debido al escaso número de pacientes que se encontraban bajo tratamiento con esta droga. Los pacientes con ácido valproico presentaron 2,7 veces más riesgo suicida que con litio. Se señaló a la mayor gravedad en los pacientes con el antiepiléptico como un probable efecto confusor. Por otra parte, en otro estudio (78), retrospectivo, de seguimiento de pacientes durante 6 meses mínimo hasta un máximo de 23 años, se evaluaron intentos de

suicidio y suicidios completados en pacientes con litio y con ácido valproico o carbamazepina. No se halló diferencias para los 140 pacientes estudiados: 2,94 intentos / 100 personas-años con litio versus 3,75 intentos / 100 personas-años con ácido valproico o carbamazepina.

Todavía no se disponen de datos específicos para lamotrigina, topiramato u oxcarbazepina. Pero en enero de 2008, la FDA anunció que la medicación antiepiléptica debe incluir en su información prescriptiva, un alerta acerca del riesgo aumentado de suicidalidad (79). Se realizó un meta-análisis de 199 estudios controlados con placebo, que utilizaron 11 antiepilépticos utilizados para indicaciones neurológicas (epilepsia), psiquiátricas u otras. Hubo 4 suicidios en aquellos que recibieron antiepilépticos y ninguno en el grupo placebo. El odds ratio para conducta o ideación suicida fue de 1,8 (IC 95% 1,24 – 2,66), sugiriendo que aquellos que tomaron antiepilépticos se encontraron en mayor riesgo que aquellos que recibieron placebo. Este odds ratio fue significativo para los individuos en tratamiento para la epilepsia pero no para otras indicaciones (80). Es importante remarcar que datos epidemiológicos muestran que, en general, la tasa de suicidios en pacientes con epilepsia quintuplica a la de la población general, mientras que en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y en pacientes con convulsiones parciales complejas es aproximadamente 25 veces superior (9).

C) Antipsicóticos

El suicidio es la principal causa de muerte prematura entre los pacientes esquizofrénicos (81). En líneas generales, durante su vida los esquizofrénicos tienen un riesgo de intento suicida del 50% y del 9 % al 13% de suicidio consumado (82).

A pesar del uso extendido de los antipsicóticos típicos en múltiples trastornos psiquiátricos, existen sorprendentemente pocos estudios controlados, bien diseñados, que hayan examinado si esta medicación reduce la suicidalidad o previene su emergencia. Es así como desde la introducción de los antipsicóticos convencionales en la década de 1950, se publicaron algunos pequeños estudios sugiriendo una relación entre estos fármacos y un aumento en el número de suicidios en comparación con la era preneuroleptica. En líneas generales, las tasas de suicidios en esquizofrenia no se modificaron con la aparición de los antipsicóticos típicos (83). Como explicación de estos resultados, se postula que no es debido a su falta de efectividad, sino que estas drogas producen efectos adversos que aumentan el riesgo de suicidio (84).

De los antipsicóticos atípicos, la clozapina es la que posee mayores datos que han evaluado su eficacia potencial en la prevención de suicidio de pacientes esquizofrénicos. En un ensayo realizado en 88 pacientes resistentes a antipsicóticos (85), se les administró clozapina durante 6 meses a 7 años y se evaluaron los cambios en relación al suicidio encontrándose que el porcentaje de pacientes sin suicidalidad de ningún tipo aumentó desde el 53% al 88%. Pero fue desde la publicación del *International Suicide Prevention Trial* que

se ha aceptado el efecto antisuicida de la clozapina en pacientes esquizofrénicos y esquizoafectivos (86). Se incluyeron en este estudio pacientes con esos diagnósticos considerados de alto riesgo suicida basado en intentos suicidas en los 3 años previos al reclutamiento o con ideación suicida actual, y fueron tratados con clozapina u olanzapina. Aunque el estudio no tuvo el poder específico para estudiar la reducción en muertes por suicidio como endpoint primario, no obstante, el estudio muestra que los pacientes tratados con clozapina experimentan una reducción significativa en la tasa de todos los eventos suicidas, en comparación con aquellos tratados con olanzapina. No existen estudios disponibles acerca del efecto de la clozapina en otros trastornos, no demostrándose entonces este efecto anti-suicida de la clozapina en pacientes con diagnósticos diferentes a los referidos.

Tanto para la clozapina como para el litio, no está completamente aclarado si la necesidad de monitoreo de ambas drogas puede influir en la selección de los pacientes y en los resultados.

D) Benzodiazepinas

Ansiedad, pánico, agitación e insomnio están asociados a riesgo suicida en depresión (87). Incluso en pacientes sin diagnóstico de depresión ni trastornos de ansiedad, existe una asociación entre síntomas de ansiedad y suicidio, duplicándose el riesgo en aquellas personas que experimentan los síntomas (88). Al igual que la ansiedad, la agitación, la irritabilidad y la impulsividad son parte de un estado de activación negativa. Esta activación genera malestar de muchas maneras, física y psicológicamente, aumentando la probabilidad de realizar conductas autodestructivas (89, 90).

Sin embargo, no hay ensayos clínicos que apoyen el uso de benzodiazepinas en pacientes con riesgo suicida. En un meta-análisis no se encontraron diferencias en conductas suicidas entre ansiolíticos y placebo (91). No obstante, parecería prudente continuar con el control sintomático de los síntomas de ansiedad, especialmente en aquellos casos de depresiones mixtas o con síntomas de ansiedad (11, 53, 92), recomendándose el monitoreo de la desinhibición, aumento de conductas agresivas e impulsividad (93) e interacción con otras sustancias. Se ha descrito que la remoción de benzodiazepinas puede aumentar riesgo (94). En caso de ser necesario, la recomendación realizarla de manera muy paulatina.

Tratamiento Electroconvulsivo

La presentación de un cuadro clínico con características suicidas se considera una indicación clínica de el tratamiento electroconvulsivo (TEC) (95, 96). Gran par-

te de la racionalidad de esta práctica es indirecta y está basada primariamente en la establecida eficacia superior del TEC en el tratamiento de la depresión severa, la cual se asocia a menudo con ideación y conducta suicida. El TEC posee una respuesta antidepresiva clínica más rápida y robusta que la psicofarmacología, la psicoterapia u otros tratamientos, especialmente en depresión mayor aguda, severa, con o sin características psicóticas (36). No existen ensayos controlados con placebo que evalúen la hipótesis de que el TEC prevenga el suicidio, por lo que se cuestiona esta hipótesis (97).

La evidencia disponible sugiere rápidos beneficios a corto plazo sobre el pensamiento suicida pero no proporciona evidencia de una reducción sostenida en el riesgo suicida luego del tratamiento a largo plazo con TEC (98, 99, 100, 101, 102).

Existe todavía muy poca información que surja de estudios sistemáticos a largo plazo que evalúen el tratamiento a largo plazo con TEC, comparables a los datos disponibles para el tratamiento de mantenimiento que existen para litio y clozapina. No resulta razonable esperar efectos a largo plazo sobre el riesgo suicida obtenidos con tratamientos breves de cualquier naturaleza. Uno de los aspectos que requeriría una mayor clarificación y estudio es si el tratamiento de mantenimiento con TEC, o el TEC a corto plazo seguido de antidepresivos o estabilizadores a largo plazo, pueden modificar el riesgo crónico de conducta suicida.

Recomendaciones clínicas

- Monitorear estrechamente a los pacientes con ideación y conducta suicida emergente antes y después de prescribir psicofármacos u otros tratamientos, especialmente al comienzo del tratamiento. Monitorear más aún a los pacientes más jóvenes.

- Discutir con el paciente y con su red de apoyo la posibilidad de eventos adversos, incluyendo agitación conductual o irritabilidad, al momento de prescribir fármacos y alentar el contacto si surgieran dificultades.

- Tratar directamente el tema del suicidio con el paciente, especialmente cuando el riesgo se encuentre aumentado (p. ej. historia personal o familiar de intentos o suicidios, trastornos del estado del ánimo, abuso de sustancias, empeoramiento súbito de los síntomas, pérdidas, separaciones u otros eventos vitales traumáticos).

- Es necesario explicarles al paciente y a sus familiares que aunque se pueden hacer muchas cosas para disminuir la probabilidad de que alguien se suicide, no se puede predecir el resultado del tratamiento. Es importante que el público en general entienda que el psiquiatra no puede controlar todo lo que sucede ■

Referencias bibliográficas

- Oquendo MA, Baca-Garcia E, Mann JJ, et al. Issues for DSM-V: suicidal behavior as a separate diagnosis on a separate axis. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 1383-4.
- Casey PT, Dunn G, Kelly BD, et al; ODIN Group. Factors associated with suicidal ideation in the general population: five-centre analysis from the ODIN study. *Br J Psychiatry* 2006; 189: 410-5.
- Isometsä ET, Lönnqvist JK. Suicide attempts preceding completed suicide. *Br J Psychiatry* 1998; 173: 531-5.
- Kessler RC, Borges G, Walters E. Prevalence of and risk factors for lifetime suicide attempts in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 617-26.
- Mann JJ. Neurobiology of suicidal behavior. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4:819-28.
- Jamison KR. Suicide and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (suppl 9): 47-51.
- Deisenhammer EA, Ing CM, Strauss R, et al. The duration of the suicidal process: how much time is left for intervention between consideration and accomplishment of a suicidal attempt? *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 19-24.
- Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 332-339.
- Kalinin VV. Suicidality and antiepileptic drugs: is there a link? *Drug Saf* 2007; 30: 123-42.
- Stone M, Laughren T, Jones ML, et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ* 2009; 339: b2880.
- Fawcett JA, Baldessarini RJ, Coryell WH, et al. Defining and managing suicidal risk in patients taking psychotropic medications. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 782-9.
- Meyer RE, Salzman C, Youngstrom EA, et al. Suicidality and risk of suicide. Definition, drug safety concerns, and a necessary target for drug development: a brief report. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 1040-6.
- Hawton K, van Heeringen K. Suicide. *Lancet* 2009; 373: 1372-81.
- World Health Organization, Geneva, Switzerland. 2007. Disponible en: http://www.who.int/mental_health/prevention/suicide/suicideprevent/en/. Acceso 10 de febrero de 2011.
- Levi F, La Vecchia C, Lucchini F, et al. Trends in mortality from suicide, 1965-99. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 108: 341-9.
- Baldessarini RJ, Jamison KR. Effects of medical interventions on suicidal behavior. *J Clin Psychiatry* 2004; 60 (suppl 2): 117-22.
- La Vecchia C, Lucchini F, Levi F. Worldwide trends in suicide mortality, 1955-1989. *Acta Psych Scand* 1994; 90: 53-64.
- Abrams RC, Leon AC, Tardiff K, et al. Antidepressant use in elderly suicide victims in New York City: an analysis of 255 cases. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 312-7.
- Crandall M. Suicide: scientific overview and relevance for trauma care providers. *Trauma* 2007; 9: 213-20.
- Maris RW. Suicide. *Lancet* 2002; 360: 319-26.
- Kessler RC, Berglund P, Borges G, et al. Trends in suicide ideation, plans, gestures, and attempts in the United States, 1990-1992 to 2001-2003. *JAMA* 2005; 293: 2487-95.
- Owens D, Horrocks J, House A. Fatal and nonfatal repetition of self-harm. *Br J Psychiatry* 2002; 181: 193-9.
- Cooper J, Kapur N, Webb R, et al. Suicide after deliberate self-harm: a 4-year cohort study. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 297-303.
- Zahl DL, Hawton K. Repetition of deliberate self-harm and subsequent suicide risk: long-term follow-up study of 11583 patients. *Br J Psychiatry* 2004; 185: 70-5.
- World Health Organization. The world health report 2001. Mental health: new understanding, new hope. Geneva, WHO, 2001.
- Meltzer HY. Suicide and schizophrenia: clozapine and the InterSePT study. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl 12): 47-50.
- Van Praag HM. Why has the antidepressant era not shown a significant drop in suicide rates? *Crisis* 2002; 23: 77-82.
- Pincus HA, Tanielian TL, Marcus SC, et al. Prescribing trends in psychotropic medications. *JAMA* 1998; 279: 526-31.
- Isacson G, Bergman U, Rich CL. Epidemiological data suggest antidepressants reduce suicide risk among depressives. *J Affect Disord* 1996; 41: 1-8.
- Isacson G. Suicide prevention-a medical breakthrough? *Acta Psychiatr Scand* 2000; 102: 113-7.
- Ohberg A, Vuori E, Klaukka T, et al. Antidepressant medication and suicide in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001; 10: 525-30.
- Olfson M, Schaffer D, Marcus SC, et al. Relationship between antidepressant medication treatment and suicide in adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 978-82.
- Bruffaerts R, Demyttenaere K, Hwang I, et al. Treatment of suicidal people around the world. *Br J Psychiatry* 2011; 199: 64-70.
- De Leo D. Why are we not getting any closer to preventing suicide? *Br J Psychiatry* 2002; 181: 372-4.
- Acharya N, Rosen AS, Polzer JP, et al. Duloxetine: meta-analyses of suicidal behaviors and ideation in clinical trials for major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 587-94.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the assessment and treatment of patients with suicidal behaviors. *Am J Psychiatry* 2003; 160 (11 suppl): 1-60.
- Clayton P, Auster T. Strategies for the prevention and treatment of suicidal behavior. *Focus* 2008; 6 (1): 15-21.
- Tondo L, Isacson G, Baldessarini RJ. Suicidal behavior in bipolar disorder: risk and prevention. *CNS Drugs*. 2003;17:491-511.
- Gibbons RD, Hur K, Bhaumik DK, et al. The relationship between antidepressant medication use and rate of suicide. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 165-72.
- Jick H, Kaye JA, Jick SS. Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. *JAMA* 2004; 292: 338-43.
- Khan A, Khan S, Kolts R, et al. Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: analysis of FDA reports. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 790-2.
- Khan A, Warner HA, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 311-17.
- Beasley CM, Potvin J Jr, Masica DN, et al. Fluoxetine: no association with suicidality in obsessive-compulsive disorder. *J Affective Disord* 1992; 24: 1-10.
- Montgomery SA, Dunner DL, Dunbar GC. Reduction of suicidal thoughts with paroxetine in comparison with reference antidepressants and placebo. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995; 5: 5-13.
- Letizia C, Kapik B, Flanders WD. Suicidal risk during controlled clinical investigations of fluvoxamina. *J Clin Psychiatry* 1996; 59: 415-21.
- Isacson G, Reutfors J, Papadopoulos FC, et al. Antidepressant medication prevents suicide in depression. *Acta Psychiatr Scand* 2010; 122: 454-60.
- Angst F, Stassen H, Clayton PJ, et al. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect Disord* 2002; 68: 167-81.
- Angst J, Angst F, Gerber-Werder R, et al. Suicide in 406 mood-disorder patients with and without long-term medication: a 40 to 44 years' follow-up. *Arch Suicide Res* 2005; 9: 279-300.
- FDA Public Health Advisory. Worsening depression and suicidality in patients being treated with antidepressant medications. 22 de marzo de 2004. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafety/>

- InformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm161696.htm. Acceso 10 de febrero de 2011.
50. FDA News. FDA proposes new warnings about suicidal thinking, behavior in young adults who take antidepressant medications. 2 de mayo de 2007. Disponible en: www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2008/NEW1786.html. Acceso 1 de febrero de 2009.
 51. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Diciembre de 2004. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/publicaciones/boletines/profesionales/boleprof_diciembre_2004.pdf. Acceso 10 de febrero de 2011.
 52. Alba P, Dominguez D, Schteingart A. Antidepressivos y suicidalidad: *primum non nocere*. *Vertex* 2008; 19: 357-63.
 53. Akiskal HS, Benazzi F. Does the FDA proposed list of possible correlates of suicidality associated with antidepressants apply to an adult private practice population? *J Affect Disord* 2006; 94: 105-10.
 54. Akiskal HS, Benazzi F, Perugi G, et al. Agitated "unipolar" depression re-conceptualized as a depressive mixed state: implications for the antidepressant-suicide controversy. *J Affect Disord* 2005; 85: 245-58.
 55. Akiskal HS. Demystifying borderline personality: critique of the concept and unorthodox reflections on its natural kinship with the bipolar spectrum. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 110: 401-7.
 56. Simon GE, Savarino J, Operskalski B, et al. Suicide risk during antidepressant treatment. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 41-7.
 57. Gunnell D, Saperia J, Ashby D. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. *BMJ* 2005; 330: 385.
 58. Moller HJ. Is there evidence for negative effects of antidepressants on suicidality in depressive patients? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 256: 476-96.
 59. McElroy SL, Kotwal R, Kaneria R, et al. Antidepressants and suicidal behavior in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2006; 8: 596-617.
 60. Brent DA. Selective serotonin reuptake inhibitors and suicidality: a guide for the perplexed. *Can J Psychiatry* 2009; 54: 72-4.
 61. Healy D. Are selective serotonin reuptake inhibitors a risk factor for adolescent suicide? *Can J Psychiatry* 2009; 54: 69-71.
 62. Leon AC. The revised warning for antidepressants and suicidality: unveiling the black box of statistical analyses. *Am J Psychiatry* 2007; 164 (12): 1786-9.
 63. Simon GE. Antidepressants and suicide. *BMJ* 2008; 336 (7643): 515-516.
 64. Moller HJ, Baldwin FD, Goodwin G, et al. Do SSRIs or antidepressants in general increase suicidality? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 258 (suppl 3): 3-23.
 65. Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P, et al. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord* 2006; 8: 625-39.
 66. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Lithium treatment and suicide risk in major affective disorders: update and new findings. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (suppl 5): 44-52.
 67. Guzzeta F, Tondo L, Centorrino F, et al. Lithium treatment reduces suicide risk in recurrent major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 380-3.
 68. Ahrens B, Müller-Oerlinghausen B. Does lithium exert an independent antisuicidal effect? *Pharmacopsychiatry* 2001; 34: 132-6.
 69. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Treating the suicidal patient with bipolar disorder. Reducing suicide risk with lithium. *Ann NY Acad Sci* 2001; 932: 24-38.
 70. Cipriani A, Pretty H, Hawton K, et al. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1805-19.
 71. Ohgami H, Terao T, Shiotsuki I, et al. Lithium levels in drinking water and risk of suicide. *Br J Psychiatry* 2009; 194: 464-5.
 72. Kapusta ND, Mossaneb N, Etzersdorfer E, et al. Lithium in drinking water and suicide mortality. *Br J Psychiatry* 2011; 198: 346-50.
 73. Young AH. Invited commentary on... Lithium levels in drinking water and risk of suicide. *Br J Psychiatry* 2009; 194: 466.
 74. Baca-Garcia E, Diaz-Sastre C, Basurte E, et al. A prospective study of the paradoxical relationship between impulsivity and lethality of suicide attempts. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 560-4.
 75. Michaelis BH, Goldberg JF, Davis GP, et al. Dimensions of impulsivity and aggression associated with suicide attempts among bipolar patients: a preliminary study. *Suicide Life Threat Behav* 2004; 34: 172-6.
 76. Ernst CL, Goldberg JF. Antisuicide properties of psychotropic drugs: a critical review. *Harv Rev Psychiatry* 2004; 12: 14-41.
 77. Goodwin FK, Fireman B, Simon GE, et al. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA* 2003; 290: 1467-73.
 78. Yerevenian BI, Koek RJ, Mintz J. Lithium, anticonvulsants and suicidal behavior in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2003; 73: 223-8.
 79. FDA News. FDA alerts health care providers to risk of suicidal thoughts and behavior with antiepileptic medications. 31 de enero de 2008. Disponible en: www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2008/NEW01786.html. Acceso 1 de febrero de 2009.
 80. Bell GS, Mula M, Sander JW. Suicidality in people taking antiepileptic drugs. What is the evidence. *CNS Drugs* 2009; 23: 281-92.
 81. Cohen LJ, Test MA, Brown RL. Suicide and schizophrenia: data from a prospective community treatment study. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 602-7.
 82. Meltzer HY, Fatemi H. Suicide in schizophrenia: the effect of clozapine. *Clin Neuropharmacol* 1995; 18 (suppl): 18-24.
 83. Siris SG. Suicide and schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2001; 15: 127-35.
 84. Kerwin R. Preventing suicide. *Br J Psychiatry* 2003; 182: 366.
 85. Meltzer HY, Okayli G. Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 183-90.
 86. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, et al; International Suicide Prevention Trial Study Group. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 82-91.
 87. Fawcett JA, Clark DC, Busch KA. Assessing and treating the patient at risk for suicide. *Psychiatr Ann* 1993; 23: 244-55.
 88. Diefenbach GJ, Woolley SB, Goethe JW. The association between self-reported anxiety symptoms and suicidality. *J Nerv Ment Dis* 2009; 197: 92-7.
 89. Hall RC, Platt DE, Hall RC. Suicide risk assessment: a review of risk factors for suicide in 100 patients who made severe suicide attempts: evaluation of suicide risk in a time of managed care. *Psychosomatics* 1999; 40: 18-27.
 90. Nock MK, Kessler RC. Prevalence of and risk factors for suicide attempts versus suicide gestures: analysis of the National Comorbidity Survey. *J Abnorm Psychol* 2006; 115: 616-623.
 91. Khan A, Leventhal RM, Khan S, et al. Suicide risk in patients with anxiety disorders: a meta-analysis of the FDA database. *J Affect Disord* 2002; 68: 183-90.
 92. Busch KA, Fawcett J, Jacobs DG. Clinical correlates of inpatient suicide. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 14-9.
 93. Cowdry RW, Gardner DL. Pharmacotherapy of borderline

- personality disorder. Alprazolam, carbamazepine, trifluoperazine, and tranylcypromine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 111-9.
94. Gaertner I, Gilot C, Heidrich P, et al. A case control study on psychopharmacotherapy before suicide committed by 61 psychiatric inpatients. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 37-43.
95. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2000; 157 (april suppl): 1-45.
96. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2002; 159 (april suppl): 1-50.
97. Read J, Bentall R. The effectiveness of electroconvulsive therapy: a literature review. *Epidemiol Psychiatr Soc* 2010; 19: 333-47.
98. Rich CL, Spiker DG, Jewell SW, et al. Response of energy and suicidal ideation to ECT. *J Clin Psychiatry* 1986; 47: 31-2.
99. Ciapparelli A, Dell'Osso L, Tundo A, et al. Electroconvulsive therapy in medication-nonresponsive patients with mixed mania and bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 552-5.
100. Prudic J, Sackeim HA. Electroconvulsive therapy and suicide risk. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl 2): 104-10.
101. Kellner CH, Fink M, Knapp R, et al. Relief of expressed suicidal intent by ECT: a consortium for research in ECT study. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 977-82.
102. O'Leary D, Paykel E, Todd C, et al. Suicide in primary affective disorders revisited: a systematic review by treatment era. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 804-811.

