

**V**ERTEX  
REVISTA ARGENTINA DE PSIQUIATRIA  
84



**FARMACOTERAPIA:  
DEL ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO  
A LA PRÁCTICA EN EL MUNDO REAL**

*Bustin / Goldchluk / Heerlein / Herbst  
Leiderman / Zaratiegui*

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

Volumen XX - Nº 84 Marzo - Abril 2009 - ISSN 0327-6139

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

#### Comité Científico

**ARGENTINA:** F. Alvarez, S. Bermann, M. Cetcovich Bakmas, I. Berenstein, R. H. Etchegoyen, O. Gershanik, A. Goldchluk, M. A. Matterazzi, 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, E. Toro Martínez, 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. Barembli, H. Pelegrina Cetrán. **FRANCIA:** J. Bergeret, F. Caroli, H. Lôo, P. Nöel, 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, 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. Artilles Visbal. **ESCOCIA:** I. McIntosh. **ESPAÑA:** A. Berenstein; M. A. Díaz. **EE.UU.:** G. de Erasquin; 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. XX Nro. 84 MARZO-ABRIL 2009

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. Araoz de Lamadrid 1920. Buenos Aires

## SUMARIO

### REVISTA DE EXPERIENCIAS CLINICAS Y NEUROCIENCIAS

- **Delirium agitado fatal, una consecuencia diferente de la adicción a la cocaína**  
Daniel Fadel, Héctor A. Serra pág. 85
- **Un modelo neuropsicoanalítico freudiano del trauma psíquico y la memoria. Aplicaciones teóricas y clínicas**  
Diego Cohen, Ruben Basili, Isabel Sharpin de Basili pág. 93

### DOSSIER

#### FARMACOTERAPIA: DEL ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO A LA PRÁCTICA EN EL MUNDO REAL

- **Los ensayos terapéuticos y la práctica clínica real**  
Andrés Heerlein L. pág. 107
- **Estudio STAR\*D: Buscando estrategias ante la falta de respuesta a un ISRS**  
Rodolfo Zaratiegui pág. 119
- **Estudio de efectividad en pacientes con esquizofrenia crónica: CATIE. ¿Qué podemos aprender?**  
Eduardo A. Leiderman pág. 129
- **Antipsicóticos atípicos y el CATIE-AD. ¿Un antes y un después?**  
Julián Bustin pág. 136
- **Revisión del Programa para la Mejoría Sistemática del Tratamiento del Trastorno Bipolar (STEP-BD)**  
Luis Herbst, Aníbal Goldchluk pág. 144

### SEÑALES

- **161º Congreso Anual de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA): "Nuestra voz en acción: promoviendo la ciencia, el cuidado y la profesión"**  
Pablo M. Gabay pág. 156

VERTEX  
*Revista Argentina de  
Psiquiatría*

Aparición  
Bimestral

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

Para consultar  
listado completo  
de números anteriores:  
[www.editorialpolemos.com.ar](http://www.editorialpolemos.com.ar)

*Ilustración de tapa  
Claudia Lilian Espinosa  
"Contrafuego"  
150 x 100 cm  
Técnica mixta, óleo,  
chapa y clavos  
2008*

E-mail: [claudespinosa@yahoo.com](mailto:claudespinosa@yahoo.com)

## EDITORIAL

E

El 10 de abril de 2009, falleció de una dolencia cardíaca, en su domicilio de la ciudad de Buenos Aires, nuestra querida y admirada amiga Mabel Penette de Gutierrez.

Desde hacía poco tiempo Mabel, quien fuera la diseñadora de nuestra revista desde su fundación en 1990, se había alejado de esa tarea. En la oportunidad la despedimos con un relato de su amistad con nosotros, de sus calidades humanas y de

su heroica y ya legendaria lucha en defensa de los Derechos Humanos, la Paz y la Justicia en nuestro país.

Mabel, quien se integró poco después de su creación, a "Familiares de Desaparecidos y Detenidos por Razones Políticas", formó parte de su dirección y luego la presidió durante las últimas décadas. Desde los años de plomo de la Dictadura Militar, encabezó, junto a otros líderes del movimiento por los Derechos Humanos, una lucha infatigable en reclamo por la aparición con vida de los ciudadanos detenidos-desaparecidos y en defensa de los presos políticos. La alentaba, como lo expresó elocuentemente en uno de sus recordados discursos el "compromiso de asumir las reivindicaciones de un modelo de país con trabajo, educación, salud y vivienda para todos, que enarbolaron miles de detenidos-desaparecidos, asesinados, presos políticos y exiliados, para lograr que su lucha se haga realidad".

Su voz en pos del esclarecimiento de los hechos brutales ocurridos bajo el Terrorismo de Estado recorrió sin cesar en las últimas tres décadas, los estrados judiciales dando testimonio y acusando con la voz de la Verdad y la Justicia para exigir la cárcel para los culpables de las atrocidades cometidas. Sus manos, que teclearon cientos de páginas de Vertex, y que en su juventud supieron acariciar hijos y sacar primores de su piano, también se convirtieron en armas poderosas para redactar algunas de las páginas más memorables de las declaraciones en defensa de los Derechos Humanos. Con un increíble coraje trajinó los despachos oficiales durante la dictadura, cruzó los mares para llevar su denuncia ante quienes quisieran escucharla, fue y volvió mil veces del infierno al que la sometieron con amenazas e insultos los verdugos de su hijo Alejandro sin desmayar jamás, ahogando el miedo y las decepciones de "puntos finales", "obediencias debidas" e indultos. Nada pudo oponerse a esa determinación sin estridencias ni protagonismos personales para que Mabel prosiguiera con la misión que se había asignado.

Así la recordamos y la recordaremos, así nos acompañará para siempre. En nuestra convicción de haber tenido la dicha y el honor de haber sido compañeros y amigos de una de las heroínas argentinas que la historia sabrá honrar como uno de sus mayores ejemplos éticos para las generaciones presentes y futuras ■



Juan Carlos Stagnaro - Dominique Wintrebert

## **REGLAMENTO DE PUBLICACIONES**

Los artículos que se envíen a la revista deben ajustarse a las normas de publicación que se especifican en el sitio [www.editorialpolemos.com.ar](http://www.editorialpolemos.com.ar)

## **MÉTODO DE ARBITRAJE**

Los trabajos enviados a la revista son evaluados de manera independiente por un mínimo de dos árbitros, a los que por otro lado se les da a conocer el nombre del autor. Cuando ambos arbitrajes son coincidentes y documentan la calidad e interés del trabajo para la revista, el trabajo es aceptado. Cuando hay discrepancias entre ambos árbitros, se solicita la opinión de un tercero. Si la opinión de los árbitros los exige, se pueden solicitar modificaciones al manuscrito enviado, en cuyo caso la aceptación definitiva del trabajo está supeditada a la realización de los cambios solicitados. Cuando las discrepancias entre los árbitros resultan irreconciliables, el Director de VERTEX toma la decisión final acerca de la publicación o rechazo del manuscrito.

## **TEMAS DE LOS DOSSIERS DEL AÑO 2009**

*Vertex 83 / Enero - Febrero*  
**CRIMINALIDAD Y PSIQUIATRÍA**

*Vertex 84 / Marzo - Abril*  
**FARMACOTERAPIA: DEL ENSAYO  
CLÍNICO CONTROLADO A LA  
PRÁCTICA EN EL MUNDO REAL**

*Vertex 85 / Mayo - Junio*  
**DELIRIOS**

*Vertex 86 / Julio - Agosto*  
**DISPOSITIVOS DE REHABILITACIÓN  
EN SALUD MENTAL**

*Vertex 87 / Septiembre - Octubre*  
**GENÉTICA Y PSIQUIATRÍA**

*Vertex 88 / Noviembre - Diciembre*  
**CRONICIDAD EN PSIQUIATRÍA**



# Delirium agitado fatal, una consecuencia diferente de la adicción a la cocaína

Daniel Fadel

*Médico Especialista en Psiquiatría, Jefe de Trabajos Prácticos de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA  
Primera Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Argentina  
Paraguay 2155, piso 15 (C1121ABG) Buenos Aires, Argentina. E-mail: dafadel@gmail.com*

Héctor Alejandro Serra

*Médico Especialista en Farmacología (UBA), Docente Adscripto en Farmacología, Facultad de Medicina, UBA  
Primera Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Argentina*

---

## Resumen

Los problemas sanitarios por el consumo crónico de sustancias de abuso, se han transformado en problemas médico-legales en los últimos 10 años. Entre estos se destaca el Delirium Agitado Fatal por Cocaína, cuadro idiosincrático que deviene luego de 1 a 2 horas de una ingesta habitual y que puede causar la muerte sin que se detecte sobredosis en la autopsia.

Esta revisión tiene como objetivo estudiar los cambios moleculares que provoca el consumo crónico de cocaína vinculados con el Delirium Agitado Fatal por Cocaína. La correlación molecular-clínica permite vincular los fenómenos inducidos por el consumo abusivo que se expresan en los distintos niveles de complejidad, desde lo bioquímico a lo social. De esta forma se pretende inducir un mayor conocimiento de este cuadro a fin mejorar su prevención, su diagnóstico temprano y su abordaje terapéutico-legal.

En suma, el Delirium Agitado Fatal por Cocaína debe ser considerado como la consecuencia de varias modificaciones inadvertidas que, alcanzado un umbral crítico desencadena el cuadro fatal. Esto hace al consumo abusivo de cocaína y a la predisposición individual los únicos responsables de su aparición.

**Palabras clave:** Delirium agitado fatal – Cocaína – Adicción – Neurotoxicidad - Medicina forense.

## COCAINE-INDUCED AGITATED DELIRIUM, A DIFFERENT CONSEQUENCE OF COCAINE ADDICTION

### Summary

In the past 10 years, chronic drug abuse health problems have become complex medical-legal problems. These include Cocaine-Induced Agitated Delirium, an idiosyncratic illness appears 1-2 hours after regular drug intake and can cause death without overdose is detected at autopsy.

This review studies the molecular changes caused by cocaine abuse that derived into Cocaine-Induced Agitated Delirium. The molecular-clinical correlation links the phenomena induced by the abuse expressed at different levels of complexity, from the biochemical to the social. The purpose here is to induce a greater awareness of this illness to improve its prevention, to obtain its early diagnosis and to achieve its appropriate therapeutic-legal approach.

Cocaine-Induced Agitated Delirium should be considered as the result of several unseen changes, that if they reach a critical threshold trigger the fatal outcome. This makes the abuse of cocaine and the individual predisposition solely responsible for its appearance.

**Keywords:** Cocaine-Induced Agitated Delirium – Cocaine – Addiction – Neurotoxicity - Forensic medicine.

## Introducción

Desde hace más de un siglo han sido ampliamente establecidos los efectos conductuales, autonómicos y orgánicos del abuso del consumo de cocaína. También es conocida la repercusión psíquica que afecta el estado anímico o afectivo (2, 19, 30). Sin embargo, las causas de muerte por esta droga, empiezan a ser foco de atención, dado el consumo masivo experimentado en los últimos 50 años (39).

Entre las causas de óbito por cocaína, ya no debería considerarse a la sobreingesta como la manifestación más común, sobre todo en abusadores crónicos, dado que a mediados de los años '80, empezaron a detectarse casos de excitación psicomotriz con hipertermia marcada y evolución fatal (36). Para identificar dicho cuadro se acuñó el término Delirium Agitado Fatal por Cocaína (DAFC) (28, 44), aunque no es exclusivo de los consumidores crónicos de esta sustancia; también puede verse entre los que consumen fenciclidina u opiáceos (26, 39, 41). Ya en 1849 se había identificado un cuadro gravísimo bajo los términos delirium agitado, catatonia letal, manía aguda extenuante, delirium excitado o *Bell's manía*. Era característico su comienzo agudo, con conductas violentas, alta agresividad e hiperactividad, franca ideación paranoide, alucinaciones y un gran despliegue de fuerza muscular que requería la contención del paciente por parte de varias personas. El cuadro se acompañaba de extrema hipertermia y falla renal. En la mayoría de los casos la evolución era irreversible conduciendo a la muerte en pocas horas (41).

Se estima que el DAFC causa el 10% de las muertes por cocaína, siendo las víctimas individuos jóvenes a predominio masculino, sin etnia particular y de contextura robusta (8). Sin embargo, un elemento interesante de implicancia médico-legal es que el 39% de ellas se encontraba bajo custodia policial (34, 35). Si la ocurrencia de dicho cuadro se desarrolla en un contexto de conducta antisocial por parte del paciente, puede dar lugar a que se lo considere como maltrato o abuso policial más que como un epifenómeno accidental del consumo (34). De la misma forma, debido a que estos pacientes pueden consumir hallándose bajo tratamiento psiquiátrico y/o psicológico ambulatorio, toda conducta peligrosa provocada por la víctima del DAFC, como arrojarse contra un auto o al vacío, no debería ser interpretada como una negligencia médica si se tuviera presente tanto su imprevisibilidad como su fisiopatología (39, 40).

Es por ello, que el objetivo de esta revisión es brindar pautas de reconocimiento del DAFC, arrojar luz sobre sus bases moleculares y permitir una mejor comprensión de estos fenómenos de implicancia social, sanitaria y médico-legal derivados del consumo de cocaína.

## Aspectos toxicológicos y clínicos conocidos de la farmacodependencia a la cocaína

La cocaína es un alcaloide presente en las plantas de coca (*Erythroxylum coca* y *Erythroxylum novogranatense*), arbustos originarios de las regiones andinas de Sudamé-

rica (12), donde ancestralmente se consume la hoja con fines estimulantes debido a las rigurosas condiciones de vida. Fue aislada por primera vez en 1860 pero recién a fines del siglo XIX, Köller la usó como anestésico local en cirugía oftalmológica y Freud describió sus efectos psicoestimulantes (4). Tras la introducción de la cocaína purificada como droga de abuso, lo que fue originalmente un cultivo local, se desperdigó por el mundo, siendo actualmente el cultivo más rentable en países como Taiwán, India y Nigeria, pues requiere a diferencia de otros estupefacientes menos tecnología. Antes de la Segunda Guerra Mundial la producción mundial nunca había pasado las 10 toneladas anuales, pero luego del conflicto, sólo en Sudamérica ésta pasó a 500 toneladas anuales (39). Proporcionalmente a este incremento, es cada vez es mayor la influencia del consumo abusivo de cocaína en la morbi-mortalidad general. Ello crea la necesidad de un conocimiento acabado del abuso de esta droga como causa de accidentes en la vía pública, de trastornos cardiovasculares agudos graves, de rabdomiolisis por sobredosis sin DAFC o del complejo cuadro del DAFC.

La cocaína bloquea los transportes o bombas de recaptación primaria de monoaminas: dopamina o DA (DAT), noradrenalina o NA (NET) y en menor medida serotonina o 5-HT (SERT) (9). La droga se fija con alta afinidad a estos y es capaz de desplazar a las monoaminas (25, 38). Como consecuencia se incrementa la disponibilidad de los neurotransmisores mencionados en vastas regiones cerebrales. Los incrementos del tono dopaminérgico, noradrenérgico y serotoninérgico son responsables de las manifestaciones clínicas que la cocaína promueve con el uso agudo, desencadenando una sensación de mayor potencia física y mental, menor fatiga y cansancio, desinhibición psíquica, hiperactividad, mayor deseo sexual, hiporexia, taquicardia, incremento de la tensión arterial, hiperalerta e insomnio de conciliación y mantenimiento con mayor despliegue cognitivo sin incremento efectivo del mismo. En dosis altas, induce euforia de breve duración, seguida de un deseo de mayor consumo por la caída de todas las variables mencionadas, pudiendo inducir movimientos anormales, conductas estereotipadas, ideación paranoide y, en algunos casos, alucinosis (4, 9).

En el caso particular de la DA, la cocaína es capaz de incrementar en 35 veces la disponibilidad de dicho neurotransmisor en el núcleo *accumbens*, mientras el alcohol sólo lo hace el doble. Este parece ser el mecanismo por el cual genera el reforzamiento típico de la adicción (9, 12, 24). La vivencia de exaltación o euforia puede durar de 10 a 30 minutos, luego de lo cual hay un nuevo anhelo que puede o no reiniciar otro evento de conducta de búsqueda, dependiendo de la variabilidad emocional y cognitiva de cada sujeto (9, 12). De no concretarse la nueva dosis, los efectos de mayor rendimiento psicofísico y de desinhibición desaparecen a las 2 horas aproximadamente, comenzando gradualmente la instalación de un estado de declinación física que se denomina "crash" (2). En cuanto a los efectos desfatisantes y excitantes de la cocaína, hay que mencionar que con el uso crónico los efectos euforizantes comienzan a declinar inducido por la tolerancia farmacológica, razón por la cual, el sujeto

incrementa el consumo en forma progresiva (4, 24).

Desde el punto de vista toxicológico-legal, la detección de la droga y sus metabolitos activos en fluidos corporales reviste diferente importancia (39). Por ejemplo, el dosaje de cocaína en sangre indica siempre consumo agudo. En cambio, la determinación de sus metabolitos: benzilecgonina, metilecgonina y norcocaína, indica consumo crónico independientemente del nivel de droga madre. A pesar de poseer una vida media de eliminación relativamente corta, la cocaína y sus metabolitos pueden ser detectados en orina por más de una semana (20). Del perfil urinario se infiere que, si hay valores elevados de cocaína con valores bajos de sus metabolitos, el consumo suele ser agudo; mientras que lo inverso denota uso crónico seguido de privación o abstinencia. La detección de metabolitos en el pelo es otro indicador de consumo crónico y dependencia.

Finalmente, dado que la tasa de conversión de cocaína a benzilecgonina depende de los niveles de pseudocolinesterasa, y éstos son muy bajos en los recién nacidos, es posible observar que la vida media de la droga en recién nacidos de madres adictas es mayor que la registrada en un adulto consumidor crónico (39). Esto produce una exposición siempre alta de los tejidos fetales, forma que podría asimilarse al consumo agudo del adulto pero sostenido en el tiempo.

### Neurobiología del reforzamiento y recaída inducidos por la cocaína

Los cambios neuropsicológicos y sociales descriptos precedentemente derivan de las modificaciones en distintos niveles de complejización (bioquímico, genómico, sináptico neuronal, cerebral-mental, orgánico y social) que transcurren en paralelo como consecuencia del bloqueo del DAT, NET y SERT (9, 12) (tabla 1).

A nivel molecular, las primeras manifestaciones bioquímico-genómicas aparecerán con el consumo agudo de cocaína siempre y cuando este no persista. Entre 1 y 4 horas tras la administración, se verifica en varias áreas cerebrales pero especialmente en el núcleo *accumbens*, una mayor activación de factores de transcripción como el CREB, en respuesta a la hipermonoaminergia resultante de la inhibición de los transportadores mencionada. El CREB fosforilado promueve la transcripción de los genes tempranos *c-fos*, *c-jun* y otros miembros de la familia *fos* (Fras). Como resultado se forman terceros mensajeros tipo AP-1, que controlan un número importante de genes tardíos responsables de la producción de componentes celulares esenciales, enzimas, receptores, transportadores y canales. Los mRNA y proteínas derivados de los genes tempranos son inestables y no duran más que 12 horas (32). Pero si el consumo se reitera sostenidamente, aparecerán modificaciones tardías, producto de la expresión y acumulación de miembros Fras de gran estabilidad como el  $\Delta$ FosB. Debido a esto se modifica el tiempo de permanencia de los terceros mensajeros resultantes, y también cuali y cuantitativamente la tasa de expresión de los genes tardíos (12, 16, 32). Estos fenómenos cambiarán el patrón de fosforilación proteica, de liberación de  $Ca^{2+}$ , de con-

tactos sinápticos, de disparo neuronal, etc., todo lo cual, remodela la maquinaria intracelular que pasa a depender de una "nueva conducción" que induce nuevos caminos no programados naturalmente (10).

**Tabla 1.** Diversas modificaciones que ocurren ante el consumo agudo y crónico de cocaína y durante el DAFC, según distintos niveles de complejidad en el enfoque sistémico de la neurociencia.

Nivel	Consumo agudo	Consumo crónico	DAFC
Molecular	Inhibición de los DAT, SERT y NET. Aumento de las monoaminas y activación de receptores pre y postsinápticos	Cambios bruscos de monoaminas. Inducción génica $\Delta$ Fos-B dependiente: cambios en los niveles de receptores y transportes en más o en menos (tolerancia), mayor expresión de la subunidad GluR2 (AMPA), aumento de $\alpha$ -sinucleína	Desacople $\alpha$ -sinucleína/DAT Hiperdopaminergia
Celular - tisular	Incremento de la tasa de disparo neuronal. Activación génica temprana	Cambios plásticos sinápticos. Daño oxidativo de neuronas dopaminérgicas. Cuerpos de Lewy	
Cerebral - mental	Estímulo del circuito de gratificación. Activación de centros neurovegetativos	Memorias de la adicción (dependencia) Neurotoxicidad	Falla del filtro talámico. Desregulación del termostato hipotalámico $\rightarrow$ hipertermia
Organísmico - social	Euforia. Síntomas simpaticomiméticos	Anhelo, búsqueda, "crash". Conductas antisociales. Manifestaciones extrapiramidales	Delirium. Rabdomiolisis. Coagulación intravascular. Falla renal. Muerte



A nivel celular, los procesos neuronal-sinápticos se llevan a cabo en los circuitos monoaminérgicos centrales y periféricos. En forma precoz predominan los fenómenos simpaticomiméticos y estimulantes debidos al aumento de las monoaminas, principalmente NA (4). Asimismo, junto a la euforia aparecen las experiencias gratificantes producto de la hiperdopaminergia. En efecto, el sistema dopaminérgico mesolímbocortical originado en el área tegmental ventral y su blanco subcortical más destacado, el núcleo *accumbens*, conforman el camino final común de las experiencias gratificantes de la vida (9, 12, 32). La cocaína actuará en las terminales dopaminérgicas donde se aloja el DAT y justamente la región que expresa más DAT es el núcleo *accumbens*. En la corteza prefrontal es importante la recaptación de DA por vía del NET, de manera que al inhibir a éste también, además de aumentar la concentración sináptica de NA lo hace también con la DA por esta vía (6).

A nivel cerebral-mental, debido a la capacidad que posee la neurotransmisión dopaminérgica de constituir una señal de entrada, a partir del ruido de base (10) se genera una acción cognitiva que, a pesar de ocurrir en áreas subcorticales límbicas, por su conexión con la corteza orbitofrontal establece un ida y vuelta cortico-subcortical capaz de configurar saliencias o señales emergentes. Las saliencias, en forma tardía, generan reforzamientos a partir de la gratificación experimentada. Incluso, las mismas neuronas dopaminérgicas pueden incrementar su tasa de disparo y armar trenes repetidos de potenciales de acción con mayor reclutamiento de neuronas activables ante la expectativa de gratificación (9). Este último paso es posible por el diálogo cerebro-mente donde los fenómenos tempranos y tardíos se confunden en un todo. El aprendizaje asociativo que se produce en el sujeto adicto determina el riesgo de recaída; debido a que cualquier evento gratificante que haya transcurrido bajo los efectos de la sustancia de abuso, evoca a ésta y por lo tanto el sujeto recae aún estando recuperado de la adicción. Ello se debe a la remodelación sináptica que construye de continuo nuevos contactos neuronales y arma engramas de memoria en los que la sustancia de abuso puede ser evocada a través de cualquier palabra, olor, sabor, imagen, objeto o recuerdo que la haya incluido en dicho engrama. Estos eventos de neuroplasticidad, no favorecen al sujeto, sino todo lo contrario, lo someten a la "tiranía de la droga", por lo que son eventos neuroplásticos responsables de conductas mal-adaptativas y fanáticas con repercusión orgánico-social (10).

### **Manifestaciones clínicas poco conocidas del consumo crónico de cocaína**

En los adictos a la cocaína, un consumo habitual puede ocasionar a las pocas horas un estado cualitativamente diferente donde, en lugar de prolongar su estado eufórico, surge el DAFC (ver la última columna de la tabla 1).

La etiología del delirium es generalmente orgánica, derivada de infecciones severas (sepsis, meningoencefalitis) o intoxicaciones, aunque también puede provocar-

lo un estado de shock psíquico (traumático o emotivo). Delirium significa desorden psíquico, dado que hay una perturbación global del psiquismo secundario a una alteración cerebral central o general y puede presentarse en por lo menos cuatro formas clínicas, simple, agitado, oniroide y estuporoso (1, 5, 8, 13, 15).

En la variante agitada, el sujeto presenta gran excitación psicomotriz, logorrea y se constituye como interlocutor de sus propias alteraciones sensorio-perceptivas, por lo cual habla y contesta a sus propias alucinosis. Este estado conduce a una incontrolable irritabilidad, gran agitación e ingobernabilidad conductual, por lo que su deambulación se torna peligrosa para sí mismo o para terceros. A su vez, se caracteriza por franca vivencia de extrañeza, despersonalización, incertidumbre, perplejidad y labilidad emocional con intenso miedo ante la constelación catastrófica de su vivencia.

En la forma oniroide vive y relata su delirio, está insomne por su estado hiperalerta derivado de la interpretación aberrante del sueño. El contenido de los sueños pasa a incorporarse en los acontecimientos diurnos (fenómenos disociativos del sueño). En esta situación, se presentan ilusiones y alucinosis generalmente visuales, pero pueden ser auditivas, cenestésicas, táctiles o cinéticas, lo cual desconfigura aún más la formalización del pensamiento, dando lugar a la suspensión del juicio, con falta total de conciencia de enfermedad y de situación. Puede padecer un delirio onírico de preocupación profesional cuando el contenido delirante surge a partir de sus actividades cotidianas que incluyen lo laboral, reproduciendo diálogos o actos relacionados con su profesión. Pero si prevalecen las alteraciones sensorio-perceptivas con macrozoopsias o personas a las que adjudica intención de agresión autorreferencial, el fenómeno se lo denomina delirio onírico de miedo. En sujetos jóvenes puede haber, adicionalmente, un delirio expansivo caracterizado por sentirse personajes importantes o héroes de tramas construidas en el contexto del delirium.

Cualquier forma de delirium afecta cognitivamente al sujeto comprometiendo funciones primordiales para el procesamiento de la información como la atención. Así se configura un estado de obnubilación por estrechamiento del campo de conciencia llamado estado crepuscular de conciencia, con sensorio conservado aunque a veces puede estar disminuido. Prevalecen formas espontáneas con gran inestabilidad y fatigabilidad atencional, impidiendo una concentración o focalización voluntaria sostenida. El signo primordial en la esfera del pensamiento y la ideación es la descontextuación de la información dado que, sin configurarse un delirio sistematizado u organizado que perdure en el tiempo, las ideas delirantes coexisten con el delirium y no continúan una vez finalizado éste; incluso pueden desaparecer totalmente de la conciencia por la amnesia de fijación (amnesia lacunar que puede abarcar todo el período de confusión). La descontextuación se configura a partir de hechos o personas con los que el sujeto tuvo contacto real pero que distorsiona el contexto temporal o espacial o construye deducciones persecutorias autoreferenciales que lo impregnan de miedo.

Las conductas de un sujeto en estado de delirium, de las que no puede dar cuenta por su estado crepuscular de conciencia, implican actos y dichos que no son guiados por deducciones lógicas o racionales. En esas condiciones, sus actos no son acciones conductualmente reprochables ni interpretables psicoterapéuticamente. Dado que la condición de delirium implica suspensión del juicio, todo acto agresivo no es programado, ni tiene un componente cognitivo o un déficit del estado anímico que lo sostenga. Así, no se les puede asignar ninguna intención contra sí mismos (auto-injuria) o contra terceros (heteroagresividad) y como el déficit es del campo de conciencia con compromiso del sensorio, su índole es orgánica.

En el DAFC pueden presentarse alteraciones sensorio-perceptivas similares a las macro o microzoopsias del delirium tremens alcohólico (gusanos de cocaína), ello induce a un estado de agitación e ideación delirante no estructurada bajo la forma de delirium agitado. En estos casos, el cuadro se inicia luego del consumo de una de las tantas y habituales "pociones de cocaína" cuyos efectos clásicos esperados van virando hacia manifestaciones nocivas, consideradas complicaciones tóxicas, las cuales pueden progresar hacia el óbito. Así, se pueden verificar 4 estados que aparecen en forma secuencial: hipertermia, conducta agitada, paro respiratorio y muerte (15). Ahora bien, por qué puede ser fatal en lugar de ser reversible tal como otros estados confusionales en los que erradicada la causa orgánica revierte la complicación psiquiátrica. Porque los pasos descriptos cursan simultáneamente con alteraciones del medio interno y elevación importante de las catecolaminas circulantes que conducen a una falla homeostática irreversible (14, 27, 42). Junto al aumento del metabolismo basal, las manifestaciones simpáticas y la hipertermia (más de 40°C), surgen la sudoración profusa, la deshidratación, la rbdomiolisis severa (con aumentos de hasta 40 veces de la creatínfosfoquinasa plasmática) y la coagulación intravascular diseminada, que en pocas horas lleva a la muerte por paro respiratorio y colapso cardiovascular. Aquellos pacientes que no mueren en el contexto del delirium agitado, fallecen días o meses después por las secuelas de una falla renal por mioglobinuria o de la coagulación intravascular diseminada.

### Nuevas hipótesis sobre la neurobiología del consumo crónico de cocaína a partir del DAFC (tabla 2)

Aunque el potencial de abuso de los psicoestimulantes (anfetaminas, cocaína) radica en la afectación del circuito dopaminérgico de recompensa (9, 12), sus mecanismos de acción son distintos. Mientras las anfetaminas son sustrato del DAT provocando una liberación masiva de DA por efecto tiramínico (17), la cocaína bloquea reversiblemente el DAT y el SERT incrementando los niveles extracelulares de DA y 5-HT (24, 25).