Fisiopatogenia en Psiquiatría: ¿descubrimiento, construcción o descubrimiento + construcción? El “caso” de la depresión

Silvia Wikinski

*Médica especialista en Psiquiatría y Doctora de la Universidad de Buenos Aires
Instituto de Investigaciones Farmacológicas (UBA-CONICET)
1ª Cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina (UBA)
Proyecto Suma Asistencia y Rehabilitación en Salud Mental
E-mail: swikinsk@ffyb.uba.ar*

La inclusión de la Psiquiatría dentro del campo de la Medicina no viene resultando fácil. La secuencia habitual del pensamiento médico, heredera de la infectología o de la clínica médica, en la que de la anamnesis se desprenden hipótesis etio o fisiopatogénicas que llevan a la realización de pruebas que confirman o desmienten el diagnóstico, preferentemente etiológico y que a su vez guían un tratamiento específico resultó hasta ahora esquiva para la Psiquiatría.

Sin embargo, no nos damos por vencidos. Este trabajo resume los esfuerzos realizados en los últimos 20 años para elaborar un cuerpo de conocimientos acerca

de la fisiopatogenia de las enfermedades mentales. Toma como “caso” la depresión, pero creo que el recorrido seguido en el estudio de otras enfermedades, como por ejemplo la esquizofrenia, no ha sido conceptualmente distinto. Por lo tanto me propongo dos objetivos: por un lado mostrar de qué elementos se han valido los investigadores para construir las hipótesis fisiopatogénicas de las enfermedades mentales y por el otro exponer los avances y vacilaciones en el estudio de la fisiopatogenia de la depresión, haciendo foco en la depresión unipolar que es para la que se cuenta con mayor densidad de información. La tesis central de esta contribución es que,

Resumen

El presente trabajo resume los esfuerzos realizados en los últimos veinte años para descubrir la fisiopatogenia de las enfermedades mentales. Toma como “caso” la depresión mayor y repasa las distintas teorías que emergieron a partir del estudio de los aminoácidos excitatorios, los glucocorticoides, los factores neurotróficos en los años '90, la neurogénesis a principios del siglo XXI y la genética, la epigenética y el estudio de las redes neuronales en los últimos años. Propone que el resultado es una construcción que tiene a la vez la fortaleza de las evidencias a partir de las cuales se edifica y la debilidad del reduccionismo al que se debe recurrir para obtenerlas.

Palabras clave: Fisiopatogenia de las enfermedades mentales - Epistemología de la Psiquiatría - Biología de la depresión.

PHYSIOPATHOGENY IN PSYCHIATRY: DISCOVERY, CONSTRUCTION OR DISCOVERY PLUS CONSTRUCTION? THE “CASE” OF DEPRESSION

Abstract

This work summarizes the efforts made in the last twenty years towards the discovery of the physiopathogeny of mental diseases. It takes the “case” of major depression and reviews the different theories proposed to explain its physiopathogeny beginning with the role of excitatory aminoacids, glucocorticoids and trophic neurofactors in the '90s, the neurogenesis at the beginning of '00s and the genetics, the epigenetics and the research on neural networks in the last years. Result of these scientific efforts seem to be a construction which has at the same time the strength of the evidences employed in its building and the weakness that emerges from the reductionism necessary to obtain them.

Key words: Physiopathogeny of mental illnesses - Epistemology of Psychiatry - Biology of major depression.

en tanto construcción social e histórica, la ciencia y sus aportes dependen de los paradigmas, las tecnologías y las prioridades de cada etapa histórica.

Las estrellas de los '90: un héroe, el factor neurotrófico derivado del cerebro, y dos villanos, el glutamato y los glucocorticoides

Tomemos los principios de los años '90 como punto de partida para este *racconto*. En ese tiempo la hipótesis monoaminérgica, nacida como resultado del descubrimiento serendípico de los antidepresivos y de lo que (luego se supo) era sólo uno de sus mecanismos de acción, la inhibición de recaptación de monoaminas, había mostrado sus insuficiencias. Paralelamente dos descubrimientos relativamente recientes comenzaban a aplicarse al estudio de la depresión. Por un lado, la investigación acerca de los neurotransmisores, que se había centrado en las monoaminas hasta ese momento, recaló en los aminoácidos, particularmente el glutamato, cuyos efectos neurotóxicos comenzaban a ser identificados. Por el otro, el descubrimiento de Rita Levi-Montalcini del factor de crecimiento nervioso o NGF (por *nerve growth factor*) realizado a mediados del siglo XX había llevado a la búsqueda e identificación de otros factores neurotróficos. En los años '90 se comenzaba a investigar el factor neurotrófico derivado del cerebro, o BDNF por sus siglas en inglés (*brain derived neurotrophic factor*).

¿Por qué el interés en el glutamato como posible participante de la etiopatología de la depresión? Como decíamos, en la última década del siglo XX se había determinado que el glutamato, además de participar en la neurotransmisión convencional, reunía otras dos propiedades: protagonizaba fenómenos de plasticidad neuronal como los que se ponen en marcha para la adquisición de algunas formas de memoria (1, 2) y producía efectos tóxicos, induciendo la muerte neuronal o el podado de las terminaciones dendríticas. Unos años antes, en los '80, se había comenzado a aplicar la resonancia magnética nuclear para obtener imágenes cerebrales (3) y hacia fines de esa década comenzaron a publicarse los primeros trabajos que señalaban una disminución del volumen en áreas temporales en general y del hipocampo en particular en los cerebros de pacientes con trastornos afectivos primarios en comparación con controles sanos (4, 5). Dado que a dichas áreas se les adjudica un papel importante en la modulación afectiva, la reducción de su volumen podía estar relacionada con su alteración funcional. Los investigadores se preguntaron qué podría estar ocasionando esta reducción del volumen y montada sobre la ola del efecto tóxico del glutamato surgió la teoría de un efecto tóxico de este neurotransmisor, la que halló comprobación empírica en manos de varios grupos de investigación (6, 7).

Una vez puestas en evidencia estas cuestiones, quedaba por investigar si los antidepresivos atenuaban o revertían el efecto mediado por glutamato. El grupo de Skolnick demostró que tanto el tratamiento crónico con imipramina como el shock electroconvulsivo, administrados a ratas, producían una respuesta adaptativa del

receptor glutamatérgico NMDA, y que el tratamiento con bloqueantes de este receptor tenía propiedades anti-depresivas (8).

En paralelo varios grupos de investigación trabajaban sobre la hipótesis de que la depresión era consecuencia del estrés severo y/o crónico. No faltaban evidencias para sostener esta propuesta. Es sabido que quienes peor manejan la angustia y el estrés están más en riesgo de sufrir depresión (9) y que los pacientes con hipercortisolismo como por ejemplo los que sufren la enfermedad de Cushing muy frecuentemente están aquejados de alteraciones afectivas. Entonces, encontrar los mecanismos que mediaban la relación entre estrés y depresión, o entre estrés y alteraciones del trofismo del hipocampo, que para entonces eran prácticamente equivalentes, resultaba relevante.

La estrategia empleada casi sin variación fue administrar glucocorticoides o exponer a animales de experimentación a estrés y estudiar diversos parámetros del funcionamiento, el trofismo y la neurotransmisión de áreas cerebrales específicas, entre las que el hipocampo era la preferida. En nuestro laboratorio demostramos, al igual que otros autores, que la administración crónica de glucocorticoides produce una disminución de las ramificaciones dendríticas de neuronas del hipocampo y un déficit en la adquisición de una tarea aversiva (10). Como por otro lado se demostró que los glucocorticoides potenciaban la acción dañina del glutamato, parecía redondearse un panorama en el que los glucocorticoides y el glutamato, ambos liberados ante situaciones de estrés, inducían daño neuronal (muerte o poda dendrítica) (11, 12) que conducía a la reducción de volumen del hipocampo y sus consecuencias conductuales y afectivas: disregulación emocional y alteraciones cognitivas. En nuestro laboratorio obtuvimos resultados emparentados con estas evidencias (13). Demostramos que la administración de antagonistas glutamatérgicos antes de la exposición de animales de experimentación a una situación de estrés severo previene el efecto dañino del glutamato sobre proteínas del citoesqueleto de neuronas hipocampales. Como el citoesqueleto es el responsable de mantener la forma celular, nuestros resultados indican que efectivamente hay un aumento de glutamato durante el estrés, y que por otro lado participa de forma crítica en una alteración que conlleva a alteraciones en la morfología de las neuronas del hipocampo.

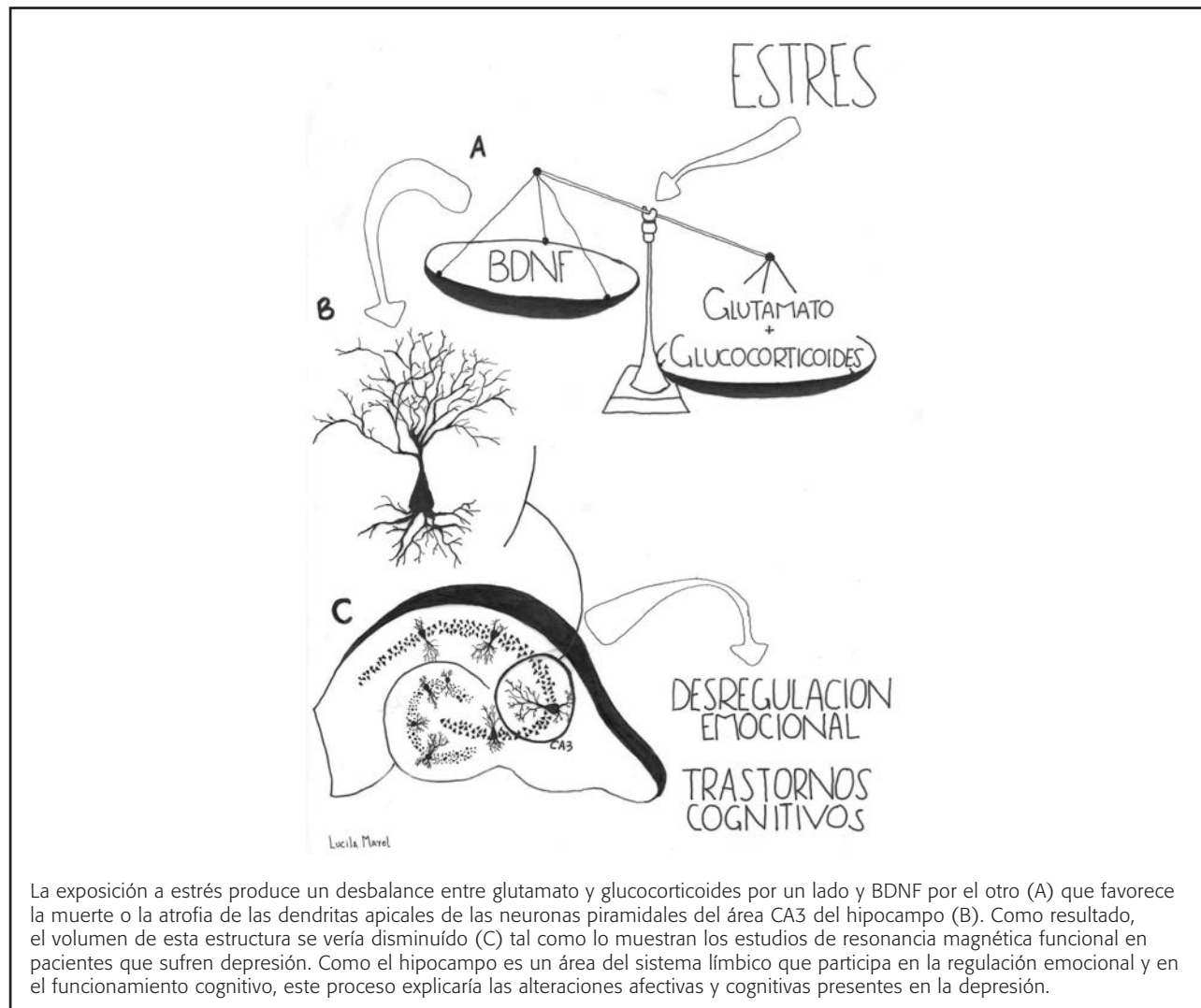
En otro vecindario se revisaba el papel del BDNF. Este factor neurotrófico promueve la formación de conexiones sinápticas y previene la muerte neuronal (14, 15, 16), motivo por el cual resultaba lógico que se exploraran posibles modificaciones en la depresión, una condición en la que el trofismo y la supervivencia neuronal, como vimos, estaban afectados. Se pudo demostrar que la disminución de BDNF estaba asociada a las alteraciones tróficas halladas en el hipocampo de animales expuestos a modelos experimentales de depresión y tiempo después estos resultados se confirmaron en los hipocampos de personas deprimidas que habían cometido suicidio (17, 18). Dos datos más eran necesarios y se obtuvieron: el BDNF tiene propiedades que semejan a los antidepre-

sivos en animales de experimentación (19), y los anti-depresivos incrementan la expresión de BDNF tanto en animales como en pacientes (20, 21).

En resumen, para fines de los '90 las hipótesis en danza proponían que el glutamato, asociado o no a los glu-

cocorticoides, promueve una disminución del trofismo y eventualmente la muerte de neuronas del hipocampo, lo que se correlaciona con la disminución del volumen de esta estructura en el cerebro de pacientes deprimidos. El BDNF tendría un papel reparador (Figura 1).

Figura 1: Balance entre el efecto tóxico de glutamato y de glucocorticoides y el efecto trófico de BDNF sobre las neuronas y su relación con el volumen del hipocampo. Posible relación con los síntomas de la depresión.



A caballo entre dos siglos: el papel de la neurogénesis

Heredera de los aportes de Elizabeth Gould, quien en los '90 había demostrado que en algunas zonas del cerebro continuaban generándose nuevas neuronas a partir de células madre, y vinculada con la importancia que habían tenido hasta entonces los factores neurotróficos, nació lo que se dio en llamar la hipótesis neurogénica de la depresión.

Gould había identificado dos regiones cerebrales en las cuales había células madre que daban lugar a nuevas neuronas: la zona subventricular y el giro dentado. Esta última es parte del hipocampo, un área que como

ya vimos está estrechamente vinculada con la respuesta al estrés y la modulación del tono afectivo. A tono con la época, se demostró que los glucocorticoides y los aminoácidos excitatorios, sindicados como factores patógenos en la depresión, eran capaces de ejercer un efecto regulatorio negativo sobre la neurogénesis (22, 23). Por otro lado, diversas hormonas, la experiencia, el ejercicio físico o el estímulo ambiental tenían un efecto regulatorio positivo (24). Era razonable formular la hipótesis de que en la depresión la neurogénesis estaba perturbada, o que habría un balance desfavorable entre neurogénesis y muerte neuronal.

En efecto, se estudió la neurogénesis en diversas circunstancias que sirven de modelo experimental de

depresión, y así fue como se documentó que la exposición a estrés o la depleción de serotonina se acompañan de una disminución de la neurogénesis (25, 26). También se comprobó que los antidepresivos administrados en forma prolongada la aumentaban (27, 28, 29).

La hipótesis neurogénica de la depresión no cuenta con apoyo unánime, ya que algunos experimentos dieron resultados contradictorios. Para poder afirmar que la neurogénesis era la *responsable* del efecto de los antidepresivos había que probar que el tratamiento farmacológico no es eficaz cuando ésta está bloqueada. Hay varias maneras de bloquear la neurogénesis. Una de ellas consiste en irradiar el hipocampo de animales de experimentación, lo que inhibe la capacidad de las células madre para diferenciarse en neuronas. Si a animales irradiados se les administra un antidepresivo, éste podrá ejercer todos sus efectos *menos* el neurogénico. Seguimos con el razonamiento: si estos animales tienen alteraciones conductuales compatibles con un modelo experimental de depresión, podremos observar si la alteración conductual se corrige por acción del antidepresivo *independientemente* de la neurogénesis. Este experimento, realizado por varios grupos de investigación que trabajan con modelos de depresión en roedores, dio resultados contradictorios. Algunos autores, demostraron que el efecto conductual de la fluoxetina requiere de la neurogénesis (30), mientras que otros observaron que era independiente de la misma (31). Nosotros, trabajando con ratas en un modelo de desesperanza que mimetiza varias características conductuales de la depresión en humanos, observamos que un procedimiento capaz de corregir las fallas conductuales, y que sí aumenta la neurogénesis en animales control, no la modificaba en el grupo experimental (32).

Según señalan Pechnick y Chesnokova (33) la neurogénesis en el adulto es un fenómeno en busca de una función. ¿Participa en el desarrollo de la depresión o en la acción de los antidepresivos? ¿Se vincula con el aprendizaje y la memoria? ¿Qué lugar tiene en la reparación posterior al daño?

Resulta interesante señalar que aun cuando la neurogénesis pueda estar aumentada bajo tratamiento con antidepresivos, y aún más, que fuera necesaria para que se exprese el efecto conductual de las drogas, esto no nos autoriza a concluir que es un defecto de la neurogénesis lo que sucede en la depresión. Bien podría ser que la neurogénesis sea una forma de reparar daños producidos por otros mecanismos (34).

Principios del siglo XXI: la genética molecular y las neuroimágenes funcionales a la caza de la fisiopatogenia de la depresión

No puedo referirme a los avances en estos últimos diez años sin una breve mención a las discusiones que tenían, y aún tienen lugar, en el campo clínico. En la primera década de este siglo cobró gran envergadura la polémica nosográfica en Psiquiatría. Con respecto a los trastornos afectivos, las tensiones actuales, ya presentes hace 10 años, se dirimen entre incluir a la depresión

recurrente dentro del diagnóstico de trastorno bipolar o mantenerla como entidad autónoma. No se le escapará al lector que esta polémica tiene profundas repercusiones en la investigación sobre la fisiopatogenia de la depresión. Es muy probable que dentro de un fenotipo psicopatológico similar (como sería la depresión unipolar) se hallen muy distintos recorridos patógenos. Este es el entorno clínico en el que se desarrollaron y aún se desarrollan los estudios acerca de la fisiopatogenia de la depresión. Si las estrellas de los '90 eran los neurotransmisores (particularmente el glutamato) y los factores neurotróficos, y entre el siglo XX y el XXI lo era la neurogénesis, la estrella de la primera década de los 2000 fue la genética. En lo que va del siglo la manipulación genética fue la gran herramienta. Podemos secuenciar genes y detectar polimorfismos, excluirlos en un animal para ver qué funciones se alteran, potenciarlos para ver qué funciones se incrementan, analizar el genoma de pacientes y compararlo con controles para ver cuáles son las modificaciones genéticas que se asocian con determinada patología, estudiar qué factores potencian o silencian la expresión genética, y estudiar el camino que va desde la expresión génica a la síntesis proteica. El empeño puesto en las investigaciones genéticas tuvo su acmé de escala mundial en la secuenciación del genoma humano, que concluyó a principios de siglo (35).

Por otro lado las técnicas funcionales de diagnóstico por imágenes, que se habían inaugurado a mediados de los '90 con la tomografía computada acoplada a la emisión de fotones individuales o SPECT, por sus siglas en inglés (*single photo emission computed tomography*), se perfeccionaron significativamente y escalaron a métodos como la tomografía por emisión de positrones o PET (*por positron emission tomography*) -considerada como el avance biotecnológico del año 2000 por la revista norteamericana *Time*- y la resonancia magnética funcional.

Los avances en biología y genética molecular y las nuevas tecnologías de neuroimágenes permitieron formular y poner a prueba hipótesis genéticas y del funcionamiento del cerebro con las que los científicos continuaron intentando capturar la etiopatogenia de la depresión. ¿Cuáles fueron los resultados que podemos contabilizar hasta hoy en día?

De la genética a la epigenética

Si bien hay cierta agregación familiar en la depresión, esta enfermedad dista de respetar las leyes mendelianas de la herencia. Por tal motivo, el estudio de *pedigrees* con muchos miembros afectados no ha sido, ni parece que lo vaya a ser en el futuro, la principal estrategia para investigar la etiopatogenia de la depresión. En los pocos estudios de familias en los que muchos miembros se hallan afectados por el síndrome se observaron altos índices de comorbilidades, con lo que la asociación entre patrones genéticos y síndromes clínicos se desdibuja. Por lo tanto, en qué medida los hallazgos de estos *pedigrees* eran específicos de la depresión o señalaban una diátesis genética a favor de un espectro de alteraciones afectivas queda aún por investigar [ver revisión (36)].

Otras dos estrategias prometen proporcionar resultados más consistentes: los estudios de asociación genética y los estudios de mapeo del genoma completo.

Los estudios de asociación genética consisten en comparar la frecuencia con que se presenta determinado polimorfismo (cambios en la secuencia o en el número de copias de determinado gen) en un grupo de pacientes afectados de depresión con respecto a otro considerado control (personas no afectadas por depresión). Para poder realizar estos estudios comparativos, obviamente se debe contar con genes candidatos. ¿Cómo se establecen estos genes? La elección de un gen candidato surge de las hipótesis fisiopatológicas o etiológicas de la depresión ya disponibles. Por ejemplo los genes candidatos estudiados hasta el momento son los que codifican para monoaminas, para factores neurotróficos, para mediadores de la respuesta neuroendócrina al estrés o para las moléculas en las que actúan las drogas antidepresivas como los transportadores de serotonina. No se le escapará al lector, entonces, que los estudios de asociación no proponen nuevas hipótesis fisiopatológicas, sino que investigan la heredabilidad de las que ya se han postulado.

¿Qué resultados han brindado hasta ahora los estudios de asociación? López-León publicó recientemente un metanálisis en el que recoge 183 investigaciones referidas a 393 polimorfismos en 102 genes (37). Sólo 22 de los polimorfismos fueron examinados por tres o más investigadores. En este contexto la evidencia más fuerte a favor de un polimorfismo fue para la apolipoproteína E, seguida con menor nivel de evidencia para las variantes del transportador de serotonina (sitio de acción de los inhibidores de la recaptación de esta monoamina) y para la enzima metil-tetrahidro-folatoreductasa¹. Curiosamente, López-León no halló una asociación fuerte entre depresión y polimorfismos en los genes que codifican para las distintas variantes del BDNF o para la enzima limitante de la síntesis de serotonina, la triptofano hidroxilasa.

Paralelamente a las técnicas de asociación se desarrollaron las técnicas de mapeo del genoma completo también llamados estudios pangenómicos a través de los cuales se puede tanto identificar un polimorfismo genético particular como hallar nuevos genes candidatos. Esta técnica consiste en extraer el ADN de pacientes y controles sanos y colocarlo en dispositivos llamados *chips* en los que se pueden leer miles o millones de secuencias de ADN mediante computadora. Empleando bioinformática se comparan las variaciones en las secuencias halladas entre casos y controles (si se está buscando alguna asociación genética para la enfermedad) o entre familiares cercanos (si se está buscando heredabilidad). Si la varia-

ción genética es más frecuente en los afectados que en los controles se establece que hay una asociación entre la enfermedad y dicha variación.

Los estudios pangenómicos permiten determinar polimorfismos hasta de un solo nucleótido en la secuencia de un gen (*single nucleotide polymorphism* o *SNP*). Hasta abril de 2010 se habían publicado alrededor de 450 estudios de análisis pangenómico, mediante los cuales se han identificado alrededor de 2000 SNP. Las enfermedades estudiadas, todas ellas consideradas de origen poligénico, son variadas e incluyen la hipertensión arterial, el trastorno bipolar, la esquizofrenia y la depresión. Sin embargo, salvo para una patología oftalmológica, la degeneración macular asociada con la edad, que fue el primer hallazgo exitoso obtenido con esta técnica y en la que se encontró una fuerte asociación entre un polimorfismo y la enfermedad, para el resto de las modificaciones el riesgo relativo es bastante bajo (alrededor de 1.5).² (8)

En una búsqueda bibliográfica actual cruzando los términos *estudios pangenómicos* (*genome wide analysis*) y *depresión mayor* y excluyendo *trastorno bipolar*, surgieron 34 estudios. Los estudios pangenómicos buscan contestar la pregunta ¿qué combinación de genes o de polimorfismos genéticos predisponen a la depresión? Otra pregunta relevante es ¿qué condiciones del medioambiente favorecen la expresión de los genes eventualmente implicados? Los esfuerzos por responder esta pregunta forman parte del campo de la epigenética.

Desde hace muchos años se sabe que los patrones genéticos no hallan igual expresión en distintos contextos ambientales. Esto es evidente. Si no ¿cómo nos explicamos que el mismo genoma dé lugar a la síntesis de dopamina en una neurona y a la de insulina en una célula del islote de Langerhans? La epigenética se dedica a investigar los procesos por los cuales los estímulos del micro o del macroambiente modulan la expresión génica.

Para explicar este punto permítaseme una breve digresión ilustrada por la Figura 2. El genoma se halla empaquetado dentro del núcleo celular formando los cromosomas. Para que la secuencia completa de ADN entre dentro de estos componentes nucleares es necesario un superenrollamiento. Pero por otro lado, para que sea posible la expresión de los genes codificados en el ADN es necesaria la unión de factores de transcripción a sus sitios promotores, la que no puede llevarse a cabo en el estado de enrollamiento en que se encuentra el ADN en condición de reposo. Por lo tanto, en cada célula y de acuerdo a distintos estímulos ambientales debe haber un estado dinámico de enrollamiento/ desenrollamiento de la cromatina contenida en los cromosomas que permita

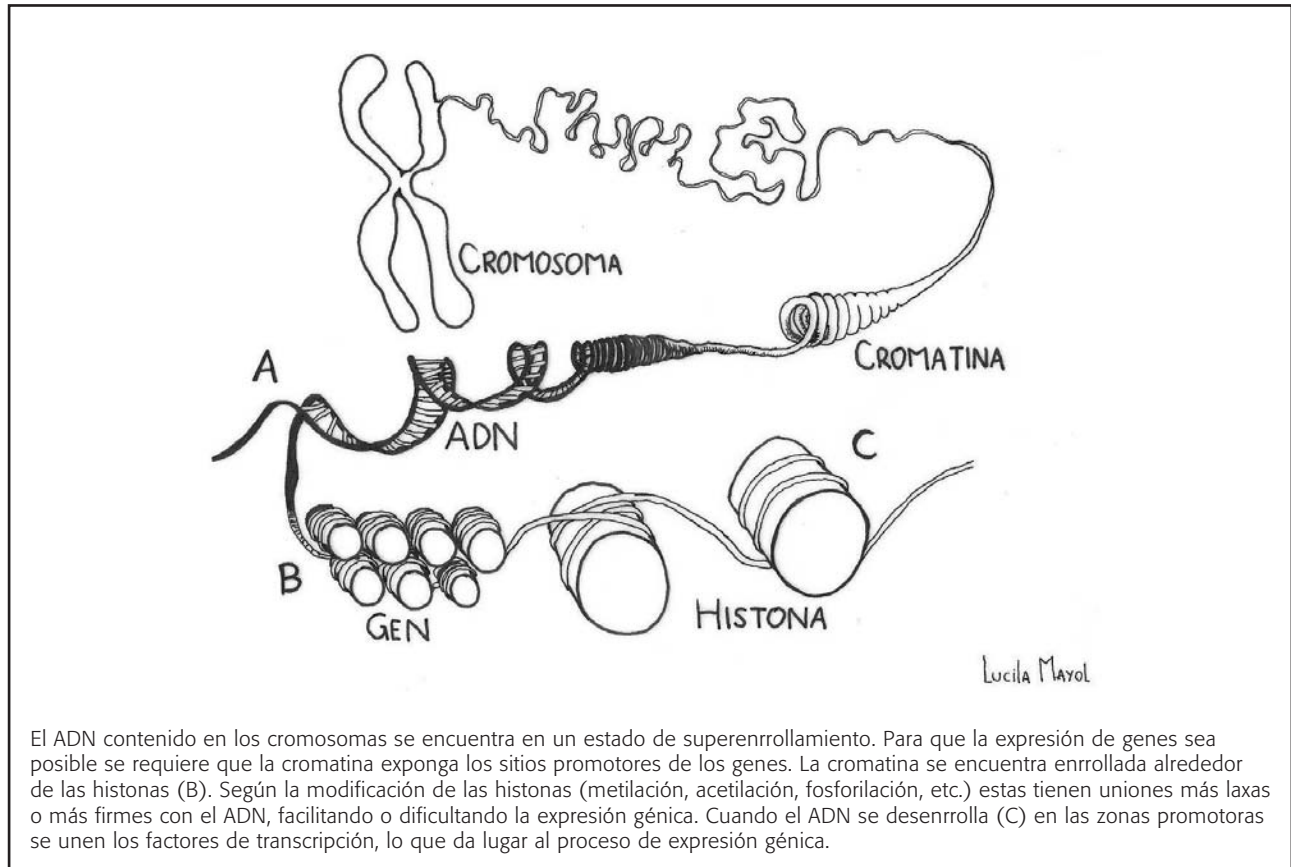
¹ Esta enzima cataliza la conversión de 5,10-methylenetetrahydrofolato a 5-methyltetrahydrofolato, un co-sustrato para la remetilación de homocisteína a metionina. Las personas con deficiencia severa en esta enzima tienen altos niveles de homocisteína en sangre y alteraciones en la disponibilidad de la vitamina B9, también llamada folato. La ausencia de folato, sobre todo durante la gestación puede producir alteraciones cromosómicas, como por ejemplo el síndrome de Down o congénitas, como fallas en el cierre del tubo neural. Se han detectado polimorfismos en esta enzima asociados a la depresión y a otras enfermedades mentales, pero estos resultados por el momento son preliminares (Ver por ejemplo Peerbooms OL y cols. *Brain Behav Immun* 2010; Gaysina D y cols., *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147B (6): 699-706, entre otros).

² Recomiendo a los interesados en la perspectiva genética revisar la muy prolífica producción de Kenneth Kendler, quien desde una experiencia muy intensa puede destacar los alcances y limitaciones de las estrategias genéticas para comprender las enfermedades mentales.

la unión de factores de transcripción (y la consecuente expresión génica) o el silenciamiento de los genes. Esta dinámica está regulada por dos mecanismos: cambios en el estado de metilación o fosforilación del ADN propia-

mente dicho o por la unión de unas proteínas llamadas histonas a los sitios promotores de los genes. Las histonas también sufren modificaciones (fosforilación, acetilación, metilación u otras) que hacen más laxo o más

Figura 2: Del cromosoma a la expresión génica.



El ADN contenido en los cromosomas se encuentra en un estado de superenrollamiento. Para que la expresión de genes sea posible se requiere que la cromatina exponga los sitios promotores de los genes. La cromatina se encuentra enrollada alrededor de las histonas (B). Según la modificación de las histonas (metilación, acetilación, fosforilación, etc.) estas tienen uniones más laxas o más firmes con el ADN, facilitando o dificultando la expresión génica. Cuando el ADN se desenrolla (C) en las zonas promotoras se unen los factores de transcripción, lo que da lugar al proceso de expresión génica.

firme este enrollamiento, facilitando o dificultando la transcripción. Las modificaciones de las histonas están catalizadas por enzimas (metilasas, dimetilinas, acetilasas, desacetilasas, etc.) que a su vez responden a señales intra o extracelulares. Recapitulando lo dicho hasta aquí, los distintos mecanismos que dan por resultado cambios en la expresión de genes serían polimorfismos en la secuencia de las bases que los conforman, cambios en el número de copias de que dispone determinado individuo, o cambios en el estado de empaquetamiento o enrollamiento de la cromatina (regulados por las modificaciones en el ADN o las histonas) que dan lugar a una mayor o menor transcripción. Los dos primeros mecanismos son constitutivos, el último es dinámico y responde a señales del medioambiente.

En los últimos años el grupo de Eric Nestler informó acerca de cambios en el estado de empaquetamiento de la cromatina en el núcleo accumbens y en el hipocampo de ratones expuestos a un modelo experimental de depresión. También demostró que el tratamiento crónico (pero no el agudo) con imipramina revierte dichos cambios (39, 40). En la misma línea, el grupo de McEwen demostró que el estrés agudo por restricción, otro mode-

lo de depresión, produce en el hipocampo de rata estados de metilación de la histona distintos a los observados como consecuencia de la exposición a estrés subcrónico. Estos cambios son tiempo y región dependientes (dentro del hipocampo) y se bloquean con la administración concomitante del antidepresivo fluoxetina (41). En apoyo a esta lógica que asocia conductas similares depresivas con alteraciones en el estado de empaquetamiento de la cromatina el grupo de Nestler demostró la participación de una de las isoformas de la histona desacetilasa, la que como vimos al estar activa indicaría una cromatina más compacta y más reprimida (42, 43).

En conjunto, estas evidencias ponen de manifiesto que tanto el estrés asociado a una conducta similar depresiva como el tratamiento con antidepresivos regulan la expresión de genes a través de modificaciones en la metilación o la acetilación de las histonas asociadas a los sitios regulatorios de la transcripción. Resulta interesante destacar que algunas drogas con propiedades antirrecurrentes, como por ejemplo el ácido valproico, cuentan entre sus mecanismos de acción la inhibición de la histona desacetilasa. Estos resultados son muy recientes, y la pregunta que nos hacemos, entre muchas otras, es cuál

es el camino por el que un evento estresante es capaz de activar o inhibir enzimas que modifican las histonas.
De las "áreas críticas para la depresión" a la complejidad de las redes neuronales

La depresión es un fenómeno clínico complejo que se expresa a través de cambios en el estado de ánimo, alteraciones cognitivas, anhedonia, culpa, desesperanza y alteraciones motoras y viscerales. Su desarrollo y perpetuación, como los de tantos otros fenómenos humanos, depende de una red neuronal amplia en la que participan regiones corticales y subcorticales. Los estudios funcionales realizados en pacientes deprimidos así lo documentan.

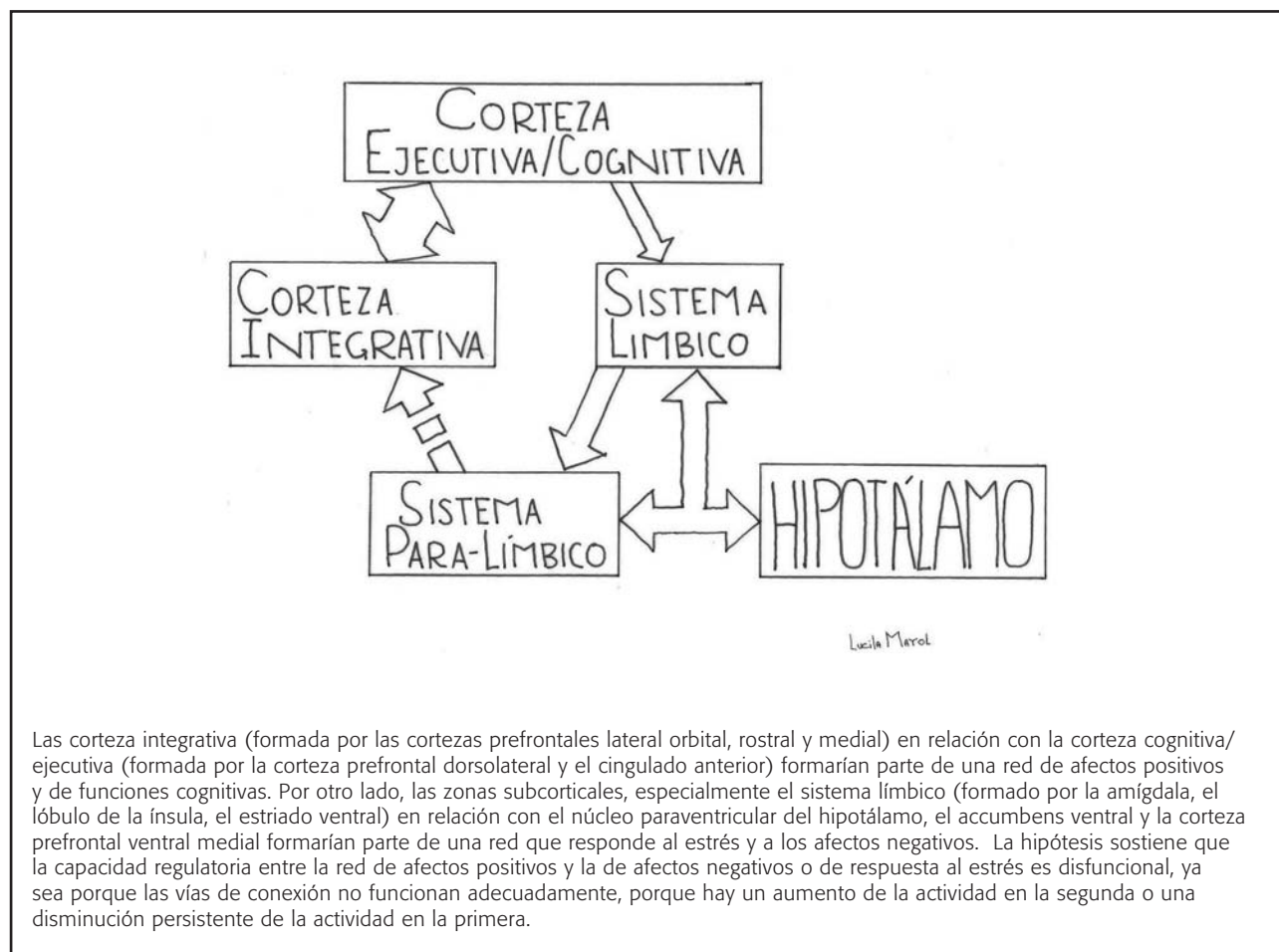
Una red neuronal muy estudiada es la formada por áreas prefrontales y límbicas y sus circuitos de interconexión. Las áreas anatómicas comprendidas son la corteza prefrontales ventromedial, lateral orbital y dorsolateral, las cortezas cinguladas, el núcleo accumbens, la amígdala y el hipocampo. Empleando neuroimágenes se han descrito alteraciones de flujo cerebral³ en estas áreas en pacientes con depresión mayor en comparación con controles.

Llamamos la atención acerca de que estas diferencias no resultan significativas a nivel individual sino a nivel poblacional y por lo tanto no se pueden ni deben emplear las neuroimágenes como estrategias diagnósticas.

Veamos un poco más en detalle estos circuitos. Mayberg y cols. (44) así como otros investigadores (45, 46, 47) han empleado neuroimágenes funcionales para estudiar la respuesta de estas estructuras a distintos estímulos en pacientes con depresión. Se han construido varios modelos.

Con distintos argumentos y tipos de evidencia uno de los razonamientos que emerge es que podrían diferenciarse relaciones recíprocas entre dos grupos de circuitos: por un lado los que sostienen funciones atencionales, cognitivas y de respuesta a reforzadores positivos, constituida por áreas el sistema límbico (accumbens dorsal y ventral y las cortezas prefrontales dorsolaterales, lateral orbital y medial) y por el otro la red involucrada en la respuesta al estrés (o red de afectos negativos) de la que participarían la amígdala, el lóbulo de la ínsula, el estriado ventral, el núcleo basal de la estría terminal y el núcleo paraventricular del hipotálamo (48). Hay cierto consenso en que en

Figura 3: Esquema que muestra una de las teorías fisiopatogénicas de la depresión apoyada en el funcionamiento anómalo de redes neuronales.