De acuerdo a esto, el bloqueo sostenido de los trans-

**Tabla 2.** Correlatos moleculares y clínico-forenses del DAFC.

Cambios moleculares	Manifestaciones clínico-forenses
Incremento marcado de DA en biofase por falla de depuración (menores niveles de DAT). Escasa modificación de los niveles de $\alpha$ -sinucleína	En la autopsia se aprecia menor expresión de DAT, de receptores D2 y de $\alpha$ -sinucleína. Hiperdopaminergia
Marcado descenso de receptores D <sub>2</sub> en hipotálamo	Hipertermia. Más frecuente en verano
Mayor liberación de NA central y periférica. Cardiotoxicidad adicional. Mioglobinuria	Predominio en hombres con marcada agitación, sudoración profusa, fatiga. Convulsiones poco frecuentes. Cardiomegalia. Hipertensión. Rbdomiolisis, coagulación intravascular y falla renal. Sobrevida ~ 2 hs: muerte bajo custodia policial (2/3 en la escena o durante el trayecto al hospital); 1/3 muere en semanas. Una frívola interpretación de la causa de muerte invita al litigio legal

portadores en adictos, induce la sobreexpresión. Estos cambios plásticos forman parte de las modificaciones producidas por los intensificadores de la transcripción, como  $\Delta$ Fos-B, antes mencionados (24, 25). Esta nueva situación implica que para conservar la eficiencia del efecto adictivo se debe incrementar sucesivamente las dosis y frecuencia de la cocaína. Esto conduce a una serie de cambios concatenados: sobreexpresión del DAT, modificaciones súbitas en más y en menos del nivel de DA en biofase y cambios francos en la cantidad de receptores dopaminérgicos. La disminución de la cantidad de los D<sub>1</sub> a nivel cortico-estriatal sumada a una leve subsensibilización de los D<sub>2</sub> es la resultante más frecuentemente observada en el consumidor crónico de cocaína (45). Asimismo, la droga induce la expresión exclusiva de DAT de alta afinidad por su sustrato, cuyo patrón topográfico incluye a la porción ventromedial del núcleo caudado y el núcleo *accumbens* en mayor medida (38). Esta situación neuroquímica produce hipofrontalidad con déficit en las funciones cognitivas y promueve un incremento del consumo como parte de una falsa solución a dicho déficit, colaborando al establecimiento de tolerancia.

En el DAFC, a diferencia del consumidor crónico habitual, por mecanismos aún no bien comprendidos, se produce una resultante infrecuente: la hiperdopaminergia subcortical en gran escala producto de la falta de aumento en la expresión del DAT, su bloqueo inducido por cocaína y la disminución del número de receptores

D<sub>2</sub> presinápticos en varias partes del cerebro límbico y en el estriado (11, 18, 37, 43, 45). Esto podría generar en determinados individuos respuestas mal adaptativas súbitas y catastróficas, como resultado de un mayor tono sobre los receptores D<sub>1</sub> en toda región inervada por fibras dopaminérgicas, especialmente el estriado ventral y el hipotálamo (21, 26, 33). Así, sumado a cuadros psicóticos (agitación, labilidad afectiva, delirio, alucinaciones) se observa hipertermia por desconfiguración del centro termorregulador hipotalámico. Esta última situación induce catabolismo masivo y contracción muscular sostenida, por lo que el cuadro está dispuesto para la secuencia: rhabdomiólisis, mioglobinuria y daño renal. Por ello, el DAFC es accidental e idiosincrático.

Se puede hipotetizar que la idiosincrasia se debe a modificaciones del metabolismo de la DA ocasionadas por la cocaína que, indirectamente conducen a fenómenos neurotóxicos. Hay evidencias que demuestran que la droga puede alterar la capacidad de utilización de DOPA por las neuronas dopaminérgicas y que es capaz de generar síntomas extrapiramidales como temblor de reposo, movimientos coreo-atetósicos o algunos menos frecuentes, como distonías y rigidez (3, 23, 33). Si bien algunos de ellos no reflejan necesariamente eventos neurotóxicos, revisten el carácter de alteraciones funcionales que se presentan en individuos jóvenes cuando habitualmente deberían verse en pacientes mayores o con procesos neurodegenerativos. Estudios más recientes vinculan el consumo crónico de cocaína con neurotoxicidad inducida por  $\alpha$ -sinucleína en las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral (23). Dicha proteína, cuya función normal aparentemente se asocia al armazón sináptico (22), es el principal componente de los cuerpos de Lewy hallados en la *substantia nigra pars compacta* de los pacientes con enfermedad de Parkinson (33). En los consumidores crónicos, la cocaína causa una sobreexpresión de  $\alpha$ -sinucleína. Este cambio plástico conduce a un depósito anómalo submembrana de la proteína en forma fibrilar de modo similar a lo que ocurre en los cuerpos de Lewy, e induciría que la DA recaptada se convierta en especies reactivas, como dopamina-quinona, que cierra un círculo perjudicial con depósito de más sinucleína, mayor daño y acciones proapoptóticas (21, 23).

En los consumidores crónicos el depósito de  $\alpha$ -sinucleína se extiende a la *substantia nigra pars compacta* produciendo síntomas tempranos extrapiramidales. Sin embargo, en individuos predispuestos, una falla del rol de la sinucleína repercutiría en el DAT, pues hay evidencias que sostienen que es necesaria para el alojamiento y permanencia del DAT en la membrana (21). Si la sinucleína no funciona correctamente es dable esperar que en estos casos se produzca una disminución del DAT membranar y por ende, la aparición del DAFC. Las autopsias de individuos fallecidos a consecuencia del DAFC avalan lo anteriormente expresado (23).

## Conclusiones

El abuso de sustancias psicoactivas no puede consi-

derarse un problema moderno. Sin embargo, hoy día es altamente preocupante la modalidad industrial de producción, distribución, comercialización, difusión y consumo de estas, la que no existía antes del siglo XVIII. Además, estas comienzan a ser utilizadas desde edades cada vez más tempranas, siendo los adolescentes el grupo etario más afectado debido a la búsqueda de novedad, conducta impulsiva, búsqueda de independencia y de autonomía entre otras motivaciones (7). Dicho grupo etario, transita cambios a nivel cerebral, consistentes en una pérdida o poda fisiológica de conexiones sinápticas, producida en forma programada para lograr la especialización de los circuitos de procesamiento en forma actividad-dependiente, fortaleciendo las conexiones sinápticas que el sujeto utiliza y renunciando a la sobreabundancia de aquellas que no son estimuladas (29). Mientras se realiza esta remodelación en el SNC, el adolescente se encuentra en un estado característico de anhedonia, hipobulia, tendencia al aislamiento, falta de cuidado e higiene personal, congruente con la hipofrontalidad temporaria que transita y que lo expone a mayor riesgo de requerir de los psicoestimulantes para revertir dicho estado. Se debe tener en cuenta que el sistema nervioso del adolescente es un cerebro en transición por los cambios descritos. En ese contexto, la introducción de sustancias adictivas pueden modificar y reprogramar, semejante a un nuevo software, el circuito de gratificación (que es vital para la supervivencia) en base a los nuevos aprendizajes y memorias construidas bajo el consumo. Por las acciones reforzadoras de las sustancias de abuso, se instala un nuevo patrón a largo plazo, capaz de generar conductas mal-adaptativas persistentes, tendientes a perpetuar el uso de un circuito para su propio fin: el consumo (10).

Asistimos en nuestros días a la "epidemia" mundial de cocaína. Esta sustancia es capaz de ocasionar una severa dependencia psíquica y física, la que fue subestimada y hasta negada durante muchos años. Creyéndose una sustancia inocua, generó consecuencias catastróficas. Gracias a la importante investigación en adicciones llevada a cabo en décadas anteriores (especialmente por el Instituto Nacional de Drogas de Abuso de Estados Unidos) han podido descubrirse los cambios neuroplásticos a corto y largo plazo que las sustancias de abuso son capaces de inducir y que se expresan como cambios genómicos capaces de configurar nuevos patrones de funcionamiento (31). Cuando estos nuevos patrones de procesamiento se perpetúan por instalación en circuitos vitales, se suplantán los motivos originales de reforzamiento y se observa que en lugar de vivencias gratificantes (alimentación, ejercicio, sexualidad o el buen resultado de un accionar ético) se instala el consumo reiterado de la sustancia de abuso que guía las conductas (10). Las propiedades reforzadoras de las sustancias de abuso, promueven nuevos y reiterados consumos, aún después de períodos de abstinencia prolongados (recaídas). Esta dependencia física y sus consecuencias en las áreas psicosociales, ocupan actualmente la mayor atención de los equipos de abordaje terapéutico.

Sin embargo, comienzan a preocupar a los psiquiatras

y terapeutas abocados al tratamiento de las adicciones, a los especialistas en medicina crítica asignados en las Unidades de Cuidados Intensivos, a los emergentólogos y a los anestesiólogos, la exposición a demandas judiciales tanto civiles como penales, debido a que los sujetos adictos, son víctimas de eventos mortales ocurridos en cuestión de horas y muchas veces en el marco de un estado de confusión mental acaecido durante su asistencia. Lo más llamativo es que en momentos previos a ese nuevo (y fatalmente último) consumo, los pacientes no manifestaban ningún signo de alarma psiquiátrica, habiendo consumido en iguales dosis y con la misma calidad de cocaína provista en forma crónica durante varios años y sin cursar ninguna intercorrelación clínica. Son víctimas de un desenlace fatal cargado de conductas violentas y agresivas que muchas veces requiere la contención por parte de las fuerzas de seguridad (34, 35), presentándose sin pródromo alguno, como si la última ingesta de cocaína se asemejara a la "última cena".

El consumo a largo plazo de cocaína genera cambios neuroadaptativos en la señalización de proteínas que regulan el tono de la neurotransmisión dopaminérgica, expresados a nivel de la  $\alpha$ -sinucleína, del DAT y los receptores dopaminérgicos. Desde el punto de vista clí-

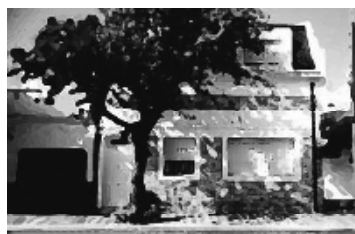
nico, esto se manifiesta con la aparición en edad temprana de signos y síntomas extrapiramidales que pueden persistir por varios meses aún provocada la privación de la cocaína (3, 23) o por el contrario, la irrupción del DAFC, que puede ser motivo de muerte en el contexto de un cuadro catastrófico (41). El DAFC, sobreviene luego de uno o varios días de consumo de cocaína, induciendo cambios centrales por los que se produce un cuadro psicótico y un descontrol autonómico, independientemente de la calidad o nivel de consumo. El mismo implica hipertermia marcada, transpiración profusa, taquipnea, taquicardia y fatiga luego de un gran despliegue antisocial. En estos casos, es muy probable que el colapso irreversible del paciente ocurra a corto plazo.

Haciendo un paralelismo con la hipertensión o la diabetes, enfermedades que aunque silentes, desencadenan un cuadro de compromiso vital cuando llegan a un umbral crítico de daño; con el consumo abusivo, muchas manifestaciones no son aparentes o mensurables hasta el momento oportuno. Todas las evidencias presentadas a lo largo de este trabajo parecen apuntar a ello. De esta manera, considerar así al DAFC, responsabiliza etiológicamente sólo al consumo abusivo de cocaína ■

## Referencias bibliográficas

1. American Psychiatric Association Task Force on DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition (DSM-IV). Washington DC: American Psychiatric Pub, Inc; 1994.
2. Barr A, Markou A, Philips A. A "crash" course on psychostimulant withdrawal as a model of depression. *Trends Pharmacol Sci* 2002; 23: 475-82.
3. Bartzokis G, Beckson M, Wirshing DA, Lu PH, Foster JA, Mintz J. Chorea-athetoid movements in cocaine dependence. *Biol Psychiatry* 1999; 45:1630-5.
4. Bowman WC, Rand MJ, editors. Social pharmacology: drug use for nonmedical purposes. In *Textbook of Pharmacology*, 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1980. p. 42.79-82.
5. Caine, Grossman H, Lyness JM. Delirium, demencia, amnesia y otros trastornos cognoscitivos y enfermedades mentales debidas a cuadros médicos generales. En Kaplan H, Sadock B, ed. *Tratado de psiquiatría*, 4ta ed. Buenos Aires: Inter-Médica; 1997. p. 663-714.
6. Carboni E, Tanda GL, Frau R, Di Chiara G. Blockade of the noradrenaline carrier increases extracellular dopamine concentrations in the prefrontal cortex: evidence that dopamine is taken up in vivo by noradrenergic terminals. *J Neurochem* 1990; 55: 1067-70.
7. Dube SR, Felitti VJ, Dong M, Chapman DP, Giles WH, Anda RF. Childhood abuse, neglect, and household dysfunction and the risk of illicit drug use: the adverse childhood experiences study. *Pediatrics* 2003; 111: 564-72.
8. Ey H, Bernard P, Brisset, editores. *Psicosis confusionales*. En *Tratado de psiquiatría*. Barcelona: Masson; 1978. p. 277-93.
9. Fadel D, Estrada Martínez L, Zieher LM. Neurotransmisión dopaminérgica. En Zieher LM, Alvano S, Fadel D, Iannantuono R, Serra HA, ed. *Psiconeurofarmacología clínica y sus bases neurocientíficas*, 3ra ed. Buenos Aires: Ursino; 2003. p. 23-48.
10. Fadel D, Serra HA, Zieher LM. Adquisición y extinción activa. Bases moleculares en la neurotransmisión glutamatérgica. *Psicofarmacología* 2003; 21: 5-12.
11. Fadel D, Serra HA. Farmacología del aripiprazol, un antipsicótico agonista parcial de la neurotransmisión dopaminérgica-serotonérgica. *Psicofarmacología* 2004 25: 39-46.
12. Fernández-Espejo E. Neurobiología de la adicción a psicoestimulantes. *Rev Neurol* 2006; 43: 147-54.
13. Frierson RL. Dementia, delirium, and other cognitive disorders. In Tasman A, Kay J, Lieberman J, ed. *Psychiatry*. Philadelphia: Saunders Company; 1997. p. 892-926.
14. Grover DS, Atta MG, Eustace JA, Kickler TS, Fine DM. Lack of clinical utility of urine myoglobin detection by microconcentrator ultrafiltration in the diagnosis of rhabdomyolysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2634-8.
15. Henry JA. Metabolic consequences of drug misuse. *Br J Anaesth* 2000; 85: 136-42.
16. Hyman SE, Nestler EJ. Initiation and adaptation: a paradigm for understanding psychotropic drug action. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 151-62.
17. Ingram SL, Prasad BM, Amara SG. Dopamine transporter-mediated conductances increase excitability of midbrain dopamine neurons. *Nat Neurosci* 2002; 5: 971-8.
18. Karch SB, Stephens BG. Acute excited states and sudden death. Acute excited states are not caused by high blood concentrations of cocaine. *BMJ* 1998; 316: 1171.
19. Karch SB. Cardiac arrest in cocaine users. *Am J Emerg Med* 1996; 14: 79-81.
20. Karch SB. Interpretation of blood cocaine and metabolite concentrations. *J Emerg Med* 2000; 18: 635-6.
21. Lee FJ, Liu F, Pristupa ZB, Niznik HB. Direct binding and functional coupling of  $\alpha$ -synuclein to the dopamine transporters accelerate dopamine induced apoptosis. *FASEB J* 2001; 15: 916-26.
22. Maroteaux L, Campanelli JT, Scheller RH. Synuclein: a neuron-specific protein localized to the nucleus and presynaptic nerve terminal. *J Neurosci* 1988; 8: 2804-15.

23. Mash DC, Ouyang Q, Pablo J, Basile M, Izenwasser S, Lieberman A, et al. Cocaine abusers have an overexpression of  $\alpha$ -synuclein in dopamine neurons. *J Neurosci* 2003; 23: 2564-71.
24. Mash DC, Pablo J, Ouyang Q, Hearn WL, Izenwasser S. Dopamine transport function is elevated in cocaine users. *J Neurochem* 2002; 81: 292-300.
25. Mash DC, Staley JK, Izenwasser S, Basile M, Rutenber AJ. Serotonin transporters upregulate with chronic cocaine use. *J Chem Neuroanat* 2000; 20: 271-80.
26. Merigian KS, Roberts J. Cocaine intoxication: hyperpyrexia, rhabdomyolysis and acute renal failure. *J Toxicol Clin Toxicol* 1987; 25: 135-48.
27. Mets B, Jamdar S, Landryl D. The role of catecholamines in cocaine toxicity: a model for cocaine "sudden death". *Life Sci* 1996; 24: 2021-31.
28. Mirchandani HG, Rorke LB, Sekula-Perlman A, Hood IC. Cocaine-induced agitated delirium, forceful struggle, and minor head injury. A further definition of sudden death during restraint. *Am J Forensic Med Pathol* 1994; 15: 95-9.
29. Mirmics K, Middleton FA, Lewis DA, Levitt P. Analysis of complex brain disorders with gene expression microarrays: schizophrenia as a disease of the synapse. *Trends Neurosci* 2001; 24: 479-86.
30. Müller CP, Huston JP. Determining the region-specific contributions of 5-HT receptors to the psychostimulant effects of cocaine. *Trends Pharmacol Sci* 2006; 27: 105-12.
31. Nestler EJ. Historical review: Molecular and cellular mechanisms of opiate and cocaine addiction. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 210-8.
32. Nestler EJ. Molecular basis of long term plasticity underlying addiction. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 119-28.
33. Pardo MM, Gatto EM. Farmacología de los trastornos del movimiento. Bases terapéuticas. En Zieher LM, Alvano S, Fadel D, Iannantuono R, Serra HA, ed. *Psiconeurofarmacología clínica y sus bases neurocientíficas*, 3ra ed. Buenos Aires: Ursino; 2003. p. 109-36.
34. Pollanen MS, Chiasson DA, Cairns JT, Young JG. Unexpected death related to restraint for excited delirium: a retrospective study of deaths in police custody and in the community. *CMAJ* 1998; 158: 1603-7.
35. Pounder D. Acute excited states and sudden death. Death after restraint can be avoided. *BMJ* 1998; 316: 1171.
36. Rutenber AJ, McAnally HB, Wetli CV. Cocaine-associated rhabdomyolysis and excited delirium: different stages of the same syndrome. *Am J Forensic Med Pathol* 1999; 20: 120-7.
37. Serra HA, Fadel D. Farmacodinamia aplicada a los antipsicóticos de última generación. *Psicofarmacología* 2004; 25: 25-36.
38. Staley JK, Hearn WL, Rutenber AJ, Wetli CV, Mash DC. High affinity cocaine recognition sites on the dopamine transporter are elevated in fatal cocaine overdose victims. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 271: 1678-85.
39. Stephens BG, Jentzen JM, Karch S, Mash DC, Wetli CV. Criteria for the interpretation of cocaine levels in human biological samples and their relation to the cause of death. *Am J Forensic Med Pathol* 2004; 25: 1-10.
40. Stephens BG, Jentzen JM, Karch S, Wetli CV, Mash DC. National Association of Medical Examiners position paper on the certification of cocaine-related death. *Am J Forensic Med Pathol* 2004; 25: 11-3.
41. Sztajnkrycer MD, Baez AA. Cocaine, excited delirium and sudden unexpected death. *Emerg Med Serv* 2005; 34: 77-81.
42. Vanholder R, Sever MS, Ereke E, Lameire N. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1553-61.
43. Verdejo-García A, Pérez-García M, Sánchez-Barrera M, Rodríguez-Fernández A, Gómez-Río M. Neuroimagen y drogodependencias: correlatos neuroanatómicos del consumo de cocaína, opiáceos, cannabis y éxtasis. *Rev Neurol* 2007; 44: 432-9.
44. Wetli CV, Fishbain DA. Cocaine-induced psychosis and sudden death in recreational cocaine users. *J Forensic Sci* 1985; 30: 873-80.
45. Wetli CV, Mash D, Karch SB. Cocaine-associated agitated delirium and the Neuroleptic Malignant Syndrome. *Am J Emerg Med* 1996; 14: 425-8.



Desde 1989  
CASA DE MEDIO CAMINO Y HOSTAL  
CON UN PROGRAMA DE REHABILITACIÓN  
Y RESOCIALIZACIÓN PSIQUIÁTRICAS

**Directores: Dr. Pablo M. Gabay - Dra. Mónica Fernández Bruno**

Paysandú 661 - (C1405ANE) Ciudad Autónoma de Buenos Aires -  
Tel. (011)4431-6396 Web: [www.centroaranguren.com.ar](http://www.centroaranguren.com.ar)  
Correo Electrónico: [info@centroaranguren.com.ar](mailto:info@centroaranguren.com.ar)

# Un modelo neuropsicoanalítico freudiano del trauma psíquico y la memoria. Aplicaciones teóricas y clínicas

**Diego Cohen**

*Especialista en Psiquiatría (UBA). Miembro Titular en función Didáctica. Asociación Psicoanalítica Argentina (APA). Servicio de Admisión Hospital JT Borda. Iera Cátedra de Psiquiatría (UBA)  
Arenales 3504 2do "18" (C1425BEV). CABA, Buenos Aires, Argentina  
E-mail: diegocohen@fibertel.com.ar*

**Rubén Basili**

*Especialista en Psiquiatría (UBA). Miembro Titular en función Didáctica. Asociación Psicoanalítica Argentina (APA). Practica privada. Echeverría 3000 (C1428DSB), CABA, Buenos Aires, Argentina*

**Isabel Sharpin de Basili**

*Miembro Titular en función Didáctica. Asociación Psicoanalítica Argentina (APA). Practica privada. Echeverría 3000 (C1428DSB), CABA, Buenos Aires, Argentina*

*"Lo más importante de la memoria es el olvido" (54)*

*"Todos los famosos moralistas de los viejos tiempos llamaron la atención acerca de la forma en que ciertos hechos dejarían memorias indelebles y dolorosas a las cuales el sufriente continuamente retorna y por las cuales era atormentado día y noche" (51)*

---

## **Resumen**

Se conceptualiza la memoria traumática utilizando un modelo neuropsicoanalítico freudiano, ampliado con un modelo contemporáneo de los sistemas de memoria en base a sus contenidos y recolección consciente e inconsciente (memorias explícitas e implícitas respectivamente), destacando la vigencia de los descubrimientos freudianos. Se lo relaciona con las teorías psicoanalíticas de la conciencia, afectos y pensamiento.

Se otorga importancia a la teoría de la seducción de Freud, la relación con la memoria y la aplicación clínica de estos conceptos a las organizaciones básicas de la personalidad y a la relación con el concepto de discarencia afectiva de Bowlby.

Se postula que el trabajo psíquico del trauma facilita hacer inconsciente el trauma psíquico "real" o fantaseado; este trabajo estaría a cargo de la represión en las neurosis, de la escisión en la organización borderline de la personalidad, y de formas primitivas de proyección en las psicosis.

**Palabras clave:** Trauma psíquico – Memoria – Consciente – Inconsciente - Organizaciones de la personalidad.

A NEUROPSYCHOANALYTIC FREUDIAN MODEL OF PSYCHIC TRAUMA AND MEMORY. THEORETICAL AND CLINICAL APPLICATIONS

## **Summary**

The traumatic memory is conceptualized by means of an amplified Freudian neuropsychoanalytic model using a contemporary memory system based on its contents, conscious and unconscious recollection (explicit and implicit memories) highlighting the validity of the Freudian discoveries. This is then related to the psychoanalytical theories of consciousness, affects and thinking.

Particular importance is given to Freud's seduction theory, its relation to memory and the clinical application of these concepts to the basic organization of the personality, together with the relation to Bowlby's concept of emotional deprivation.

The development and working through of trauma is postulated as a vector to make "real" or phantasized trauma unconscious through repression in neurosis, splitting in borderline personality organization, and primitive mechanisms of projection in psychosis.

**Keywords:** Psychic trauma – Memory – Conscious – Unconscious - Personality organization

---

## Introducción

De acuerdo a la opinión de Sulloway (93), Freud puede ser considerado fundador de la psicobiología moderna. Mediante el descubrimiento del inconsciente produjo la gran ruptura epistemológica del siglo XIX, a través del análisis de los traumas sexuales infantiles no recordados conscientemente (39). Estos hallazgos nos conducen indirectamente hacia una conceptualización psicoanalítica de la memoria traumática. La teoría psicoanalítica del trauma supone e integra una serie de conocimientos ligados a las teorías de las memorias, de la conciencia y de los afectos. Sostiene Freud (33) que toda teoría digna de consideración psicológica debe dar cuenta de una explicación de la memoria y, de acuerdo a nuestra opinión, debe ofrecer un modelo evolutivo del desarrollo psicobiológico como intenta demostrar Freud en el "Proyecto".

En este trabajo proponemos conceptualizar, desde un punto de vista amplio y general, a la memoria como un proceso psicobiológico que permite registrar, almacenar (en múltiples sistemas) y evocar información bajo los siguientes aspectos fundamentales: a) recuerdos preceptuales. Este *pattern* de recuerdos es tenido en cuenta por Freud (37) en "Psicopatología de la vida cotidiana"; específicamente en "recuerdos infantiles y encubridores" sostiene que el recuerdo en los adultos hace uso de varios recursos psíquicos, pero que se recuerda fundamentalmente en forma de imágenes; b) representaciones verbales; c) afectos; d) experiencias psicológicas adversas (traumas); e) hábitos, rutinas y habilidades motoras (memorias procedurales), f) datos biográficos y hechos generales (memorias de contenido explícito). Puede considerarse a Freud como un pionero en el estudio de la memoria, al sentar las bases para los descubrimientos posteriores que fueron aportados por la investigación en neurociencias.

### Conceptos de Freud acerca de la memoria; relación con las teorizaciones neurobiológicas contemporáneas

Un aporte valioso de Freud a la teoría de la memoria fue el concebirla como un sistema integrado por elementos neuronales, en el que la memoria se codifica mediante cambios en estos elementos (teoría de la neurona, formalizada en el trabajo de 1895). Actualmente (89) se sostiene que la base molecular y neuronal de la memoria (y, por lo tanto, del aprendizaje) radica en los cambios moleculares y de conectividad neuronal que se producen cuando se registran hechos que se consolidan en memorias. Resulta sorprendente cómo el joven investigador en neurobiología, Freud, se adelanta de esta manera a los descubrimientos del premio Nobel Santiago Ramón y Cajal. Este investigador español consideró que la fuerza de conexión entre las neuronas no es fija sino que resulta modificable y plástica de acuerdo a la actividad neuronal; Freud, por su parte, anticipó esta posibilidad en el "Proyecto" con el concepto de facilitación: las neuronas que registraban memoria, cuando eran recorridas por

estímulos, se volvían más permeables, es decir, "menos impasaderas", y más semejantes al sistema de memorias de la percepción. Por lo tanto, Freud podría ser considerado uno de los precursores del importante concepto de "plasticidad neuronal". Consideramos pues que las memorias, tanto en los sistemas Pp-c. e Inc., se relacionan asociativamente con otros recuerdos a través de redes neuronales que codifican representaciones, entre ellas las memorias de las relaciones de objeto (48, 103, 104). Señalamos a Freud en párrafos anteriores como uno de los primeros psicobiólogos; su teoría de la memoria encuentra resonancia en las consideraciones actuales de los principales investigadores de este apasionante tema (56, 90), quienes sugieren que desde un punto de vista organizacional las memorias forman sistemas discretos con diferente localización neuroanatómica, que luego se reorganizan en patrones de circuitos más difusos en interacción permanente. De todas maneras, acordamos con Fonagy (31) en que Freud parecía considerar a la memoria como entidad física concreta "inscripta" en determinado tipo neuronal, mientras que la visión moderna de la memoria sostiene que se trata de procesos de almacenamiento de trazas de información en circuitos neuronales interconectados, que luego son usados para crear memorias. La evocación de esta "información" no tiene que ser precisamente un proceso fidedigno debido a la complejidad de los mecanismos involucrados y el grado de reinscripción y reprocesamiento de la información.

Contemporáneamente se acepta una distinción entre memorias a largo plazo declarativas/explicitas y no declarativas/implícitas, generalmente tratadas como sinónimos, pero que tienen ciertas diferencias. Esta sistematización representa un paradigma ya confirmado por las ciencias cognitivas que se ocupan de la memoria (26). La distinción explícita/implícita hace referencia fundamentalmente al proceso involucrado en la evocación de las memorias; las primeras son de evocación consciente e involucran eventos, hechos o información general que el individuo se da cuenta conscientemente que está recordando e intervienen en la consolidación de un sentido de continuidad temporal del *self*, mientras que las segundas no involucran recolección consciente y su expresión se encuentra fuera del control del individuo. Desde el punto de vista de la organización en sistemas neurobiológicos, se acepta la existencia de memorias declarativas de evocación fundamentalmente explícita acerca de datos biográficos (memoria autobiográfica o episódica para eventos puntuales) y semántica (información en general; por ej.: "¿cuál es la capital de Francia?"). De acuerdo a Squire y Kandel (90) se trata de sistemas mnésicos más homogéneos que procesan memorias a nivel del hipocampo y las transfieren luego a áreas de asociación cortical secundarias (recordemos el concepto pionero de Freud de diferentes sistemas de memorias). Las memorias implícitas/no declarativas abarcan fundamentalmente: a) la memoria procedural (la forma por la cual se automatizan los movimientos dirigidos a un fin; comprende hábitos y rutinas), que involucra procesamiento por el sistema extrapiramidal y el cerebelo. Este tipo de memoria tendría, de acuerdo a Fonagy (30, 31),

una subdivisión importante para el psicoanálisis; se trata de la función reflexiva considerada como el almacenamiento de un modelo interno de trabajo que codifica las modalidades de interacción *self*-objeto, con sus estados mentales asociados; b) las memorias emocionales (aprendizaje condicionado de respuestas emocionales) con procesamiento en los núcleos amigdalinos, y c) los procesos de *priming* (memoria para las formas y configuraciones, y la habilidad de un individuo para elegir un objeto al cual fue expuesto subliminalmente) (90, 77, 71). Coincidimos con Pally (76, 77) y Davis (26) en que la memoria involucra toda una serie y combinación de representaciones neuronales de información (entre ellas, hechos traumáticos) a las cuales una persona ha sido previamente expuesta y que pueden ser reactivadas en el presente. En síntesis, la memoria no es una propiedad y función psicobiológica uniforme, ya que los diferentes aspectos de las experiencias son reescritos y reeditados en múltiples mapas neuronales. Clínicamente al menos esto implica diferentes narrativas y sucesos no-lineales, es decir que implican dinámicas no-lineales (no causa-efecto).

En el caso del trauma temprano, esta reactivación puede presentarse de tres formas, que pueden combinarse: 1) reemergencia de afectos intensos (memoria emocional); 2) patrones motores de descarga: memoria procedural; por ejemplo, el componente motor del *acting-out*. Para esta proposición nos basamos en Freud y dos de sus modelos de aparato psíquico. En el primero, en el "Proyecto" representado por el arco reflejo, Freud señala que la función del Yo es inhibir la descarga del impulso motor. El segundo modelo señalado en "La Interpretación de los sueños" (36) considera que todas las operaciones psíquicas se encuentran entre dos extremos: el polo perceptual, que recibe impresiones (algunas de ellas traumáticas), y el polo motor, que abre las compuertas a la motilidad. Desde un punto de vista, las descargas motoras se encuentran contenidas en sentido neuronal como programas motores de acción que configuran mapas corticales y, por lo tanto, poseen un engrama motor ligado a la memoria que se ejecuta en forma no-consciente (105). Por lo tanto, si quisiéramos integrar el segundo modelo mencionado por Freud podríamos decir que, en realidad, se trata de programas sensoriomotores codificados genéticamente (especificidad de especie), pero modificados por el entorno y la experiencias vividas, algunas de ellas de naturaleza traumática; 3) procesos del tipo *priming* en combinación con la memoria emocional: recuerdo perceptual más o menos distorsionado de situaciones traumáticas que se activan cuando el sujeto se enfrenta con situaciones que recuerdan la original. Las siguientes viñetas ilustran aquello que queremos explicar.

Una paciente que había sido abusada de niña en reiteradas ocasiones por su padrastro mientras la bañaba en la ducha, en la edad adulta padecía angustia y otros afectos penosos cada vez que escuchaba el sonido del agua al caer de la ducha. Si bien, aparentemente, esta paciente pudo conectar una serie de situaciones traumáticas, por lo menos a través de sus recuerdos conscientes, con el desencadenamiento de la angustia no logró redireccio-

nar las mencionadas situaciones para que su mente y su cuerpo no reaccionaran frente a situaciones no emparentadas con el trauma sexual original.

Resulta distinto, en el sentido de repetición, el ejemplo de L. Este paciente de 30 años fue dado de alta prematuramente de una institución especializada en el tratamiento por abuso de sustancias; luego del alta comenzó una serie de actuaciones mezclando drogas y alcohol (el paciente llevaba casi un año de abstinencia). La ideación suicida permanente y la intoxicación determinaron una nueva internación en otra institución. L. fue diagnosticado como organización borderline de la personalidad (OBP) (60, 22) con rasgos antisociales. L. reveló una historia temprana de abuso sexual (con penetración) reiterada por parte de sus hermanos adoptivos mayores que él. Durante las entrevistas y el tratamiento posterior hasta que fue derivado a una unidad para tratamiento a largo plazo, relató que lo perseguía una serie de pesadillas repetidas durante años: las escenas del abuso sexual sin aparente distorsión. Resulta más frecuente la reemergencia de situaciones traumáticas en forma disociada, es decir, ciertas reminiscencias no expresadas en forma explícita junto con las emociones ocurridas durante el trauma. No se "recuerda" la situación traumática pero se reviven las emociones asociadas que tienden a perdurar en el tiempo; estos hechos nos conducen a pensar, como decía Freud, que no solamente las histéricas sufrían de reminiscencias.

El historial del "Hombre de los Lobos" (40, 15) es un ejemplo de aquello que queremos expresar; por ej., una serie de síntomas: 1- anorexia infantil de duración incierta; 2- irritabilidad; 3- crisis de angustia; 4- depresiones con picos hacia las cinco de la tarde; 5- conductas sádicas de tormento hacia las personas y agresión hacia animales; 6- severas tendencias masoquistas bajo la forma de fantasías de castigos corporales y de identificación con la figura sufriente de Cristo; 7- tendencia a la regresión; 8- apatía y alteración de las relaciones objetales dentro de un marco de vulnerabilidad narcisística, remiten a reacciones emocionales relacionadas con un conjunto de situaciones traumáticas (no solamente de orden sexual) no recordadas conscientemente: 1- enfermedades físicas durante la primera infancia, especialmente malaria y neumonía (recordemos que frente a esta última enfermedad los padres creían como muy cierta la posibilidad de muerte de su hijo); 2- enfermedad mental (presumiblemente psicosis maniaco-depresiva) del padre, esto originaba reiteradas ausencias por internaciones, que pudieron haber alterado los procesos de identificación; 3- dolencias en la madre (afección abdominal), que originaban dificultades en la organización del hogar; 4- repetidas separaciones respecto de los padres: uno de los recuerdos más tempranos del hombre de los lobos era haber visto a sus padres partiendo junto a su hermana mientras él quedaba a cargo de niñas; 5- episodios de seducción sexual por parte de la hermana y la institutriz, y 6- suicidio de la hermana que, de acuerdo a Freud, padecía un proceso esquizofrénico.

Sostenemos que parece existir una relación directa entre la gravedad del trauma, la reiteración de la situa-



ción que lo origina y la disociación entre el recuerdo consciente/explicito y la expresión de memorias procedurales o emocionales.

En el modelo que proponemos, las memorias de las experiencias adversas (traumáticas) se “inscriben” en la mente y son almacenadas en forma más o menos estable y duradera en el inconsciente; se hicieron inconscientes por el desarrollo y trabajo del trauma psíquico<sup>1</sup>. El Yo (Pp-c.) registra la serie de eventos traumáticos y luego los almacena como memorias (consideramos que luego sujetas a distorsión, al menos cuando encuentran expresión psíquica). Las investigaciones neurobiológicas modernas consideran que ciertas memorias del trauma son esencialmente memorias implícitas emocionales “almacenadas” en núcleos del complejo amigdalino, que intervienen en el procesamiento de un conjunto de estados emocionales junto con las respectivas sensaciones corporales (98, 100). Así, la experiencia traumática sería procesada en circuitos neuronales de naturaleza asociativa. Nos referimos al procesamiento en la amígdala y sus conexiones con el sistema simpático que descargan a nivel corporal-visceral los componentes emocionales de la situación traumática y que luego clínicamente se observan como síntomas somáticos de ansiedad, ataques de pánico, enfermedades psicósomáticas o en un extremo muerte por paro cardíaco en diástole en el caso del trauma puro (5, 74). En el modelo que desarrollamos (10), consideramos que el trabajo del trauma psíquico relegaría al Inc a las memorias traumáticas, para poder adquirir nuevos engramas de procesamiento consciente y dar lugar así al aprendizaje y la elaboración: esto último formaría parte de lo que denominamos “función homeostática del trauma psíquico” (10). Postulamos, por otro lado, que el trauma cumpliría con una función favorecedora del desarrollo progresivo del aparato psíquico (en términos evolutivos darwinianos: prosoplasia): lo denominamos “función trófica del trauma.” Encontramos antecedentes de esta forma de entender el trauma en Freud (42, 43) y en Rangell (79). Desde el punto de vista de Freud, el yo intenta “metabolizar” el afecto relacionado con el trauma temprano con la ayuda del objeto primario; luego consideró que de alguna manera el trauma colabora con el desarrollo del yo. Desde el punto de vista de la vertiente adaptativa de la metapsicología ampliada, Rangell (79) considera que el trauma psíquico tiene un efecto favorecedor del crecimiento del yo, efecto generado no por el trauma en sí mismo sino como consecuencia de

las habilidades reparatorias del yo y de su capacidad para aprender de la experiencia. Proponemos que las experiencias traumáticas ontogenéticas (como modelo de las mismas el trauma psíquico sexual infantil) o filogenéticas ponen en marcha un *pattern* de reacción corporal a partir del modelado de situaciones psicobiológicas traumáticas universales registradas y “almacenadas” en la “memoria” del Ello (memorias implícitas) como profantasías originadas en la interacción con el objeto: escena primaria, seducción y castración (40, 43). En el modelo neuropsicoanalítico propuesto, los hechos mencionados más arriba serían contribuyentes importantes en la estructuración del psiquismo y darían lugar a angustias, propias de cada organización básica de personalidad: aniquilamiento del yo (psicosis), ansiedad de separación/abandono (OBP), angustia de castración (neurosis), y sus respectivas defensas: proyección, escisión y represión<sup>2</sup>, junto con contenidos traumáticos propios de cada situación psiconeurobiológica predominante. El modelo implica que estos traumas pudieron acontecer en el mundo interno, referido a las profantasías y el trauma psíquico sexual infantil fantaseado, o en el mundo externo, y luego se internalizaron; por ejemplo, el trauma psíquico sexual infantil “real”: primera teoría del trauma en Freud (experiencia traumática real: abuso sexual, maltrato, violencia)<sup>3</sup>.

Proponemos (72) que la teoría de la seducción en Freud tendría dos fases teóricas: a) la fase del trauma psíquico “realmente” acontecido en el mundo exterior, válido fundamentalmente para la OBP y las psicosis, y b) la fase del trauma fantaseado, válido fundamentalmente para las neurosis (66).

En un sentido cronológico proponemos que la teoría del trauma en Freud tendría dos momentos teóricos: a) exceso de cargas que el yo no puede elaborar (cuantitativo, económico, restringido) (33), y b) situación traumática referida a la castración, donde se resignificarían todos los traumas (representacional, simbólico, amplio) (43). Freud, continuista moderado, subsume luego a) en b). Contemporáneamente, además de la castración, jerarquizamos como condiciones universales la separación-individuación (68, 69, 70) y el nacimiento (ansiedades de aniquilamiento del yo) (80), ambos se resignificarían frente a la angustia de castración durante la etapa fálica, situación en la cual las experiencias tempranas traumáticas de abandono y agresión jugarían un papel protagónico (6).

<sup>1</sup> En un trabajo anterior (10) se definió al desarrollo y trabajo psíquico del trauma en términos económicos y dinámicos: “fuerza (dinámica) x espacio que las catexis (económico) ejercen sobre las estructuras psíquicas en su recorrido (topográfico y evolutivo) por el aparato psíquico, adquiriendo las representaciones, merced a él, cantidad con cargas que vienen del trauma, y adquiriendo las cargas cualidad que vienen de las representaciones”. Mecanismo activo a cargo del yo (Prec.-Inc.): implica un alto consumo energético. Se postula homologar los mecanismos de polarización, despolarización, repolarización que ocurrirían en toda membrana viviente (teoría del dipolo) y en las representaciones mentales (“células psíquicas”: (61, 97)) (memoria traumática) a los mecanismos de catexis, decatexis, y recatexis.

<sup>2</sup> Represión: en Freud habría tres submomentos teóricos (95): 1o) todos los mecanismos de defensa; 2o) lo destinado a inconscientizar la sexualidad infantil y el complejo de Edipo; 3o) todos los mecanismos de inconscientización. En este trabajo seguimos el segundo submomento.

<sup>3</sup> Consideramos que el trauma puede involucrar registros del cuerpo pulsional (memoria del cuerpo pulsional), luego inscribirse como engramas psíquicos en la imagen del cuerpo (por ej., cirugía, accidente). Postulamos una memoria (traumática) de la representación del cuerpo pulsional, biológica y otra memoria de la imagen del cuerpo, esencialmente psicológica: ambas jugarían un rol en la tendencia a repetir situaciones traumáticas, por ej., síndrome de automutilación, abortos a repetición, etc. Estas memorias son por lo general de tipo emocional, implícitas, por lo tanto, de evocación inconsciente. En el caso del accidente involucraría también un procesamiento de memorias de tipo procedural (ganglios basales, cortex cerebeloso y núcleos correspondientes).

## Memoria Traumática y Desarrollo Filogenético

Freud puede ser considerado materialista lamarckiano (10). Ejemplo de memoria filogenética, "heredada": platarias (nematelmintos, gusanos) condicionadas a través de sucesivas generaciones a alimentarse, evitando así una situación de stress (ausencia de alimento). Después de determinadas generaciones de condicionamiento se matan estos nematelmintos y se alimentan otros no condicionados con el DNA proveniente de los condicionados, transmitiéndose así esta capacidad de encontrar alimento; si se sostiene el condicionamiento durante muchas generaciones, nacen platarias con el conocimiento: memoria para evitar el stress -falta de alimento-, saben instintivamente buscarlo -por aprendizaje filogenético- (50). Continuando con esta teorización del punto de vista filogenético y en la medida que avanzamos en la evolución, MacLean (67) propone que el cerebro humano con sus correlatos psíquicos distintivos (*psychencefalon*) se ha diferenciado a partir de tres unidades básicas evolutivas que reflejan una relación ancestral entre reptiles, mamíferos tempranos y mamíferos de aparición tardía; estas tres unidades jerárquicas, denominadas "complejo reptílico" (todo el conjunto del cuerpo estriado), "paleomamífero" (cerebro límbico, el cual para McLean representa la herencia desde los tempranos mamíferos hacia el hombre) y "neomamífero" (corteza) confluyen en la formación del "cerebro triuno" una de cuyas características esenciales es el lenguaje, siendo las otras y en forma distintiva respecto de la primera jerarquía la conducta maternante/crianza (*nursing*) y el juego. Contemporáneamente y en relación al trauma y la memoria, podríamos considerar que los traumas severos tempranos (deprivación emocional en el sentido de Bowlby) producen una desorganización de la estructura y por lo tanto de la función cerebral (53) que libera la actividad límbica y estriada (fallo en los procesos de inhibición cortical, liberación etiológica del trauma). Estos hechos repercuten clínicamente produciendo tormentas afectivas, episodios depresivos, impulsividad bajo la forma de patrones motores de descarga, que representarían programas que se desinhiben y se manifiestan como *acting-out*. Creemos que así lo sostiene Freud en el trabajo "Recordar, repetir y elaborar": "(...) el analizado no recuerda, en general, nada de lo olvidado y reprimido, sino que lo actúa. No lo reproduce como recuerdo, sino como acción; lo repite, sin saber, desde luego, que lo hace" (38). Otra forma de repetición puede ocurrir mediante rituales obsesivos y manifestaciones psicomotoras psicóticas, por ejemplo, ciertos episodios catatónicos (24). Los rituales y las manifestaciones psicomotoras, representan ejemplos de la activación del "cerebro reptílico" y del "paleomamífero" respectivamente, cuando no se encuentran integrados a la actividad del neocortex.

En síntesis: para la genética contemporánea y el estudio psicobiológico del desarrollo cerebral (44, 67, 2) se podrían heredar traumas bajo las siguientes formas: a) los engramas (contenidos y memorias traumáticas) basados en la amenaza de separación respecto del objeto que ofrece cuidados fundamentales para la subsistencia (*nur-*

*sing*); y b) la capacidad de desarrollarlos en la relación de objeto si esta es de características traumáticas (innatismo absoluto y relativo respectivamente en la memoria traumática).

La memoria inconsciente (implícita) puede ser filogenética u ontogenética, adquiridas por el individuo o la especie. Ejemplo de la primera: la memoria motora procedural implícita del sistema extrapiramidal y de los núcleos y corteza cerebelosa: balanceo de los miembros superiores al caminar; se trataría fundamentalmente de las memorias de evocación implícita (27, 57). Ejemplo de la segunda: nadar, bailar, escribir, etc. En nuestro modelo, proponemos que el abuso sexual como ejemplo de experiencia traumática es, desde el punto de vista evolutivo, una memoria ontogenética que se hace filogenética cuando se inscribe en la profantasia "seducción".

## Modelo óptico telescópico (1a Tópica) y memoria traumática

En el "Proyecto", sostiene Freud (33) que la conciencia no tiene memoria (huellas mnémicas); si la tuviese bloquearía la capacidad de recibir nuevas excitaciones (los componentes perceptivos de la situación traumática). Hoy en día este concepto tiene solamente un lugar en la historia; los trabajos de Baars (4) sostienen que, gracias a los componentes neurológicos de los correlatos de la conciencia, podemos filtrar y distribuir la información actuando la conciencia en condiciones normales como una especie de compuerta que filtraría la información.

Desde la 1a Tópica las memorias serían preconscientes y auditivas (representaciones - palabra) e inconscientes, sobre todo visuales, también gustativas y olfativas siendo el sustrato de las representaciones - cosa (96), y el trauma (siguiendo esta Tópica) un conjunto de representaciones mentales (engramas) aisladas del comercio asociativo por la decaetexis (represión a cargo del Yo) que atraería cargas y puede ser patógeno o trófico para el aparato psíquico de acuerdo a su intensidad, repetición y presencia del objeto que permita aliviarlo, contando también con una capacidad innata o adquirida del aparato psíquico para elaborarlos. Modernamente sería lo que se considera resiliencia. De acuerdo a Freud (33) el destino de estos traumas es descargarse para mantener estable el monto de energía mental dentro del aparato (función homeostática del trauma).

La posibilidad de evocar sin objeto externo (por ejemplo, memoria traumática evocativa), es función del Prec (Yo), exclusiva del hombre (3): concepto jerarquizado por Bion (13), es la base de la teoría psicoanalítica del pensamiento. Los animales para evocar el stress traumático necesitarían del objeto externo. Por ejemplo, un perro necesita ver el palo para asustarse y tener la reacción de fuga; en el hombre, por la memoria (traumática: objetos internos), no se da esta situación. Concordamos con otros autores en que el recuerdo de la interacción con el objeto externo investido e internalizado implica la evocación de un grupo de memorias que fueron registradas mediante la actividad de redes neuronales de trabajo (*network model*) (103, 104). Algunas de estas memorias

asociadas luego a la capacidad del lenguaje, contribuyen a formar representaciones verbales; este proceso se emparenta con aquello que Bion (12, 13, 14) denomina "ideograma" y Castoriadis-Aulagnier "pictograma" (18). Respecto de las situaciones traumáticas, estos dos conceptos se relacionan con la particularidad de ciertos traumas de hallar representación sin componentes verbales (sería el caso, por ej., de ciertos síntomas ejemplificados en "El Hombre de los Lobos"). La teoría de la memoria (traumática) remite de esta manera a una teoría del pensamiento en el caso de que las mencionadas situaciones puedan ponerse en juego bajo ciertas representaciones verbales.

### Modelo estructural y su relación con el modelo topográfico para el procesamiento de memorias traumáticas

Desde el modelo estructural de la mente (42) (2ª Tópica), las memorias traumáticas tampoco llegarían como tales a la conciencia, pertenecerían al inconsciente dinámico (por ejemplo, trauma psíquico sexual infantil) abarcado por el Yo o el Ello (por ejemplo, escenas traumáticas incorporadas desde el Yo al Ello por la especie). La importancia técnica de esta disposición es que estos traumas psíquicos podrían hacerse conscientes sólo a través de derivados, bajo la forma de síntomas o debido a la labor analítica.

Como ejemplos clínicos de memorias traumáticas en las distintas estructuras psíquicas encontramos: 1) la memoria traumática registrada por el Yo: a) trauma psicosexual infantil (complejo de castración y de Edipo. Yo Inconsciente reprimido: virtual, sólo sería real en tanto y en cuanto está "en trámite" para ir al Ello. La represión serviría para dejar libre a este yo inconsciente virtual reprimido) (19). 2) Memoria traumática del Ello: a) fijación (fase o subfase), puntos de fijación y desarrollo psicosexual de la libido y, contemporáneamente de la agresión; b) profantasías; c) modelo de la angustia traumática (inconsciente dinámico no reprimido). 3) Memoria del Superyó: el contenido principal sería el temor a la pérdida del amor, originalmente de los padres representados por el Superyó (43). En el caso de las situaciones traumáticas, esto puede observarse en situaciones de abuso sexual perpetrado por uno de los progenitores: a fin de no perder al objeto que es lo único que le queda, el paciente abusado se hace cargo de la maldad del objeto: "me habrán maltratado porque algo habré hecho". Un proverbio escocés lo resume de manera maravillosa: "el diablo conocido, es mejor que el diablo no conocido y todavía mejor que no tener ningún

diablo". Otro ejemplo de memoria afectiva traumática cuyo escenario fundamental sería también el Superyó se encuentra ejemplificada por el sentimiento inconsciente de culpa. Extrapolando a Garma (49), postulamos que se heredarían los contenidos o la capacidad de desarrollar contenidos traumáticos. En las estructuras psíquicas operarían memorias traumáticas de contenido implícito, las cuales pueden devenir explícitas merced a la labor psicoanalítica. Consideramos un modelo mediante el cual el trauma podría comportarse como organizador (función trófica) (87, 88) de las estructuras psíquicas. Contemporáneamente, se sostiene en el Trastorno de Estrés pos Traumático (PTSD, por sus siglas en inglés) el concepto de resiliencia: capacidad de adaptarse al trauma (especialmente crónico, de acuerdo a nuestra opinión, debido a que la resiliencia implica cierta adaptación, la cual lleva tiempo) sin sufrir grandes daños psicobiológicos y generando un aprendizaje a partir de la experiencia traumática (21).

De acuerdo con el modelo estructural, del trauma deviene un conjunto de representaciones mentales (situación traumática) aisladas del comercio asociativo por la escisión de las estructuras psíquicas que presuponen escisiones previas del Yo (45). La importancia técnica de este concepto es que si dichas representaciones se encuentran escindidas, serían de difícil abordaje mediante la libre asociación (lenguaje). El trauma psíquico, por ejemplo, discarencia afectiva<sup>4</sup>, no se habría inscripto como narrativas con cierto grado de simbolismo en el psiquismo; "Anna O." (81) y el referido caso del "Hombre de los Lobos" resultan paradigmáticos en ese sentido. Los contenidos traumáticos aparecerían en las actuaciones y, por medio de mecanismos implícitos de memorias emocionales (64, 82, 77, 8), el determinismo inconsciente se vería en las mismas<sup>5</sup>. Las investigaciones contemporáneas (98, 99, 100, 101) evidencian que las experiencias traumáticas severas quedan registradas como esquemas sensoriomotores, a la manera de iconos, que se reactivan en situaciones similares a los traumas reales. Las investigaciones con neuroimágenes citadas por estos autores muestran escasa actividad de las áreas cerebrales relacionadas con el lenguaje (área de Brocca) cuando se le pide al sujeto recordar situaciones traumáticas. Estos trabajos, que emplean modernas técnicas de neuroimágenes, nos aproximan a las ideas de Aulagnier-Castoriadis mencionadas más arriba acerca de traumas sin presentación de narrativas; existiría solamente un registro mnésico perdurable, pero modificado tal vez por sucesivas "inscripciones" de hechos traumáticos posteriores. De acuerdo a nuestra experiencia, los traumas que permanecerían bajo este registro serían aquellos

<sup>4</sup> Discarencia afectiva: falta, exceso o afecto fuera de *timing* (16), experiencias traumáticas tempranas de abandono y agresión en la subfase de individuación separación (68, 69, 70, 73), remite al trauma crónico acumulativo (62, 63). Pueden inscribirse neurológicamente como memoria traumática, por ej., en el lóbulo temporal, bajando el umbral de excitabilidad neuronal y originando un foco que luego descarga en forma autónoma (frente a situaciones similares a la original) por mecanismo "kindling" (autoencendido) (23).

<sup>5</sup> Desde el modelo de Fairbairn, consideramos la existencia de un conjunto de representaciones de objetos y de relaciones con los mismos de características traumáticas, las cuales, parafraseando a Freud, se encuentran aisladas del comercio asociativo por la disociación primitiva (fenómeno esquizoide). Estos estados traumáticos no tendrían suficiente registro a través del lenguaje. Las experiencias de abandono y agresión en el período de individuación-separación, serían de difícil representación como narrativas en el Prec (representaciones palabra en el modelo freudiano) serían la fuente para el origen de las enfermedades psicósomáticas (74).

ocurridos a edad muy temprana, anteriores al desarrollo del lenguaje y del complejo de Edipo; serían en su mayoría uno de los factores etiológicos para el desarrollo posterior de OBP o psicosis (98, 91, 92, 65, 78, 55, 94). En trabajos anteriores señalamos que, en el análisis del contenido traumático de las actuaciones, no sólo analizamos el lenguaje sino la conducta, que consideramos psicoanalíticamente un puente de unión entre un objeto interno y un objeto externo, posible de ser reproducido en la transferencia-contratransferencia (8, 11). El tipo de traumas mencionados más arriba, que en parte determina escisiones primitivas del Yo (y del resto de las estructuras psíquicas), además de ser casi "inaccesible" a la libre asociación (sólo por los derivados eventualmente reprimidos o escindidos), se expresa mediante mecanismos implícitos de memorias emocionales y procedurales, y sin clara limitación entre pasado-presente. Las memorias menos afectadas por procesos patológicos graves -por ejemplo, aquellas que se ven en los neuróticos-, se desdibujarían con el tiempo, mezclándose lo real con lo fantaseado (distorsionadas por acción de la represión); cursan con clara limitación pasado-presente, interno-externo. Este sería el caso de los traumas psíquicos sexuales infantiles fantaseados de los neuróticos, bajo el imperio de la represión (17). Pensamos que la memoria del trauma devenido de la disociación madura es aquel que se observa en la histeria y que respondería a las últimas características enunciadas; por ser esta disociación un derivado de la represión, sería accesible a la libre asociación (regida por el determinismo psíquico) que se traduce en síntomas neuróticos, actos fallidos, contenidos preconscientes de las fantasías y los sueños. En estos últimos, la disminución de la represión posibilita hacer conscientes los contenidos traumáticos. De acuerdo a nuestro modelo, la represión, merced a su participación en la formación de síntomas, sueños, actos fallidos, etc., desgastaría y distorsionaría a través del tiempo a esta memoria y, a diferencia de la que deviene de las escisiones, no interviene como factor etiológico importante en la producción del síndrome de difusión de identidad<sup>6</sup>, a diferencia de lo que ocurre en la OBP y las psicosis (28).

### **Trabajo psíquico del trauma y fortaleza afectiva de la memoria traumática**

Las memorias traumáticas adquirirían cualidad de representaciones mentales (traumáticas) cuando son investidas por la libido y la agresión (59); merced al trabajo psíquico del trauma se desarrollaría lo que deno-

minamos "función continente de las representaciones". Los afectos (cargas) más integrados y elaborados darían "fortaleza afectiva" y un intento de integración a la experiencia traumática (83). En cambio, en lo que denominamos "liberación etiológica" la memoria traumática estaría fundamentalmente al servicio de Tánatos: somatizaciones, factor etiológico en OBP, muerte por paro cardíaco en diástole, adicciones, etc (83).

### **Consideraciones teóricas contemporáneas acerca de la relación conciencia-memoria**

Uno de los puntos controvertidos entre psicoanálisis y neurociencia contemporánea es la relación entre conciencia y memoria. Resulta difícil encontrar una definición unívoca para la conciencia<sup>7</sup>, ya que esta estaría integrada por múltiples dominios y funciones (86). Recordemos que para David Chalmers el de la Conciencia es uno de los problemas "difíciles", ya que se deberían crear o encontrar nuevas leyes naturales para aprehender una explicación de la conciencia (20). Una definición clásica conceptualiza la conciencia como el conocimiento que la actividad psíquica tiene de sí misma, capacidad de percibir y entender lo que se percibe. Una forma más abarcadora es considerar a la conciencia compuesta por unidades que forjan vínculos entre uno mismo y los objetos, junto con una valencia de esa relación bajo la forma básica de "buena" (placentera) o "mala" (displacentera). Damasio (25), por ejemplo, considera que la conciencia esta compuesta de acoplamientos del estado actual de uno mismo con el estado actual del mundo objetivo. Observamos que esta últimas definiciones aproximan la conciencia al concepto de los afectos, en especial si tomamos en cuenta la valencia mala/buena que señalan Solms y Turnbull (86). La relación cerebro/mente en este apasionante campo, indica que los acoplamientos mencionados se originan a partir de oscilaciones sincronizadas de 40 hertz, que llegan hasta la corteza, a punto de partida de la actividad de los núcleos talámicos reticulares profundos que tiene por resultado unir los dos componentes fundamentales de la conciencia: los contenidos o canales (función cortical) y los niveles o estados de conciencia (función del tallo cerebral). De esta manera, se genera "la sensación de lo que sucede" al decir de Damasio y da una respuesta al *binding problem*, es decir, como se forma una "totalidad" de percepción por la cual nuestra visión del mundo y de nosotros mismos resulta integrada (al menos en condiciones normales) y no meros fragmentos dispersos. Estas ideas fueron ampliadas por Solms (85), quien desde una vertiente neuropsicológica

<sup>6</sup> Síndrome de difusión de identidad, postulamos, expresión clínica del fenómeno esquizoide (29) doble disociación en el yo y en el objeto, propio de la disociación primitiva (escisión).