³ En las imágenes funcionales las alteraciones del flujo reflejan alteraciones en la intensidad de actividad del área en cuestión.

la depresión habría un reforzamiento de las conexiones *intrínsecas* de cada uno de estos grupos y además un desbalance *entre* ambos grupos de circuitos, que llevaría a un predominio de la red de afectos negativos (49). Esto podría deberse a que la red motivacional positiva no puede sostener su actividad en el tiempo (50), a que la red de afectos negativos tiene aumentado su funcionamiento (51, 52) o a que las relaciones recíprocas entre ambas están perturbadas (53, 54). El hipocampo se encontraría en la intersección entre ambas redes, modulando entre otras, la respuesta neuroendocrina al estrés por parte del hipotálamo. En la Figura 3 se esquematiza esta hipótesis.

Reflexiones finales

No podía ser de otro modo. Los estudios acerca de la fisiopatogenia de la depresión han venido complejizándose progresivamente. Las hipótesis que proponían “1 neurotransmisor = 1 enfermedad” no alcanzaron. Tampoco lo hicieron las que postulaban “1 gen = 1 enfermedad”. Hoy en día la depresión es considerada una enfermedad poligénica, con distintos genes afectando de distinta manera diversos grupos de neuronas y a su vez siendo afectados de distinto modo por el medio ambiente y la experiencia.

La revisión hecha en este trabajo muestra cierta regularidad en las estrategias empleadas por los investigadores. Una de las estrategias tiene como punto de partida la acción de los psicofármacos, que por otro lado debemos recordar que no resultan eficaces para todos los pacientes que sufren depresión. Empleando éstos en animales de experimentación, expuestos o no a un modelo de la enfermedad, se investigan los que vienen siendo los paradigmas de la neurobiología de cada etapa: los aminoácidos excitatorios, los factores neurotróficos, la neurogénesis, la genética o la epigenética. La biología general comunica avances, y los investigadores buscan ver de qué modo éstos están implicados en la patología. En todos los casos, los resultados son positivos. Es decir, casi sin excepción, se comprueban las hipótesis puestas en discusión. Entonces resulta que en los modelos experimentales de depresión el glutamato, el BDNF, la neurogénesis y la epigenética están comprometidos y que los antidepresivos previenen o revierten las alteraciones. Podríamos arriesgar que lo que sucede es que el cerebro es un órgano tan plástico que casi cualquier procedimiento, conductual o farmacológico, va a producir efectos en los distintos niveles en que se investiguen. Esto no debiera resultarnos descorazonador, pero sí debiera

alertarnos acerca de un entusiasmo excesivo a la hora de “cerrar” la oferta de hipótesis.

La otra estrategia consiste en emplear los avances tecnológicos disponibles en genética o en neuroimágenes para estudiar pacientes. En este caso nuestro Aquiles no tiene uno sino al menos dos talones: por un lado la discusión nosográfica y por el otro el hecho de que los estudios genéticos aplicados a seres humanos sólo pueden acercarse a patrones más bien constitutivos, ya que los aspectos epigenéticos, que como vimos son tejido y circunstancia dependientes (afectan a grupos neuronales específicos en condiciones también específicas), por ahora resultan inaccesibles al investigador.

Esto, como decíamos al principio, nos fuerza a construir, con los ladrillos de los descubrimientos, una o varias hipótesis acerca de la fisiopatogenia. No podemos decir que sólo sea una construcción, porque en parte las evidencias están disponibles. Pero éstas nunca son directas. Más bien provienen de un conjunto heterogéneo de suposiciones y paradigmas “a priori” (modelos experimentales, clasificación nosográfica, limitaciones técnicas, etc.).

Una película ya vieja recogía la historia del descubrimiento de cómo se transmitía la sepsis puerperal. Al principio de la película Ignaz Semmelweis, quien después sería el descubridor de la forma de contagio, daba una clase a estudiantes de Medicina. Con el tono doctoral con el que suelen darse las clases, especialmente de Medicina, explicaba que la sepsis puerperal era consecuencia de la diátesis de miasma desde el útero al resto del cuerpo. Siempre tengo presente esa escena cuando pienso en las teorías que hoy exponemos. Por lo tanto pido al lector que, si tiene paciencia, relea este trabajo, evitando todo lo posible el tono doctoral. El futuro dirá.

Agradecimientos

Agradezco a los Dres. Santiago Levin y Martín Nemirvosky y a la Lic. Georgina Fernández Macedo por la lectura y los aportes críticos a este trabajo. Agradezco también a Lucila Mayol por la realización de las ilustraciones que sirven de soporte didáctico. SW recibe sueldos de la Universidad de Buenos Aires, del CONICET y participa de un convenio de asesoría entre Proyecto Suma y el CONICET. Los subsidios que permitieron las investigaciones que se citan fueron proporcionados por la UBA (M073), el CONICET (PIP 5870 y 11420090100308) y la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica

Cuadro 1. ¿Modelos experimentales de depresión?

El empleo de modelos experimentales de las enfermedades humanas permite investigar hipótesis etio o fisiopatogénicas y anticipar o poner a prueba la potencial eficacia de tratamientos farmacológicos o quirúrgicos. La validez de estos recursos en un sentido muy amplio se fundamenta en que, en tanto herederos de una misma primera célula, todos los seres vivos que habitan la Tierra comparten mecanismos básicos a nivel celular. En este nivel, y desde este punto de vista, son más las semejanzas que las diferencias entre un ratón y un ser humano. Sin embargo, cuando buscamos investigar modos de organización más complejos que el estrictamente celular debemos

ser prudentes. Este es el caso de la investigación acerca de la neurobiología de las enfermedades mentales, las que aún más que otras patologías humanas resultan tanto de sustratos biológicos como de los efectos que sobre estos tienen las experiencias personales y los fenómenos sociales y culturales.

Para el estudio de la depresión contamos con varios modelos experimentales que han sido validados por su reproducibilidad entre laboratorios, por su semejanza aparente con las características conductuales o neurobiológicas que presenta la depresión en el ser humano, y por el efecto que sobre ellos tienen los antidepresivos. Sirven para responder preguntas concretas acerca de patrones biológicos o de respuesta a drogas pero son radicalmente distintos a la depresión como la conocemos en el consultorio. Son una expresión más del reduccionismo que exige la investigación para abrirse paso en la búsqueda del conocimiento.

Los modelos experimentales de depresión más difundidos son los que resultan de someter a animales, generalmente roedores, a distintas situaciones de estrés severo o prolongado. Bajo estas circunstancias se pueden detectar alteraciones conductuales o neurobiológicas que guardan semejanza aparente con las halladas en personas deprimidas. Los antidepresivos suelen revertir estos efectos del estrés, con lo que la validez parece confirmarse.

Entre otras, las distintas situaciones de estrés ensayadas son la inclusión de un intruso de la misma especie en la jaula en la que ya está establecida una determinada colonia de animales (estrés por desafío social); estímulos molestos o incluso dolorosos de los cuales el animal no puede escapar (estrés inescapable), pequeñas incomodidades como por ejemplo restricción de la provisión de la comida o el agua por algunas horas, suciedad en la jaula, luces encendidas fuera del horario habitual, etc. a lo largo de varias semanas (estrés crónico moderado); restricción de la capacidad de moverse (estrés por restricción de movimiento). En muchos de estos modelos se pueden cuantificar las consecuencias conductuales: disminución de la apetencia por soluciones dulces (altamente palatables para los roedores) que se interpreta como una señal de anhedonia, fallas en el escape de una situación aversiva a pesar de tener la posibilidad de hacerlo que se interpreta como desesperanza, etc. En general, los antidepresivos administrados por varias semanas corrigen estas consecuencias conductuales. Forma parte de la prueba de especificidad del modelo el que esta corrección no sea obtenida con otros psicofármacos como por ejemplo ansiolíticos o antipsicóticos.

Referencias bibliográficas

- Rickard NS, Poot AC, Gibbs ME, Ng KT. Both non-NMDA and NMDA glutamate receptors are necessary for memory consolidation in the day-old chick. *Behav Neural Biol* 1994; 62 (1): 33-40.
- Wikinski SI, Acosta GB. Papel de los aminoácidos excitatorios en la neuropatología. *Medicina (B Aires)* 1995; 55 (4): 355-65.
- Doyle FH, Gore JC, Pennock JM, Bydder GM, Orr JS, Steiner RE, y cols. Imaging of the brain by nuclear magnetic resonance. *Lancet* 1981; 2 (8237): 53-57.
- Hauser P, Althshuler LL, Berrettini W, Dauphinais ID, Gelerner J, Post RM. Temporal lobe measurement in primary affective disorder by magnetic resonance imaging. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1989; 1 (2): 128-134.
- Krishnan KR, Doraiswamy PM, Figiel GS, Husain MM, Shah SA, Na C y cols. Hippocampal abnormalities in depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991; 3 (4): 387-391.
- McEwen BS. Possible mechanisms for atrophy of the human hippocampus. *Mol Psychiatry* 1997; 2 (3): 255-262.
- Sapolsky RM. The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biol Psychiatry* 2000; 48 (8): 755-765.
- Paul IA, Nowak G, Lauer RT, Popik P, Skolnick P. Adaptation of the N-methyl-D-aspartate receptor complex following chronic antidepressant treatments. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 269: 95-102.
- Candrian M, Farabaugh A, Pizzagalli DA, Baer L, Fava M. Perceived stress and cognitive vulnerability mediate the effects of personality disorder comorbidity on treatment outcome in major depressive disorder: a path analysis study. *J Nerv Ment Dis* 2007; 195 (9): 729-37.
- Bisagno V, Ferrini M, Ríos H, Zieher LM, Wikinski SI. Chronic corticosterone impairs inhibitory avoidance in rats: possible link with atrophy of hippocampal CA3 neurons. *Pharmacol Biochem Behav* 2000; 66 (2): 235-40.
- Magariños AM, McEwen BS. Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: involvement of glucocorticoid secretion and excitatory amino acid receptors. *Neuroscience* 1995; 69 (1): 89-98.
- Sapolsky RM. Stress, Glucocorticoids, and Damage to the Nervous System: The Current State of Confusion. *Stress* 1996; 1 (1): 1-19.
- Cladouchos ML, Fernández Macedo GV, Sifonios L, Cassanelli PM, Wikinski S. Glutamatergic role in the light neurofilament decrease in hippocampal neurons of animals exposed to inescapable stress. Presentado en el 15th World Psychiatric Association Congress, Buenos Aires, Septiembre 2011.
- Thoenen H, Zafra F, Hengerer B, Lindholm D. The synthesis of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in hippocampal and cortical neurons is regulated by specific transmitter systems. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 640: 86-90.
- Acheson A, Conover JC, Fandl JP, DeChiara TM, Russell M, Thadani A, Squinto SP, Yancopoulos GD, Lindsay RM. A BDNF autocrine loop in adult sensory neurons prevents cell death. *Nature* 1995; 374 (6521): 450-453.
- Rich KM. Neuronal death after trophic factor deprivation. *J Neurotrauma* 1992; Suppl 1: S61-9.
- Karege F, Vaudan G, Schwald M, Perroud N, La Harpe R. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Brain Res Mol Brain Res* 2005; 136 (1-2): 29-37.

18. Dwivedi Y, Rizavi HS, Conley RR, Roberts RC, Tamminga CA, Pandey GN. Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in post-mortem brain of suicide subjects. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60 (8): 804-815.
19. Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S, Russell DS, Duman RS. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci* 2002; 22 (8): 3251-3261.
20. Nibuya M, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. *J Neurosci* 1996; 16 (7): 2365-2372.
21. Chen B, Dowlathahi D, MacQueen GM, Wang JF, Young LT. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psychiatry* 2001; 50 (4): 260-265.
22. Cameron HA, Gould E. Adult neurogenesis is regulated by adrenal steroids in the dentate gyrus. *Neuroscience* 1994; 61 (2): 203-209.
23. Gould E. The effects of adrenal steroids and excitatory input on neuronal birth and survival. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 743: 73-92.
24. Gould E, Tanapat P, Rydel T, Hastings N. Regulation of hippocampal neurogenesis in adulthood. *Biol Psychiatry* 2000; 48 (8): 715-720.
25. Vollmayr B, Simonis C, Weber S, Gass P, Henn F. Reduced cell proliferation in the dentate gyrus is not correlated with the development of learned helplessness. *Biol Psychiatry* 2003; 54 (10): 1035-1040.
26. Brezun JM, Daszuta A. Depletion in serotonin decreases neurogenesis in the dentate gyrus and the subventricular zone of adult rats. *Neuroscience* 1999; 89 (4): 999-1002.
27. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000; 20 (24): 9104-9110.
28. Alonso R, Griebel G, Pavone G, Stemmelin J, Le Fur G, Soubrié P. Blockade of CRF(1) or V(1b) receptors reverses stress-induced suppression of neurogenesis in a mouse model of depression. *Mol Psychiatry* 2004; 9 (3): 278-286, 224.
29. Hellsten J, Wennström M, Mohapel P, Ekdahl CT, Bengzon J, Tingström A. Electroconvulsive seizures increase hippocampal neurogenesis after chronic corticosterone treatment. *Eur J Neurosci* 2002; 16 (2): 283-290.
30. Perera TD, Dwork AJ, Keegan KA, Thirumangalakudi L, Lipira CM, Joyce N, Lange C, Higley JD, Rosoklija G, Hen R, Sackeim HA, Coplan JD. Necessity of hippocampal neurogenesis for the therapeutic action of antidepressants in adult nonhuman primates. *PLoS One* 2011; 6 (4): e17600.
31. Holick KA, Lee DC, Hen R, Dulawa SC. Behavioral effects of chronic fluoxetine in BALB/cJ mice do not require adult hippocampal neurogenesis or the serotonin 1A receptor. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33 (2): 406-417.
32. Sifonios L, Trinchero M, Cereseto M, Ferrero A, Cladouchos ML, Macedo GF, Reinés A, Wikinski S. An enriched environment restores normal behavior while providing cytoskeletal restoration and synaptic changes in the hippocampus of rats exposed to an experimental model of depression. *Neuroscience* 2009; 164: 929-940.
33. Pechnick RN, Chesnokova V. Adult neurogenesis, cell cycle and drug discovery in psychiatry. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 244-254.
34. Sahay A, Hen R. Adult hippocampal neurogenesis in depression. *Nat Neurosci* 2007; 10 (9): 1110-1115.
35. http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/project/hgp.shtml
36. Shyn SI, Hamilton SP. The genetics of major depression: moving beyond the monoamine hypothesis. *Psychiatr Clin Nort Am* 2010; 33 (1): 125-140.
37. Lopez-Leon S, Janssens AC, Gonzalez-Zuloeta Ladd AM, Del-Favero J, Claes SJ, Oostra BA y cols. Meta-analysis of genetic studies on major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 2008; 13 (8): 772-785.
38. Ku CS, Loy EY, Pawitan Y, Chia KS. The pursuit of genome-wide association studies: where are we now? *J Hum Genet* 2010; 55 (4): 195-206.
39. Tsankova N, Berton O, Renthal W, Kumar A, Neve RL, Nestler EJ. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nat Neurosci* 2006; 9: 519-526.
40. Wilkinson MB, Xiao G, Kumar A, LaPlant Q, Renthal W, Sikder D, Kodadek TJ, Nestler EJ. (2009) Imipramine treatment and resiliency exhibit similar chromatin regulation in the mouse nucleus accumbens in depression models. *J Neurosci* 2009; 29 (24): 7820-783.
41. Hunter RG, McCarthy KJ, Milne TA, Pfaff DW, McEwen BS. Regulation of hippocampal H3 histone methylation by acute and chronic stress. *Proc Natl Acad Sci* 2009; 106 (49): 20912-20917.
42. Covington HE, Maze I, LaPlant QC, Vialou VF, Ohnishi YN, Berton O y cols. Antidepressant actions of histone deacetylase inhibitors. *J Neurosci* 2009; 29 (37): 11451-11460.
43. Covington HE, Vialou VF, LaPlant Q, Ohnishi, YN, Nestler EJ (2011). Hippocampal-dependent antidepressant-like activity of histone deacetylase inhibition. *Neuroscience Letters* 493: 122-126.
44. Mayberg HS, Brannan SK, Tekell JL, Silva JA, Mahurin RK, McGinnis S y cols. Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. *Biol Psychiatry* 2000; 48 (8): 830-843.
45. Oathes DJ, Ray WJ. Depressed mood, index finger force and motor cortex stimulation: A transcranial magnetic stimulation study. *Biol Psychol* 2006; 72: 271-277.
46. Bremner JD, Vythilingam M, M, Ng CK, Vermetten E, Nazeer A, Oren DA, y cols. Regional brain metabolic correlates of a-methylparatyrosine-induced depressive symptoms Implications for the neural circuitry of depression. *JAMA* 2003; 289: 3125-3134.
47. Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol* 2001; 11: 240-249.
48. Mayberg H. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *British Medical Bull* 2003; 65: 193-207.
49. Zhou Y, Yu Ch, Zheng H, Liu Y, Song M, Qin W, Li K, Jiang T. Increased neuronal resources recruitment in the intrinsic organization in major depression. *J Affective Dis* 2010; 121: 220-230.
50. Heller AS, Johnstone T, Shackman AJ, Light SN, Peterson MJ, Kolden GG, et al. Reduced capacity to sustain positive emotion in major depression reflects diminished maintenance of fronto-striatal brain activation. *Proc Natl Acad Sci* 2009; 106 (52): 22445-22450.
51. Furman DJ, Hamilton JP, Joormann J, Gotlib IH. Altered timing of amygdala activation during sad mood elaboration as a function of 5-HTTLPR. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2011; 6: 270-276.
52. Engels AS, Heller W, Spielberg JM, Warren SL, Sutton BP, Banich MT, et al. Co-occurring anxiety influences patterns of brain activity in depression. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2010; 10 (1): 141-156.
53. Matthews SC, Strigo IA, Simmons AN, Yang TT, Paulus MP. Decreased functional coupling of the amygdala and supragenual cingulate is related to increased depression in unmedicated individuals with current major depressive disorder. *J Affect Disord* 2008; 111 (1): 13-20.
54. Gotlib IH, Hamilton JP, Cooney RE, Singh MK, Henry ML, Joormann J. Neural processing of reward and loss in girls at risk for major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67 (4): 380-387.

Recuperación. Un nuevo paradigma para la Psiquiatría

Pablo Miguel Gabay

*Médico Psiquiatra (UBA). Docente Adscripto de Salud Mental (UBA)
Docente Titular de Rehabilitación Psiquiátrica, Carrera de Médicos Especialistas en Psiquiatría, Facultad de Medicina (UBA)
Director Centro Psicopatológico Aranguren*

“Lo importante... no es estar curado, sino vivir con nuestras dolencias”

Albert Camus, 1942.

“Para ellos, es hora de salir de las sombras del estigma y de tomar su lugar con el resto de la humanidad, bajo la brillante luz del día”

Robert P. Liberman, 2008.

Resumen

El tratamiento de las personas con enfermedad mental grave en la comunidad no es patrimonio del siglo XX. Desde la Antigüedad hasta la aparición del primer hospital psiquiátrico en el 1400, los pocos tratamientos disponibles se hacían en la comunidad. El paradigma cambió con la creación de los asilos y la aparición de la psiquiatría como especialidad médica, iniciándose tres siglos de encierro de los pacientes más graves. Las ideas de Sorano de Efeso (s. II) anticiparon las de Pinel y el tratamiento moral. Los antipsicóticos, desde la clorpromazina en adelante, implicaron un nuevo paradigma y permitieron la estabilización y la deshospitalización de los pacientes. Con la rehabilitación psiquiátrica se pasó de mantener la estabilidad a buscar la reinserción comunitaria. Un nuevo cambio de paradigma se está produciendo al demostrarse la posibilidad de recuperación de los afectados. El nuevo objetivo es una vida plena en la comunidad.

Palabras clave: Psicosis - Enfermedad mental grave - Rehabilitación psiquiátrica - Recuperación en salud mental - Reinserción social - Psiquiatría comunitaria - Esquizofrenia - Hospital psiquiátrico.

RECOVERY. A NEW PARADIGM FOR PSYCHIATRY

Summary

The treatment of people with mental illness in the community is not a creation of the XXth Century. Since Ancient times to the foundation of the first mental hospital in the 1400s, the few available treatments take place in the community. The paradigm changed with the creation of asylums and the birth of psychiatry as a medical specialty. Three centuries of seclusion of the most severe patients begun. The ideas of Soranus of Ephesus (II AD) anticipated the moral treatment by Pinel. Antipsychotics, from chlorpromazine on, implied a new paradigm and allowed stabilization and de-hospitalization of patients. With psychiatric rehabilitation the goal changed from stability maintenance to the search of community reintegration. A new paradigm is taking place now: recovery is a possibility and the new goal is a full life in the community.

Key words: Psychosis - Severe mental illness - Psychiatric rehabilitation - Recovery in mental health - Social reintegration - Community psychiatry - Schizophrenia - Psychiatric hospital.