<sup>7</sup> Freud se ocupó de conceptualizar psicoanalíticamente la conciencia, el último trabajo destinado a este tema se perdió junto con el de sublimación. Como los neurocientíficos contemporáneos (105) pensaba que la conciencia es producto de toda la actividad cortical, subcortical y del tronco cerebral (sobre todo área de mielinogénesis secundaria: asociación, memoria, elaboración y síntesis). Los neurólogos poco antes de la década del '50 (75) destacaron la importancia de los sistemas reticulares ascendente y descendente para entender los niveles de conciencia, hoy día (86) este sistema se denomina sistema reticular activante y talámico extendido (SRATE). Los reflexólogos pusieron el acento en la corteza cerebral. Los datos de conciencia (85) serían datos captados por los órganos de los sentidos; datos de la memoria y apreciación de los afectos (25).

y siguiendo las ideas de Freud, considera a la conciencia como una superficie con dos caras: una en contacto con la superficie externa, que registra datos perceptivos del mundo externo, y otra dirigida hacia el interior, que capta fundamentalmente estados afectivos; además, la conciencia tiene un tercer componente dado por la percepción de la activación de experiencias previas (memoria y cognición). Las percepciones externas primarias son experimentadas como realidad material; aquellas internas primarias, junto con las trazas mnémicas y cognitivas de la experiencia externa-interna, son experimentadas como realidad psíquica. Entre estos polos externos e internos yace todo aquello que experimentamos como nuestro *self*. La idea proveniente del "Proyecto" (33), de la "Carta 52" dirigida a Fliess (34) y de "Más allá del principio del placer" (41), de que percepción y memoria se excluirían mutuamente ha sido entonces reconsiderada en virtud de las investigaciones recientes sobre los procesos de formación de memorias: es así que Kandel et al. (57) explican cómo las memorias explícitas se inician por medio de la percepción, que constituiría el momento inicial para formar este tipo de memorias. En el punto de partida de la percepción visual (para mencionar un ejemplo de una modalidad perceptual) de aquellos hechos que deben quedar registrados, se origina una vía que desde las áreas visuales del lóbulo occipital se dirige al hipocampo, donde estas memorias de percepciones quedan transitoriamente almacenadas, hasta que son redirigidas a zonas corticales para el almacenamiento a largo plazo. Es debido a este procesamiento en varios estadios que, en parte, la memoria explícita no es una copia fidedigna e indeleble de aquello percibido, sino más bien una "historia" reeditada en base a estos procesos y vivencias del individuo a lo largo de la vida. La base de este proceso, de acuerdo a Olds y Deacon (77) estaría dado por una función de la conciencia denominada *conciencia reflexiva*, que actuaría como un sistema feedback con capacidad para la re-representación de los hechos (sistema representacional o semiótico); en este sistema los datos captados por los sentidos son nuevamente representados simbólicamente y se hacen independientes de su fuente de origen a la manera de escenas virtuales; por lo tanto, cada vez que "conducimos" datos de la memoria hacia la conciencia creamos estas nuevas representaciones simbólicas, que pueden ser editadas nuevamente alejándolas de las memorias "reales", ya que sufrirían un proceso de distorsión. Las ideas de estos autores se aproximarían a aquello que Freud señaló en "Sobre los recuerdos encubridores" (35). Otro ejemplo de memoria que liga el concepto de percepción-memoria como sistemas diferentes pero acoplados, es el que sostiene Solms (84) con el mencionado concepto de WM (102), que sería también un proceso consciente de "amplitud de conciencia". Esta última forma de conciencia une los conceptos de conciencia central (25), es decir, el nivel

de percepción con los de memoria y finalmente con el de conciencia ampliada, vale decir, la capacidad para reflexionar acerca de lo que percibimos, una suerte de metacognición: el conocimiento de que uno siente esto ahora. Algunos consideran que esta memoria de trabajo es el lugar donde nos ocurre lo que está pasando, en términos psicológicos *global network space* de Baars.

### Consideraciones clínicas

La posibilidad de realizar el trabajo psíquico del trauma implica un aumento de demanda para el aparato psíquico, la existencia de recursos yoicos junto con el accionar defensivo y la capacidad para simbolizar: represión (neurosis), escisión (OBP) y formas primitivas de proyección (psicosis). Ejemplos clínicos: sueños, recuerdos infantiles<sup>8</sup>, "flashbacks" del PTSD (98, 100). En los pacientes borderline los recuerdos que retornan a través de este último proceso son nítidos, a menudo con intensa repercusión afectiva (angustia), aunque pasen los años no se distorsionan: vigencia actual. La diferenciación entre pasado-presente existe, pero "parecería que el trauma sucedió ese mismo día". La memoria traumática y ciertos afectos asociados a ella, junto con la configuración defensiva basada en procesos de escisión, no "desgastan" estas memorias en su totalidad, permanecerían en parte indemnes. Remitimos al lector a las dos viñetas anteriormente mencionadas, tanto aquella del paciente que en sus sueños representaba una y otra vez la situación de abuso sexual, como el caso de la paciente abusada por su padrastro mientras la bañaba, ambos casos con diagnóstico de OBP. Creemos que en los psicóticos los recuerdos tipo *flashback* son también nítidos, a menudo con intensa repercusión afectiva (angustia), aunque pasen los años se distorsionan en menor medida. La diferenciación entre pasado-presente no resulta nítida, "parecería que el trauma sucede en ese momento", muchas veces con las características de una alucinación. Sostenemos que la interpretación delirante de los contenidos traumáticos implica siempre psicosis: no están conservados la prueba y el sentido de realidad (58, 46, 47, 8). Un ejemplo de trauma actual sería el siguiente: durante un motín en una cárcel de Buenos Aires, un preso que había delatado a otros es violado y asesinado; un segundo delator es apartado y aislado socialmente, veinte días después viendo el hacha con la que el delator fue asesinado, escucha la voz de quien lo mató: "sos el próximo, te violamos y te matamos", el preso reacciona con gran angustia. Planteamos en este caso el diagnóstico diferencial entre "flashback", alucinación postraumática (psicosis traumática) y comienzo de una psicosis esquizoafectiva aguda (9). Utilizando la experiencia doctoral de uno de los autores (DC) en el manejo de entrevistas para pacientes borderline, encontramos los siguientes resultados: entrevista estructural de Kernberg y entrevista DIB-R (51) ambas positivas para diagnóstico

<sup>8</sup> En trabajos anteriores propusimos (7) los sueños y los recuerdos infantiles como modelos para estudiar la memoria (traumática). Sostuvimos, los recuerdos infantiles "verdaderos" de los neuróticos se agotarían en sueños, fantasías, parapraxias y transferencias. Ciertos recuerdos serían encubridores de situaciones traumáticas reales en casos de psicosis (29) y OBP.

de desorden borderline. La evolución clínica confirmó el diagnóstico. Dicho episodio se repitió seis veces separado por 2-3 semanas como único síntoma, haciéndonos pensar en "flashback" dentro de un episodio psicótico (psicosis esquizoafectiva, similar a la antigua denominación de psicosis reactiva breve). En los neuróticos los recuerdos del "flashback" no son nítidos, a menudo con menos repercusión afectiva (angustia), se desfiguraban y distorsionaban con el transcurso del tiempo debido al trabajo de la represión y son referidos al pasado (no tienen vigencia actual, mayor grado de delimitación presente-pasado). Está conservada la prueba y el sentido de realidad (58, 46, 47, 8).

## Conclusiones y síntesis del modelo propuesto

La particular disposición de los sistemas de memoria en diferentes circuitos distribuidos en regiones neuroanatómicas interconectadas permite el registro, almacenamiento y evocación de las situaciones traumáticas "reales" (patrón del trauma del nacimiento, bipedestación, sub-fases del proceso de separación-individuación, abuso sexual infantil, etc.) y fantaseadas (protofantasías) bajo dos principales procesos de evocación: consciente/explicito (con menos frecuencia y en el caso de que el trauma sea reiterado y posterior al desarrollo del complejo de Edipo), o como programas procedurales/emocionales de evocación implícita, por ejemplo, patrones de descarga motora (tormentas afectivas, catatonía, componentes motores de las crisis de pánico, etc.); estados condicionados de "arousal" emocional sin poder relacionarlo con procesos de pensamiento (falla

en la función reflexiva) (30, 32), y bajo la forma de activación (también en la transferencia) de formas primitivas y sádicas de representaciones del *self* y del objeto que, como mencionamos citando a Fonagy, Gabbard y Westen, se encuentran "almacenadas" mediante configuraciones neuronales basadas en mecanismos de activación, inhibición y patrón de descarga neuronal. Debido a estos procesos, los pacientes que sufrieron traumas infantiles reiterados severos se encontrarían inundados de recuerdos implícitos con ausencia de los componentes explícitos de las memorias, como se ejemplificó en "El hombre de los lobos" (40) y en las viñetas clínicas. El trabajo del trauma, en parte, transforma las memorias traumáticas en procesos no-conscientes, relegándolos aún más hacia procesos implícitos a fin de poder adquirir nuevas memorias y otros mecanismos que permitan, en parte también, elaborar el trauma a posteriori (*nachträglichkeit*). De acuerdo al grado de desarrollo psicobiológico, tal vez algunos de estos traumas no sean desorganizadores como puede suceder en la OBP y la psicosis, sino que tendrían cierta función trófica (resiliencia en términos modernos) facilitadora del desarrollo mental; consideramos esta situación más frecuente en las neurosis. Este modelo puede representar una reactualización de la teorización de la memoria en los trabajos de Freud como procesos organizados en sistemas estratificados pertenecientes al dominio Pp-c (mecanismos explícitos) e Inc (mecanismos implícitos); al mismo tiempo puede representar un puente de unión entre la neurociencia en general (cerebro) y la mente (psicoanálisis) ■

## Referencias bibliográficas

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4a ed. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994.
2. Arnold MB. Memory and the brain. Hillsdale, New Jersey, London, Lawrence Erlbaum Associates, Publishers, 1984.
3. Ashby WR. Design for a brain. London, Science Paperbacks and Chapman and Hall, 1966.
4. Baars, BJ. In the theater of consciousness global workspace theory, a rigorous scientific theory of consciousness. *Journal of consciousness theory* 1997; 4: 292-309.
5. Baranger M, Baranger W, Mom JM. El trauma psíquico infantil de nosotros a Freud: Trauma puro, retroactividad y reconstrucción. *Rev Psicoanal* 1987; 44: 745-74.
6. Basili RM. Psicopatología malheriana contemporánea de los cuadros límite y desamparo, trauma psíquico y defecto yoico. En: Dorfman Lerner B, compiladora. *Pacientes Límite. Diagnóstico y Tratamiento*. Buenos Aires, Lugar Editorial; 1992. p. 35-46.
7. Basili RM. Los recuerdos infantiles de los borderline: implicancias teóricas, técnicas y legales. Utilidad del Modelo de Fairbairn. Presentado en el "Espacio Fairbairn", Asociación Psicoanalítica Argentina, 2006.
8. Basili RM, Montero GJ, Sharpin de Basili I. Conceptualización y tipificación psicoanalíticas de los trastornos narcisistas (en sentido estricto). *Rev Psicoanal* 2002; 59: 581-613.
9. Basili RM, Sharpin de Basili I. Un aporte del psicoanálisis a la psiquiatría y a la medicina legal: las psicosis esquizoafectivas agudas. *Rev Psicoanal* 2001; 8: 333-71.
10. Basili RM, Sharpin de Basili I. Eros y Tánatos en conflicto de diambivalencia: Su trabajo y desarrollo en la relación de objeto. Aplicabilidad en pacientes graves. *Rev Psicoanal* 2002; 60: 395-425.
11. Basili RM, Sharpin de Basili I. Fairbairn's theory, borderline pathology, and schizoid conflict. En: Scharff J, Scharff DE, editors. *The legacy of Fairbairn and Sutherland. Psychotherapeutic applications*. London, Routledge; 2005. p. 129-39.
12. Bion WR. *Learning from experience*. London, William Heinemann, 1962.
13. Bion WR. *Elements of Psycho-Analysis*. London, William Heinemann, 1963.
14. Bion WR. *Attention and interpretation*. London, Tavistock Press, 1970.
15. Blum H. The borderline childhood of the wolf man. *JAPA* 1974; 22: 721-41.
16. Bowlby J. *Attachment, Vol. 1 of Attachment and loss*. London, Hogarth Press, 1969.

17. Breuer J, Freud S. Studies on hysteria, London: Hogarth Press; 1893-95. Standard Edition 2.
18. Castoriadis-Aulagnier P. La violencia de la interpretación. Del pictograma al enunciado. Buenos Aires, Amorrortu editores, 1977.
19. Cesio F. Comunicación personal al Dr. Basili, 1990.
20. Chalmers D. The Conscious Mind: in search of a fundamental theory New York, Oxford University Press, 1996.
21. Charney D . Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability: Implications for successful adaptation to extreme stress. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 195-216.
22. Clarkin JF, Yeomans FE, Kernberg OF. Psychotherapy for borderline personality. New York, John Wiley and Sons, 1999.
23. Cohen D. Interacción cerebro-mente en el trastorno límite de la personalidad. *Psicofarmacología* 2005; 33: 21-5.
24. Cohen D, Rodríguez M. A case of catatonic schizophrenia and the absence of dreams. A brief reflection on dreams and psychosis. *Neuro-Psychoanalysis* 2006; 8: 110-1.
25. Damasio A. The feeling of what happens. Body and emotion in the making of consciousness. New York, Harcourt Brace & Company, 1999.
26. Davis JT. Revising psychoanalytic interpretations of the past: an examination of declarative and non-declarative memory processes. *Int J Psychoanal* 2001; 82: 449-62.
27. Donolli VF, Basili RM. Sistema extrapiramidal. *Psiquiatría dinámica*. Buenos Aires, Rossi Ediciones, 1986.
28. Erikson EH. El problema de la identidad del Yo. *Rev Urug Psicoanal* 1969; 5: 267-338.
29. Fairbairn WRD. Estudio psicoanalítico de la personalidad. 4a ed. Buenos Aires, Hormé, 1975.
30. Fonagy P. An attachment theory approach to treatment of the difficult patient. *Bull Menninger Clin* 1998; 62: 147-69.
31. Fonagy P. Rejoinder to Harold Blum. *Int J Psychoanal* 2003; 84: 503-9.
32. Fonagy P. Attachment, trauma and psychoanalysis: Where psychoanalysis meets neuroscience. 44th IPA Congress on Trauma: New Developments in Psychoanalysis. Río de Janeiro, 2005.
33. Freud S. Proyecto de psicología. Buenos Aires: Amorrortu editores; 1950 [1895]. Vol. 1, 2003.
34. Freud S. Carta 52. En: Fragmentos de la correspondencia con Fliess (1950 [1892-99]). Buenos Aires: Amorrortu editores; 1896. Vol. 1, 2003.
35. Freud, S. Sobre los recuerdos encubridores. Buenos Aires: Amorrortu editores; 1899. Vol. 3.
36. Freud S. La interpretación de los sueños. Buenos Aires: Amorrortu editores; 1900 [1899]. Vol. 4 y 5.
37. Freud S. Psicopatología de la vida cotidiana. Buenos Aires: Amorrortu editores. Vol. 6, 1901.
38. Freud S. Recordar, repetir y reelaborar. Buenos Aires: Amorrortu editores; 1914. Vol. 12, 2003.
39. Freud S. Trabajos sobre metapsicología. Buenos Aires: Amorrortu editores; 1915. Vol. 14, 2003.
40. Freud S. De la historia de una neurosis infantil. Buenos Aires: Amorrortu editores; 1918. Vol. 17, 2003.
41. Freud S. Más allá, del principio de placer. Buenos Aires: Amorrortu editores; 1920. Vol. 18, 2003.
42. Freud S. El yo y el ello. Buenos Aires: Amorrortu editores; 1923. Vol. 19, 2003.
43. Freud S. Inhibición, síntoma y angustia. Buenos Aires: Amorrortu editores; 1926. Vol. 20, 2003.
44. Freud S. Moisés y la religión monoteísta. Buenos Aires: Amorrortu editores; 1939. Vol. 23, 2003.
45. Freud S. La escisión del yo en el proceso defensivo. Buenos Aires: Amorrortu editores; 1940. Vol. 23, 2003.
46. Frosch J. Psychotic character versus borderline (Part I). *Int J Psycho-Anal* 1988; 69: 347-57.
47. Frosch J. Psychotic character versus borderline (Part II). *Int J Psycho-Anal* 1988; 69: 445-56.
48. Gabbard GO. What can neuroscience teach us about transference? *Can J Psychoanalysis* 2001; 9: 1-18.
49. Garma A. El psicoanálisis teoría, clínica y técnica. Madrid, Julián Yébenes, 1993.
50. Goudot-Perrot A. Cibernética y biología. Oikos-Tau, Barcelona, 1970.
51. Gunderson JG, Kolb JE, Austin V. The diagnostic interview for borderline patients. *Am J Psychiatry* 1981; 138: 896-903.
52. Janet P. Psychological healing, vols 1, 2. New York, Macmillan, 1925.
53. Ito Y, Teicher MH, Glod CA, Ackerman E. Preliminary evidence for aberrant cortical development in abused children. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10: 298-307.
54. Izquierdo, I. ¿Qué es la memoria? Buenos Aires: Fondo de Cultura Económica, 1992.
55. Kaler SR, Freeman BJ. Analysis of environmental deprivation: cognitive and social development in Romanian orphans. *J Child Psychol Psychiat* 1994; 35: 769- 81.
56. Kandel ER. A new intellectual framework for psychiatry. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 457-69.
57. Kandel ER, Schwartz J, Jessell T. Essentials of neural science and behavior. London, Prentice Hall International, 1995.
58. Kernberg O. Severe personality disorders: psychotherapeutic strategies. New Heaven, Yale University Press, 1984.
59. Kernberg O. Agression, trauma, and hatred in the treatment of Borderline Patients. *Psychiatr Clin North Am* 1994; 17: 701-14.
60. Kernberg O. A psychoanalytic theory of personality disorders. En: Clarkin JF, Lezenweger MF, editores. Major theories of personality disorder. New York, The Guilford Press; 1996. p. 106-40.
61. Laplanche J, Pontalis J. Diccionario de Psicoanálisis. Barcelona, Labor, 1971.
62. Khan MMR. The concept of cumulative trauma. *Psychoanal Study Child* 1963; 18: 286-306.
63. Khan MMR. Ego distortion, cumulative trauma, and the role of reconstruction in the analytic situation. *Int J Psycho-Anal* 1964; 45: 272-9.
64. Ledoux JE. The emotional brain. New York, Simon and Schuster, 1996.
65. Lewis Herman J, Perry C, van der Kolk BA. Childhood trauma in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 490-5.
66. Links PS. Family environment and borderline personality disorder. Washington, DC, London, American Psychiatric Press, 1990.
67. MacLean P. On the origin and progressive evolution of the triune brain. En: Armstrong E, Falk D, editores. Primate brain evolution. New York, Plenum Press, 1982, p. 291-316.
68. Mahler M. On human symbiosis and the vicissitudes of individuation, Vol. I: Infantile psychosis. New York, International Universities Press, 1968.
69. Mahler M. A study of separation individuation process and its possible application to the borderline phenomena. *Psychoanal Study Child* 1971; 26: 403-24.
70. Mahler M. On the first three subphases of the separation-individuation process. *Int J Psychoanal* 1972; 53: 333-8.
71. Mancia M. Implicit memory and early unrepressed unconscious: their role in the therapeutic process (how neuroscience can contribute to psychoanalysis). *Int J Psychoanal* 2006; 87: 83-103.
72. Masson JM. El asalto a la verdad (La renuncia de Freud a la teoría de la seducción). Barcelona, Seix Barral, 1985.
73. Masterson JF. Tratamiento del adolescente fronterizo. Buenos Aires, Paidós, 1975.
74. McDougall J. Teatros de la mente. Ilusión y verdad en el escenario psicoanalítico. Madrid, Tecnipublicaciones, 1987.
75. Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *EEG Electroencephalographic and Clinical Neurophysiology* 1947; 1: 455-73.
76. Pally R. Memory: brain systems that link past, present and future. *Int J Psychoanal* 1997; 78: 1223-34.
77. Pally R. The mind-brain relationship. London, Karnac, 2000.
78. Paris J, Zweig-Frank H. A critical review of the role of child-

- hood sexual abuse in the etiology of borderline personality disorder. *Can J Psychiatry* 1992; 37: 125-8.
79. Rangell L. The metapsychology of psychic trauma. En: Furst SS, editor. *Psychic Trauma*. New York, Basic Books; 1967. p. 51-84.
  80. Rank O. El mito del nacimiento del héroe. Buenos Aires, Paidós, 1981.
  81. Rosenbaum M, Muroff M, editores. Anna O. Fourteen contemporary reinterpretations. New York, The Free Press, 1984.
  82. Schacter D. Searching for memory. The brain, the mind and the past. New York, Basic Books, 1996.
  83. Sharpin de Basili I, Basili RM. Aportes a una metapsicología del trauma psíquico. Presentado en el XXV Congreso Latinoamericano de Psicoanálisis, organizado por FEPAL, Guadalajara, México, 2004.
  84. Solms M. Towards an anatomy of the unconscious. *J Clin Psychoanal* 1996; 5: 331-67.
  85. Solms M. What Is consciousness? *JAPA* 1997; 45: 681-703.
  86. Solms M, Turnbull O. El cerebro y el mundo interior. México, Fondo de Cultura Económica, 2005.
  87. Spitz, R. No y sí. Sobre la génesis de la comunicación humana. Buenos Aires, Hormé, 1971.
  88. Spitz, R. El Primer Año de Vida del Niño. México, Fondo de Cultura Económica, 1980.
  89. Squire LR, Knowlton BJ. Memory, hippocampus and brain systems. En: Gazzaniga MS, editor. *The cognitive neuroscience*. Cambridge, MA: MIT Press; 1994. p. 825-37.
  90. Squire LR, Kandel E. Memory, from mind to molecules. New York, Scientific American Library, 1999.
  91. Stone M. The fate of borderline patients. Successful outcome and psychiatric practice. New York, The Guilford Press, 1990.
  92. Stone M. Personality-disordered Patients. Treatable and untreatable. Arlington, American Psychiatric Publishing, 2006.
  93. Sulloway FJ. Freud, biologist of the mind. London: Fontana, 1980.
  94. Terr LC. Childhood traumas: an outline and overview. *Am J Psychiatry* 1981; 148: 10-20.
  95. Vaillant GE. Ego mechanisms of defense. A guide for clinicians and researchers. Washington DC, London, American Psychiatric Press, 1992.
  96. Valls JL. Diccionario Freudiano. Buenos Aires, Julián Yévenes, 1995.
  97. Valls JL. Metapsicología y modernidad. El "proyecto" freudiano". Buenos Aires, Lugar Editorial, 2004.
  98. van Der Kolk B. Psychological trauma. Washington DC, American Psychiatric Press, 1987.
  99. van Der Kolk, B. La naturaleza del trauma. *Revista de Psico-trauma para Iberoamérica* 2002; 1: 4-19.
  100. van Der Kolk B, McFarlane A, Weisaeth L. Traumatic stress. New York, The Guilford Press, 1996.
  101. Yehuda R, McFarlane AC, editores. Psychobiology of post-traumatic stress disorder. New York, The New York Academy of Sciences, 1997.
  102. Westen D. Psychology: mind, brain, & culture. 2a ed. New York, John Wiley and Sons, 1999.
  103. Westen D, Gabbard GO. Developments in cognitive neuroscience: I. Conflict, compromise, and connectism. *JAPA* 2002; 50: 53-98.
  104. Westen D, Gabbard GO. Developments in cognitive neuroscience: II. Implications for theories of transference. *JAPA* 2002; 50: 99-134.
  105. Zieher LM. Psicofarmacología Clínica y sus bases neurocientíficas. Buenos Aires, Editorial Ursino, 2003, 3ra edición.



SIRR

Sistema Integrado de Rehabilitación y Reinserción

Rehabilitación, Reinserción Social y Laboral para personas que padecen trastornos mentales severos, a través de un abordaje interdisciplinario y con programas individualizados para el logro de su plena integración y adecuada evolución.

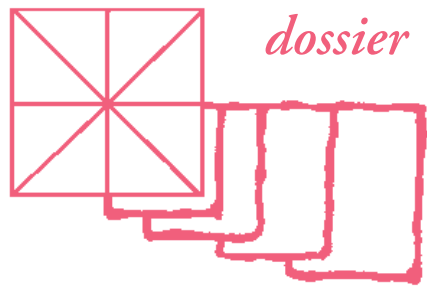
Estos programas se desarrollan en un período de tiempo acotado de acuerdo a los objetivos de rehabilitación establecidos previamente, tiempo durante el cual los usuarios del sistema (en cualquiera de sus modalidades) tienen asistencia psiquiátrica y psicológica con profesionales externos a nuestro equipo.

Ofrecemos los siguientes dispositivos:

- Evaluación integral (neurocognitiva y socio-ocupacional)
- Residencia
- Unidad convivencial supervisada
- Programa de rehabilitación ambulatorio individualizado
- Centro de fin de semana
- Reinserción social
- Capacitación laboral
- Reinserción laboral con tutoría.
- Unidades Productivas
- Empresa social

Av. Juan de Garay 1450 C1153ABY, Buenos Aires, Argentina. Tel: 4305-2272  
Email [info@sirrsa.com.ar](mailto:info@sirrsa.com.ar) Web : [www.sirrsa.com.ar](http://www.sirrsa.com.ar)





# FARMACOTERAPIA: DEL ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO A LA PRÁCTICA EN EL MUNDO REAL

**Coordinación**  
**Silvia Wikinski**  
**Martín Nemirovsky**

*En el siglo XX, en especial en su segunda mitad, se asistió a un desarrollo exponencial de los conocimientos en Farmacología. Este desarrollo fue tanto cuanti como cualitativo. Cuantitativo en el número de nuevas drogas que se incorporaron al vademécum. Cualitativo en la forma en que se comprendía sus acciones y se probaba su eficacia. En el campo de la psicofarmacología, recordemos, los primeros informes acerca de la eficacia de los antidepresivos tricíclicos, de los antipsicóticos o del litio se fundaron en observaciones de base estrictamente serendípica. En aquel momento bastó con estos datos para revolucionar el tratamiento farmacológico de la depresión y de la psicosis.*

*El descubrimiento y la síntesis de nuevos compuestos, sumados a algunas muy desafortunadas experiencias como la de la epidemia de efectos teratogénicos por talidomida ocurrida a fines de los años '50 y principios de los '60, alertó a las autoridades sanitarias acerca de la necesidad de evaluar la eficacia y seguridad de las drogas antes de autorizar su comercialización.*

*Con la existencia de diversos compuestos para tratar la misma dolencia surgió además la necesidad de probar si las drogas nuevas eran al menos igualmente eficaces que las ya disponibles. La Farmacología Clínica fue adecuando su metodología científica a los requerimientos y usos de la época y así nacieron las cuatro fases que caracterizan el estudio de una droga en el camino a su aprobación para el uso masivo. El ensayo clínico controlado, contra placebo o contra un comparador ya conocido, fue y sigue siendo el estándar para contestar la pregunta de si una molécula es*

*segura y eficaz para tratar determinada dolencia, o una pregunta alternativa: si es igual o más segura, e igual o más eficaz que las drogas ya disponibles.*

*Paralelamente a estos desarrollos fue necesario mejorar los instrumentos estadísticos con que se procesaban los datos resultantes. Como consecuencia, se hizo evidente que cuanto más heterogénea es la población incluida en el ensayo, y cuanto más pequeña es la diferencia que se anticipa entre los grupos a comparar, mayor será el número de sujetos que deban incluirse para poder asegurar la validez estadística de los resultados obtenidos.*

*Finalmente, un tercer ingrediente se agregó al caldero de la investigación en Farmacología: le necesidad de producir más compuestos, aprobar más drogas y publicar más trabajos en el menor tiempo posible. Razones económicas fomentaron esta situación, pero también razones culturales y sociales. Entre estas últimas, la confianza post Segunda Guerra Mundial de que la ciencia sería el motor del mejoramiento de la calidad de vida, y de que su avance sería indefinido, no fue menor.*

*Con el objeto de mejorar la "calidad" de los ensayos clínicos, y esgrimiendo razones éticas (incluir la menor cantidad de personas en el estudio de un compuesto cuya seguridad y eficacia eran desconocidas) se optó por restringir la heterogeneidad de las personas incluidas en ellos para así poder obtener validez estadística con el menor número de individuos posible. De esta manera, además, se satisface la demanda de rapidez en la obtención de resultados. Se realizó un "destilado" de pacientes que representaban en su manera más "pura" a la patología a estudiar, dejando de*

lado todo paciente anciano, que pudiera tener comorbilidades, ideación suicida u otros factores agravantes. Los resultados de estos ensayos terminaban representando una proporción menor de los pacientes que consultaban en los ámbitos de atención. La extrapolación de los resultados a otro tipo de pacientes se encontraba comprometida.

En los últimos años se empezaron a hacer evidentes algunas discrepancias entre el optimismo de los años anteriores y la experiencia clínica real. Nació entonces el concepto de efectividad, para agregarlo al de eficacia. En el terreno de la Psicofarmacología ni los anti-depresivos ni los antipsicóticos resultaban tan efectivos en el mundo real como los ensayos de eficacia habían prometido. En cierta medida, aunque no exclusivamente, esta discrepancia podía explicarse por las características de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos.

En el Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos tuvo origen una iniciativa: la de realizar estudios en condiciones similares a las de la práctica clínica cotidiana. Para eso se desarrollaron una serie de trabajos ambiciosos sobre terapéutica psicofarmacológica, multicéntricos, que incluyeron gran cantidad de pacientes con criterios de inclusión amplios, seguimientos más largos y la ausencia de la industria farmacéutica como financiadora.

En este dossier de Vertex recogemos cinco trabajos que resumen para los lectores de habla hispana los fundamentos, la lógica y los resultados de los que se han dado en llamar los "ensayos del mundo real" en psicofarmacología. En primer lugar Andrés Heerlein repasa la historia de los ensayos clínicos, se refiere al papel de la industria farmacéutica en su realización y finalmente sintetiza los principales ensayos clínicos del mundo real en psicofarmacología. Este trabajo sirve de introducción conceptual y práctica para los otros

cuatro trabajos. La colaboración de Rodolfo Zaratiegui presenta los resultados obtenidos en el megaestudio titulado "Alternativas Secuenciales de Tratamiento para Remediar la Depresión" (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depresión o STAR-D). Los trabajos de Eduardo Leiderman y de Julián Bustin analizan el estudio "Ensayo Clínico de la Efectividad de la Intervención con Drogas Antipsicóticas" (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness o CATIE) en sus dos ramas, con pacientes esquizofrénicos y con pacientes con Enfermedad de Alzheimer respectivamente. Y por último, Luis Herbst y Aníbal Goldchluk repasan el "Programa para la Mejoría Sistemática del Tratamiento del Trastorno Bipolar" (Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder o STEP-BD). Todos los trabajos incluidos no son meros resúmenes de los mencionados estudios, sino que constituyen una lectura experta y crítica de sus alcances y limitaciones. Constituyen una actualización de gran valor para el psiquiatra clínico.

Finalmente, una reflexión. Los ensayos del mundo real que recogemos en este dossier fueron realizados en los Estados Unidos, con las características que tienen sus sistemas de cobertura médica y sus patrones de relaciones sociales e interpersonales. Es evidente que el mundo real no es uno solo, y que nuestro "mundo real" dista de ser aquel. Contamos con numerosas limitaciones que no están presentes en el país que alojó aquellos estudios, pero también tenemos diferencias culturales y sociales que tal vez puedan determinar cambios en la evolución de las personas con trastornos mentales. De qué manera nuestro mundo real condiciona, facilitando o dificultando, la respuesta a la farmacoterapia sólo podrá ser respondido con ensayos que tengan por escenario ésta, nuestra realidad ■

# Los ensayos terapéuticos y la práctica clínica real

Andrés Heerlein L.

*Hospital Clínico J. J. Aguirre, Universidad de Chile, Santiago de Chile  
Facultad de Medicina, Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo, Santiago de Chile  
E-mail: aheerlein@entelchile.net*

## Introducción

El desarrollo de la farmacología del sistema nervioso y, en particular, el de la psicofarmacología, ha alcanzado niveles muy importantes en las últimas décadas. Este extraordinario proceso se inicia en 1949 con las descripciones de Cade del efecto “tranquilizante” de las sales de litio sobre la conducta agitada, del efecto “neuroléptico” de la clorpromazina registrado por Hamon y Delay en 1952 y del efecto “antidepresivo” de la imipramina, des-

cripciones de Cade del efecto “tranquilizante” de las sales de litio sobre la conducta agitada, del efecto “neuroléptico” de la clorpromazina registrado por Hamon y Delay en 1952 y del efecto “antidepresivo” de la imipramina, des-

---

## Resumen

Uno de los principales problemas de la medicina moderna es que muchos tratamientos aparentemente eficaces no revelan mayor efectividad en la práctica médica real. Los estudios de eficacia terapéutica investigan las dosis óptimas, la respuesta clínica y la tolerabilidad de los tratamientos y generalmente se realizan en poblaciones depuradas, por lo que no siempre entregan información válida para la práctica médica real. Los estudios de efectividad suelen aportar mayor información acerca de lo que ocurre en la realidad clínica. Esta revisión analiza las fortalezas y las debilidades de las diferentes estrategias de investigación terapéutica, ofreciendo una visión global de las diversas formas como los ensayos clínicos pueden ser utilizados en la práctica médica y un análisis minucioso de los problemas que registran los ensayos clínicos dependientes de financiamiento de proveedores médicos. Se discuten algunas preguntas centrales en la evaluación de algunos tratamientos médicos, antipsicóticos y antidepresivos, analizando las posibilidades de traducir los resultados de los ensayos clínicos en la práctica médica diaria. Los resultados demuestran que si bien los ensayos clínicos controlados son considerados el estándar ideal para investigar la eficacia clínica, con frecuencia registran importantes sesgos y problemas de generalización. Los estudios de efectividad, por otro lado, analizan los efectos de los tratamientos desde una perspectiva más cercana a la realidad clínica. Además, permiten obtener mayor información sobre indicadores generales de salud como p. ej. ausentismo e incapacidad laboral, licencias médicas, costos de tratamiento, etc. Las conclusiones indican que las futuras investigaciones sobre la calidad de los tratamientos médicos requieren menos resultados sesgados, más ensayos clínicos objetivos y transparentes y más estudios de efectividad, destinados a aportar más y mejor información acerca de los múltiples aspectos de la terapia médica y psiquiátrica.

**Palabras clave:** Tratamientos - Evaluación - Eficacia - Efectividad - Medicina - Psiquiatría - Farmacología.

RANDOMIZED CLINICAL TRIALS AND REAL CLINICAL PRACTICE

## Abstract

One of the emerging problems in modern medicine is that part of its highly efficacious treatments do not show significant effectiveness in real world systems of care. Efficacy studies address the appropriate dosages, short term response and feasibility of treatments in carefully selected populations, but they do not necessarily provide information for decisions in clinical practice. This review aims to present strengths and limitations of different methodological types of trials and to offer an overview of how knowledge from clinical trials can be used for clinical practice. The important effect of funding source on the outcome of randomized controlled trials is discussed. Some key questions in the treatment assessment of depression, schizophrenia and different medical conditions are discussed, with a focus on the possibilities and restrictions of translating clinical trial results into real-world settings. Empirical evidence shows that although randomized controlled trials are the gold standard for proving efficacy of a therapeutic procedure they often suffer from funding source bias and from lack of generalizability. Effectiveness studies evaluate effects of treatments under conditions approximating usual care. Another key area that can be addressed by effectiveness studies is the impact on important health policy measures such as disability days, days of work or medical costs, etc. Conclusions show that the future assessment of treatment regimes for clinical utility requires less biased efficacy studies and more effectiveness studies addressing major issues from all relevant perspectives.

**Key words:** Treatment - Assessment - Efficacy - Effectiveness - Medicine - Psychiatry - Pharmacology.

crito por Kuhn en 1957 (6, 10, 18, 32). La psicofarmacología clínica comienza a adquirir relevancia en la Europa de los años 50 y 60 gracias a las contribuciones de importantes escuelas lideradas por Sir M. Roth en Newcastle, H. Hippus en Munich y P. Pichot en Paris, y por H. Meltzer, D. Klein y muchos otros en los EE.UU. En un comienzo, la incorporación de los nuevos psicofármacos se apoyó en estudios abiertos, como lo es, por ejemplo, el clásico estudio clínico sobre la clorpromazina, publicado en 1952 por Jean Delay y cols. (10). Posteriormente fueron los centros académicos universitarios los que comenzaron a desarrollar ensayos clínicos controlados destinados a verificar la eficacia y la efectividad de los nuevos productos farmacéuticos. Así por ejemplo, en 1965, M. Schou da inicio a una nueva era en la investigación clínica de los efectos terapéuticos y profilácticos de los estabilizadores del ánimo, determinando estadísticamente las numerosas variables asociadas al uso del carbonato de litio (47). La mayoría de estos trabajos utiliza la metodología de ensayos clínicos abiertos o estudios naturalísticos, que intentan descubrir directamente los fenómenos que se dan en la práctica clínica real. Sin embargo, este tipo de investigación presenta limitaciones metodológicas, por lo que comienzan a surgir nuevas estrategias de investigación clínico-farmacéutica.

En la década de 1960, colaborando con la investigación de los productos farmacéuticos noveles, la industria farmacéutica comienza a otorgarle un progresivo impulso a los estudios de fase 3 y 4, destinados a evaluar los efectos clínicos de estos agentes. No obstante, los primeros ensayos clínicos controlados también comienzan a revelar problemas técnicos y metodológicos, especialmente en los estudios controlados destinados a medir eficacia terapéutica. Connotados autores como Hippus, Klein o Carrol, concientes de las limitaciones de los ensayos clínicos controlados, publican importantes sugerencias metodológicas para el mejoramiento del estudio científico de los nuevos tratamientos, haciendo notar las dificultades técnicas, clínicas y éticas que implica este tipo de investigación (4, 48). Lamentablemente, estas sugerencias y recomendaciones rara vez fueron acogidas, produciéndose un desarrollo exponencial de ensayos clínicos metodológicamente frágiles y muy permeables al sesgo. Este proceso ha producido numerosas publicaciones terapéuticas de escasa rigurosidad, con evidentes problemas de confiabilidad científica. Por otro lado, la farmacología académica, proveniente de las universidades y de los institutos nacionales de salud, ha intentado revertir este proceso, promoviendo el desarrollo de una farmacología clínica más rigurosa, con estudios clínicos bien controlados y más confiables (23, 43, 59). En los últimos años, ambas formas de desarrollo han experimentado un gran crecimiento, el que ha tenido consecuencias gravitantes tanto para el trabajo clínico de la medicina "real" como para el perfeccionamiento de la investigación médica y farmacéutica.

En psiquiatría clínica, el advenimiento de los antidepresivos tricíclicos, de los antipsicóticos clásicos y de los estabilizadores del ánimo produjo un rápido avance de la investigación psicofarmacológica sistematizada, desa-

rollándose nuevas formas de investigación, como por ejemplo, los ensayos clínicos aleatorizados contra fármacos conocidos, los ensayos clínicos contra placebo, los modelos de estudio con metodología doble ciego o los ensayos comparativos multicéntricos de varios fármacos y/o en varias fases. Este tipo de investigación se hizo rápidamente extensiva a la mayoría de las especialidades médicas, revelando muchas ventajas pero también numerosos inconvenientes.

## Ensayos clínicos dependientes e independientes

De acuerdo con Demirdjian, el primer ensayo clínico aleatorizado informado en la historia de la medicina es el del *Streptomycin Trial Committee*, que en 1948 analizó la eficacia de la estreptomina contra la tuberculosis, por lo que se indica ese año como el comienzo de una nueva era en la medicina moderna (11). Este estudio fue financiado con fondos fiscales, por lo que se inscribe en la historia como uno de los primeros estudios independientes. Tuvo dos consecuencias importantes: logró demostrar que dicha droga era efectiva contra la tuberculosis, convirtiendo además a numerosos investigadores clínicos a la novedosa metodología de "aleatorización". Ya en 1950, gracias a esta metodología, la investigación farmacológica evolucionó hacia los ensayos clínicos controlados y aleatorizados, que consiste en comparar diferentes alternativas terapéuticas en grupos similares de pacientes, asignados a cada intervención a través de algún método de sorteo o aleatorización (11). En la segunda mitad del siglo XX se produce tanto en Europa como en los Estados Unidos un importante desarrollo de los ensayos clínicos aleatorizados, generando con esta metodología múltiples estudios de evaluación terapéutica para numerosas enfermedades, como la úlcera gástrica, el infarto de miocardio, el cáncer o los accidentes cerebrovasculares.

En el ámbito de la psicofarmacología, numerosos autores comienzan a investigar los efectos clínicos de determinados fármacos en centros universitarios de Europa (23, 28, 42, 48). Pero la capacidad de generación de nuevo conocimiento a nivel puramente académico se vio rápidamente sobrepasada por la creciente oferta y la gran demanda de nuevos productos farmacéuticos, por la complejidad de las metodologías noveles y por la falta de personal calificado para investigar científicamente. Esta gran oferta/demanda de nuevos productos y conocimiento farmacéutico dio origen a un progresivo acercamiento entre la investigación clínico-farmacológica de la medicina académica tradicional y la industria farmacéutica. Surgen así los primeros estudios privados, dependientes de un financiamiento externo exclusivo, proveniente de los proveedores médicos. Estos son los denominados estudios o ensayos dependientes, ligados a la industria farmacéutica o a otras instituciones comerciales. En un principio esta colaboración dio buenos resultados, con aportes significativos al conocimiento farmacológico. Posteriormente, la presión por generar nuevos estudios se fue intensificando, y esta colaboración entre industria y academia se fue debilitando. Los proveedores médicos

comenzaron a organizar sus propios ensayos de investigación farmacológica, con operadores e investigadores exclusivos. La principal consecuencia de este fenómeno fue un importante crecimiento cuantitativo de los estudios y publicaciones dependientes del financiamiento externo. A partir de la década de los 90' los ensayos clínicos dependientes comienzan a institucionalizarse en la forma de estudios multicéntricos, llegando a constituir una verdadera red internacional de estudios clínicos, dependientes del financiamiento privado y controlados por operadores externos. En la actualidad, gran parte de la información clínico-farmacológica se genera en el ámbito ligado a los proveedores médicos, alejada de los mundos académicos y científicos de sus orígenes.

Cabe recordar que todo este notable desarrollo tuvo sus orígenes en Europa. En el ámbito de la psicofarmacología, en Suiza, Inglaterra y en Alemania ya en los 60 se observan interesantes colaboraciones entre la psiquiatría académica y la industria farmacéutica, con el objeto de promover la investigación científica y tecnológica en las fases finales del desarrollo de los nuevos fármacos (28, 42, 48). La estrecha asociación profesional promovida por connotados psiquiatras académicos como Kielholz, Pöldinger y Hippus con la industria farmacéutica internacional se extendió velozmente al resto de la entonces Europa Occidental, traspasando este novedoso estilo de colaboración científica hasta los EE.UU. y otros continentes (23, 28, 42). Las necesidades y presiones por contar cada vez con mayor información sobre la eficacia de los fármacos psicotrópicos determinaron un desarrollo vertiginoso de esta nueva modalidad de estudios psicofarmacológicos a ambos lados del atlántico.

A mediados de los 70 tanto en Europa como en los EE.UU. las autoridades de salud comienzan a exigir a la industria la presentación de evidencia empírica sólida y confiable para autorizar la comercialización de los nuevos productos farmacológicos (48). La industria farmacéutica internacional, interesada en el desarrollo y la venta de sus productos, se adapta rápidamente a este nuevo escenario, desarrollando, comercializando y profesionalizando la investigación farmacológica dependiente. Los centros para la realización de ensayos clínicos controlados financiados por los proveedores se profesionalizan, promoviendo la contratación de médicos especialistas, fomentando la contratación de personal no médico exclusivo para estos propósitos, estimulando la realización de estudios internacionales y favoreciendo el desarrollo de agencias regionales especializadas en la organización y supervisión de ensayos clínicos controlados.

El ensayo clínico controlado y aleatorizado es considerado, hoy por hoy, un paradigma en la investigación médica terapéutica. Para muchos autores, esta metodología es el estándar ideal para la investigación de la eficacia clínica, especialmente cuando se quieren comparar dos o más alternativas terapéuticas. Es por esto que los proveedores médicos han estimulado fuertemente el desarrollo de estudios clínicos controlados dependientes. Sin embargo, esta forma de investigación no está exenta de problemas y contradicciones, surgiendo en

las últimas décadas una serie de importantes autores que han cuestionado el valor científico de la información recogida por estos métodos. Entre los argumentos esgrimidos por los opositores a los estudios dependientes destacan, entre otros, la fragilidad de las metodologías empleadas, la multiplicidad de factores que alteran la calidad de la información obtenida, la frecuente presencia de sesgos metodológicos y la distancia existente entre los resultados de los ensayos controlados y la farmacología del mundo "real", vale decir, de la práctica clínica cotidiana (9). Diferentes estudios empíricos y varias revisiones rigurosas de los ensayos clínicos dependientes han demostrado que, de los cientos de miles de estudios terapéuticos publicados, muchos de ellos contienen graves defectos metodológicos y claros sesgos en los resultados o conclusiones. En numerosos ensayos clínicos no se toman precauciones ni medidas efectivas para evitar estos sesgos. Así por ejemplo, algunos estudios comparan muestras con un número bajo de pacientes, otros comparan poblaciones poco representativas, otros estudian dosis comparativas excesivamente bajas o permiten fallas metodológicas y estadísticas graves, etc. Estos errores o sesgos promueven la obtención de resultados favorables al producto estudiado (9, 25). Simultáneamente se ha observado una tendencia a no reportar o a omitir los efectos colaterales adversos o tóxicos de los nuevos fármacos (9, 25, 58).

Diferentes autores han sugerido que los resultados y las conclusiones de los ensayos clínicos dependientes son publicados y difundidos solamente en el caso de ser favorables a los intereses del proyecto, evitando la publicación de resultados adversos, eventos colaterales negativos, desventajosos o problemáticos (5, 12, 25, 58). Se ha planteado que los resultados y las conclusiones publicadas en revistas médicas o difundidas en monografías o apartados médicos favorecen con excesiva frecuencia al producto investigado, especialmente cuando existen estrechas asociaciones comerciales con los proveedores (24, 30, 56). Revisiones más recientes de los ensayos clínicos dependientes publicados entre 1990 y 2008 apoyan esta tesis, al demostrar que un gran número de los ensayos clínicos realizados en este período continúan favoreciendo la publicación de conclusiones favorables a los intereses de los promotores del proyecto respectivo (13, 14, 54, 56). Este sorprendente número de publicaciones favorables junto a la ausencia de información desventajosa a los intereses de los promotores ha generado un clima de desconfianza en el ambiente académico de la farmacología y la terapéutica médica.

Algunos investigadores continúan pensando que los ensayos clínicos dependientes de financiamiento externo son importantes para el desarrollo de la farmacología y la terapéutica médica. Nosotros suscribimos esta posición. La gran cantidad de estudios realizados, algunos muy satisfactorios, la magnitud de su impacto en medicina y la relevancia de su rol en la generación de nuevo conocimiento farmacológico y terapéutico demuestran que los ensayos clínicos son necesarios e importantes. No obstante, dado que una parte significativa de sus resultados y conclusiones ha sido publicada en revistas

o monografías de escaso prestigio científico, los líderes de la investigación y los comités editoriales de muchas publicaciones y guías médicas dudan de su calidad y confiabilidad, recomendando su exclusión de la lectura crítica y del análisis científico riguroso (20). Desafortunadamente, muchos de estos estudios no logran superar las vallas y exigencias mínimas de las revistas médicas de mayor prestigio. Sin embargo, reciben una vasta difusión a través de publicaciones menos rigurosas, destinadas a la promoción de los productos, lo que puede conducir a una comunicación médica errónea, restándole calidad y confiabilidad a las terapias (20, 24, 58).

Es sabido que la información médica sesgada o de menor confiabilidad aumenta la probabilidad del error médico, disminuyendo la calidad y la efectividad de la acción terapéutica. Diversos autores han sugerido que los resultados sesgados o las conclusiones parciales provenientes de algunos estudios dependientes han influido negativamente en la calidad y la confiabilidad de muchas pautas diagnósticas y terapéuticas basadas en evidencia (14, 20, 24, 41). Cabe destacar que los principales criterios, contenidos y conductas recomendados por estas pautas terapéuticas (guías clínicas y manuales terapéuticos) rigen las políticas de salud de muchos países. Por lo tanto, las consecuencias finales de este proceso no sólo amenazan la calidad y la confiabilidad del trabajo médico sino que trascienden las fronteras de la relación médico-paciente, pudiendo afectar aspectos políticos y económicos de gran impacto en salud pública.

### Eficacia versus efectividad

Los ensayos clínicos aleatorizados son estudios controlados dirigidos a la medición de la eficacia (*efficacy*) de determinado producto o tratamiento. Se basan en proveer tratamientos intensivos comparados a una población cuidadosamente seleccionada, generalmente relacionada con los niveles terciarios de atención. Estos estudios intentan medir la eficacia, aplicabilidad, efectos colaterales y dosificación óptima de un determinado tratamiento médico, siendo los proveedores médicos privados los que mayoritariamente prefieren esta metodología. No obstante, este tipo de estudios tiene una serie de limitaciones. Frecuentemente, las poblaciones heterogéneas, los pacientes que presentan comorbilidad médica o psiquiátrica, los sujetos provenientes de grupos socioeconómicos dispares o con características disímiles son excluidos *a priori*, con el fin de disminuir dispersiones o varianzas que puedan alterar el resultado final del tratamiento. En consecuencia, los ensayos clínicos suelen medir la eficacia de los medicamentos en poblaciones ideales, especialmente seleccionadas para ese propósito. Asimismo, se ha señalado que los diseños de los ensayos clínicos controlados contemplan una elevada frecuencia de controles médicos, exámenes, mediciones, cuidados y atenciones. Esta alta intensidad de controles es mayor que lo acostumbrado en la práctica médica habitual, lo que también introduce un sesgo a los resultados. Ambos factores conducen a la obtención de resultados favorables, y no permiten ver realmente la eficacia del trata-

miento estudiado. Tampoco permiten observar lo que realmente ocurre en la práctica médica diaria con dicho tratamiento. Para muchos autores, los resultados y conclusiones que se obtienen de los ensayos clínicos controlados sólo permiten responder preguntas sobre la eficacia de un tratamiento determinado en una población muy seleccionada, pero no reflejan lo que ocurre en la medicina del mundo real.

Los estudios sobre la efectividad (*effectiveness*) de los tratamientos lograrían, según muchos autores, una aproximación más cercana a la realidad, a lo que ocurre en la práctica médica diaria. De hecho, estos estudios permiten la conformación de muestras de pacientes de mayor diversidad étnica y socioeconómica, más representativas, permitiendo además incluir a los pacientes con comorbilidad médica y/o psiquiátrica, favoreciendo una agenda más cercana a lo que ocurre en el mundo real de los tratamientos médicos. Asimismo, estos estudios son menos "intensivos" que los clásicos estudios de eficacia, tratando de evitar los sesgos por exceso de consultas, atenciones y entrevistas, reflejando con mayor fidelidad lo que ocurre en el mundo real.

Los estudios de efectividad pretenden acercarse con mayor precisión a lo que ocurre en la atención secundaria y primaria. Reiteradas investigaciones demuestran que en la mayoría de las enfermedades crónicas de la medicina, incluidas la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la depresión mayor, la esquizofrenia y el trastorno bipolar, la efectividad real de los tratamientos es menor de lo que sugieren los estudios de eficacia. Por definición, los estudios de efectividad tienen que concentrarse en métodos de atención y servicios que aumenten la implementación de tratamientos básicos para la atención primaria. Simultáneamente, este tipo de estudios intenta dar respuesta a otras preguntas y problemas muy relevantes de la medicina o la psiquiatría, más complejas y profundas, y que se refieren al impacto que tienen las enfermedades en importantes indicadores de salud tales como días de incapacidad laboral, ausencia laboral, costos médicos, recuperabilidad, etc. Generalmente estos aspectos no suelen ser considerados por los ensayos clínicos controlados destinados a evaluar solamente la eficacia.

Considerando los aspectos antes mencionados resulta interesante saber cuál es el estado actual del conocimiento acerca de las semejanzas y diferencias existentes entre los ensayos clínicos destinados a medir eficacia y los que se han realizado para evaluar efectividad. Asimismo, es importante saber cuál y de qué magnitud son las diferencias observadas al comparar resultados de los ensayos clínicos dependientes con los estudios terapéuticos independientes de financiamiento externo.

El presente trabajo revisará y analizará la literatura médica de la última década relacionada con las investigaciones farmacológicas destinadas a medir eficacia, comparándolos con los resultados provenientes de la farmacología del llamado "mundo real". Dentro de este análisis se compararán resultados de estudios considerados independientes con los resultados difundidos por publicaciones que reconocen tener asociaciones finan-

cieras directas o indirectas con la industria farmacéutica. Asimismo, se pretende analizar las principales discrepancias y convergencias que se observan al comparar los estudios más controlados, destinados a medir eficacia, con los estudios que miden efectividad. Para este efecto se realizó una revisión exhaustiva de la literatura de algunas especialidades de la medicina interna, de la psiquiatría y de la psicofarmacología, especialmente del ámbito de los antipsicóticos atípicos y de los antidepresivos. Finalmente se revisarán otros aspectos relevantes, que surgen de la comparación entre los ensayos dependientes de financiamiento externo con los estudios independientes y/o con los ensayos clínicos más abiertos, destinados a medir efectividad.

### Estudios en Medicina Interna

Diferentes estudios realizados en la década de los 90 revelaron que tanto en el tratamiento de las enfermedades crónicas como la Hipertensión Arterial, la Diabetes Mellitus o la Depresión Mayor existen importantes discrepancias entre los indicadores de eficacia y de efectividad terapéutica (31, 50, 57). Muchos tratamientos, especialmente los más prolongados, exhiben en la práctica médica real una efectividad muy baja. Menos de la mitad de los pacientes con Hipertensión Arterial o Diabetes Mellitus completan o mantienen satisfactoriamente sus tratamientos por los períodos indicados por su médico (31, 57). Aún teniendo acceso a tratamientos eficaces, son pocos los pacientes que cumplen con las indicaciones previstas en las guías clínicas para asegurar un tratamiento efectivo. Estos resultados, provenientes del mundo real de la medicina, contrastan fuertemente con las conclusiones de los ensayos clínicos destinados a medir eficacia, que suelen ser mucho más positivos. Las razones son múltiples y variadas. Se ha planteado que podrían estar relacionadas con las características propias de los enfermos, con la calidad de la relación médico-paciente, con las características de los sistemas de salud, a factores culturales y educacionales, etc. También se ha señalado que estas diferencias provienen de los sesgos positivos relacionados con los intereses de promoción de los tratamientos.

En medicina interna, Davidson y cols. revisaron 107 ensayos clínicos de diferentes patologías, encontrando una correlación significativa entre la fuente de financiamiento del estudio y los resultados. Los autores concluyen que los estudios dependientes de financiamiento externo obtienen con mucho mayor frecuencia resultados favorables a los nuevos productos que los estudios independientes (9). Davidson concluye que los intereses subyacentes tendrían una influencia significativa en los resultados finales de los estudios dependientes.

En cuanto al problema de un eventual sesgo positivo relacionado con la fuente de financiamiento de los ensayos clínicos se han publicado diversos estudios, con desiguales resultados. Un estudio observacional de 370 ensayos clínicos aleatorizados incluidos en los metanálisis de la *Cochrane Library* reveló diferencias significativas entre los tratamientos dependientes e independientes,

especialmente cuando se les compara de acuerdo al grado de financiamiento externo admitido (2). En el caso de los estudios financiados por instituciones sin fines de lucro se informó de un 16% de resultados favorables al producto estudiado, en los estudios semi-independientes se observó un 30% de resultados favorables, en los estudios mixtos (con parte del financiamiento de fuentes privadas) un 35%, mientras que en los ensayos con financiamiento exclusivamente privado se observó un 51% de resultados favorables al producto estudiado (2). Las conclusiones de este estudio apoyan la tesis de que la fuente de financiamiento de los ensayos clínicos permite predecir los resultados de los tratamientos evaluados. Esta predicción de resultados podría deberse a los sesgos que surgen en la recolección y en la interpretación de los resultados, concluyen estos autores (2).

Por otro lado, un estudio piloto comparativo realizado por Clifford y cols. de 100 ensayos clínicos publicados en 5 revistas médicas de alto prestigio académico no logró demostrar diferencias significativas entre los trabajos que contaban con financiamiento externo y los que no contaban con ese tipo de financiamiento (8). Los resultados definitivos de este estudio no han sido publicados aún, pero es posible que no se hayan registrado diferencias debido al elevado nivel académico de las revistas y a las exigencias editoriales de las mismas.

Bhandari y cols. estudiaron 332 reportes de ensayos clínicos controlados, quirúrgicos y no quirúrgicos, publicados en 8 prestigiosas revistas de cirugía y en 5 revistas de medicina interna (5). La presencia de financiamiento privado de parte de los proveedores médicos fue reconocida en el 37% de los casos, y en estos casos se observó una correlación positiva significativa entre la presencia del financiamiento reconocido y los resultados favorables al tratamiento estudiado. Los resultados de los ensayos en cirugía revelaron una mayor tendencia que los estudios en medicina interna a favorecer los intereses de los promotores, pero no se registró una diferencia significativa (16).

En Cardiología, considerando la creciente tendencia a reportar resultados favorables a los promotores de los estudios dependientes durante la década pasada, el grupo de trabajo liderado por Ridker publicó recientemente en JAMA un análisis de la evolución del fenómeno entre los años 2000 y 2005 (43). El objetivo central de este estudio era averiguar si esta tendencia favorecedora se sigue observando en los ensayos cardiovasculares más recientes. El estudio de Ridker confirma que los ensayos clínicos actuales continúan revelando una significativa mayor frecuencia a reportar resultados favorables al promotor del proyecto, mientras que los trabajos financiados por instituciones independientes reportan resultados y conclusiones más cercanas a la realidad clínica cotidiana (43).

### Estudios en Psiquiatría Clínica

#### *Estudios sobre los antipsicóticos*

A partir de 1990 se han venido introduciendo al mer-



cado de los antipsicóticos numerosas moléculas nuevas para el tratamiento de la esquizofrenia, los que han recibido el nombre de antipsicóticos atípicos. De esta forma se les ha querido diferenciar de los neurolépticos clásicos como la clorpromazina, el haloperidol o la perfenazina. Históricamente los ensayos clínicos aleatorizados comenzaron a ser practicados en forma masiva durante el proceso de acreditación de los antipsicóticos atípicos, en el contexto de comparaciones aleatorizadas y/o ciegas. Para realizar estos estudios se midieron principalmente eficacia y tolerabilidad, comparando los nuevos agentes contra placebo o contra los neurolépticos clásicos. Dentro de los argumentos que apoyaron este desarrollo destacan la aparente menor prevalencia de efectos colaterales y la mayor eficacia relativa que tendrían los antipsicóticos atípicos al compararlos con las fenotiazinas y las butirofenonas. Si bien la clozapina es uno de los antipsicóticos más antiguos de la psicofarmacología clínica, se le ha considerado también como un antipsicótico atípico. La olanzapina, la quetiapina, la ziprasidona y el aripiprazol se sumaron a la clozapina para constituir el nuevo grupo de los antipsicóticos atípicos, exhibiendo en numerosos trabajos interesantes características terapéuticas y de perfil de efectos colaterales. En un principio, prácticamente todos los ensayos clínicos de los antipsicóticos atípicos indicaban que estos agentes tendrían notables ventajas comparativas en cuanto a eficacia, efectividad y a efectos colaterales, al compararlos con los "típicos" (33, 46). No obstante, algunos autores y/o editores comenzaron a comprobar que los ensayos clínicos dependientes no siempre coincidían en sus resultados y conclusiones con los estudios independientes, y que no era extraño observar una elevada frecuencia de resultados favorables cuando los ensayos clínicos de los nuevos antipsicóticos eran dependientes (2, 22, 38). Asimismo, algunos autores reportaron una progresiva tendencia de los estudios dependientes a omitir o no mencionar importantes efectos colaterales de los antipsicóticos atípicos (22, 38).

En un estudio comparativo entre los ensayos aleatorizados de antipsicóticos típicos vs. atípicos, Montgomery y cols. demostraron que los ensayos promovidos por la industria presentan una significativa mayor frecuencia de publicación de resultados favorables al uso de antipsicóticos atípicos (38). En los estudios clínicos independientes, la tendencia a registrar resultados favorables a los antipsicóticos atípicos fue mucho menor (38). En un extenso análisis de 42 publicaciones sobre la eficacia de los antipsicóticos atípicos, Heres y cols. encontraron que en un 90% de los casos los resultados favorecían a las sustancias relacionadas con los promotores del ensayo correspondiente (22). Heres y cols. describen varias posibles fuentes de error o sesgo en estos estudios: problemas con la dosificación o con el aumento progresivo de las dosis, problemas en los criterios de inclusión, problemas en la selección de las muestras, problemas metodológicos y estadísticos y/o problemas en el reporte y la publicación de los resultados (22).