Introducción

Pareciera que la idea del tratamiento de las personas con enfermedad mental en la comunidad es hija de los progresos logrados en el siglo XX. Sin embargo, ello no es así. En la Antigüedad, en Grecia y en Roma, los individuos que sufrían estas patologías vivían en sus casas y no existían sitios para su internación. La familia estaba plenamente involucrada en el tratamiento porque, entre otros motivos, también ella era estigmatizada por la presencia de enfermedad mental en alguno de sus miembros y deseaba cambiar esta situación (1). Los métodos de tratamiento utilizados incluían el medio ambiente, la dieta, la conversación y la actividad intelectual. Sorano de Efeso, impulsor de estos tratamientos en el s. II anticipó, así, las ideas de Pinel y Tuke en el siglo XVIII (2).

A partir de la creación de las escuelas médicas, las ideas científicas sobre la enfermedad mental y el nacimiento de los asilos como centros de tratamiento, apareció una nueva especialidad, la psiquiatría, y un nuevo grupo de especialistas, los psiquiatras.

Ello llevó a lo que Foulcault llamó "*la era del gran confinamiento*" y que se extendió durante tres siglos. Sus ideas son discutida por otros investigadores de la historia, como Porter (3), quien opina que no puede afirmarse que la internación fuera únicamente una manera de la sociedad de deshacerse de los sujetos molestos, sino que existió un interés en tratar a los individuos con las herramientas con las que se contaba y que no siempre los que terminaban viviendo en sus casas, encerrados en un altillo, la pasaban mejor. Igualmente, se debe considerar que el trato en los asilos era dado por guardianes y cuidadores.

En el siglo XX, la rehabilitación psiquiátrica nació adjunta a la rehabilitación física por la necesidad de rehabilitar a los individuos que regresaban del frente luego de la Primera y la Segunda guerras mundiales y se nutrió del impulso dado a los derechos humanos en la segunda mitad del siglo. Durante la Segunda Guerra, Maxwell Jones creó grupos de tratamiento para soldados con neurosis de guerra que llegaban del frente (4).

El gran cambio se completó con la aparición de los antipsicóticos a comienzos de la década de 1950, que permitieron controlar los síntomas de los individuos más graves y su inclusión en la comunidad. Así, hacia 1955 se completó en los EE.UU. el movimiento para sacar a los pacientes de los hospitales iniciado un siglo antes (5).

En ese año había 559.000 individuos internados en los hospitales psiquiátricos estatales de los EE.UU., el 50% de las prestaciones en salud mental se brindaban en dichas instituciones y el 23% en servicios ambulatorios. En el período de veinte años que transcurrió desde 1955 a 1975, la cantidad de internados se redujo a 191.000, se brindaba el 9% de las prestaciones en los hospitales y el 70% en los servicios ambulatorios.

Ello dio nacimiento a un movimiento caritativo, el que igualó la deficiencia a una carencia personal y, así, la persona afectada pasó a ser el objeto de la caridad.

Esto tenía un trasfondo moral: cada uno debía asumir sus defectos por la transgresión de la ley natural y la sociedad debía proveerle una reparación (6).

En los EE.UU., bajo la presidencia de J. F. Kennedy, se promulgó la Ley de Salud Mental Comunitaria (CMHA por sus siglas en inglés) (1963). Ella instituyó la provisión de fondos para centros de salud comunitarios con supervisión del Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH) y la filosofía de la atención ambulatoria: tratar a los pacientes cerca de sus familias y de sus trabajos. Sus objetivos fueron: proveer un medio menos restrictivo para los pacientes y disminuir los costos del tratamiento para el Estado. Como consecuencia, hubo una transferencia de personas con enfermedades mentales crónicas desde la internación en los hospitales a la comunidad. Sin embargo, los resultados fueron incongruentes entre los distintos estados del país. Para 1994, cuarenta años después del comienzo del proceso, la cantidad de personas internadas se redujo de 559.000 a 70.000. Esto debe valorarse considerando también el aumento poblacional, ya que en ese lapso hubo un 65% de aumento de la población total del país.

Tradicionalmente, desde Kraepelin en adelante (Figura 1), se consideró que la esquizofrenia es una enfermedad degenerativa y siempre deteriorante. Ello se basa en que, ya desde el primer episodio, se constata la presencia de una disfunción cognitiva y se presumían anomalías cerebrales (7, 8, 9).

Figura 1. Emil Kraepelin (1856-1926).



La idea generalizada es que, sin tratamiento, los pacientes empeorarán. Los medicamentos pueden estabilizar los síntomas positivos, pero no recuperan el funcionamiento cognitivo normal y, como mucho, impiden la recaída. Son observables altas tasas de recaída al discontinuar la medicación, sin importar la duración del período previo de estabilidad, y un cese de la mejoría con antipsicóticos típicos luego de tres a seis meses de tratamiento; también hay estudios de seguimiento de corto y mediano plazo que muestran malos resultados de la terapéutica (7, 8, 10).

En este contexto, mantenerse estable aún con algunos síntomas es un buen resultado y, en consecuencia, la función principal del médico y del tratamiento será no poner en riesgo la estabilidad lograda, enfatizando

la prevención de la recaída y la estabilidad como los objetivos principales a lograr. Este es el llamado “modelo de mantenimiento” del tratamiento (10).

Como corolario de esta situación, el diagnóstico de esquizofrenia implica un deterioro de por vida y la posibilidad para los sujetos afectados de cumplir en la vida roles sólo como receptor de servicios / cliente / paciente. El DSM-III “reforzó esta atmósfera de nihilismo terapéutico” (11) porque consideró que el retorno completo a los niveles premórbidos en individuos diagnosticados de esquizofrenia pone en duda un diagnóstico correcto de la misma (11, 12).

Paralelamente, las categorías de servicios disponibles se hallan limitadas: hospital, hogar supervisado, programas diurnos, trabajo protegido. Se considera que cualquier actividad fuera del trabajo protegido es estresante para esta población y que pone en riesgo la estabilidad (13).

Las consecuencias de esta visión son terribles para el sujeto, ya que su diagnóstico se asocia con mayor estigma y desesperanza. Se genera así una profecía autocumplida de malos resultados y se pierden oportunidades de lograr una mejoría funcional.

La situación no resulta mejor para los profesionales: genera desinterés y aparece el *burn-out*, tienen una actitud pesimista acerca de los resultados posibles, además, por un acceso limitado las intervenciones efectivas, que están mal financiadas y mal realizadas. Todo ello provoca escepticismo en el equipo tratante y tasa alta de abandono prematuro del tratamiento por los pacientes y sus familias. Una consecuencia es que, en cualquier momento dado que se considere, no está en tratamiento aproximadamente la mitad de las personas con esquizofrenia. Además, pese a que los individuos con patología más grave tienen más probabilidades de buscar tratamiento, sólo un tercio de los pacientes con enfermedad mental grave accede a un tratamiento especializado. Estos pacientes más graves presentan también falta de adherencia al tratamiento o son tratados insuficientemente (14).

Después del Holocausto y del exterminio de los enfermos y discapacitados mentales provocado por los alemanes durante la Segunda Guerra Mundial, y a partir de la Declaración Universal de Derechos Humanos por la Asamblea General de las Naciones Unidas (10 de diciembre de 1948) (15), reafirmada 60 años después (16), hubo también un progreso importante con respecto a los derechos de las personas afectadas y una revaloración ética de los mismos.

En la década de 1970, la deficiencia –fuera social, psicológica o sanitaria– dejó de ser una carencia personal y pasó a ser equiparada con una fatalidad; cedió el movimiento caritativo y la responsabilidad de la comunidad se reflejó en el papel supletorio del estado (subsidios compensatorios). Se consideraban los derechos individuales y el sujeto dejó de ser un “objeto de” y comenzó a ser un otro “participante en” (participación). Los agrupamientos profesionales se daban mayormente por escuelas o especialidades (especialización médica) (6).

En la década de 1980 hubo importantes cambios económicos, como la creación del Mercado Común Europeo, el inicio de la globalización y la disminución de los presupuestos estatales. Como consecuencia, hubo una descentralización del estado, que pasó a compartir los costos y las responsabilidades de la atención. El concepto en boga fue la concertación, en la cual el individuo afectado es tanto víctima como responsable de lo que le ocurre. Hollenstein (6) hace un parangón muy interesante entre lo que ocurrió a nivel del mercado laboral y lo que se produjo a nivel de la atención en salud mental. Surgió el concepto de “cliente/usuario”, colocado éste en el centro de las intervenciones. Según este criterio, se le reconocían capacidades al sujeto, haciéndolo operativo y participando en su propia reconstrucción (responsabilización); se respetaban sus derechos y se lo responsabilizaba pero, como contrapartida, se disminuyó la asistencia. Desde el punto de vista de la atención, apareció una aproximación holística, multidisciplinaria.

Esto llevó a la inquietud de ese “cliente / usuario” por su futuro, ya que se uniformaron los servicios y hubo menor inversión estatal en el cuidado. Apareció el concepto de “cliente/consumidor” y el reconocimiento del derecho a la diferencia llevó a la exigencia de servicios personalizados y a la militancia de pacientes y familias por sus derechos (movilización e implicación personal) (6).

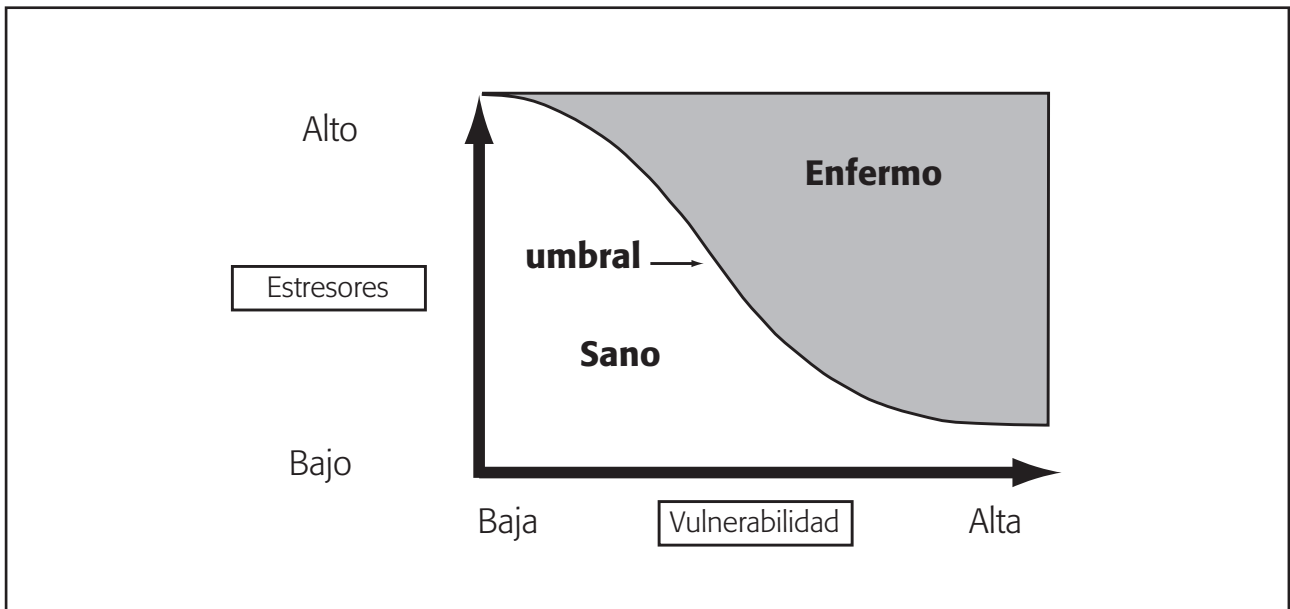
A partir del trabajo de rehabilitación de las personas que fueron externadas de los hospitales psiquiátricos cambiaron los objetivos del tratamiento, que pasaron de mantener un *status quo* relativo, sin mayores metas, a tratar de mantener la función, promover la rehabilitación y mejorar la calidad de vida de los individuos afectados, conservando su lugar en la comunidad como sujetos de pleno derecho. El *concepto de remisión* en la esquizofrenia supone aceptar también la presencia de síntomas leves, que se evidencian en escalas como la PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*), independientemente del funcionamiento del sujeto (11).

El objetivo primario pasó a ser prevenir el deterioro, evitando la exposición a riesgos que puedan llevar a recaída o aumento de síntomas y el trauma y la sobrecarga que implican para el sujeto y sus allegados una recaída, evitando la humillación que generan los intentos infructuosos de recuperar la función.

Los progresos en las neurociencias, con gran impulso en la llamada “década del cerebro” (1990-1999), contribuyeron a un mayor conocimiento de los circuitos neuronales, los neurotransmisores, el desarrollo de nuevos psicofármacos y el funcionamiento cognitivo. En contraposición a la teoría del deterioro progresivo o de la neurodegeneración de Kraepelin se opuso la de un trastorno del neurodesarrollo impulsada, entre otros, por los estudios de Daniel Weinberger sobre neuroplasticidad y neurotransmisión (17).

Otro avance importante fue el modelo conceptual de estrés-vulnerabilidad-afrentamiento-competencia, un modelo multifactorial para entender los trastornos mentales crónicos (18) (Figura 2). Este es un modelo

Figura 2. Relación propuesta entre vulnerabilidad y estresores como influencias en la esquizofrenia (tomado de Norman & Malla, 1993).



biológico-social y conductual que permite entender cómo se generan los resultados en la conducta por la interacción entre las vulnerabilidades que la enfermedad provoca en el individuo (biología) y los estresores

del ambiente (medio social). Ello explica también la heterogeneidad de los cuadros clínicos y de la evolución de cada individuo, siendo la variabilidad interindividual la regla (19).

Tabla 1. Curso clínico de la esquizofrenia a 15 años (modificado de Harrison, Hopper, Craig y cols., 2001).

	5%	Inicio agudo, curso simple, buen resultado.
	29%	Inicio agudo, curso episódico, buen resultado.
	10%	Inicio insidioso, curso simple, buen resultado.
	23%	Inicio insidioso, curso episódico, buen resultado.
	9%	Inicio agudo, curso simple, mal resultado.
	5%	Inicio agudo, curso episódico, mal resultado.
	14%	Inicio insidioso, curso simple, mal resultado.
	4%	Inicio insidioso, curso episódico, mal resultado.

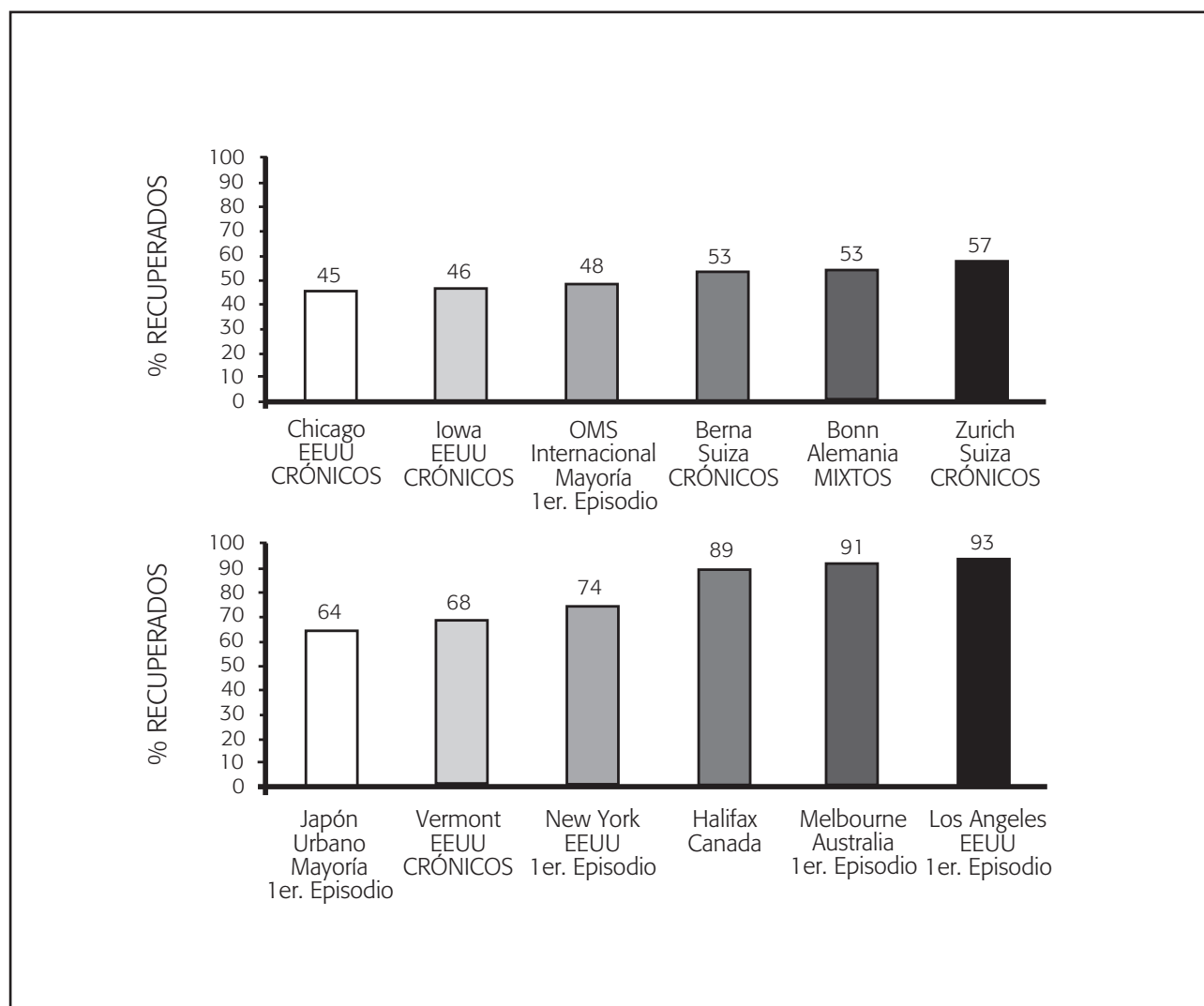
Los estudios de largo plazo, los relatos personales de pacientes (p. ej., 21) y los estudios de primer episodio mostraron, a partir de la década de 1960 que existen subgrupos de pacientes con largos períodos de recuperación, aún sin tratamiento y subgrupos de pacientes que no muestran un deterioro progresivo (22). También, que hay personas que no consultan cuando tienen períodos de alivio sintomático, mejorías funcionales duraderas y resultados positivos. Se observó, entonces, que la recuperación de la enfermedad mental no es un hecho raro: en estudios longitudinales de 22 a 37 años de duración, llevados a cabo en diferentes países, la mitad a dos tercios de los grupos se recuperó (Figura 3, Tabla 1). Estos

hallazgos implican una perspectiva diferente en cuanto a pronóstico, resaltan la importancia del factor resiliencia de cada uno (9, 23).

Ello llevó a formular un plan de tratamiento más fundamentado y con mayores expectativas. Cambió el paradigma¹: el objetivo final del tratamiento ya no es la estabilización del cuadro ni la remisión de los síntomas, sino la recuperación de la persona.

Siguiendo esta línea de pensamiento y apuntando a la recuperación, en febrero de 2001, una orden ejecutiva del presidente de los EE.UU. creó la Nueva Comisión de Libertad en Salud Mental a fin de iniciar la transformación de la asistencia en salud mental en los EE.UU, que

Figura 3. Tasas de recuperación según estudios de seguimiento a largo plazo en la esquizofrenia (tomado de Liberman RP, 2008).



Liberman RP, 2008.

¹ Paradigma. (Del lat. *paradigma*, y este del gr. *παράδειγμα*). Una de sus acepciones es: "una teoría cuyo núcleo central se acepta sin cuestionar y que suministra la base y modelo para resolver problemas y avanzar en el conocimiento". DICCIONARIO DE LA LENGUA ESPAÑOLA - Avance de la vigésima tercera edición on-line. http://buscon.rae.es/draeI/SrvltConsulta?TIPO_BUS=3&LEMA=cultura. Acceso 23/7/2011.

fue articulada por medio de una Agenda Federal de Salud Mental (25).

¿Qué es la recuperación? Este modelo de la recuperación aun está en discusión. Para algunos es un objetivo funcional y para otros un proceso. En el primer caso implica un retorno al funcionamiento laboral y social pre-mórbido, con o sin la presencia de síntomas psicóticos (26, 27, 28, 29).

Como proceso, significa buscar los objetivos vitales valiosos para el individuo, definidos por él mismo, independientemente de la existencia o no de síntomas o de su nivel de funcionamiento (11). Implica tomar nuevos riesgos (de recaída) en aras de lograr los objetivos propuestos. De este modo, no desatiende el mantenimiento de la estabilización, sino que no se conforma con esto y, a partir de allí, busca nuevos objetivos.

"Este es un proceso transformador, en el cual las personas pueden vivir, trabajar, aprender y participar completamente en sus comunidades, recuperando un papel social valioso. Para algunos es la habilidad para vivir una vida satisfactoria y productiva pese a tener una discapacidad. Para otros implica la reducción o la completa remisión de los síntomas. La recuperación puede significar muchas cosas. No es necesariamente la desaparición de los síntomas, sino el alcanzar objetivos significativos en la vida de una persona... es lograr la reintegración social, encontrar un propósito en la vida y el trabajo..." (25).

Hubo varios intentos para definir cuándo se considera que una persona está recuperada. Para ello se han tomado en cuenta la *psicopatología* (sin síntomas y sin utilizar antipsicóticos -Harding et al., 1987; valores en la escala BPRS ≤ 3 en todos los ítems de psicosis -Lieberman et al., 1982; la ausencia de internaciones psiquiátricas durante cinco años -Torgalsboe & Rund, 2002; valores de la escala PANSS ≤ 4 en todas las subescalas -Whitehorn et al., 2002), y el *funcionamiento psicosocial* (vida social similar a la de sus vecinos; mantener un trabajo pago o voluntario -Harding et al., 1987; tener como mínimo un trabajo o estudio de medio tiempo, manejar el dinero y socializar una vez por semana -Lieberman et al., 2002; valores de la EEAG > 65 -Torgalsboe & Rund, 2002; EEAG > 50 -Whitehorn et al., 2002). Algunos autores establecen, además, una duración mínima para este estado de entre dos (Lieberman et al., 2002; Whitehorn et al., 2002) y cinco años (Torgalsboe & Rund, 2002) (9, 10, 27, 28, 29).

¿Cómo se logra? La *alianza terapéutica* debe centrarse en el paciente, proveyéndole conocimientos y habilidades que le permitan tomar responsabilidad personal en su propio bienestar y ayudándolo a sostener sus esfuerzos para progresar en la vida pese a la enfermedad. Para esto, es importante que los profesionales mantengan una *adecuación cultural*, evitando el incurrir en el relativismo cultural: todas las recomendaciones deben adaptarse a los usos y costumbres locales y no pueden universalizarse totalmente.

La *medicación* es uno de los pilares fundamentales del tratamiento pero, como señala Talbott: *"los medicamentos ayudaron a reducir la gravedad de los síntomas, pero la medicación no podría enseñar a los pacientes a vivir bien en la comunidad"* (30). Por ello también se utilizan técni-

cas de remediación cognitiva y se enseñan técnicas de manejo de la enfermedad, se involucra a las familias con psicoeducación, terapia familiar y de grupos multifamiliares y se da rehabilitación laboral.

En todos los casos es importante la *evaluación funcional* de todas las dimensiones de las experiencias del individuo, tomando en cuenta sus experiencias subjetivas (su experiencia de vida percibida y vivida), enseñándole habilidades específicas, con programas y ambientes de apoyo. Los tratamientos y servicios deben ser lo más accesibles que sea posible, considerando dar servicios especiales para personas con necesidades especiales. Estos apoyos pueden ser tanto profesionales como no profesionales (llamados *apoyo natural*).

También se debe asegurar la *continuidad* del tratamiento ya que, sin tratamiento, el 50% de los pacientes que salen de una internación recae en el plazo de seis meses. Esto es especialmente importante si se considera que se ha observado que, luego del alta de internación, sólo del 30% al 40% de los pacientes regresa a la consulta de control. Además, aproximadamente un 15% presenta un síndrome deficitario, muy difícil de tratar y que debe ser compensado. Se debe recordar siempre que promover la independencia no significa dejar solo al paciente (9).

Este proceso de recuperación no es lineal, sino que se desarrolla en fases, cada una de las cuales requerirá de una combinación distinta de tratamientos. Los errores y fracasos son frecuentes y deben considerarse oportunidades de aprendizaje y experiencia. Provencher (33) considera cuatro fases:

1. *Fase inicial*: aceptación de la enfermedad mental, deseo y motivación para hacer cambios, esperanza.
2. *Fase intermedia*: actualización de la capacidad de hacer, redefinición de sí mismo, reinicio de actividades de la vida cotidiana, desarrollo y consolidación de relaciones significativas.
3. *Última fase*: perseguir objetivos basados en la optimización del bienestar y de la calidad de vida.
4. *Redefinición y expansión del self*: mayor complejidad del *self* con más facetas independientes y mejor armado contra los estresores (resiliencia). El sujeto abandona el rol de paciente y se invierte de nuevos roles.

Algunos factores son imprescindibles: esperanza, espiritualidad y capacidad de hacer (*empowerment*) (33). Se entiende por *esperanza* la anticipación de un futuro percibido como bueno. Todos los autores coinciden en que tener esperanza juega un papel integral en la recuperación. Es el factor más importante para lograrla, por lo que se la debe promover activamente. Como anticiparon Watts y Bennett (4): *"...poco se logrará con aquellos de quienes poco se espera"*. El objetivo es construir resiliencia para facilitar la recuperación. *"El sufrimiento nunca es provisorio para el hombre que no cree en el futuro"* (31). La *espiritualidad*, por su parte, ayuda porque permite interpretar positivamente los sucesos difíciles.

Finalmente, la recuperación requiere transformar la impotencia en *capacidad de hacer (empowerment)*. Esta es tanto un proceso interior por el cual el sujeto asume responsabilidades sobre su vida, tiene mayor control sobre el medio y desempeña un papel más activo para lograr

sus objetivos personales, como un *constructo* multidimensional que implica autoconfianza, control sobre el medio, adquisición de habilidades para la autonomía, elecciones y eficacia personales. Consta de varias etapas: a) un proceso de duelo, por la pérdida de la persona que se era; b) el descubrimiento del nuevo un nuevo *self*, *compuesto por* aspectos intactos del yo, c) la aceptación gradual de la enfermedad y la definición de sí mismo por fuera de la enfermedad, la que queda circunscripta; d) el almacenamiento de recursos personales y e) la utilización de ese nuevo *self*, constituido e investido en una porción sana del yo (33).

Para lograr la recuperación el individuo debe vencer dificultades internas y externas. Entre las internas hay que considerar: el sentimiento de impotencia, los síntomas psiquiátricos y los efectos secundarios de la medicación. Entre las barreras externas: el estigma y la discriminación social, la pobreza, la falta de acceso a servicios y tratamientos adecuados, la falta de información, la ausencia de modelos, el sufrimiento emocional y económico de los cuidadores y la mala calidad de vida.

La experiencia señala que las personas afectadas por una enfermedad mental quieren y tienen muchos roles: esposo /a, ama de casa, estudiante, trabajador, etc., y no ser encasilladas en el papel de "enfermo mental". Los estudios muestran que la gente puede trabajar con los apoyos adecuados y que la educación es un predictor importante de retención del trabajo y una variable

importante asociada con el éxito laboral. Por todo ello, las categorías de servicios deben incluir un amplio rango de opciones en el "mundo real" (35).

Por todo ello, *"la opinión actual es que, utilizando el conjunto tratamientos efectivos disponibles, es posible facultar a los pacientes para que vivan vidas razonablemente normales en sus comunidades: trabajando, aprendiendo, relacionándose con amigos y familiares y disfrutando períodos más largos de bienestar"* (30).

La experiencia de programas como el TCL (*Towards Local Care: Hacia el Cuidado Local*, de Carolina del Sur, EE.UU.), mostró que aún los individuos con deterioros severos pueden vivir exitosamente fuera del ambiente hospitalario sin deteriorarse si existen apoyos comunitarios suficientes. Por este motivo, debe quitarse el énfasis en los lugares y los programas de tratamiento y ponerse en los pacientes y sus capacidades. La importancia de un programa no debe medirse por si el hospital es eventualmente cerrado o no, sino por la cantidad de individuos que regresaron a la comunidad seguros y por la calidad de vida de que disfrutaban (36, 37). Para ello es fundamental contar con servicios amplios, flexibles, inclusivos y que se mantengan en el tiempo. Como afirma Liberman (9): *"La principal diferencia en la tasa de recuperación entre los diferentes sitios está dada por el alcance, la continuidad, la coherencia y la inclusión de los usuarios en el tratamiento y la rehabilitación, disponibles a lo largo de muchos años"* ■

Referencias bibliográficas

1. Bennett S. Shame, stigma and mental illness in Ancient Greece. En: Fink PJ & Tasman A (eds.). *Stigma and Mental Illness*. American Psychiatric Press, Washington, DC, 1992.
2. Gerdtz J. Mental Illness and the Roman Physician: The Legacy of Soranus of Ephesus. *Hosp Comm Psychiatry* 1994; 45: 485-487.
3. Porter R. *Historia Social de la Locura*. Editorial Crítica, Barcelona, 1989.
4. Watts FN & Bennett DH (comps.). *Rehabilitación Psiquiátrica. Teoría y Práctica*. Editorial Limusa, México, DF, 1990.
5. Talbott JA. De la desinstitutionalisation au "managed care". Etude de l'impact aux États-Unis des changements économiques sur le traitement des maladies mentales depuis 1950. *L'Information Psychiatrique* 1997; 73: 806-812.
6. Hollenstein C. Le féminin pluriel. De l'autonomie de qui s'agit-il ? Université Marc Bloch, Strasbourg, 1999.
7. Bellack AS. Scientific and consumer models of recovery in schizophrenia: concordance, contrasts, and implications. *Schizophr Bull* 2006; 32: 432-42.
8. Weiden PJ. Discontinuing and switching antipsychotic medications: understanding the CATIE schizophrenia trial. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (suppl 1): 12.
9. Liberman RP. Recovery from disability. *Manual of psychiatric rehabilitation*. American Psychiatry Publishing Inc., Washington, DC, 2008.
10. Kopelowicz A. Is recovery attainable in schizophrenia? Biological and psychological perspectives (Conferencia). 161st APA Meeting, 2008.
11. Weiden PJ. Is recovery attainable in schizophrenia? Medscape Psychiatry and Mental Health. Disponible en: <http://www.medscape.com> (acceso 13/10/2010).
12. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3rd Ed. American Psychiatric Press, Washington, DC, 1987.
13. National Mental Health Association (NMHA). *The Barriers to Recovery Survey*. Alexandria, VA, 2002.
14. Davidson L, Schmutte T, Dinzeo T & Andres-Hyman R. Remission and recovery in schizophrenia: practitioner and patient perspectives. *Schizophr Bull* 2008; 34 (1): 5-8.
15. Asamblea General de las Naciones Unidas. Declaración Universal de Derechos Humanos. Declaración de los Derechos del Hombre (10 de diciembre de 1948). Disponible en: <http://www.un.org/es/documents/udhr/> (acceso 23/7/2011).
16. Asamblea General de las Naciones Unidas. Resolución 63/116. Sexagésimo aniversario de la Declaración Universal de Derechos Humanos. 65^a sesión plenaria 10 de diciembre de 2008. Disponible en: <http://www.un.org/spanish/comun/docs/?symbol=A/RES/63/116> (acceso 23/7/2011).
17. Weinberger DR. Actualización en esquizofrenia. *Vertex* 2002; 13 (supl. especial).
18. Liberman RP. Social factors in schizophrenia, en Grinspoon L (ed.), *American Psychiatric Association Annual Review* (vol. 1). American Psychiatric Press, Washington, DC, 1982.
19. Liberman RP. *Rehabilitación Integral del Enfermo Mental Crónico*. Ediciones Martínez Roca, Barcelona, 1993.
20. Norman RMG & Malla AK, 1993. Stressful life events and schizophrenia I: A review of the literature. *Br J Psychiatry* 1993; 162: 161-166.
21. Deegan PE. Recovery: the lived experience of rehabilitation. *Psychosocial Rehabilitation Journal* 1988; 11 (4): 11-19.
22. Farkas M. The vision of recovery today: what it is and what it means for services. *World Psychiatry* 2007; 6: 68-74.
23. Jobe TH, Harrow M. Long-term outcome of patients with schizophrenia: a review. *Can J Psychiatry* 2005; 50 (14): 892-900.
24. Harrison G, Hopper K, Craig T et al. Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 506-517.
25. The President's New Freedom Commission on Mental Health: Transforming the Vision. The Nineteenth Annual Rosalynn Carter Symposium on Mental Health Policy, November 5 & 6, 2003. Disponible en: <http://www.cartercenter.org/documents/1701.pdf> (acceso 5/8/2011).
26. Substance Abuse and Mental Health Services Administration, US Department of Health and Human Services. *Transforming Mental Health Care in America. Federal Action Agenda: First Steps*. DHHS Pub. No. SMA-05-4060, Rockville, MD, 2005.
27. Liberman RP, Kopelowicz A, Ventura J, Gutkind D. Operational criteria and factors related to recovery from schizophrenia. *Int Rev Psychiatry* 2002; 14: 256-72.
28. Liberman RP, Kopelowicz A. Recovery from schizophrenia: A concept in search of research. *Psychiatric Services* 2005; 56: 735-742.
29. Roberts G, Davenport S, Holloway F & Tattan T (eds.). *Enabling Recovery. The Principles and Practice of Rehabilitation Psychiatry*. Gaskell - The Royal College of Psychiatrists, London, 2006.
30. Talbott JA. Foreword. En: Liberman RP *op. cit.* 2008.
31. Camus A. *El Mito de Sísifo* (1942). 8a. reimpr. Madrid: Alianza Editorial, 2009 (Biblioteca Camus).
32. Center of Mental Health Services, Substance Abuse and Mental Health Services Administration. *Recovering your mental health. A self-help guide*. Consumer Information Series, Volume 4, SMA-3504, Rockville, MD, 2005.
33. Provencher HL. L'expérience du rétablissement : perspectives théoriques. *Santé mentale au Québec* 2002; 27 (1): 35-64.
34. Goldfinger SM, Schutt RK, Tolomiczenko GS, Seidman L et al. Housing placement and subsequent days homeless among formerly homeless adults with mental illness. *Psychiatric Services* 1999; 50: 674-679.
35. Farkas M. Recovery and rehabilitation from the provider and patients points of view in France and the US: Vive la différence!. 162nd APA Meeting, 2009.
36. Curlee M, Connery J & Soltys SM. Towards local care: A statewide model for deinstitutionalization and psychosocial rehabilitation. *Psychiatric Rehabilitation Skills* 2001; 5 (2): 357-373.
37. South Carolina Department of Mental Health. *Toward Local Care From Institution to Community*. Disponible en: http://www.state.sc.us/dmh/consumer_tlc.htm (acceso 5/8/2011).

El segundo nacimiento. Algunas consideraciones acerca del desarrollo cerebral durante la adolescencia

Fabián Triskier

Médico Psiquiatra

E-mail: fabiant@jdcla.org

“Pero el hombre, en general, no está hecho para quedarse siempre en la infancia. Sale de ella en la época pre escrita por la naturaleza; y este momento de crisis, aunque bastante corto, tiene largas influencias: tal como el bramido del mar precede con mucha anterioridad a la tempestad, esta tormentosa revolución se anuncia por medio de las pasiones nacientes...Los odres que cerrabas con tanta precaución se han abierto; los vientos se han desencadenado. No abandones ni un instante el timón, o todo estará perdido. Este es el segundo nacimiento de que hablaba, aquí es donde el hombre nace verdaderamente a la vida y nada le es extraño”.

Emilio.

Jean-Jacques Rousseau

Introducción

La criatura humana se encuentra en un estado de altísima indefensión al momento de nacer pero el inicio de su vida extrauterina lo enfrenta a un mundo pleno de oportunidades. Esta combinación de vulnerabilidad y oportunidad que caracteriza la vida del recién nacido es semejante a la del adolescente. Jean- Jacques Rousseau se refería a la adolescencia como “un segundo nacimiento”, un momento en el cual algo nuevo emerge sin que lo anterior termine de morir. En la actualidad, las representaciones de la adolescencia suelen oscilar entre

la idealización y la demonización atravesando sin solución de continuidad el pasaje del rol de víctimas al de victimarios. El campo de la salud, y en particular el de la salud mental no es ajeno a este fenómeno, es más, en ocasiones ha sido y es actor y escenario fundamental en la creación y reproducción de estas imágenes de la adolescencia. Si hay algo que el estudio y la consideración de la adolescencia requiere, es un abordaje transdisciplinar, amplio y diverso, evitando cualquier tipo de reduccionismo. Este artículo tiene como objetivo poder

Resumen

La adolescencia es una etapa de la vida plena de cambios corporales pero también modificaciones cognitivas y conductuales. El artículo pretende resumir algunas de las modificaciones cerebrales que se producen en este período, las posibilidades de ser influidas por la experiencia y su potencial situación de vulnerabilidad frente a la misma.

Palabras clave: Adolescencia – Vulnerabilidad – Cerebro – Sinapsis – Mielinización – Poda sináptica.

THE SECOND BIRTH. SOME CONSIDERATIONS ABOUT BRAIN DEVELOPMENT IN ADOLESCENCE

Summary

Adolescence is a stage of life characterized by body changes as well as cognitive and behavioral modifications. The paper summarizes some of the brain changes that occur during this period, their possibilities to be impacted by experience and the resulting potential vulnerability.

Key words: Adolescence – Vulnerability – Brain – Synapsis – Myelination – Synaptic pruning.

hacer un aporte basado en algunos hallazgos que las neurociencias han aportado en los últimos años, completando, y en algunos casos cuestionando los enfoques psicosociales que primaron hasta el momento.

La adolescencia presenta la siguiente paradoja: el incremento de ciertas capacidades mentales y físicas, acompañado de la pérdida de la vulnerabilidad física propia de la infancia. Sin embargo, esta reducción de la vulnerabilidad contrasta con los índices de morbilidad y mortalidad que aumentan en un 200% durante la adolescencia respecto a la infancia (1). Como es sabido, este incremento no está dado por el aumento de enfermedades como el cáncer o la aparición de nuevas infecciones, sino por la emergencia, en algunos jóvenes, de dificultades en el control emocional y conductual. Las causas de muerte juvenil o de producir discapacidades son: accidentes, suicidios, homicidios, abuso de alcohol y otras sustancias, depresión, trastornos alimentarios y problemas de salud asociados a conductas sexuales de riesgo. Para muchos adolescentes una nueva etapa de vulnerabilidad aparece en escena.

¿Esta vulnerabilidad se encuentra vinculada a los mismos fenómenos que facilitan la producción de los cambios necesarios para el desarrollo? ¿Es la vulnerabilidad la contra cara de la oportunidad?

Consideraciones psicosociales acerca de la adolescencia

Françoise Dolto describía a la adolescencia como una especie de "muda" y alertaba sobre sus consecuencias, que consideraba potencialmente definitivas: "para comprender adecuadamente que es la inopia, la debilidad de la adolescencia, tomemos la imagen de los bogavantes y las langostas que pierden su concha: se ocultan bajo las rocas en ese momento, mientras segregan su nueva concha para adquirir defensas. Pero, sí mientras son vulnerables reciben golpes, quedan heridos para siempre; su caparazón cubrirá las heridas y las cicatrices, pero no las borrará" (2)

Antes de Dolto, Anna Freud había llamado la atención sobre la dificultad que se le presentaba para definir un límite entre lo normal y lo patológico en la adolescencia, considerando anormal la existencia de un equilibrio estable en esta etapa de la vida. La autora postulaba la configuración de una entidad semi- patológica: "el síndrome normal de la adolescencia" que consideraba absolutamente necesario para el establecimiento de la identidad. En nuestro medio, en escritos que generaron una influencia determinante en la clínica psicoanalítica de adolescentes, Aberastury y Knobel señalaban que la estabilización de la personalidad no se logra sin pasar por un cierto grado de conducta patológica que debía considerarse inherente a la evolución normal de la adolescencia: "Es por ello que considero que puedo hablar de una verdadera "patología normal" del adolescente... Deliberadamente acepto la contradicción que significa el asociar síndrome que implica entidad clínica, con *normalidad*, que significaría estar fuera de la patología... y creo yo que debemos estar capacitados para observar

la conducta juvenil como algo que aparentemente es seminormal o semipatológico..."(3). Sin embargo, y anticipándose a cualquier mirada simplificadora, alertaban sobre el hecho de que "solo se hayan señalado hasta ahora los aspectos ingratos del crecimiento, dejando de lado la felicidad y la creatividad plenas que caracterizan también al adolescente" (3). Otros autores también consideraron inevitable un período de "patología" como precio a acceder a una "normalidad adulta": "Solo a través del conflicto puede alcanzarse la madurez: podríamos dar un paso más y sostener que el conflicto en el desarrollo nunca aparece sin un correlato afectivo, como la tensión, en general, y más específicamente la angustia y la depresión" (4). Finalmente, Stanley Hall, quien publicara el primer libro de texto que versaba exclusivamente sobre la adolescencia, y cuyo enfoque estaba fuertemente apoyado en la hoy desacreditada teoría de la recapitulación afirmaba que los adolescentes atraviesan un período de "arrebato y estrés" como parte ineludible de su desarrollo (5). En la actualidad, existe un consenso respecto a que no puede atribuirse a la mayoría de los adolescentes el atravesar períodos tales como los descritos por Anna Freud o Stanley Hall. Sin embargo, es indudable que un número significativo de jóvenes atraviesan por períodos de conflictos con sus padres, manifestaciones emocionales y conductas de riesgo en algún momento de esta etapa de la vida (5).