En los últimos años el Instituto de Salud Mental (NIMH) de los EE.UU. desarrolló un estudio comparativo independiente para evaluar la efectividad, efectos

colaterales, factores psicosociales, etc. de varios agentes antipsicóticos atípicos, comparándolos con un antipsicótico clásico, la perfenazina (37, 52). Este estudio, denominado CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*) fue coordinado y financiado por el NIMH y se prolongó por un período de más de dos años, separado en dos fases. Los resultados principales revelaron que, en la primera fase del tratamiento, la perfenazina (antipsicótico clásico o típico) tiene la misma efectividad que la olanzapina, quetiapina, risperidona y ziprasidona, siendo la droga de menor costo comparativo (52). En una segunda fase, la clozapina demostró ser más efectiva para el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia refractaria. Sorprendentemente, en el estudio CATIE el antipsicótico clásico perfenazina no se asoció a una mayor prevalencia de efectos extrapiramidales al compararla con los agentes atípicos, y tampoco se observó una mayor frecuencia de disquinesias tardías (37, 52). El funcionamiento neurocognitivo o psicosocial tampoco reveló diferencias significativas entre los antipsicóticos típicos y atípicos (52).

Cabe destacar que el estudio CATIE no sólo cuestiona la aparente superioridad de efectividad de los antipsicóticos atípicos por sobre los antipsicóticos clásicos como la perfenazina, sino que permite ver con mayor claridad lo que ocurre en la práctica psiquiátrica real. Así por ejemplo, a partir de los datos de CATIE se han publicado interesantes estudios acerca del efecto de los antipsicóticos sobre la conducta violenta de los pacientes esquizofrénicos, sobre los efectos terapéuticos que tienen los antipsicóticos en los pacientes que abusan de sustancias o acerca de los desiguales efectos metabólicos que posee cada uno de estos antipsicóticos (35, 51, 53). La conclusión principal del estudio CATIE es, sin embargo, que un antipsicótico clásico, la perfenazina, resultó ser la droga con la mejor relación costo-efectividad (52).

Los resultados y conclusiones que ha venido entregando el estudio CATIE han sorprendido a muchos autores, especialmente del sector más relacionado con la promoción de los nuevos agentes antipsicóticos. Porque los resultados contradicen no sólo los resultados de muchos ensayos clínicos previos sino también los resultados de diferentes revisiones basadas en lectura crítica y varios metanálisis. Estos resultados cuestionan los algoritmos de varias guías clínicas para el tratamiento de la Esquizofrenia. CATIE sugiere que los futuros trabajos de lectura crítica para la confección de los metanálisis y la subsecuente redacción de guías clínicas deben ser más cuidadosos, evitando incluir información poco confiable o sesgada. Asimismo, demuestra las significativas diferencias que se pueden producir entre la farmacología de los ensayos clínicos dependientes y la farmacología del mundo real.

Cabe mencionar que el estudio CATIE cuenta con varios contradictores, que han objetado numerosos aspectos metodológicos del mismo. Sin embargo, los resultados principales y las conclusiones preliminares no sólo han revelado interesantes datos sobre la efectividad de los antipsicóticos sino que han aportado una gran cantidad de información en diversas áreas de la psiquia-

tría clínica, la psicopatología, la psiquiatría social y la psicofarmacología comparada. Asimismo, estos resultados nos han permitido visualizar con mayor nitidez lo que ocurre en el mundo real de los tratamientos antipsicóticos.

Las consecuencias de estos resultados y conclusiones no son aún predecibles. Por de pronto, hay autores que han exigido cambios en las políticas de tratamiento al corto y largo plazo de la esquizofrenia, lo que tendría un gran impacto socioeconómico, tanto en los países desarrollados como en los en desarrollo. Porque, tal como lo señalan Gutiérrez-Suela o Rosenheck y cols., estos resultados apoyan las recomendaciones para utilizar en primera línea drogas antipsicóticas clásicas, no sólo por ser igualmente efectivas sino especialmente porque son más económicas y más accesibles a la población general (17, 44).

El estudio CATIE revela además que, si bien algunos agentes antipsicóticos atípicos como la olanzapina exhiben una mejor adherencia al tratamiento, también producen mayores alzas en el peso y una mayor frecuencia de complicaciones metabólicas (35). Por ello, Meyer y cols. proponen que en las futuras guías clínicas y manuales terapéuticos sobre los tratamientos antipsicóticos de primera línea no sólo se consideren los factores económicos y de eficacia, sino que también se analicen los desiguales efectos metabólicos que posee cada uno de estos fármacos (36).

#### *Estudios sobre agentes antidepressivos*

La eficacia de los fármacos para el tratamiento de la Depresión Mayor ha sido demostrada en numerosas publicaciones especializadas. Está empíricamente demostrado que el tomar un agente antidepressivo en una dosis efectiva por un tiempo adecuado reduce en forma significativa el número y la severidad de los síntomas depresivos, mejorando la capacidad laboral y social y reduciendo los riesgos de recaídas y recurrencias. Desde la introducción de la Fluoxetina a mediados de los 80', la psiquiatría clínica se ha visto impactada por un amplio espectro de nuevos agentes antidepressivos que ostentan ser superiores a los antidepressivos clásicos, tanto en eficacia como en el perfil de sus efectos colaterales. En el análisis comparativo de estos nuevos antidepressivos entre sí, muchos autores individuales, paneles de expertos e incluso autores de revisiones sistematizadas han intentado subrayar las bondades individuales de determinados antidepressivos, promoviendo un producto determinado por sobre los otros (39, 49). En algunos casos, los resultados dicen favorecer a algún producto específico, mientras que en otros casos se publican resultados enteramente opuestos (19, 39). Algunos autores han favorecido determinados productos sobre otros con escasa rigurosidad metodológica, omitiendo la presencia de posibles sesgos (40, 49). Incluso se han promovido y lanzado productos farmacéuticos con mecanismos de acción contradictorios o inversos, y que, en pocos años, desaparecen del mercado. Algunos metanálisis de comparaciones de eficacia entre diferentes agentes antidepresivos

también exhiben resultados contradictorios entre sí, sembrando la incertidumbre (27, 40). Mientras algunos autores sostienen que tal antidepressivo sería el más eficaz, otros concluyen que aquel otro sería el mejor (19, 40, 49).

En un plano más objetivo, la colección Cochrane publicó recientemente un metanálisis muy riguroso de los ensayos clínicos controlados, concluyendo que no existe evidencia de superioridad alguna, tanto en eficacia como en efectividad para ningún grupo específico de agentes antidepressivos por sobre otros, ni siquiera al compararlos con los antiguos antidepressivos tricíclicos (3). Dos recientes estudios muy serios realizados con metodología metanalítica han arrojado algo más de luz sobre este oscuro escenario. Un primer estudio revisó en forma retrospectiva toda la información científica, los datos y los protocolos entregados oficialmente por algunos proveedores farmacéuticos a la *Food and Drug Administration* (FDA) de los EE.UU. para el proceso de aprobación de 12 diferentes antidepressivos (55). Este estudio comprobó que sólo la mitad de los ensayos cumplían realmente con lo que sugerían, vale decir, tener efectividad demostrada, mientras que en ninguno de ellos se reconocía haber obtenido resultados adversos. Según los autores, basándose en los datos presentados ante la FDA, los beneficios reales de varios de los nuevos antidepressivos resultan ser muy escasos o casi nulos (55). Un segundo metanálisis, también apoyado en los datos aportados a la FDA para la validación de los antidepressivos, examinó la relación existente entre el efecto placebo, el tratamiento farmacológico y la línea base de la sintomatología depresiva (29). Este estudio indica que las diferencias de muchos fármacos con el placebo no existen cuando la severidad de la depresión es baja o moderada, siendo solo diferencias significativas cuando se está en presencia de depresiones severas. Estos datos sugieren que los beneficios reales de los agentes antidepressivos podrían ser menores que lo que se ha venido sugiriendo hasta ahora, especialmente en el grupo de las depresiones leves o moderadas (29).

La información farmacológica de los agentes antidepressivos que reciben los médicos muchas veces ha resultado ser contradictoria, sugiriendo la presencia de importantes sesgos en la realización de estudios, la interpretación y la publicación de los resultados. Algunos autores han recomendado volver a revisar críticamente la mayoría de los ensayos clínicos publicados, con el fin de verificar la calidad y la confiabilidad de la información médica disponible sobre los antidepressivos (29, 55). Otros, más radicales, han señalado que la eficacia de muchos agentes antidepressivos estaría basada sobre evidencia frágil y poco confiable (25). La mayoría de los autores coincide, no obstante, en que existen problemas en el diseño, la producción y la difusión de los ensayos clínicos dependientes, y que es imprescindible aumentar los esfuerzos destinados a mejorar y perfeccionar las mediciones de eficacia y efectividad de los agentes antidepressivos.

Continuando en esta misma línea, el NIMH coordinó un extenso y complejo estudio de diversas etapas destinado a comparar la efectividad de algunos agen-

tes antidepresivos. Este estudio se denominó STAR\*D (*Sequenced treatment alternatives to relieve Depression*), el que ha producido un importante número de publicaciones en torno a este tema. El estudio STAR\*D es el trabajo prospectivo más extenso que se haya realizado hasta ahora para la medición de la efectividad de diferentes estrategias antidepresivas en pacientes del mundo real. El objetivo de este estudio fue analizar cuál es la mejor estrategia fármaco-terapéutica para obtener la remisión en el trastorno depresivo mayor, en el amplio sentido de este concepto. Inicialmente se reclutaron 4041 pacientes con depresión mayor, los que fueron tratados en forma abierta con dosis terapéuticas de citalopram. Al cabo de un período adecuado de tratamiento, sólo 36,8% de los pacientes evidenciaron una remisión completa (59). En las siguientes fases del estudio, se analizó la evolución del grupo restante, o sea, del 63,2% de pacientes que no había mejorado con el tratamiento inicial con citalopram. Se analizaron secuencialmente las ventajas de diferentes estrategias para la depresión refractaria, a saber: cambio a otro medicamento, potenciación del mismo y/o combinación de medicamentos. Los resultados principales de STAR\*D fueron los siguientes:

- El nivel acumulado de remisión luego de una secuencia de 4 estrategias sucesivas fue de 67%.

- Sin embargo, al considerar las recaídas dentro de un mismo tratamiento, este nivel descendió a 43%.

- La recuperación sostenida luego de la secuencia total de tratamientos fue sólo del 6%.

Sin duda estos resultados son poco favorables y no coinciden con los hallazgos difundidos por muchos ensayos dependientes. ¿Cómo explicar tan bajos niveles de efectividad con los nuevos antidepresivos? ¿Por qué los estudios de eficacia revelan resultados mucho más favorables a estos? Las respuestas a estas interrogantes son múltiples, pero los autores del STAR\*D proponen las siguientes:

- Los criterios de inclusión del estudio STAR\*D fueron bastante más amplios, permitiendo incorporar pacientes con una variedad de síntomas somáticos, ansiosos u otros.

- La muestra presentó una alta comorbilidad psiquiátrica, la que fue cercana al 60%.

- Más de un 75% de los pacientes tenían una depresión recurrente o una depresión crónica.

- Un 80% de los pacientes habían recibido un tratamiento antidepresivo previo, para el mismo episodio.

Al analizar los problemas de selección de muestra que revela el estudio STAR\*D, llama la atención las cifras de comorbilidad, recurrencia o cronicidad (1). Estos resultados no coinciden con lo reportado por los ensayos clínicos diseñados para medir eficacia, los que prefieren incluir diagnósticos "limpios", sino que se acercan bastante más a lo que ocurre en el mundo real de la psiquiatría clínica, especialmente en los centros de atención primaria y en los policlínicos de atención de los trastornos del ánimo. Los resultados del STAR\*D sugieren que en el mundo real no habrían diferencias significativas entre las distintos tipos de agentes antidepresivos. Los pacientes que requirieron un mayor número de fases secuen-

ciales de tratamiento tenían una mayor carga de enfermedad previa y un mayor número de episodios previos. El pronóstico general fue más favorable para aquellos pacientes que entraron con remisión parcial de síntomas a la fase de tratamiento secuencial y fue muy negativo para los pacientes que no tenían remisión alguna. Estos resultados apoyan las estrategias terapéuticas combinadas, las estrategias farmacoterapéuticas asociadas con psicoterapia y las estrategias que recomiendan utilizar tratamientos más vigorosos en la primera línea del tratamiento antidepresivo (59).

Cabe destacar que el estudio STAR\*D no sólo ha aportado valiosa información sobre la efectividad comparada de las diferentes estrategias psicofarmacológicas en el tratamiento de la Depresión Mayor, sino que ha producido numerosos datos colaterales sobre aspectos relevantes y muchas veces olvidados en este tipo de investigación. Así, por ejemplo, recientemente se han publicado diversos estudios sobre los aspectos éticos en el reclutamiento de pacientes para los ensayos clínicos, sobre las características étnicas y sociodemográficas asociadas a la duración y la evolución de la depresión, acerca de las mejores formas de iniciar un tratamiento antidepresivo, acerca de las mejores estrategias para tratar la depresión mayor en la atención primaria, etc. (1, 7, 15, 16). Una contribución interesante la realizaron recientemente Lesser y cols., quienes demostraron una evolución y una respuesta terapéutica diferente en los pacientes de habla inglesa al compararlos con una muestra de pacientes hispánicos (34). Si bien ambos grupos no tenían grandes diferencias en la severidad ni en sus características clínicas, el grupo de pacientes hispánicos evidenció una respuesta menor a los antidepresivos. Las razones para esta mala respuesta entre los hispánicos se desconocen, pero podrían estar relacionadas con ciertos factores sociodemográficos como desventajas sociales, status social diferente, estilos cognitivos diferentes, etc. (34). De hecho, en un estudio comparativo entre pacientes depresivos alemanes y pacientes chilenos, nuestro grupo de trabajo logró identificar significativas diferencias de personalidad premórbida, de estilos cognitivos y de respuesta terapéutica entre la población chilena y la alemana (21). Otros estudios han refrendado estos resultados. Es posible que estas diferencias en el estilo comunicacional y cognitivo registradas por nuestro grupo de trabajo sean muy similares a las observadas en el estudio STAR\*D, y que permitan explicar la menor respuesta terapéutica del grupo hispánico. De cualquier forma, STAR\*D ha permitido incrementar en forma notable el conocimiento psiquiátrico sobre los numerosos factores que interactúan en la génesis, el desarrollo y el tratamiento de los trastornos depresivos.

## Discusión

La adecuada evaluación de un tratamiento quirúrgico o medicamentoso es una de las tareas más complejas de las medicina. Si bien la demostración de la eficacia de un determinado tratamiento puede ser alcanzada con cierta facilidad en ensayos clínicos acotados, la consecuente

elección de un producto o un acto quirúrgico determinado no garantiza una terapia exitosa. El resultado final de los tratamientos médicos en la práctica diaria parece ser diferente de los que se observa en los ensayos clínicos controlados. La efectividad real de muchos tratamientos ha demostrado ser menor que la eficacia reportada por los ensayos clínicos dependientes. Esto se debe, en parte, a que las condiciones en las que se realizan los ensayos clínicos difieren significativamente con lo que ocurre en la práctica médica diaria. Los ensayos clínicos controlados se realizan generalmente en poblaciones muy seleccionadas, bajo condiciones de control intensivo de tratamiento, con protocolos muy "vigilados". Este tipo de metodología tiende a sesgar la información, favoreciendo las probabilidades de obtención de resultados y conclusiones positivas. Pero no sólo el diseño de los estudios puede introducir sesgos en estos ensayos. La presencia de conflictos de interés, declarados o no, puede introducir un sesgo en los resultados y conclusiones de los ensayos dependientes. Generalmente este sesgo favorece a los promotores del estudio, y no es infrecuente que los resultados adversos o negativos no alcancen nunca a ver la luz pública. Este no es sólo un problema de la psiquiatría clínica, sino de muchas especialidades de la medicina.

Varios autores han estimado que en los EE.UU. más de un 70% de los ensayos clínicos controlados son financiados por la industria farmacéutica y/u otros proveedores médicos. La industria y los proveedores médicos promueven la publicación, directa o indirecta, de un elevado número de nuevos ensayos clínicos, cuyos resultados son difundidos en revistas de diferente calidad y nivel. Estos ensayos pueden ser difundidos en forma individual y anecdótica, pero no es infrecuente comprobar que se les ha considerado en revisiones sistemáticas o en los estudios metanalíticos. Ambas metodologías, especialmente los estudios con metanálisis, son considerados como el estándar más alto del conocimiento médico basado en la evidencia, por lo que se utilizan para la elaboración de la mayoría de las guías clínicas y de los manuales oficiales de terapéutica médica en todo el orbe. No obstante, los frecuentes sesgos asociados a los ensayos clínicos dependientes y los problemas de publicación antes mencionados introducirían, según muchos autores, un alto nivel de incertidumbre en estos metanálisis, restándole confiabilidad a las guías clínicas construidas a partir de ellos. La publicación de guías clínicas sesgadas reduciría en forma significativa la calidad del trabajo terapéutico, aumentando seriamente las posibilidades de error médico. Además, este sesgo sobre la investigación y publicación distorsionaría la información disponible en las principales publicaciones médicas, multiplicando las probabilidades de error.

La mayoría de los autores coincide en que existen problemas con el diseño, la producción y la difusión de los ensayos clínicos dependientes, y que es imprescindible aumentar los esfuerzos destinados a asegurar la calidad y la confiabilidad de los estudios destinados a medir la eficacia y la efectividad de los tratamientos. Algunas revisiones retrospectivas de ensayos clínicos presentados

ante la FDA como evidencia de efectividad han revelado defectos considerables, tanto de forma como de fondo. Un reciente estudio retrospectivo sobre el proceso de acreditación del rofecoxib ante las autoridades de salud en los EE.UU. reveló graves alteraciones, omisiones y tergiversaciones de la documentación presentada, conduciendo a la equivocada autorización de una droga con efectos colaterales letales (45). El insólito caso de la malversación de documentación del rofecoxib fue un hallazgo casual, producto de un proceso judicial de los EE.UU. Es muy probable que se trate de un caso aislado, pero ilustra ejemplarmente cuán necesario e importante es el aseguramiento de una investigación clínica y farmacológica de calidad, transparencia y confiabilidad.

Otro problema de los ensayos clínicos controlados es que concentran exageradamente la atención en los temas de eficacia, dosificación y tolerabilidad al corto plazo, poniendo en situación de desventaja a todas aquellas áreas de la investigación médica que no están directamente relacionadas con la evaluación de la eficacia de los productos farmacológicos. Este efecto de limitar la atención puede generar un importante déficit de información y diversos errores en la redacción e implementación de las pautas terapéuticas y guías clínicas internacionales.

Las condiciones de tratamiento que se observan en la práctica diaria de la medicina y la psiquiatría parecen ser muy diferentes de las observadas en los ensayos clínicos controlados. Los indicadores de remisión efectiva y de recuperación de numerosas enfermedades crónicas o semicrónicas son mucho peores que las cifras que revelan los estudios de eficacia. De acuerdo con las principales instituciones vinculadas a la investigación de los nuevos tratamientos médicos, como el NIMH, existe una creciente necesidad de realizar más y mejores estudios destinados a medir la efectividad terapéutica, y no sólo la eficacia. Los estudios de efectividad son menos exclusivos en la selección de los pacientes, permiten la presencia de comorbilidad, no tienen estrategias favorecedoras de sesgos e intentan aproximarse a realidades similares a las que se dan en atención médica diaria. Estos estudios darían cuenta de lo que ocurre en el mundo real del tratamiento médico, incluyendo todas las variables que interactúan en el complejo proceso terapéutico de la clínica cotidiana.

La psiquiatría y la farmacoterapia se han visto enriquecidas recientemente por dos grandes estudios realizados en los EE.UU., destinados a evaluar la efectividad de los antipsicóticos y de los antidepresivos, en un contexto más cercano al mundo real de la práctica clínica. Uno de ellos, el estudio CATIE sobre la efectividad de los agentes antipsicóticos, no logró establecer diferencias de efectividad entre los antipsicóticos atípicos y un antipsicótico clásico como lo es la perfenazina. Este estudio demostró además que ambos psicofármacos presentan similares perfiles de tolerabilidad, efectos colaterales, etc. El estudio CATIE contradice en varios aspectos la información proveniente de los ensayos clínicos controlados, de algunos metanálisis y de varias guías y revisiones internacionales, sugiriendo la necesidad de introducir eventuales

cambios a las actuales estrategias de tratamiento de las psicosis.

El estudio secuenciado para el tratamiento de las depresiones, el STAR\*D, tampoco reveló diferencias entre los distintos antidepresivos noveles, ni entre las diferentes estrategias de tratamiento para las depresiones refractarias. Por el contrario, este estudio reveló una baja efectividad de las estrategias terapéuticas más tradicionales, sugiriendo el empleo precoz de agentes antidepresivos más vigorosos para el tratamiento de la depresión mayor.

No cabe duda que tanto el estudio CATIE como el STAR\*D adolecen de errores y problemas metodológicos que se deben considerar, pero no se pueden ignorar los enormes beneficios aportados por ambos estudios en cuanto a productividad de información científica asociada se refiere. Porque ambos estudios han entregado no sólo valiosa información sobre la efectividad de los tratamientos psiquiátricos en sí, sino que han aportado cuantiosos datos sobre los factores psicosociales, étnicos, raciales, de curso, de evolución, de salud pública y de índole ética que deben ser considerados en psiquiatría clínica. Tanto CATIE como STAR\*D han impulsado un gran número de investigaciones y publicaciones asociadas a la depresión y a las psicosis que han demostrado tener gran relevancia en psiquiatría clínica y teórica. Lamentablemente, no ha sido posible obtener mayor información acerca de la efectividad de las diferentes estrategias psicoterapéuticas, especialmente las recomendadas para el tratamiento de la depresión mayor. Pero no se puede desconocer el notable volumen de información epidemiológica, psicopatológica, sociocultural y psicosocial que han aportado ambos estudios independientes.

La confirmación de la efectividad de un compuesto farmacéutico o de una estrategia quirúrgica determinada tiene una gran utilidad clínica, permitiendo mejorar considerablemente la calidad de las pautas y guías clínicas basadas en la evidencia. Parece ser muy relevante el esfuerzo realizado en los últimos años por el NIMH para intentar acercarse un poco más a lo que realmente ocurre en la práctica médica diaria. Lamentablemente, hasta ahora los resultados sobre las condiciones necesarias para lograr efectividad en la práctica clínica sólo fueron considerados parcialmente en la confección de muchas pautas diagnósticas y de tratamiento vigentes. En general, estas guías recomiendan tratamientos sobre la base de información proveniente de ensayos clínicos controlados y aleatorizados. Es de esperar que en el futu-

ro próximo los autores de estas guías clínicas consideren en sus recomendaciones la información proveniente de los estudios sobre efectividad.

La práctica clínica nos demuestra diariamente que existen muchos más factores que pueden influir en el éxito de un tratamiento, además de la eficacia. Por razones de espacio no podemos enumerarlos a todos, pero queremos destacar las propiedades farmacológicas de la droga, la tolerabilidad de la misma, los conceptos y conductas del paciente, las características de los sistemas de salud y los factores culturales y sociales asociados. Un claro ejemplo de los aspectos socio-culturales involucrados lo constituye el resultado del estudio STAR\*D en cuanto a las diferencias étnicas en la respuesta terapéutica de los antidepresivos. Al comparar la población de habla inglesa con la población hispánica se comprobó una menor efectividad terapéutica entre los pacientes hispánicos. Si bien estas diferencias ya habían sido descritas en algunos trabajos de la especialidad, hasta ahora no se ha logrado centrar la atención de los autores de las principales guías diagnósticas y terapéuticas internacionales en estos aspectos. Esperamos que en el futuro estos factores también sean considerados en las deliberaciones sobre los mejores tratamientos.

Queda por delante aún un largo camino por recorrer. Una tarea pendiente para los investigadores de la terapéutica médica consiste en perfeccionar las estrategias, los diseños y las metodologías que permitan a los futuros estudiosos entregar más y mejor información sobre la eficacia y la efectividad de los tratamientos médicos y quirúrgicos, abordándolos de manera certera y objetiva, utilizando todos los recursos disponibles. Para facilitar esta empresa deberían existir fuentes de información más confiables, entre las cuales destacan las bases de datos de ensayos clínicos "revisitados" y actualizados, las publicaciones electrónicas, una cantidad creciente de revisiones sistemáticas de estudios abiertos y/o controlados y la cooperación internacional de numerosas organizaciones científicas, dedicadas a la investigación médica independiente. Los investigadores en salud tenemos una obligación ética con la salud pública, en el sentido de orientar las futuras investigaciones hacia los problemas reales de los pacientes, buscando las intervenciones terapéuticas más promisorias y apoyando el desarrollo de estudios de calidad metodológica adecuada, que puedan dar respuesta real a las interrogantes relevantes para el mejor cuidado de la población. En dos palabras: honrar a los pioneros y respetar a nuestros pacientes ■

## Referencias bibliográficas

- Alpert JE, Biggs MM, Davis L, Shores-Wilson K, Harlan WR, Schneider GW, et al; STAR\*D Investigators. Enrolling research subjects from clinical practice: ethical and procedural issues in the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D) trial. *Psychiatry Res* 2006; 141 (2): 193-200.
- Als-Nielsen B, Chen W, Gluud C, Kjaergard LL. Association of funding and conclusions in randomized drug trial: a reflection of treatment effect or adverse events? *JAMA* 2003; 290: 921-928.
- Barbui C, Hotopf M, Freemantle N, Boynton J, Churchill R, Eccles MP, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic and heterocyclic antidepressants: comparison of drug adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (4): CD002791.
- Bente D, Engelmeier MP, Heinrich K, Hippus H, Sschmitt W. Methodical viewpoints on the clinical evaluation of psychotropic medications. *Med Exp Int J Exp Med* 1960; 2: 68-76.
- Bhandari M, Busse JW, Jackowski D, Montori VM, Schünemann H, Sprague S, et al. Association between industry funding and statistically significant pro-industry findings in medical and surgical randomized trials. *CMAJ* 2004; 170: 477-480.
- Cade JFJ. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust* 6: 349-352.
- Cain RA. Navigating the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D) study: practical outcomes and implications for depression treatment in primary care. *Prim Care* 2007; 34 (3): 505-519.
- Clifford T, Barrowman N, Moher D. Funding source, trial outcome and reporting quality: are they related? Results of a pilot study. *BMC Health Services Research* 2002; 2: 18-25.
- Davidson RA. Source of funding and outcome of clinical trials. *J Gen Intern Med* 1986; 1: 155-158.
- Delay J, Deniker P, Harl JM. Therapeutic use in psychiatry of phenothiazine of central elective action (4560 RP). *Ann Med Psychol (Paris)* 1952; 110 (2:2): 248-9.
- Demirdjian G. Historia de los ensayos clínicos aleatorizados. *Arch Argent Pediatr* 2006; 104 (1): 52-61.
- Djulgovic B, Lacevic M, Cantor A, et al. The uncertainty principle and industry-sponsored research. *Lancet* 2000; 356: 635-638.
- Fava GA. A different medicine is possible. *Psychother Psychosom* 2006; 75: 1-3.
- Fava GA. Financial conflict of interest in Psychiatry. *World Psychiatry* 2007; 6: 19-24.
- Gaynes BN, Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Spencer D, Fava M. The STAR\*D study: treating depression in the real world. *Cleve Clin J Med* 2008; 75 (1): 57-66.
- Gilmer WS, Gollan JK, Wisniewski SR, Howland RH, Trivedi MH, Miyahara S, et al. Does the duration of index episode affect the treatment outcome of major depressive disorder? A STAR\*D report. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 (8): 1246-56.
- Gutiérrez-Suela F. Selection of antipsychotic drugs in a psychiatric hospital based on the results of CATIE study. *Farm Hosp* 2008; 32 (2): 83-90.
- Hamon J, Paraire J, Velluz J. Remarques sur l'action du 4560 RP sur l'agitation maniaque. *Ann Med Psychol (Paris)* 1952; 10: 332-5.
- Hansen R, Gaynes B, Thieda P, Gartlehner G, Deveaugh-Geiss A, Krebs E, Lohr K. Meta-analysis of major depressive disorder relapse and recurrence with second-generation antidepressants. *Psychiatr Serv* 2008; 59 (10): 1121-30.
- Heerlein A. What is the impact of financial conflict of interest on the development of psychiatry? *World Psychiatry* 2007; 6: 36-37.
- Heerlein A, Gabler G, Chaparro C, Kraus A, Richter P, Berkau C. Cross cultural psychometric comparison of major depression in Chile and Germany. *Rev Med Chil* 2000; 128 (6): 613-8.
- Heres S, Davis J, Main K, Jetzinger E, Kissling W, Leucht S. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine? *Am J Psychiatry* 2006; 163: 185-194.
- Hippius H, Selbach H. Zur medikamentösen Dauertherapie bei Psychosen. *Medicina Experimentalis* 1961; 5: 298-305.
- Hirsch L. Randomized clinical trials: what gets published, and when? *CMAJ* 2004; 170: 481483.
- Ioannidis JP. Effectiveness of antidepressants: an evidence myth constructed from a thousand randomized trials? *Philos Ethic Humanit Medicine* 2008; 3: 14.
- Ioannidis JP. Interpretation of tests of heterogeneity and bias in meta-analysis. *J Eval Clinical Pract* 2008; 14: 951-957.
- Kennedy SH, Andersen HF, Lam RW. Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci* 2006; 31 (2): 122-31.
- Kielholz P. Treatment for therapy-resistant depression. *Psychopathology* 1986; 19 (Suppl 2): 194-200.
- Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008; 5: e45.
- Kjaergard LL, Als-Nielsen B. Association between competing interests and authors conclusions: epidemiological study of randomized clinical trials published in the *BMJ*. *BMJ* 2002; 325: 249-252.
- Kolodner DQ, Do H, Cooper M, Lazar E, and Callahan, M. Lack of Adherence with Preoperative B-blocker Recommendations in a Multicenter Study. *J Gen Intern Med* 2006; 21 (6): 596-601.
- Kuhn R. Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Iminodibenzylderivat. *Schweiz Med Wochenschr* 1957; 87: 1135-1140.
- Lee CT, Conde BJ, Mazlan M, Visanuyothin T, Wang A, Wong MM, et al. Switching to olanzapine from previous antipsychotics: a regional collaborative multicenter trial assessing 2 switching techniques in Asia Pacific. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (7): 569-76.
- Lesser I, Rosales A, Zisook S, Gonzalez C, Flores D, Trivedi M, et al. Depression outcomes of Spanish- and english-speaking Hispanic outpatients in STAR\*D. *Psychiatr Serv* 2008; 59 (11): 1273-84.
- Meyer J, Lieberman J, et al. Impact of Antipsychotic Treatment on Nonfasting Tryglicerides in the CATIE Schizophrenia Trial Phase 1. *Schizophr Res* 2008; 103: 104-109.
- Meyer JM. Antipsychotic safety and efficacy concerns. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (Suppl 14): 20-6.
- Miller del D, Caroff SN, Davis SM, Rosenheck RA, McEvoy JP, Saltz BL, et al. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Extrapyramidal side-effects of antipsychotics in a randomised trial. *Br J Psychiatry* 2008; 193 (4): 279-88.
- Montgomery JH, Byerly M, Carmody T, Li B, Miller DR, Varghese F, Holland R. An analysis of the effect of funding source in randomized clinical trials of second generation antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Control Clin Trials* 2004; 25 (6): 598-612.
- Montgomery SA, Andersen HF. Escitalopram versus venlafaxine XR in the treatment of depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21 (5): 297-309.
- Montgomery SA, Baldwin DS, Blier P, Fineberg NA, Kasper S, Lader M, et al. Which antidepressants have demonstrated superior efficacy? A review of the evidence. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22 (6): 323-9.
- Nogales-Gaete J, Tagle P, Godoy J, Heerlein A, Sánchez-Vega J, Ivanovic-Zuvic F, et al. Conflicto de interés: una reflexión

- impostergable. Panel del comité editorial. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2004; 42: 9-21.
42. Pöldinger W, Calanchini B, Schwarz W. A functional-dimensional approach to depression: serotonin deficiency as a target syndrome in a comparison of 5-hydroxytryptophan and fluvoxamine. *Psychopathology* 1991; 24 (2): 53-81.
  43. Ridker P, Torres J. Reported outcomes in major cardiovascular clinical trials funded by for-profit and not-for-profit organizations: 2000-2005. *JAMA* 2006; 295: 2270-2274.
  44. Rosenheck RA, Leslie DL, Doshi JA. Second-generation antipsychotics: cost-effectiveness, policy options, and political decision making. *Psychiatr Serv* 2008; 59 (5): 515-20.
  45. Ross JS, Hill KP, Egilman DS, Krumholz HM. Guest authorship and ghostwriting in publications related to rofecoxib: a case study of industry documents from rofecoxib litigation. *JAMA* 2008; 299 (15): 1800-12.
  46. Sanger TM, Lieberman JA, Tohen M, Grundy S, Beasley C Jr, Tollefson GD. Olanzapine versus haloperidol treatment in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 1999; 156 (1): 79-87.
  47. Schou, M. Lithium in psychiatric therapy and prophylaxis. *J Psychiatr Res* 1968; 6 (1): 67-95.
  48. Shen WW. A history of antipsychotic drug development. *Compr Psychiatry* 1999; 40 (6): 407-414.
  49. Stahl S, Grady M, Moret C, Briley M. SNRIs: Their Pharmacology, Clinical Efficacy, and Tolerability in Comparison with other Classes of Antidepressants. *CNS Spectrums* 2005; 10 (9): 732-747.
  50. Stockwell DH, Madhavan S, Cohen H, et al. The determinants of hypertension awareness, treatment and control in an insured population. *Am J Public Health* 1994; 84: 1768-1774.
  51. Swanson JW, Swartz M, Van Dorn RA, Volavka J, Monahan J, Stroup TS, et al; CATIE investigators. Comparison of antipsychotic medication effects on reducing violence in people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2008; 193: 37-43.
  52. Swartz M, Stroup TS, McEvoy J, Davis S, et al. What Catie found: results from the schizophrenia trial. *Psychiatr Serv* 2008; 59: 500-506.
  53. Swartz M, Wagner H, Swanson JW, Stroup TS, McEvoy JP, Reinherr F, et al. The effectiveness of antipsychotic medications in patients who use or avoid illicit substances: results from the CATIE study. *Schizophr Res* 2008; 100: 39-52.
  54. Topol EJ, Blumenthal D. Physicians and the investment industry. *JAMA* 2005; 293: 2654-22657.
  55. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008; 358: 252-60.
  56. Van Kolschooten F. Can you believe what you read? *Nature* 2002; 416: 360-3.
  57. Wagner E, Austin BT, Von Korff M. Organizing care for patients with chronic illness. *Milbank Q* 1996; 74: 511-543.
  58. Wahlbeck K, Adams C. Beyond conflict of interest: sponsored drug trials show more-favourable outcomes. *BMJ* 1999; 318: 465.
  59. Warden D, Rush AJ, Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR. The STAR\*D Project results: a comprehensive review of findings. *Curr Psychiatry Rep* 2007; 9 (6): 449-59.

# Estudio STAR\*D: Buscando estrategias ante la falta de respuesta a un ISRS

Rodolfo Zaratiegui

*Médico Psiquiatra. Centro Psinapsys  
Calle 48 Nº 8161/2, La Plata, B1900ANH, Argentina  
E-mail: psinapsys@speedy.com.ar*

## Introducción

La palabra "STAR\*D" es un acrónimo que se puede traducir como "Alternativas Secuenciales de Tratamiento para Remediar la Depresión" ("Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression"). La idea principal del estudio fue determinar qué tratamientos resultaban más efectivos en caso de falta de respuesta o intolerancia a un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.

Es la investigación más grande que se ha efectuado hasta el momento sobre el tratamiento de la depresión mayor y el estudio randomizado más numeroso que se ha hecho en Psiquiatría.

Se trató de que tuviera características de un estudio de efectividad, más que de eficacia. Así, estuvo constituida por pacientes de la consulta ambulatoria, no por volun-

---

## Resumen

El STAR\*D es la más grande investigación que se ha realizado sobre el tratamiento de la depresión mayor. El objetivo del estudio fue determinar qué tratamientos sucesivos resultaban más efectivos en caso de falta de respuesta o intolerancia a un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.

Sus hallazgos principales fueron: 1) La tasa de remisión en monoterapia es baja; 2) No hubo diferencias en cambiar a otro ISRS, a un dual o a otro mecanismo de acción; 3) Las potenciaciones funcionaron posiblemente un poco mejor, en pacientes que tenían respuesta parcial y buena tolerancia al citalopram. Leve ventaja del bupropión sobre la buspirona y mejor tolerabilidad y facilidad de manejo de la T3 sobre el litio; 4) No hubo diferencias entre agregar o cambiar a psicoterapia y medicación en pacientes que no responden al citalopram; la medicación fue más rápida como potenciación; 5) Todos los caminos que se tomaron dieron en general resultados similares; 6) La probabilidad de remitir va decreciendo a medida que se suceden tratamientos, especialmente a partir del tercero, mientras que las chances de recaer aumentan; 7) La remisión tiene menores posibilidades de recurrencia que la simple respuesta.

**Palabras clave:** STAR\*D – Ensayos de la vida real – Trastorno Depresivo Mayor.

STAR\* D STUDY: SEARCHING STRATEGIES REGARDING LACK OF RESPONSE TO AN SSRI

## Summary

STAR\*D, the biggest investigation ever conducted on the treatment of major depression, was aimed to determine prospectively which of several treatments is the most effective "next step" for patients who do not reach remission with an initial or subsequent treatment or who cannot tolerate the treatment.

Its main findings show that: 1) Monotherapy remission rates are low; 2) There were no outcome differences in changing to another SSRI, to a dual reuptake inhibitor or to another mechanism of action. 3) Augmentation strategies worked perhaps better in patients with partial response and good citalopram tolerability. There was a slight advantage of bupropion over buspirone. T3 had better tolerability and was easier to use than lithium; 4) There was no difference between cognitive therapy as a switch or as augmentation strategy versus medication as a switch or augmentation strategy. Antidepressants were faster in augmentation. 5) There were no statistical differences in remission rates among any of the medications compared in this study; 6) Remission rates drop level after level, more substantially after two failed treatments. Conversely, recurrence rates rise progressively; 7) Patients who achieve remission are less likely to relapse than patients who have only responded.

**Key Words:** STAR\*D – Real life essays – Major Depressive Disorder.



tarios que se inscriben en anuncios de investigaciones, de modo de reproducir lo más fielmente posible la práctica clínica usual. No hubo administración de placebo ni enmascaramiento del tratamiento, excepto para quienes administraban las escalas de evaluación. Se permitieron casi todas las comorbilidades y se admitieron pacientes con ideas de suicidio.

Participaron 23 centros psiquiátricos ambulatorios y 18 de atención primaria, todos en USA. Se desarrolló a lo largo de cuatro "niveles" a los cuales iban pasando aquellos pacientes que no respondían a los niveles anteriores, sea por falta de respuesta o por intolerancia al tratamiento suministrado. No fue patrocinado por la industria farmacéutica y costó alrededor de 35 millones de dólares.

### Características de la muestra y metodología (38)

Se eligieron pacientes ambulatorios en los que se pudiera confirmar clínicamente el diagnóstico de depresión mayor no psicótica, de 18 a 75 años de edad, con indicación de tratamiento antidepresivo, con un puntaje de al menos 14 puntos en la escala de Hamilton (HAMD) de 17 ítems. Se excluyeron los bipolares, psicosis en general, las embarazadas, diagnóstico primario de trastorno de la alimentación o de trastorno obsesivo compulsivo, condiciones médicas que contraindicaran los medicamentos de las dos primeras etapas del protocolo, así como antecedentes de falta de respuesta a dichos medicamentos en el episodio actual o si se documentaba la presencia de depresión resistente. A los pacientes con dependencia a drogas no se les permitió la inclusión únicamente si requerían desintoxicación bajo internación. El total de enfermos que se consideraron elegibles fue de 4041, de los cuales comenzaron tratamiento en el primer nivel 2876.

La medida de resultados primaria fue el porcentaje de remisiones determinado por la HAMD, en un principio administrada por el coordinador regional de la investigación y luego telefónicamente. Como medidas secundarias se tomaron las remisiones y respuestas según la escala *Quick Inventory of Depressive Symptomatology* (QIDS) en versiones hétero y autoadministrada. También se efectuaron ponderaciones evolutivas de calidad de vida, salud general y ajuste laboral y social, utilizando sistemas telefónicos automáticos de respuesta interactiva. Los médicos tratantes disponían de un manual de tratamiento y de información centralizada sobre los síntomas que los pacientes reportaban, lo que se utilizaba para tomar decisiones respecto de la dosis u otras medidas.

El período de tratamiento fue de 12 semanas para todos los niveles. Si el paciente entraba en remisión (determinada por un puntaje  $\leq 5$  en la escala QIDS versión autoadministrada) pasaba a la fase de mantenimiento (un año), de corte naturalístico. Era posible pasar aunque no se llegara al puntaje de corte si el paciente o su médico consideraban que el grado de respuesta era aceptable. Quienes no respondían adecuadamente o

no toleraban la medicación eran ingresados al siguiente nivel, y así sucesivamente. Los tratamientos para cada etapa se ven en la tabla 1.

**Tabla 1:** niveles del STAR\*D

<b>Nivel 1</b>	Citalopram
<b>Nivel 2</b>	Cambio a sertralina, bupropión, venlafaxina o terapia cognitiva
	Potenciación con buspirona, bupropión o terapia cognitiva
<b>Nivel 3</b>	Cambio a nortriptilina o mirtazapina
	Potenciación con litio o T3
<b>Nivel 4</b>	Tranilcipromina o combinación venlafaxina + mirtazapina

### Primer nivel

Las características de los pacientes se encuentran en la tabla 2 (48). Es de notar que esta muestra clínica llamada "del mundo real" (aunque en realidad representa

**Tabla 2.** Características de los pacientes ingresados (n = 2876) (48)

Edad promedio ( $\sigma^1$ )	40.8	13
Mujeres (n, %)	1833	63.7
Años de educación ( $\sigma$ )	13.4	3.2
<i>Estado civil:</i>		
Solteros (n, %)	823	28.7
Casados	1199	41.7
Divorciados (n, %)	762	26.5
Viudos (n, %)	89	3.1
<i>Ocupación:</i>		
Empleados (n, %)	1613	56.2
Desocupados (n, %)	1098	38.2
Jubilados (n, %)	161	5.6
<i>Ambito de tratamiento:</i>		
Cuidados primarios (n, %)	1091	37.9
Psiquiatría ambulatoria (n, %)	1785	62.1
<i>Características clínicas:</i>		
Edad de comienzo (prom, $\sigma$ )	25.3	14.4
Número de episodios (prom, $\sigma$ )	6	11.4
Duración del epis. actual (meses, $\sigma$ )	24.6	51.7
Duración de la enfermedad (años, $\sigma$ )	15.5	13.2
Historia familiar de depresión (n, %)	1585	55.6
Historia de intentos suicidas (n, %)	515	17.9
Depresión recurrente (n, %)	20.19	75.7
Depresión ansiosa (n, %)	1530	53.2
Puntaje HAMD <sup>2</sup> (prom, $\sigma$ )	21.8	5.2
1. Desviación estándar; 2. Escala de Hamilton para la depresión de 17 ítems		

a personas que buscan atención médica, no al conjunto de personas que viven en la comunidad) resultó tener una alta morbilidad, especialmente si se la compara con los estudios clásicos de eficacia: incluyó a un 75% con depresión crónica o recurrente, quince años de promedio desde el primer episodio, a un 61.5% con comorbilidades psiquiátricas (tabla 3) con 3.3 enfermedades no psiquiátricas de media.

**Tabla 3.** Comorbilidades psiquiátricas

Comorbilidad	%
Fobia social	31.3
Trast. ansiedad generalizada	23.6
Estrés Postraumático	20.6
Trast. obsesivo-compulsivo	14.3
Trast. pánico	13.1
Bulimia	13.0
Abuso/ dependencia de alcohol	12.0
Agorafobia	11.8
Abuso/ dependencia de drogas	7.4
Hipocondría	4.4
Trast. somatoforme	2.4

Todos fueron tratados con citalopram, en dosis crecientes, entre 20 y 60 mg. El promedio resultó de 41.8 mg, que no puede ser tildado de insuficiente (17).

La tasa de remisión, medida por HAMD, resultó del 27.5%. Esta cifra parece un poco baja en relación a los estudios controlados de los IRSS (35%) (45), pero debe tenerse en cuenta el alto grado de comorbilidad, así como un promedio de duración del episodio índice de alrededor de dos años. Asimismo, hay razones metodológicas (a los que no tuvieron la HAMD final se les asignó el puntaje basal). En cambio, la remisión medida por la QIDS autoadministrada fue del 32,9%. Aun así, parece insatisfactoria: alrededor de un 70% de los pacientes no remitieron en tres meses de tratamiento con un ISRS a dosis plena.

El tiempo promedio a la remisión fue de siete semanas. El 40% de los que remitieron lo hicieron luego de ocho semanas (11). Nos está indicando que a menudo, ante una respuesta parcial, se necesita sostener el tratamiento por al menos ocho semanas a dosis vigorosas para alcanzar el objetivo de la remisión.

Un 19% discontinuó la medicación por intolerancia, posiblemente una sobreestimación dado que se consideraron intolerancias todos los abandonos de tratamiento antes de cumplir las cuatro semanas. No hubo ningún suicidio.

Fueron predictores de buena respuesta tener un cuadro clínico puro, sin otras enfermedades médicas,

género femenino, estado civil casado, no pertenecer a minorías raciales, mejor nivel de funcionamiento psicosocial, ingresos, educación y mejor calidad de vida. La presencia de comorbilidades psiquiátricas o médicas influyó en la remisión de modo significativo. A mayor número de comorbilidades, menores posibilidades de remisión.

No fueron predictores la historia familiar de depresión, el carácter recurrente de la misma, la edad, la edad de comienzo, la duración del episodio y los antecedentes de intentos de suicidio.

## Segundo nivel

1439 enfermos pasaron al segundo nivel al no haber remitido o no haber tolerado el citalopram. Se contemplaron siete opciones, cuatro de cambio de tratamiento y tres de combinación con este fármaco.

El sistema de randomización fue complejo. Se denominó "randomización balanceada por estratos". Los pacientes podían declinar ciertas opciones, y entonces el proceso de aleatorización incluía sólo las aceptables, como mínimo dos. La posibilidad de que el paciente tenga algún grado de participación en la elección de un próximo tratamiento es otra de las características propias de la práctica clínica cotidiana no contempladas en los ensayos controlados de eficacia. La elección más frecuente fue el cambio de medicación, seguida de la potenciación con medicación. Ambas representaron al 70% de los pacientes. Pese a que todos fueron alentados a aceptar las siete opciones, sólo 1,5% lo hizo.

Las opciones de cambio farmacológico (40), recibidas por 727 pacientes, fueron representadas por: a) Sertralina, que supuestamente tiene el mismo mecanismo de acción. Desde un punto de vista teórico parece más razonable cambiar de farmacodinamia cuando un paciente no responde, pero los datos que se tienen para fundamentar dicha práctica son contradictorios y no permiten aseverarlo (3). b) Bupropión de liberación prolongada, inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina. c) Venlafaxina de liberación prolongada, inhibidor dual de la recaptación de serotonina y de noradrenalina a dosis de al menos 150-225 mg. Se indicó el ajuste de las dosis hasta un máximo de 200 mg de sertralina, 400 de bupropión y 375 de venlafaxina. Las dosis promedio al final del tratamiento, así como los resultados fase por fase se encuentran en la tabla 4.

Sorprendentemente, los tres tratamientos no tuvieron diferencias significativas entre sí en los porcentajes de remisión según las dos escalas utilizadas, como tampoco en las respuestas ni en el tiempo necesario para lograr la remisión. Los porcentajes según la HAMD oscilaron entre 17 a 24%. Tampoco hubo diferencias en la proporción de intolerancias, aunque los síntomas propios de cada fármaco pudieran ser distintos.

Las conclusiones que se pueden extraer son:

- Aproximadamente un cuarto de quienes no toleran o no responden al citalopram se ven beneficiados por estas tres estrategias.

**Tabla 4:** Resultados en los distintos niveles del STAR\*D

Tratamiento	n	dosis máxima	dosis prom.	% rem. HAMD	% rem. QIDS	% intol <sup>1</sup>	% rec. <sup>2</sup>
Nivel 1: Citalopram	2876	60	41	27,5	32,8	19,3	33,5
Nivel 2 total	1393	-	-	25,0	30,1	19,7	47,4
Nivel 2 total a fármacos	1292	-	-	25,1	30,0	20,3	
Nivel 2 cambio	763	-	-	21,5	25,8	22,8	
Nivel 2 cambio a fármacos	727	-	-	21,3	25,6	23,1	
Bupropión AP	239	400	283	21,3	25,5	27,2	
Sertalina	238	200	136	17,6	26,5	21,0	
Venlafaxina AP	250	375	194	24,8	24,8	21,2	
Terapia cognitiva	36	18	11	25,0	30,6	16,7	
Nivel 2 potenciación	630	-	-	29,2	35,2	15,9	
Nivel 2 potenc. con fármacos	565	-	-	29,9	35,8	16,6	
Bupropión AP + citalopram	279	400	268	29,7	38,7	12,5	
Buspirona + citalopram	286	60	41	30,1	32,9	20,6	
Ter. cognitiva + citalopram	65	18	11,4	23,1	30,8	9,2	
Nivel 3 total	377	-	-	17,8	13,5	26,1	42,9
Nivel 3 cambio	235	-	-	16,2	10,2	32,0	
Mirtazapina	114	61	42	12,3	7,9	32,3	
Nortriptilina	121	150	97	19,8	12,4	31,8	
Nivel 3 potenciación	142	-	-	20,4	19,0	16,2	
Litio + AD anterior	69	900	860	15,9	13,0	23,2	
T3 + AD anterior	73	50	45	24,7	24,7	9,6	
Nivel 4 total	109	-	-	10,1	14,7	32,1	50,0
Tranilcipromina	58	60	37	6,9	13,8	41,4	
Venlafaxina		300	210				
+ mirtazapina	51	+45	+36	13,7	15,7	21,6	

1. También se consideró abandono de tratamiento por intolerancia en todo caso que el paciente dejara el tratamiento en las primeras cuatro semanas; 2. El porcentaje se refiere a aquellos que lograron la remisión exclusivamente

- **Abreviaturas:** máx: máxima, prom: promedio, rem.: remisión, intol: intolerancia, rec.: recurrencia, AP: acción prolongada, AD: antidepresivo

- No hubo diferencias de efectividad o de tolerabilidad. La dosis final de venlafaxina está más alejada de las dosis máximas que los otros dos, lo que podría haber conspirado contra su diferenciación. Sólo un 32% de los tratados con venlafaxina utilizaron dosis superiores a 225 mg. De todos modos, todavía se sigue discutiendo si este medicamento tiene una pequeña ventaja de eficacia (26,53).

- La falla del citalopram no predijo falta de respuesta a otro ISRS, pero su intolerancia sí predijo intolerancia al próximo IRSS (41).

Las alternativas de potenciación (47) fueron citalopram mas bupropión o buspirona, agonista 5HT<sub>1A</sub>. El 94% de los pacientes de esta muestra había elegido solamente métodos de potenciación/combinación, debido al sistema de aleatorización que apuntamos. Esto hace

que no puedan compararse debidamente las estrategias de cambio con las de potenciación. En general, los que pasaron a esta última habían mejorado más con citalopram y lo habían tolerado mejor (9% vs. 56% de intolerancia), en consonancia con la práctica usual de potenciar a los respondedores parciales.

Al final de esta fase del estudio, ambos tratamientos combinados no se diferenciaron estadísticamente en la medida primaria de resultados. El tiempo a la remisión fue similar entre ellos y con la estrategia de cambio de antidepresivo. Sin embargo, la disminución de los puntajes de esta escala resultó mayor para la rama del bupropión (25.3 vs. 17.1%,  $p < 0.04$ ), el puntaje final de la HAMD fue 1.1 puntos menor ( $p < 0.02$ ) y la tolerabilidad fue mejor ( $p < 0.001$ , tabla 4), así como la concordancia con el tratamiento.

En conclusión:

- Aproximadamente un tercio de quienes no responden al citalopram se ven beneficiados de estas dos estrategias.

- Algunas diferencias secundarias favorecieron a la combinación con bupropión, que además fue mejor tolerado.

- El diseño no permite saber, en todos los niveles, si las intervenciones se hubieran diferenciado de placebo o de listas de espera.

### Terapia cognitiva (TC) (46)

Se aseguró que los terapeutas tuvieran un nivel similar de calificación y se les ofreció supervisión. Se planearon 16 sesiones prorrogables a 18, dos por semana el primer mes y luego semanalmente.

El 74% de los pacientes excluyó a la TC de las opciones, por lo que el número finalmente asignado a las dos variantes de la misma (cambio y combinación) redujo bastante el poder estadístico para efectuar comparaciones con los grupos de fármacos. Muchos más optaron por potenciar con TC que por cambiar a TC, posiblemente porque lo último implicaba cambiar de profesional. Los resultados tampoco deben considerarse una comparación directa con los fármacos vistos en las secciones anteriores, la gran mayoría de los mismos no fue aleatorizada con la TC.

En general, quienes aceptaron la psicoterapia tenían depresiones un poco menos severas que los que optaron solamente por cambios de fármacos, y comparable a los que aceptaron potenciaciones.

La proporción de enfermos que recibió TC fue mucho más pequeña que lo estimado en la planificación, y notoriamente más baja que en la generalidad de los estudios que exploran las técnicas psicoterapéuticas en pacientes que no responden a la medicación. Esto indica un problema en el diseño de la investigación. Se pensó que tal vez los pacientes que preferían la psicoterapia no eligieron entrar en una investigación cuya primera etapa fuera puramente farmacológica. Una razón más terrenal pudo haber provenido de los costos, porque STAR\*D financió las sesiones no pagadas por los seguros, pero no los copagos, exponiendo a los enfermos a una elección no balanceada, porque la medicación era completamente gratuita. En este aspecto, hay un sesgo innegable.

Al comparar el agregado de TC con el agregado de los otros fármacos al tratamiento con citalopram no se encontraron diferencias significativas en los porcentajes de remisión. El tiempo promedio para alcanzarla fue significativamente menor para los fármacos (40 días versus 55). Dos semanas de diferencia pueden ser importantes en algunas situaciones clínicas. Más pacientes toleraron a la psicoterapia, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (ver tabla 4).

Tampoco se encontró disparidad en las tasas de remisión cuando las estrategias eran cambiar de citalopram a otros fármacos versus cambiar a TC. Acá no hubo diferencias en el tiempo a la remisión. Al igual que en

la comparación anterior, hubo una tendencia hacia la mejor tolerabilidad de la psicoterapia.

En conclusión:

- La terapia cognitiva resultó una segunda opción tan efectiva como los distintos enfoques farmacológicos.

- Curiosamente, las diferencias de tolerabilidad no alcanzaron significación estadística.

- Los fármacos fueron más rápidos como potenciadores.

- La randomización no resultó bien balanceada y el poder estadístico fue inferior al esperado.

### Tercer nivel (8, 29)

Esta fase también fue dividida en estrategias de cambio y de potenciación (ver tabla 1). Se utilizaron dos fármacos con mecanismos diferentes a los de la fase anterior. La mirtazapina es un antagonista  $\alpha_2$ presináptico en las terminales noradrenérgicas y serotoninérgicas, así como un bloqueante  $5HT_{2A}$  y  $5HT_3$ . La nortriptilina es un tricíclico que inhibe la recaptación de noradrenalina. Ambos bloquean el receptor  $5HT_{2C}$  (24).

Las dosis máximas recomendadas y el promedio alcanzado se pueden ver en la tabla 4. Los médicos tratantes tenían permitido efectuar dosajes plasmáticos de nortriptilina en caso que lo consideraran necesario, pero sólo un tercio de los pacientes lo cumplimentó.

La proporción de remisiones fue mayor con la nortriptilina, pero nuevamente no hubo significación estadística. La tolerabilidad fue la misma para ambas.

El bajo nivel de remisiones está en discrepancia con estudios de eficacia efectuados tras dos tratamientos fallidos con antidepresivos, pero hay que tener en cuenta la alta proporción de cronicidad (33 meses de evolución del episodio actual en promedio) y de desempleo (48.5%).

En conclusión:

- El cambio de mecanismo presunto de acción luego de dos ensayos terapéuticos fallidos dio como resultado que menos de uno en cinco pacientes lograra la remisión, lo que hace difícil justificar tres monoterapias consecutivas (52).

- Otra vez no hubo respuesta diferencial a uno u otro fármaco.

Para la potenciación se eligieron dos estrategias muy conocidas, el agregado de litio o de triiodotironina (T3), las que habían sido evaluadas casi exclusivamente como agregado a tricíclicos.

Quienes previamente no habían respondido a la TC fueron tratados con venlafaxina o bupropión (nivel llamado "2A"), a fin de que toda la muestra estuviera compuesta por quienes no habían respondido a dos tratamientos farmacológicos. Se hicieron dosajes de litio en más de la mitad de los casos, con un resultado promedio de 0,6 meq/l.

El porcentaje de remisiones con T3 fue mayor, pero una vez más ambos tratamientos no pudieron separarse estadísticamente en ninguna de las dos escalas de depresión ni en el tiempo a la remisión. Si bien los resultados son comparables a la literatura de eficacia, ésta se basa

en una duración mucho menor de la potenciación. La proporción de remitentes fue aumentando paulatinamente a lo largo de 9 semanas. Nos indica que no basta esperar dos semanas con estas potenciaciones. La T3 fue mejor tolerada (tabla 4,  $p=0.028$ ).

En conclusión:

- El agregado de litio o T3 luego de dos ensayos fallidos con tratamiento farmacológico obtuvo resultados equiparables, pero modestos.

- La T3 se toleró mejor y es más fácil de administrar.

### Cuarto nivel (23)

Finalmente, en esta última etapa se comparó tranilcipromina (TCP), inhibidor de la monoaminooxidasa, con venlafaxina más mirtazapina, combinación de fármacos cuyos mecanismos de acción son complementarios y podrían por lo tanto sumarse con éxito.

Para iniciar la TCP se requirieron dos semanas de intervalo para evitar interacciones, las dos semanas siguientes la dosis fue de 10 mg y luego se recibieron aumentos semanales de 10 mg hasta un máximo de 60 (tabla 4).

Las proporciones de pacientes que lograron la remisión fueron notoriamente bajas. Un porcentaje mayor remitió con el tratamiento combinado, pero la ventaja no tuvo significación estadística. La velocidad de respuesta fue igual. Los abandonos del tratamiento por intolerancia fueron mayores con la TCP ( $p<0.05$ ), pero hay que tener en cuenta que no se empleó en las dos primeras semanas y se han considerado interrupciones por intolerancia a todas aquellas producidas en las cuatro primeras semanas (se incluyen pacientes que dejan por no mejorar).

En conclusión:

- Luego de tres tratamientos inefectivos, otro tratamiento farmacológico tiene una tasa bastante baja de efectividad, alrededor de un 10%.

- Ninguno de los esquemas de este nivel aventajó al otro, pero la tolerabilidad favoreció a la combinación, por otra parte más sencilla de instrumentar.

- La dosis promedio de TCP estuvo por debajo de la empleada en estudios con pacientes resistentes, que ha alcanzado desde 80 a más de 100 mg (2,31). Entonces, las conclusiones anteriores deben limitarse a dosis "estándar" de TCP.