Modificaciones cerebrales durante la adolescencia

El volumen cerebral alcanza su pico a los 10.5 años en las mujeres y a los 14.5 en los varones. Simultáneamente, el cerebro sufre una serie de transformaciones tales como procesos regresivos de la sustancia gris que tendrán como consecuencia una notable reducción de su volumen y pérdida de conexiones. (6). En algunas regiones del cerebro se llegan a eliminar hasta un 50% de las sinapsis. No está del todo claro el porqué de tanta pérdida de sinapsis en la adolescencia y es importante destacar que "más" sinapsis no necesariamente se correlacionan con un mejor funcionamiento cerebral. De hecho, algunos casos de retardo mental han sido asociados a un exceso de sinapsis (7). Los fenómenos regresivos mencionados, también denominados "poda sináptica", podrían compararse al trabajo de un escultor que va modelando su pieza, o a la afinación de un instrumento musical. Es así como se define el patrón de conectividad neuronal producido por el proceso de maduración cerebral (8). Este proceso no afecta las sinapsis de forma aleatoria. Es más pronunciado en las sinapsis liberadoras de glutamato (excitatorias) y predomina en regiones cerebrales corticales por sobre las subcorticales (9) y en las prefrontales y asociativas por sobre otras regiones corticales (10).

Estos fenómenos propician una serie de interrogantes: ¿De qué manera los estímulos ambientales influyen los procesos regresivos descritos? ¿Se modifican de acuerdo a las diferentes y variadas vicisitudes de la

vida del adolescente? ¿Qué vinculación tienen con él algunas de las conductas que se evidencian durante ese período? ¿Es posible considerar este período como una nueva oportunidad de diseño y configuración de la conectividad cerebral? ¿Estamos frente a un “segundo nacimiento” de nuestros cerebros? Es difícil dar respuestas definitivas a estos interrogantes, pero es estimulante considerar los diferentes hallazgos científicos como plataforma para formular nuevas preguntas o ensayar respuestas a consideraciones que fueron hechas desde hace años y desde diferentes disciplinas. Aún cuando el cerebro adolescente no es el cerebro plástico de los primeros años de vida, es posible afirmar que se mantienen muchas características de este. Por ejemplo, sabemos por investigaciones que axones de animales post-puberales se muestran sumamente dinámicos, con procesos de elongaciones y retracciones rápidas e inmediatez de respuesta al medio que son muy difícil de hallar en animales adultos (11). Hoy también sabemos que la velocidad de la conductividad neural se incrementa notablemente durante la adolescencia como consecuencia de la mielinización que se extiende desde el nacimiento hasta la mediana edad. (12, 13). El patrón de mielinización no es homogéneo, predomina en aquellos haces que conectan regiones distantes o que cruzan el cerebro a través del cuerpo calloso y tiene una secuencia postero-frontal: comienza antes en las zonas más posteriores y se extiende con el tiempo a áreas más frontales. A su vez, en las vías sensoriales se produce antes que en las motoras y en ambas antes que en las de la corteza asociativa. El cuerpo calloso aumenta su volumen durante la juventud a medida que más axones se mielinizan. La mielinización es un proceso dinámico, sensible a las modificaciones ambientales, no exclusivamente durante de la adolescencia, sino que probablemente también después de ésta (14). Son conocidas las investigaciones que han demostrado diferencias en la mielinización y el tamaño del cuerpo calloso halladas en animales criados en ambientes privados de estímulos comparados con otros criados en medios estimulantes. También hay evidencias de reducción en el cuerpo calloso de niños víctimas de maltrato (15). Además, hallazgos en estudios realizados entre pianistas profesionales, muestran correlaciones entre la integridad estructural de de ciertas vías de sustancia blanca respecto al tiempo invertido e intensidad de su práctica de entrenamiento en el piano (16). Nuevas tecnologías de análisis también han permitido demostrar un incremento en diversos componentes de sustancia blanca durante la adolescencia (17, 18). El incremento de la sustancia blanca a predominio de la mielinización axonal ha sido denominado como conjunto “fenómenos progresivos” (19) y se superponen a los fenómenos regresivos mencionados anteriormente. Estos procesos transcurren en tiempos y extensiones diferentes y dependen tanto del género del individuo como de las regiones cerebrales en que ocurren (20). Aunque a reducción de sustancia gris es atribuible al declinar de masa celular como a la poda sináptica también podría ser el producto del incremento de materia blanca, habida cuenta del espacio redu-

cido e inextensible que presenta la cavidad craneana (21). Se acepta como regla general que los fenómenos regresivos se extienden más tardíamente en la adolescencia a la corteza prefrontal y otras áreas asociativas vinculadas al procesamiento de funciones cognitivas que en áreas sensoriales o motoras y también, que se desarrollan antes las áreas posteriores del cerebro, más antiguas evolutivamente (22). A manera de síntesis, puede afirmarse que durante la adolescencia se produce una modificación del balance existente entre sustancia blanca y sustancia gris, con la resultante de un incremento de la sustancia blanca respecto a la gris. Correlativamente, el cerebro del adolescente se vuelve más eficiente, requiriendo menor gasto de energía; los niveles de consumo de glucosa y oxígeno se vuelven sensiblemente menores que los del niño, aunque más elevados que en el adulto. Por lo tanto, a medida que madura el cerebro se reduce su demanda de energía. La poda sináptica podría considerarse como un mecanismo madurativo con el objetivo de reducir el costo energético que junto con el aumento en la velocidad de transmisión de la información producido por la mielinización concluirían en un cerebro más eficiente.

¿Cómo se reflejarían estos fenómenos en las modalidades de pensamiento de los adolescentes?

Las habilidades cognitivas tienen un notable desarrollo durante la adolescencia. Los adolescentes muestran mayor habilidad para el pensamiento abstracto que los niños. Aumentan sus capacidades de formular hipótesis, relativizar las respuestas sin considerarlas siempre como absolutas y la capacidad introspectiva respecto a sus propios pensamientos y emociones. Desde hace ya mucho tiempo se ha venido postulando que el desarrollo individual conlleva el pasaje por una serie de etapas cognitivas fijas más a o menos características de cada edad. La obra de Piaget es sin duda alguna la más conocida en este sentido. Para dicho autor, durante la adolescencia debe concretarse el pasaje de la etapa de pensamiento concreto al de las operaciones formales. Sin embargo, este pasaje debería ser considerado como una transición compleja. No se trataría de la adquisición en bloque de de un nuevo set de habilidades cognitivas. Los adolescentes desarrollan estrategias de pensamiento propias de la etapa de pensamiento formal, pero intercaladas con situaciones que continúan demostrando un funcionamiento ligado a la etapa considerada como anterior. Podría resumirse así: “en lugar de hablar de una fase cognitiva característica de la adolescencia,... es más preciso considerar el avance de estas capacidades de razonamiento como habilidades que son utilizadas por los niños mayores más frecuentemente que en los menores, y por algunos adolescentes más frecuentemente que por otros, y aún con más frecuencia cuando se encuentran frente a ciertas situaciones (especialmente aquellas que les resultan familiares) que frente a otras” (23). Sin embargo, luego de hacer estas aclaraciones, es claro que duran-

te la adolescencia se inauguran o se priorizan nuevas modalidades para procesar la información. La temporalidad o secuencia en que estas aparecerían es discutible, y sin duda estará influida por la metodología de evaluación, el contexto y componentes emocionales subjetivos, entre otras variantes. Sin embargo, se desarrollan en la adolescencia cierta eficacia y mayor velocidad del procesamiento de pensamiento, o velocidad de la respuesta (24). La memoria de trabajo también muestra un notable desarrollo, aún cuando algunos de sus componentes aparecen ya desde los 6 años de edad (25). Conjuntamente, se modifican las capacidades de resolución de problemas, razonamiento y planeamiento (26). Se postula que la velocidad de procesamiento, la memoria de trabajo y la capacidad de planificación y resolución de problemas serían habilidades separadas, con tiempos y cursos de desarrollo diferentes. Por ejemplo, aún cuando la velocidad de procesamiento emerge como promedio a los 15 años de edad, el desempeño de la memoria de trabajo propia del adulto no sería adquirible hasta alrededor de los 19 años (27). En consecuencia, es importante considerar al desarrollo cognitivo como un proceso de interacciones entre diferentes componentes que maduran en escala desigual (26).

Existe cierta tendencia a la simplificación, con afirmaciones tales como que la adolescencia se caracteriza por la "aparición" de las funciones ejecutivas. Sin embargo, muchas de estas funciones se evidencian ya en la infancia, aún cuando los niños utilizan estrategias de respuesta diferentes a las de los adolescentes y los adultos. Durante la adolescencia, también hay evidencias del declinar de ciertas funciones. Por ejemplo, diferentes estudios muestran como la habilidad para el reconocimiento de rostros se desarrolla durante la infancia hasta los 10-11 años, se detiene y declina en la adolescencia temprana y vuelve a desarrollarse más tarde, a partir de los 14-16 años (27). Este declinar transitorio de ciertas habilidades en etapas posteriores a la pubertad ha sido reconocido en animales de laboratorio, especialmente frente a situaciones de estrés. Estos hallazgos estimulan la investigación acerca de la singular influencia que las emociones tienen en el procesamiento del pensamiento y la toma de decisiones durante la adolescencia.

La maduración cerebral adolescente no debe ser considerada como la finalización de un proceso secuencial en el que diferentes áreas maduran y se ponen en línea, sino como un proceso dinámico en el que diferentes áreas compiten, se influyen y cooperan entre sí, dependiendo del tiempo de desarrollo en que se encuentra cada una. En este proceso, hallamos procesos de clausura en los que áreas que se activaron en la infancia van perdiendo protagonismo conjuntamente con la inauguración de nuevos sistemas de control (28). Por ejemplo, la activación cerebral parece ser más difusa en los niños que en los adultos. Niños y adolescentes jóvenes parecen mostrar mayor activación de regiones cerebrales subcorticales, posteriores, y ventrales que los mayores. El desarrollo de funciones

ejecutivas requeriría de la utilización de activaciones más específicas, fundamentalmente a nivel frontal. Un ejemplo es la memoria del trabajo: adolescentes de entre 8 y 12 años muestran performances más pobres que los adultos, sin el patrón de activación de la corteza prefrontal dorsolateral derecha y parietal superior bilateral que habrá de hallarse posteriormente (29). Sin embargo, la innovación cerebral en la adolescencia no estaría vinculado exclusivamente a la activación de la corteza prefrontal y otras regiones frontales *per se*, sino al desarrollo del funcionamiento en redes de colaboración de estas áreas con otras regiones cerebrales (25). Sin duda, la integridad de la sustancia blanca y su proceso de mielinización, tienen un rol primordial en estos cambios del desarrollo neural (30).

Algunos interrogantes y algunos intentos de respuesta

¿Qué tipo de estímulos definen la emergencia de cada modalidad de funcionamiento? ¿Los cambios no aparecen antes por limitaciones atribuibles a la inmadurez anatómica y molecular o es que se desencadenan a raíz de los desafíos cognitivos y las nuevas experiencias de la adolescencia? ¿Estamos frente a una maduración neural que se presenta durante una ventana biológica única? ¿Las experiencias vitales constituyen un factor fundamental en la afinación cognitiva y el establecimiento de los circuitos cerebrales participantes? ¿Esta ventana biológica necesaria para la innovación podría tener como consecuencia la aparición de niveles de vulnerabilidad mayores frente a ciertos factores? ¿Esta vulnerabilidad podría vincularse a la producción de disfunciones que se muestren como irreversibles luego de la clausura de dicha ventana? Ya ha sido mencionado que en la adolescencia el funcionamiento cerebral se hace más eficiente que en la infancia pero con una pérdida plasticidad. Sin embargo, se estima que existe una *turn-over* sináptico semanal de un 7% aún en la neocorteza del cerebro adulto (31). Por lo tanto, es posible afirmar que el cerebro adolescente retiene características que le permitirían ser modelizado por la experiencia y podría y la adolescencia debería ser considerada como un capítulo fundamental de la programación del desarrollo cerebral. También asumimos la existencia de momentos o períodos críticos en los que la experiencia tendría una influencia determinante para el desarrollo o no de ciertas funciones. Estos períodos críticos han sido muy bien estudiados en la vida prenatal y en los primeros años de vida, tales como el de la orientación de ciertas neuronas en la corteza visual dependiendo del tipo de estímulos luminosos que se recibían (32) o el establecimiento de sistemas de regulación del peso corporal de acuerdo a la viabilidad de nutrientes durante la vida perinatal (33) y la vinculación de la estimulación táctil materna temprana y el desarrollo de cerebros con capacidades diferenciales de aprendizaje frente al estrés (34). Hay evidencias de la mejoría del crecimiento de bebés prematuros en unidades de neonatología si estos reciben masajes (35). Por otra parte, la vivencia de experiencias

tempranas negativas o la separación pronunciada de la madre en animales de laboratorio, así como el abuso o maltrato infantil en humanos, influirían respecto a la reactividad frente a estímulos estresores durante la vida adulta (36). Aún patologías propias de la vejez tales como el Alzheimer podrían estar influenciadas por experiencias del desarrollo temprano (37). Sin tanta evidencia todavía, la adolescencia sea el último período en el que el cerebro pueda modelarse intensamente. Las diferencias existentes entre la neurogénesis en adolescentes respecto a adultos podrían ser un ejemplo: la primera es entre cuatro a cinco veces mayor que la segunda (38). Como ya se ha dicho anteriormente, los axones y las terminales sinápticas muestran una gran fluidez durante la adolescencia, con una capacidad retráctil que es mucho menos evidente y notablemente más lento que en neuronas de adultos (39). Estudios en animales han demostrado que el proceso de reemplazo sináptico posterior al daño cerebral también es más rápido en la adolescencia que en los adultos (40). La mielinización también se muestra sensible a la experiencia en esta etapa de la vida (41). Ya fueron mencionados los estudios realizados en la sustancia blanca en cerebros de pianistas profesionales que muestran correlación de la integridad de la misma y el tiempo de práctica en la mediana adolescencia. (42) También puede demostrarse lo contrario: la asociación de sometimiento a abuso verbal durante la infancia y la adolescencia puede afectar la integridad de la sustancia blanca en vías nerviosas (43). Los fenómenos regresivos, también estarían influenciados por la experiencia en la adolescencia. Así como en la infancia este fenómeno parece estar regido por el principio de la “supervivencia del más apto” (44), en la adolescencia, la pérdida de sinapsis parece estar por su tipo o localización: se pierden más sinapsis excitatorias que inhibitorias (45) y más sinapsis asociadas a circuitos intrínsecos que a las que asocian áreas diferentes (46). Ha sido demostrado que la poda sináptica que se da en la adolescencia afecta fundamentalmente las proyecciones de tipo intrínseca, aquellas que asocian neuronas piramidales que se encuentran en la misma lámina de la corteza (47). La reducción de espinas dendríticas que se produce en la corteza sensorial durante la adolescencia parecería requerir de estímulo ambiental, ya que no ocurre en casos en que dicha corteza es deprivada de estímulos (48). Estudios acerca del momento de aprendizaje de la segunda lengua en individuos bilingües, muestran mayor masa de sustancia gris en la corteza parietal inferior izquierda cuanto más precozmente se haya iniciado (49).

¿Por qué se reduce la capacidad de plasticidad cerebral con el transcurrir de los años? ¿Cuáles son los fenómenos que definen esta reducción? ¿Cuál es el freno que produce clausura de mayor plasticidad? ¿Podría ser la misma mielinización? En ese rumbo se han orientado investigaciones realizadas en adolescentes con alto consumo de alcohol que muestran evidencias de mielinización precoz (50). Los investigadores especulan que la mielinización temprana reflejaría la clausura de la plasticidad cerebral, siendo entonces un factor de des-

ventaja para el desarrollo cerebral de dichos jóvenes: la mielinización podría servir para “consolidar los circuitos cerebrales suprimiendo la plasticidad”. (51)

¿En qué dimensión los cambios sociales propios de la adolescencia pueden afectar el desarrollo cerebral? No contamos aún respuestas definitivas. La investigación en animales ha demostrado el efecto protector frente de lesiones cerebrales producido por tipo de interacciones sociales que animales de laboratorio establecen durante la pubertad, así como el efecto nocivo que produce sobre la amígdala el estrés social durante la adolescencia, causando lesiones que serán críticas para el control emocional (52, 53).

¿Qué puede decirse de la influencia de las llamadas “nuevas tecnologías” sobre el cerebro de los adolescentes? Generaciones enteras de nativos digitales, con aptitudes para desarrollar múltiples tareas al mismo tiempo, entre los que las pertinencias laborales, de estudio, de ocio y los contactos sociales se intercalan de manera continua e intermitente gracias a los dispositivos tecnológicos abren nuevos interrogantes. ¿Qué impacto tienen y tendrán para el desarrollo de áreas focalizadas en el sostenimiento de la atención? ¿En cuanto se modificará el modelado de regiones cerebrales con el impacto de experiencias sostenidas tan diferentes a las que eran sometidos los cerebros de niños y adolescentes años atrás? ¿Cuál será el resultado: cerebros capaces de dividir mejor la atención y desarrollar múltiples tareas al mismo tiempo? El uso intensivo de Internet podría estar reforzando algunas habilidades mentales y los circuitos neuronales correspondientes mediante el fortalecimiento de la agudeza visual y sobre la capacidad de evaluar con rapidez los objetos y estímulos que aparecen en una pantalla. ¿Cuán diferentes serán nuestros cerebros frente a dichas innovaciones? (54)

¿Cómo influye la nutrición de los adolescentes sobre sus cerebros? La mayoría de las investigaciones en este campo se han centrado en la vida neonatal y en la infancia, sin embargo comienzan a aparecer trabajos que destacan la influencia nutricional y su potencial impacto conductual durante la adolescencia (55). También acerca de la influencia de la actividad física, ésta es capaz de incrementar el número de neuronas en el hipocampo de adolescentes (56) ¿Qué influencia tendrá en el modelado del cerebro adolescente el aumento del sedentarismo y la reducción de actividad física?(57) ¿En qué medida las experiencias de la adolescencia podrían influir sobre la “capacidad de reserva cerebral” necesaria frente eventos tardíos de la vida que podrían afectar las funciones cerebrales tales como la ocurrencia de un accidente vascular o de patologías como el Alzheimer (58). ¿Cuál es la relación entre los niveles de educación durante la adolescencia y la “reserva cerebral”? ¿Cómo impactarán las diferentes experiencias sensoriales en la construcción de los modelos cognitivos referenciales a ser utilizados en la vida adulta? Las respuestas son difíciles frente a la complejidad de la vida humana. Sin embargo, la investigación básica ha demostrado cómo los efectos de la crianza durante la adolescencia puede neutralizar o reducir efectos nocivos acaecidos

en etapas anteriores tales como el descuido materno o la reducción de autoadministración de anfetaminas en animales de laboratorio (59, 60). Por lo tanto, es difícil de diferencias que efectos serán permanentes y cuales reversibles. Sin embargo, la exposición del cerebro en esta etapa final de alta plasticidad a diferentes noxas, tales como la exposición a vivencias traumáticas o la utilización de sustancias podrían tener efectos y consecuencias diferentes a la ocurrencia de idénticas circunstancias acaecidas en la vida adulta. ¿Qué efectos podría generar la exposición a esteroides anabólicos de uso recreativo en momentos en que el incremento en la secreción de hormonas sexuales ejerce su efecto en la organización cerebral? ¿Podrían afectar la conducta sexual o en los niveles de agresión de los usuarios? (61) La inestabilidad propia de todo proceso de cambio puede ser factor de vulnerabilidad, máxime si dicha inestabilidad se encuentra producida por el desequilibrio transitorio entre estímulos excitatorios e inhibitorios. Sabemos que durante la adolescencia se reduce el input excitatorio hacia la corteza, sin una pérdida relevante de sinapsis inhibitorias (47). Todavía queda un largo camino por recorrer en la comprensión de como se restablece el balance entre excitación e inhibición, pero es claro que la exposición a ciertas experiencias sociales, el abuso de alcohol y otras sustancias así como la influencia de ciertos factores de estrés podrían distorsionar dicho proceso (62). También el proceso de cambios en la mielinización puede considerarse un factor de vulnerabilidad, dadas las modificaciones en la aceleración de los impulsos que esta produce. Si consideramos las diferentes convergencias de impulsos que se generan, los tiempos y las secuencias en que estos se producen constituyen en sí mismo un factor importante referido al impacto que generarán. Pequeñas diferencias de tiempo en los estímulos que se producen sobre una

misma neurona pueden generar efectos variables y hasta opuestos en la afinidad sináptica que se establecerá (63). Sustancias como la cafeína han demostrado tener efectos sobre el proceso de mielinización por su efecto de bloqueo de los recetores adenosina. ¿Qué efecto puede esperarse del creciente consumo de bebidas energéticas con alto contenido de cafeína y alcohol por los adolescentes?

La mayoría de los adolescentes puedan atravesar esta etapa de la vida con dificultades menores. Probablemente, más de un 80% no refieran tener mayores problemas durante estos años tradicionalmente descriptos como atormentados (64). Es importante no generalizar al total de los jóvenes los graves trastornos que pueden ser atribuibles a algunos de ellos. Gran parte de los adolescentes establecen buenas relaciones con sus padres y educadores la mayoría del tiempo, pueden completar sus estudios, establecen buenos vínculos con sus pares y no incurrir en conductas de riesgo de forma permanente. Sin embargo, un porcentaje importante pueden sufrir altos niveles de estrés y alteraciones conductuales y emocionales, que, como ha sido mencionado anteriormente, pueden llevar al aumento de las tasas de morbimortalidad respecto a la infancia y tener consecuencias sobre la vida adulta. En este artículo se ha intentado resumir algunas consideraciones a tomar en cuenta a la hora de evaluar las alteraciones emocionales y conductuales que pueden apreciarse. Por otra parte, la plasticidad cerebral remanente en esta etapa, asociada a los cambios propios de la arquitectura neural que ocurren durante estos años de la vida son una puerta abierta a la investigación a fin de poder establecer con mayor precisión la relación existente con las diferentes experiencias de la vida y las posibilidades de influir a través de ellas para lograr un desarrollo adecuado ■

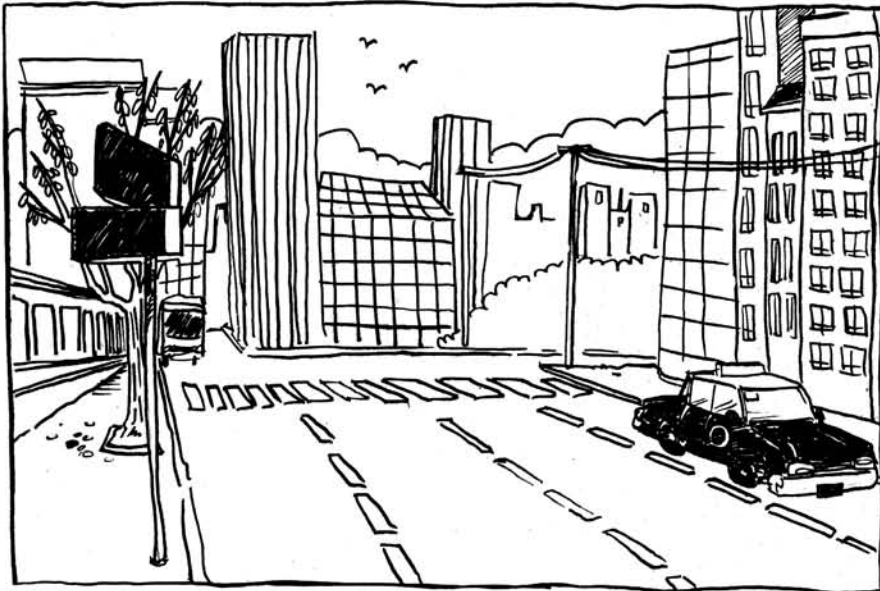
Referencias bibliográficas

- Dahl RH. Adolescent Brain Development: Vulnerabilities and Opportunities. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2004; 1021: 3.
- Dolto, F. La causa de los adolescentes. Seix Barral, 1990, Pág. 13.
- Aberasturi A, Nobel, M. La adolescencia normal: un enfoque psicoanalítico. Paidós, 2010. pag. 13.
- Bloss, P. La transición adolescente. Paidós, 1991. Pág. 14
- Arnett, JA. Adolescence and Emerging Adulthood. A Cultural Approach. Pearson Education, 2007, pag. 10.
- Lenroot RK, Gogtay N, Greenstein DK, Wells GL, Clasen LS, Blumenthal JD, et al. Sexual dimorphism of brain developmental trajectories during childhood and adolescence. *Neuroimage* 2007, 36(4): 1065-1073
- Goldman-Rakic PS, Isseroff A, Schwartz ML, Bubeo NM. The neurobiology of cognitive development. En: Mussen, PH. *Infancy and developmental psychobiology* 1983, Vol II:281-3448.
- Zehr JL, Todd BJ, Schultz KM, McCarthy MM, Sisk C. Dendritic pruning of the medial amygdala during pubertal development of the male Syrian hamster. *Journal of Neurobiology* 2003, 66:578-590.
- Rakic P, Bourgeois JP, Goldman-Rakic PS. Synaptic development of the cerebral cortex: Implications for learning, memory and mental illness. En: van Pelt, J, Corner, MA, Uylings, HBM, Lopes da Silva, FH. *The self-organizing brain: From growth cones to functional networks* 1994, 102: 227-243.
- Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbo A, et al. Brain development during childhood and adolescence: A longitudinal MRI study. *Nature Neuroscience* 1999, 2(10): 861-863.
- Gan WB, Kwon E, Feng G, Sanes JR, Lichtman JW. Synaptic dynamism measured over minutes to months: Age-dependent declines in an autonomic ganglion. *Nature Neuroscience* 2003, 6(9): 956-960.
- Benes FM, Turtle M, Khan Y, Farol P. Myelination of a key relay zone in the hippocampal formation occurs in the human brain during childhood, adolescence, and adulthood. *Archives of General Psychiatry* 1994, 51(6):477-484.
- Inder TE, Huppi PS. In vivo studies of brain development by magnetic resonance techniques. *Mental Retardation and Development Disabilities Research Reviews* 2000, 6:59-67.
- Fields RD. White matter in learning, cognition and psychiatric disorders. *Trends in Neurosciences* 2008, 31(7):361-370.
- Teicher MH, Dumont NL, Ito Y, Vaituzis CK, Giedd JN, Andersen SL. Childhood neglect is associated with reduced corpus callosum area. *Biological Psychiatry* 2004, 56:80-85.
- Bengtsson S, Nagy Z, Skare S, Forsman L, Forsberg H, Ullén F. Extensive piano practicing has regionally specific effects on white matter development. *Nature Neuroscience* 2005, 8(9):1148-1150.
- Barnea-Goraly N, Menon V, Eckert M, Tamm L, Bammer R, Karchemskiy A, et al. White matter development during childhood and adolescence: A cross-sectional diffusion tensor imaging study. *Cerebral Cortex* 2005, 15(12): 1848-1854.
- Ashtari M, Cervellione KJ, Hasan KM, Wu JY, McClre C, Kester H, et al. White matter development during late adolescent in healthy males: A cross-sectional diffusion tensor study. *Neuroimage* 2007, 35 (2):501-510.
- Sowell ER, Thompson PM, Holmes CJ, Batth R, Jernigan TL, Toga AW. Localizing age-related changes in brain structures between childhood and adolescence using statistical parametric mapping. *Neuroimage* 1999, 9:587-597.
- Lenroot RK, Giedd JN. Brain development in children and adolescents: Insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2006, 30(6): 718-729.
- Pauss T. Mapping brain maturation and cognitive development during adolescence. *Trends in Cognitive Sciences* 2005, 9(2): 60-68.
- Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2004, 101 (21): 8174-8179.
- Steinberg L. Cognitive and affective development in adolescence. *Trends in Cognitive Sciences* 2005, 9(2): 69-74.
- Welsh MC, Pennington B, Groisser D. A normative-development study of executive function: A window on prefrontal function in children. *Developmental Neuropsychology* 1991, 7 (2): 131-149.
- Luna B, Sweeney JA. The emergence of collaborative brain function. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2004, 1021:296-309.
- Demetriou A, Christou C, Spannoudis G, Plastidou M. The development of mental processing: Efficiency, working memory, and thinking. *Monographs of the Society for Research in Child Development* 2002, 67 (1) 1-155. Citado en: Spear LP, *The Behavioral Neuroscience of Adolescence*, 2010, Norton, Pág.105.
- Carey S, Diamond R, Woods B. Development of face recognition: A maturational component? *Developmental Psychology* 1980, 16: 257-269.
- Brown TT, Lugar HM, Coalson RS, Miezin FM, Petersen SE, Schlaggar BL. Developmental changes in human cerebral functional organization for word generation. *Cerebral Cortex* 2005, 15:275-290.
- Crone, EA, Wendelken, C, Donohue, S, van Leijenhorst, L, Bunge, SA. Neurocognitive development of the ability to manipulate information in working memory. *Proceeding of the National Academy of Sciences* 2006, 103(24), 9315-9320.
- Rypma, B, Berger, JS, Prabhakaran V, Bly, BM, Klymberg, DY, Byswal, BB, et al. Neural correlates of cognitive efficiency. *Neuroimage* 2006, 33, 969-979.
- Stettler, DD, Yamahuchi, H, Li, W, Denk, W, Gilbert, CD. Axons and synaptic boutons are highly dynamic in adult visual cortex. *Neuron* 2006, 49, 877-887
- Lewis, TL, Maurer, D. Multiple sensitive periods in human visual development: Evidence from visually deprived children. *Developmental Psychobiology* 2005, 46, 163-183.
- Taylor, PD, Poston, L. Developmental programming of obesity in mammals. *Experimental Physiology* 2007, (92)2, 287-298.
- Champagne, DL, Bagot, RC, van Hasselt, F, Ramakers, G, Meaney, MJ, DeKloet, ER, et al. Maternal care and hippocampal plasticity: Evidence for experience-dependent structural plasticity, altered synaptic functioning, and differential responsiveness to glucocorticoids and stress. *Journal of Neuroscience* 2008, 28 (23), 6037-6045.
- Field, TM, Diego, M, Heranandez-Reif, M. Massage therapy research. *Developmental Review* 2007, 27, 75-89.
- Seckl, JR, Meaney, MJ. Glucocorticoid programming. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2004, 1032, 63-84.
- Ross, MG, Desai, M, Khorram, O, McKnight, RA, Lane, RH, Torday. Gestational programming of offspring obesity: A potential contributor to Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research* 2007, 4, 213-217.
- He, J, Crews, FT. Neurogenesis decreases during brain maturation from adolescence to adulthood. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 2007, 86, 327-333.
- Gan, WB, Kwon, E, Feng, G, Sanes, JR, Lichtman, JW. Synaptic dynamism measured over minutes to months: Age-dependent decline in an autonomic ganglion. *Nature Neuroscience* 2003, 6(9), 956-960.
- McWilliams, JR, Lynch, G. Rate of synaptic replacement in denervated rat hippocampus declines precipitously from the juvenile periods to adulthood. *Science* 1983, 221 (4610), 572-574.
- Markham, JA, Greenough, WT. Experience-driven brain plasticity: Beyond the synapse. *Neuron Glia Biology* 2004, 1, 351-363.
- Bengtsson, S, Nagy, Z, Skare, S, Forsman, L, Forsberg, H, Ullén, F. Extensive piano practicing has regionally specific effects on white matter development. *Nature Neuroscience* 2005, 8(9), 1148-1150.

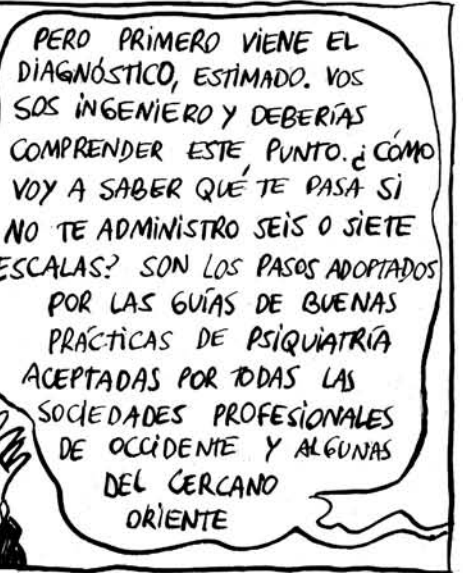
43. Choi J, Jeong, B, Rohan, ML, Polcari, AM, Teicer, MH. Preliminary evidence for White matter tract abnormalities in young adults exposed to parental verbal abuse. *Biological Psychiatry* 2009, 65(3), 227-234.
44. Le Be, JV, Markram, H. Spontaneous and evoked synaptic rewiring in neonatal neocortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2006, 103, 13214-13219.
45. Gonzalez -Burgos, G, Kroener, S, Zaitsev, A, Povysheva, N, Kriemer, L. Functional maturation of excitatory synapses in layer 3 pyramidal neurons during postnatal development of the primate prefrontal cortex. *Cerebral Cortex* 2008, 18(3), 626-637.
46. Zuo, Y, Chang, P, Lin, a; Gan; WB. Development of long-term dendritic spine stability in diverse regions of cerebral cortex. *Neuron* 2005, 46, 181-189.
47. Woo, TU, Pucak, ML, Kye, CH, Matus, CV, Lewis, DA. Peripubertal refinement of the intrinsic and association circuitry in monkey prefrontal cortex. *Neuroscience* 1997, 80 (4), 1149-1158.
48. Zuo, Y; Yang, G, Kwon, E, Gan WB. Long-term sensory deprivation prevents dendritic spine loss in primary somatosensory cortex. *Nature* 2005, 436, 261-265.
49. Mechelli, A, Crinion, JT, Noppeney, U, O'Doherty, J, Ashburner, J, Frackowiak, RS, et al. Structural plasticity in the bilingual brain. *Nature* 2004, 431, 757.
50. De Bellis, MD, Van Voorhees, E, Hooper, SR, Gibler, N, Nelson, L, Hege, SG, et al. Diffusion tensor measures of the corpus callosum in adolescents and young adults with adolescent onset alcohol use disorders. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2008, 32 (3), 395-404.
51. Mc Gee, AW, Yang, Y, Fischer, QS, Daw, NW, Strittmatter, SM. Experience -driven plasticity of visual cortex limited by myelin and nogo receptor. *Science* 2005, 309, 2222-2226.
52. Twiggs, DG, Popolow, HW, Gerall AA. Medial and preoptic lesions and male sexual behavior: Age and environmental interactions. *Science* 1978, 200, 1414-1415.
53. Mc Cormick, CM, Merrick, A, Secen, J, Helmreich; DL. Social instability in adolescence alters the central and peripheral hypothalamic-pituitary-adrenal responses to a repeated homotypic stressor in male and female rats. *Journal of Neuroendocrinology* 2007, 19(2), 116-126.
54. Carr, N. "Superficiales. ¿Qué está haciendo Internet a nuestras mentes". Taurus, 2011, Pág. 181-182.
55. Gesch, CB, Hammond, SM, Hampson, SE, Eves, A, Crowder, MJ. Influence of supplementary vitamins, minerals, and essential fatty acids of the antisocial behaviour of young adult prisoners. *British Journal of Psychiatry* 2002, 181, 22-28.
56. Uysal, N, Tugyan, K, Kayateknik; BM, Acykgoz, O, Bagriyanik, HA, Gonenc, S, et al. The effects of regular aerobic exercise in adolescent period, on hippocampal neuron density, apoptosis and spatial memory. *Neuroscience Letters* 2005, 383 (3), 241-245.
57. Nader, PR, Bradley, RH, Houts, RM, McRitchie, SL, O'Brien, M. Moderate to vigorous physical activity from age 9 to 15 years. *Journal of the American Medical Association* 2008, 300(3), 295-305.
58. Mortimer, JA. Brain reserve and clinical expression of Alzheimer's disease. *Geriatrics* 1997, 52, S50-S53.
59. Francis, DD, Diorio, J, Plotsky, PM, Meaney, MJ. Environmental enrichment reverses the effects of maternal separation on stress reactivity. *Journal of Neuroscience* 2002, 22 (18), 7840-7843.
60. Cain, ME, Green, TA, Bardo, MT. Environmental enrichment decrease responding for visual novelty. *Behavioral Processes* 2006, 73(3), 360-366.
61. Sato, SM, Schulz, KM, Sisk, CL, Wood, RI. Adolescents and androgens, receptors, and rewards. *Hormones and Behavior* 2008, 53 (5), 647-658.
62. Turrigian, GG, Nelson, SB. Homeostatic plasticity in the developing nervous system. *Nature Reviews Neuroscience* 2004, 5, 97-107.
63. Dan, Y; Poo, MM. Spike timing- dependent plasticity of neural circuits, *Neuron* 2004, 44, 23-30.
64. Arnett, JJ. Adolescent storm and stress, reconsidered. *American Psychology* 1999, 54:317-326.



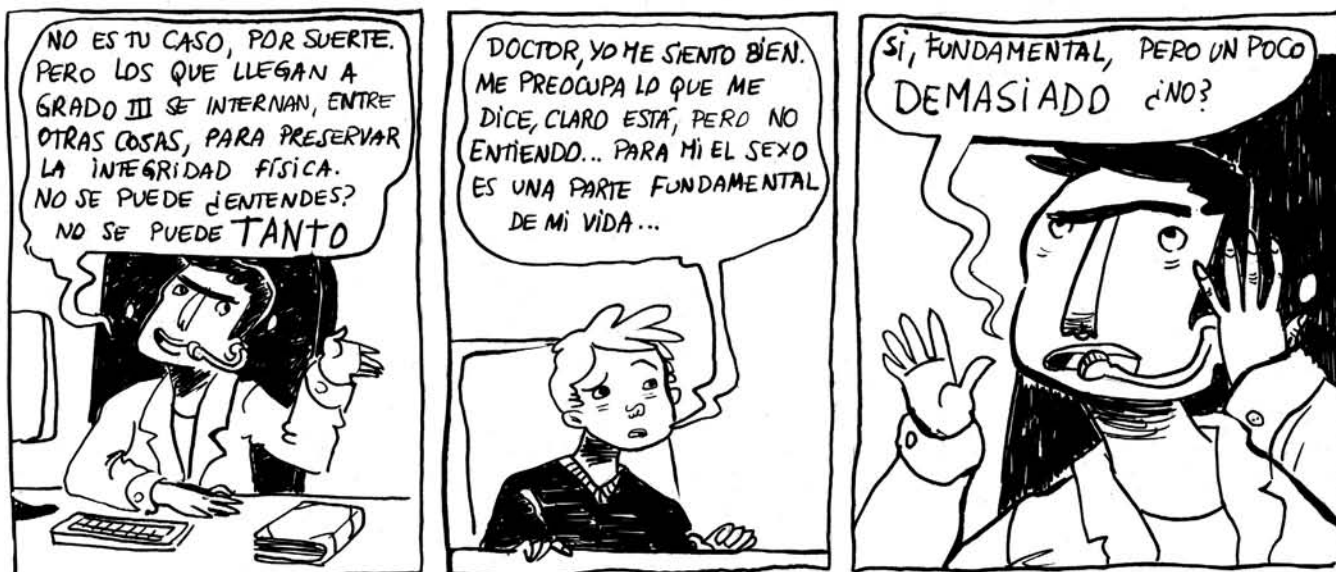














BUENO, BUENO, QUERIDO AMIGO. LA COMPUTADORA ME DICE QUE TU CUADRO ¡HA MEJORADO NOTABLEMENTE! EL PUNTAJE DE LA ESCALA CINCINNATI ¡HA MEJORADO UN 73%! ¡TE FELICITO! AHORA ESTÁS NORMAL

Si, si...



BIEN, TENEMOS UNOS SEIS O SIETE MINUTOS PARA QUE ME CUENTES, VERBALMENTE, COMO FUERON LAS COSAS. LO MÁS IMPORTANTE ES LA PALABRA, ¿EH? NO OLVIDES QUE LOS PSIQUIATRAS SOMOS MÉDICOS DEL ALMA... OK, CONTAME COMO FUERON LAS COSAS

BIEN, DOCTOR. AYER TUVE LA CUARTA Y ÚLTIMA SESIÓN CON LA LICENCIADA COGNOCOND



ELLA ME EXPLICÓ QUE EL TRATAMIENTO, OSEA LA PSICOEDUCACIÓN, FUE UN ÉXITO Y QUE SEGURAMENTE NO IBA A SER NECESARIO VOLVERNOS A VER.

EN EFECTO, ESTEBAN. LA LICENCIADA ME EScribió UN TWITT INTERNO EN PSICOINTERWEB.COM. EL TRATAMIENTO DE DESHABITUACIÓN HA CONCLUIDO SATISFACTORIAMENTE ¿CÓMO VA LA MEDICACIÓN?