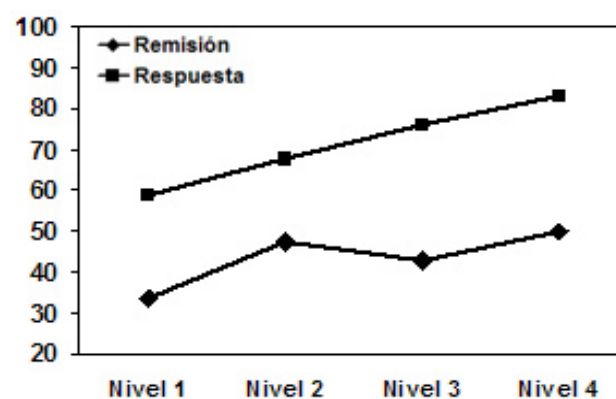
### Recurrencias (39)

Todos los pacientes que hubieran salido de la investigación en remisión, o bien con un grado aceptable de respuesta, fueron invitados a participar de un seguimiento de un año, con el fin de establecer la tasa de recurrencia.

Como se puede apreciar en la figura 1, los porcentajes de recurrencia fueron mayores cuantas más etapas de tratamiento hubieran atravesado, es decir, a mayor resistencia mayor vulnerabilidad a la recaída. Resulta otra vez

claro que cuando no se alcanza la remisión, las posibilidades de recurrencia aumentan: para quienes no lograron la remisión en la fase 4 llegaron al 83%. El tiempo a la recurrencia se fue acortando con cada etapa, 4.4 meses en el primer nivel a 2.5 en el cuarto. Los que requirieron cuatro cursos de tratamiento tuvieron aproximadamente un 10 a 15% de posibilidades de remisión y luego de haberlo logrado un 50% de posibilidades de recaer en un tiempo promedio de dos meses y medio. Claramente, se necesitan mejores esquemas terapéuticos para este grado de resistencia.

**Figura 1.** - Porcentajes de recurrencia al año de seguimiento, de acuerdo con los pacientes que fueron seguidos al salir de cada nivel con remisión o con respuesta satisfactoria pero no remitidos (40)



### Discusión

Los hallazgos terapéuticos más importantes del STAR\*D nos muestran que:

- La tasa de remisión en monoterapia es baja.
- No hubo diferencias en cambiar a otro IRSS, a un dual o a otro mecanismo de acción.
- Las potenciaciones funcionaron un poco mejor en pacientes que tenían respuesta parcial y buena tolerancia al citalopram. Leve ventaja del bupropión sobre la bupropión y mejor tolerabilidad y facilidad de manejo de la T3 sobre el litio.
- No hubo diferencias entre psicoterapia y medicación en pacientes que no responden al citalopram; la medicación fue más rápida como potenciación.
- Todos los caminos que se tomaron dieron en general resultados similares.
- La probabilidad de remitir va decreciendo a medida que se suceden tratamientos, especialmente a partir del tercero, mientras que las chances de recaer aumentan.
- La remisión tiene menores posibilidades de recurrencia que la simple respuesta.

Luego de las cuatro fases de tratamientos, se acumuló un 67% de remisiones. Que un tercio de los pacientes no responda a cuatro fases de tres meses de tratamiento bien reglado señala que nuestra capacidad de tratar las depresiones es inferior a lo que suponíamos

(14). Pudo influir el carácter de la muestra, la mayoría con cronicidad y con comorbilidades, diferente al de las investigaciones de eficacia.

El panorama es más sombrío si se tienen en cuenta las recurrencias. Al hacerlo, caemos en la cuenta de que el porcentaje de remisiones *duraderas* alcanzó un 43% (27).

Aproximadamente un 50% remitió en los dos primeros niveles (36), decayendo netamente la efectividad de los siguientes. Es parte del cuerpo común de conocimientos que a mayores antecedentes de falta de respuesta, la depresión sea más difícil de tratar. Una explicación alternativa es que los factores inespecíficos del tratamiento (léase efecto placebo) ya no tengan la misma fuerza luego de seis meses de estar presentes (27).

De todas maneras, algunos consideran que dada esta disminución de la respuesta, comenzar a combinar desde el primer tratamiento sería una alternativa apropiada (11, 37). Otros alegan que luego de dos tratamientos infructuosos sería preferible pensar en otros enfoques terapéuticos no farmacológicos como el electroshock (6).

Queda el interrogante de cómo se hubieran comportado las potenciaciones con litio y T3 en el segundo nivel, comparadas con bupropión o buspirona.

La cantidad de pacientes que dejan el tratamiento por intolerancia aumenta a cada nivel, pero esto puede no estar relacionado con la tolerabilidad *per se* sino con una tendencia a dejar el tratamiento más precozmente luego de muchos meses de ensayos (desmoralización).

¿Qué se puede decir de la patofisiología de la depresión cuando tantos mecanismos de acción diferentes ofrecen los mismos resultados? Resulta una vez más evidente que la depresión no está ocasionada por modificaciones inversas a la farmacodinamia inicial de los antidepresivos.

La llamativa similitud de las respuestas a las diferentes opciones originó un comentario editorial tan pesimista como que "El STAR\*D nos deja sin un derrotero que nos guíe en la selección de tratamientos" (27). Creo que más bien invita a pensar en problemas metodológicos y teóricos.

La aleatorización utilizada trajo como consecuencia indeseada que algunas ramas perdieran sustancialmente el poder estadístico para diferenciar un tratamiento del otro, como por ejemplo la terapia cognitiva versus las otras opciones o las estrategias de cambio contra las de potenciación.

Pero hay un problema mayor (44): se calculó para el STAR\*D un poder estadístico equivalente a un 80% de probabilidades de detectar un 15% de diferencia entre los tratamientos. Sin embargo, las comparaciones de antidepresivos con placebo de la última década, en donde se debiera esperar una diferencia mayor, promedian un 10% de ventaja sobre el placebo (43). Dicho en otras palabras, el número de pacientes, si bien extraordinariamente grande, no fue suficiente

para detectar estadísticamente pequeñas diferencias de efectividad.

Los criterios de exclusión de los pacientes bipolares fueron basados en el DSM-IV. El problema aquí es que el consenso mayoritario actual acerca de la bipolaridad incluye dentro de este concepto a variantes menos severas del espectro, que pueden beneficiarse más del tratamiento con estabilizadores del ánimo (21). La entrevista a los familiares (1) o el uso de escalas autoadministradas (34, 49), métodos de suma utilidad para detectar bipolaridad, no fueron llevados a cabo en el STAR\*D. Por razones similares, algunos autores consideran que en el tercer nivel debió haber habido una opción de monoterapia con estabilizadores del ánimo (42).

Debe tenerse en cuenta que, siendo una muestra con 75% de recurrentes, edad promedio de comienzo de 25 años y número promedio de episodios de seis, es plausible que una alta proporción de los enfermos hubieran estado representados cabalmente en el concepto de enfermedad maníaco-depresiva fundado por Kraepelin y propuesto por importantes autores para el DSM-V (13).

Otra cuestión teórica que a mi juicio se suscita es la de la naturaleza misma de la depresión. Siendo una categoría diagnóstica muy inespecífica, la heterogeneidad de las causales o subvariantes subyacentes de la sintomatología podría tornar inespecíficos a los métodos terapéuticos aplicados sin distinción (32). Es como si se tomara a la "disnea" como categoría diagnóstica. Pudiendo ser causada tanto por asma como por infecciones o insuficiencia cardíaca, si se tratara inespecíficamente con diversos tratamientos, los resultados tenderían a equipararse, o incluso un tratamiento eficaz para una porción minoritaria de las mismas aparecería como inefectivo. Es indispensable refinar la clínica y la patogenia, tarea que hasta el momento no ha podido ser completada de un modo convincente.

Finalmente, debe decirse que como todo gran estudio, el STAR\*D contesta unas pocas preguntas y deja muchos interrogantes.

## Apéndice

La gran cantidad de datos coleccionados está produciendo una importante información sobre otros aspectos de la depresión y su tratamiento. Por dar sólo un ejemplo, jamás se había colectado una muestra más numerosa para estudios farmacogenéticos. En la tabla 5 se puede apreciar una síntesis de varias de las publicaciones que se han venido sucediendo. Para mayores detalles, remito a la bibliografía ■

**Tabla 5:** Otros resultados aportados por el estudio STAR\*D

<b>Autores</b>	<b>Tema</b>	<b>Resultado</b>
Gaynes et al. (10)	Clínica de pacientes que acuden a atención primaria vs especializada	Igual severidad, perfil de síntomas y cmb. eje I. Consultorios psiquiátricos: más recurrencias, más ideación e intentos suicidas, más educación, comienzo más precoz. Consultorios médicos: más cronicidad, edad, cmb eje III
Morris et al. (25)	Variaciones circadianas del ánimo	22% reportó variaciones diurnas; el empeoramiento era matinal (32%), vespertino (19,5%) o nocturno (48,5%). Sólo el 3% las consideró relacionadas con situaciones del medio ambiente. Las tres estuvieron relacionadas con la presencia de rasgos melancólicos
Yates et al. (54)	Clínica de la depresión con comorbilidades médicas	50% tenía cmb médicas significativas. Se asoció con mayor edad, menores ingresos, desempleo, menor educación y mayor duración de la depresión. Tasa más alta de síntomas somáticos y astenia severa
Fraguas et al. (9)	Clínica de la depresión y comorbilidad cardíaca	Quienes tenían cmb cardíaca sufrían de insomnio terminal y activación simpática, pero la significación estadística puede ser equívoca (múltiples comparaciones)
Bryan et al. (4)	Clínica de la depresión y comorbilidad con diabetes	Clínica muy similar, misma severidad. Diabéticos con más síntomas físicos y más síntomas atípicos
Husain et al. (16)	Clínica de la depresión con dolor	Más ansiedad, irritabilidad; peor calidad de vida. La depresión no es más crónica ni más severa
Zisook et al. (57)	Clínica de la depresión y edad de comienzo	Comienzo más temprano: mayor pérdida de función social y ocupacional. Menor calidad de vida, más cmb médicas y psiquiátricas, mayor severidad, más antecedentes e ideación suicida, más episodios. Respuesta al CTP igual
Kozel et al. (18)	Clínica de la depresión de comienzo luego de los 55 años	Menos antecedentes familiares, de intentos de suicidio, de rasgos melancólicos y de cmb con ansiedad. Respuesta al CTP igual
Young et al. (56)	Clínica y evolución de la depresión según el sexo	Las mujeres eran más jóvenes, con depresión más severa, comienzo más precoz, historia previa de intentos de suicidio, más síntomas atípicos y más cmb psiquiátrica. Más familiares con depresión y abuso de drogas. La remisión con CTP fue más frecuente
Nierenberg et al. (30)	Historia familiar de depresión y clínica	Las mujeres tenían el doble de antecedentes familiares que los hombres. La historia familiar se asoció con comienzo más precoz pero no hubo diferencias en los síntomas, severidad o subtipo
Nierenberg et al. (28)	Historia familiar de suicidio y clínica	3,5% de la muestra. Tenían comienzo más precoz de la depresión y eran más pesimistas, no hubo otras diferencias
Davis et al. (5)	Antecedentes familiares de abuso de drogas, y clínica	46% tenían tales antecedentes. El curso de su depresión era más severo, más antecedentes de intentos de suicidio y de cmb psiquiátrica
Warden et al. (52)	Predictores de abandono de tratamiento	Abandono precoz más frecuente en más jóvenes, menos educados, negros Abandonos posteriores: los mismos y tener seguro, más cmb, hispánicos Recurrentes: quedan más tiempo en tratamiento
Warden et al. (51)	Predictores de abandono de tratamiento (Segundo nivel)	Para potenciación, menor mejoría en nivel 1, menor nivel socioeconómico Para cambio, más efectos colaterales en nivel 1 y más melancolía Ambos: menor edad, pertenecer a minoría racial
Young et al. (55)	Mujeres premenopáusicas con y sin tratamiento con anticonceptivos y sintomatología	Mujeres en tratamiento con estrógenos + progestágeno tenían menos depresión y mejor funcionamiento físico En tratamiento con progestágenos: más cmb médica y peor funcionamiento físico
Lesser et al. (20)	Minorías raciales y evolución	Tienden a una peor evolución, especialmente los de raza negra. Las diferencias prácticamente desaparecen al controlar por las variables socioeconómicas y cmb, como de costumbre
Gilmer et al. (12)	Duración del episodio depresivo y evolución	La duración del episodio no afecta el tratamiento per se, sino lo que está asociado a la cronicidad: desventaja socioeconómica y cmb médica
Fava et al. (7)	Depresión ansiosa <sup>1</sup> y evolución	La depresión ansiosa (53% de la muestra) tuvo menor remisión, mayor tiempo a la misma y más efectos colaterales (niveles 1 y 2)
McGrath et al. (22)	Depresión melancólica <sup>2</sup> y evolución	23,5% de la muestra con estas características. Tenían mayor severidad, más cmb psiquiátricas. La remisión fue menor
Howland et al. (15)	Cmb con trastornos de ansiedad y uso de sustancias: evolución	Mayor severidad, duración de la depresión, más rasgos atípicos, ansiosos y melancólicos Menor remisión, menor tolerabilidad y mayor tiempo a la respuesta
Pilowsky et al. (35)	Síntomas en los hijos (7 a 17 años) de madres con depresión	Estudiaron 123 pares madre-hijo. Un tercio de los hijos tenían patología psiquiátrica Los síntomas de los hijos se redujeron luego de que las madres remitieran
Lekman et al. (19)	Farmacogenética y evolución (comprende a otros estudios)	Se estudiaron 768 polimorfismos de 68 genes conocidos como de probable vinculación con la depresión. Pequeña asociación para genes HTR2A (receptor SHT2A) y GRIK4 (receptor glutamato), pero entre los dos pueden modificar un 50% de la respuesta Asociación con el FKBP5 (chaperón de la trasducción corticoidea) Genes CYP y del transportador de serotonina no varían respuesta al CTP TREK1 (canal de potasio) asociado a respuesta en nivel 2 GRIK2 y GRIA3 (receptor glutamato) asociados a la ideación suicida emergente por el tratamiento
Perlis et al. (33)	Farmacogenética y suicidalidad emergente	Se encontró asociación entre polimorfismos del gen CREB1 y la emergencia de suicidalidad asociada al tratamiento en hombres
1. Se consideró depresión ansiosa cuando el puntaje del factor ansiedad/somatización del HAMD era superior a 6. 2. Se definió melancolía con los criterios DSM-IV mediante entrevista telefónica. La detección de retardo o agitación psicomotriz de este modo resultaría poco confiable - <b>Abreviaturas:</b> cmb: comorbilidad, CTP: citalopram, CYP: citocromo p450		

## Referencias bibliográficas

1. Akiskal HS, Akiskal KK, Lancrenon S, Hantouche EG, Fraud JP, Gury C et al. Validating the bipolar spectrum in the French National EPIDEP Study: overview of the phenomenology and relative prevalence of its clinical prototypes. *J Affect Disord* 2006;96:197-205
2. Amsterdam, JD, Shults, J. MAOI efficacy and safety in advanced stage treatment-resistant depression - a retrospective study. *J Affect Disord* 2005;89:183-8.
3. Boyer W, Bunt R. Selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in treatment-resistant depression. En: Amsterdam JD, Hornig M, Nierenberg A, editors, Treatment-resistant mood disorders. Cambridge: Cambridge University Press, 2001. p.159-79
4. Bryan CJ, Songer TJ, Brooks MM, Thase ME, Gaynes BN, Klinkman M et al. A comparison of baseline sociodemographic and clinical characteristics between major depressive disorder patients with and without diabetes: a STAR\*D report. *J Affect Disord* 2008;108(1-2):113-20
5. Davis LL, Frazier EC, Gaynes BN, Trivedi MH, Wisniewski SR, Fava M et al. Are depressed outpatients with and without a family history of substance use disorder different? A baseline analysis of the STAR\*D cohort (abstract). *J Clin Psychiatry* 2007;68:1931-8
6. Dunner DL. Mirtazapine and nortriptyline similarly effective third-line treatments for depression. *Evid Based Ment Health* 2007;10:16
7. Fava M, Rush AJ, Alpert JE, Balasubramani GK, Wisniewski SR, Carmin CN et al. Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2008;165:342-51
8. Fava M, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Alpert JE, McGrath PJ et al. A comparison of mirtazapine and nortriptyline following two consecutive failed medication treatments for depressed outpatients: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1161-72
9. Fraguas R Jr, Iosifescu DV, Alpert J, Wisniewski SR, Barkin JL, Trivedi MH et al. Major depressive disorder and comorbid cardiac disease: is there a depressive subtype with greater cardiovascular morbidity? Results from the STAR\*D study. *Psychosomatics* 2007;48:418-25
10. Gaynes BN, Rush AJ, Trivedi M, Wisniewski SR, Balasubramani GK, Spencer DC et al. A direct comparison of presenting characteristics of depressed outpatients from primary vs. specialty care settings: preliminary findings from the STAR\*D clinical trial. *Gen Hosp Psychiatry* 2005;27:87-96
11. Gaynes BN, Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Spencer D, Fava M. The STAR\*D study: treating depression in the real world. *Cleve Clin J Med* 2008;75:57-66
12. Gilmer WS, Gollan JK, Wisniewski SR, Howland RH, Trivedi MH, Miyahara M et al. Does the Duration of Index Episode Affect the Treatment Outcome of Major Depressive Disorder? A STAR\*D Report. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1246-56
13. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression. New York: Oxford University Press; 2007, p. 3-27
14. Hatcher S. The STAR\*D trial: the 300 lb gorilla is in the room, but does it block all the light? *Evid Based Ment Health* 2008;11:97-9.
15. Howland RH, John Rush A, Wisniewski SR, Trivedi MH, Warden D, Fava M et al. Concurrent anxiety and substance use disorders among outpatients with major depression: Clinical features and effect on treatment outcome (abstract). *Drug Alcohol Depend* 2008 Nov 3 [Epub ahead of print]
16. Husain MM, Rush AJ, Trivedi MH, McClintock SM, Wisniewski SR, Davis L et al. Pain in depression: STAR\*D study findings (abstract). *J Psychosom Res* 2007;63(2):113-22
17. Janicak, Philip G.; Davis, John M.; Preskorn, Sheldon H.; Ayd, Frank J.; Marder, Stephen R.; Pavuluri, Mani N. Principles & Practice of Psychopharmacotherapy, 4th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006
18. Kozel FA, Trivedi MH, Wisniewski SR, Miyahara S, Husain MM, Fava M et al. Treatment outcomes for older depressed patients with earlier versus late onset of first depressive episode: a Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D) report. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16:58-64
19. Lekman M, Paddock J, McMahon FJ. Pharmacogenetics of Major Depression Insights from Level 1 of the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D) Trial. *Mol Diag Ther* 2008;12:321-30
20. Lesser IM, Castro DB, Gaynes BN, Gonzalez J, Rush AJ, Alpert JE et al. Ethnicity/race and outcome in the treatment of depression: results from STAR\*D. *Med Care* 2007;45:1043-51
21. Maj M, Akiskal HS, López-Ibor JJ, Sartorius N, eds. Bipolar Disorder. WPA Saeries Vol.5. Chichester: John Wiley & Sons, 2002
22. McGrath PJ, Khan AY, Trivedi MH, Stewart JW, Morris DW, Wisniewski SR et al. Response to a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (Citalopram) in Major Depressive Disorder With Melancholic Features: A STAR\*D Report. *J Clin Psychiatry* 2008; Nov 24 [Epub ahead of print]
23. McGrath PJ, Stewart JW, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA et al. Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1531-41
24. Millan MJ. Serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptors as a target for the treatment of depressive and anxious states: focus on novel therapeutic strategies. *Therapie* 2005;60:441-60
25. Morris DW, Rush AJ, Jain S, Fava M, Wisniewski SR, Balasubramani GK et al. Diurnal mood variation in outpatients with major depressive disorder: implications for DSM-V from an analysis of the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression Study data. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1339-47
26. Nemeroff CB, Entsuah R, Benattia I, Demitrack M, Sloan DM, Thase ME. Comprehensive analysis of remission (COMPARE) with venlafaxine versus SSRIs. *Biol Psychiatry* 2008;63:424-34
27. Nelson JC. The STAR\*D study: a four-course meal that leaves us wanting more. *Am J Psychiatry* 2006;163:1864-6.
28. Nierenberg AA, Alpert JE, Gaynes BN, Warden D, Wisniewski SR, Biggs MM et al. Family history of completed suicide and characteristics of major depressive disorder: A STAR\*D (sequenced treatment alternatives to relieve depression) study (abstract). *J Affect Disord* 2008;108(1-2):129-34
29. Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR, Thase ME, McGrath PJ et al. A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1519-30
30. Nierenberg AA, Trivedi MH, Fava M, Biggs MM, Shores-Wilson K, Wisniewski SR et al. Family history of mood disorder and characteristics of major depressive disorder: a STAR\*D (sequenced treatment alternatives to relieve depression) study. *J Psychiatr Res* 2007;41(3-4):214-21
31. Nolen WA: Tranylcypromine in depression resistant to cyclic antidepressants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1989;13:155-8
32. Parker G. Beyond major depression. *Psychol Med* 2005;35:467-74
33. Perlis RH, Purcell S, Fava M, Fagerness J, Rush AJ, Trivedi MH et al. Association between treatment-emergent suicidal ideation with citalopram and polymorphisms near cyclic adenosine monophosphate response element binding protein in the STAR\*D study (abstract). *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:689-97
34. Phelps JR, Ghaemi SN. Improving the diagnosis of bipolar disorder: predictive value of screening tests. *J Affect Disord* 2006;92:141-8



35. Pilowsky DJ, Wickramaratne P, Talati A, Tang M, Hughes CW, Garber J et al. Children of depressed mothers 1 year after the initiation of maternal treatment: findings from the STAR\*D-Child Study. *Am J Psychiatry* 2008;165:1136-47
36. Rubinow DR. Treatment strategies after SSRI failure--good news and bad news. *N Engl J Med* 2006;354:1305-7.
37. Rush AJ. STAR\*D: what have we learned? *Am J Psychiatry* 2007;164:201-4
38. Rush AJ, Fava M, Wisniewski SR, Lavori PW, Trivedi MH, Sackeim HA et al. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR\*D): rationale and design. *Control Clin Trials* 2004;25:119-42.
39. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1905-17.
40. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006;354:1231-42.
41. Rush AJ, Wisniewski SR, Warden D, Luther JF, Davis LL, Fava M et al. Selecting among second-step antidepressant medication monotherapies: predictive value of clinical, demographic, or first-step treatment features. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:870-80
42. Sussman N. Translating Science Into Service: Lessons Learned From the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D) Study. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2007;9:331-7
43. Thase ME. Comparing the methods used to compare antidepressants. *Psychopharmacol Bull* 2002; 36(Suppl. 1):1-17
44. Thase ME. The failure of evidence-based medicine to guide treatment of antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1833-5
45. Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry* 2001;178:234-241.
46. Thase ME, Friedman ES, Biggs MM, Wisniewski SR, Trivedi MH, Luther JF et al. Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as second-step treatments: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2007;164:739-52.
47. Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, Thase ME, Quitkin F, Warden D. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006;354(12):1243-52.
48. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006;163:28-40.
49. Vieta E, Sánchez-Moreno J, Bulbena A, Chamorro L, Ramos JL, Artal J et al. Cross validation with the mood disorder questionnaire (MDQ) of an instrument for the detection of hypomania in Spanish: the 32 item hypomania symptom check list (HCL-32). *J Affect Disord* 2007;101:43-55
50. Warden D, Rush AJ, Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR. The STAR\*D Project results: a comprehensive review of findings. *Curr Psychiatry Rep* 2007;9:449-59.
51. Warden D, Rush AJ, Wisniewski SR, Lesser IM, Kornstein SG, Balasubramani GK et al. What predicts attrition in second step medication treatments for depression?: a STAR\*D Report. *Int J Neuropsychopharmacol*. En prensa, 2008
52. Warden D, Trivedi MH, Wisniewski SR, Davis L, Nierenberg AA, Gaynes BN et al.: Pretreatment predictors of attrition during initial (citalopram) treatment for depression: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2007;164:1189-97
53. Weinmann S, Becker T, Koesters M. Re-evaluation of the efficacy and tolerability of venlafaxine vs SSRI: meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)*; 2008;196:511-20
54. Yates WR, Mitchell J, Rush JA, Trivedi M, Wisniewski SR, Warden D et al. Clinical Features of Depression in Outpatients With and Without Co-Occurring General Medical Conditions in STAR\*D: Confirmatory Analysis. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2007;9:7-15
55. Young EA, Kornstein SG, Harvey AT, Wisniewski SR, Barkin J, Fava M et al. Influences of hormone-based contraception on depressive symptoms in premenopausal women with major depression. *Psychoneuroendocrinology* 2007;32(7):843-53
56. Young EA, Kornstein SG, Marcus SM, Harvey AT, Warden D, Wisniewski SR et al. Sex differences in response to citalopram: A STAR \*D report. *J Psychiatr Res* 2008 Aug 25. [Epub ahead of print]
57. Zisook S, Lesser I, Stewart JW, Wisniewski SR, Balasubramani GK, Fava M et al. Effect of age at onset on the course of major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2007;164:1539-46

# Estudio de efectividad en pacientes con esquizofrenia crónica: CATIE. ¿Qué podemos aprender?

Eduardo A. Leiderman

*Médico especialista en Psiquiatría  
Profesor adjunto de Psiquiatría Biológica de la UP  
Miembro de la sociedad internacional de investigación en esquizofrenia  
Salguero 2533 8° 4 (1425) Buenos Aires. Argentina  
E-mail: edule@psi.uba.ar*

## Introducción

La necesidad de contar con estudios clínicos que recreen las condiciones en las que un médico se encuentra a la hora de prescribir un determinado tratamiento ha sido la promotora de una serie de ensayos clínicos prácticos, en los que se trata de observar la efectividad de tratamientos en el "mundo real". Estos estudios tienen, en general, criterios de inclusión de pacientes más laxos y escasos criterios de exclusión, una mayor validez externa y aplicabilidad, a riesgo de un menor control y validez interna (10). También usan objetivos finales que tienen un mayor significado clínico y son realizados en lugares en los que normalmente se tratan a los mismos pacientes. La flexibilidad de estos estudios permite involucrar

a un gran número de individuos y, por lo tanto, hacer sus resultados más generalizables a toda la comunidad de pacientes (17). En 1999, el Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos (NIMH) decidió financiar un estudio para poder establecer y comparar los niveles de efectividad y tolerabilidad de los diversos antipsicóticos atípicos (antipsicóticos de 2da generación-ASG) entre sí y con los antipsicóticos convencionales (antipsicóticos de 1ra generación-APG) en el tratamiento de pacientes esquizofrénicos crónicos (25).

Para ello, se contrató a un grupo ajeno al NIMH para que diseñase el estudio y coordinase la ejecución del mismo (el NIMH carece de la logística y del número de profe-

---

## Resumen

La necesidad de contar con estudios clínicos prácticos en los pacientes esquizofrénicos llevó al desarrollo del estudio CATIE para estudiar la efectividad de los antipsicóticos en el "mundo real". Este estudio consta de distintas fases que se describen en este artículo, detallando su metodología, resultados y limitaciones. No hubo diferencias significativas en eficacia entre los antipsicóticos de primera y segunda generación. La olanzapina aparece como una droga de efectividad superior aunque con un perfil de efectos adversos metabólicos importantes. La clozapina tuvo eficacia superior en pacientes que no habían respondido al antipsicótico administrado en la fase anterior de este estudio. La risperidona parece ser más conveniente en pacientes que abandonan el tratamiento antipsicótico por intolerancia. Los antipsicóticos aún dejan muchas expectativas terapéuticas sin cumplirse. Se deben implementar otras medidas terapéuticas para lograr un tratamiento más integral. El tratamiento para cada paciente debe ser diseñado específicamente, siendo de enorme importancia lograr una mayor adherencia.

**Palabras clave:** Esquizofrenia – Efectividad – CATIE – Tratamiento - Antipsicóticos.

EFFECTIVENESS TRIALS IN CHRONIC SCHIZOPHRENIC PATIENTS : CATIE. WHAT CAN WE LEARN?

## Summary

The need for practical clinical trials on schizophrenic patients led to the development of the CATIE to study the effectiveness of antipsychotics in the "real world". This study has different phases that are described in this article, detailing their methodology, results and limitations. There were no significant differences between the antipsychotics of first and second generation. Olanzapine appeared as a drug of higher effectiveness but with important metabolic side effects. Clozapine had higher efficacy in patients that had not responded to an antipsychotic administered in a previous phase of this study. Risperidone appeared to be more convenient for patients that abandoned their antipsychotic treatment because of intolerability. Antipsychotics still leave a lot of therapeutic expectations without fulfillment. Other therapeutic measures should be carried out to accomplish a more comprehensive treatment. The treatment for each patient must be specifically designed and the achievement of compliance must be considered of great importance.

**Key words:** Schizophrenia, Effectiveness, CATIE, Treatment, Antipsychotics.

sionales necesario para realizar un estudio de estas dimensiones) (6). El estudio fue coordinado por Jeffrey Lieberman de la Universidad de Carolina del Norte asociados con la Duke University y la Universidad de Yale. Por otra parte, a fin de mantener la neutralidad del mismo, la única participación de los laboratorios farmacéuticos fue la de suministrar la droga de manera gratuita y la de sugerir las dosis a ser empleadas. Las hipótesis previas al inicio del estudio fueron que los ASG no se diferenciarían entre sí salvo por el perfil de efectos adversos, que serían superiores a los APG, que la clozapina sería superior en pacientes con resistencia al tratamiento, y que la ziprasidona sería más efectiva y tolerada que otro antipsicótico en pacientes que no habían tolerado el inicial. El estudio que se desarrolló se denominó CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) o traducido: Ensayos Clínicos de Intervención y Efectividad en Antipsicóticos (25).

Dada la magnitud de los datos que fueron apareciendo de este estudio, la presentación de los mismos se hará en el siguiente orden: en primer lugar, se detallarán resultados del estudio transversal de las características de los pacientes estudiados; posteriormente se revisarán detalles del protocolo junto con los resultados del estudio longitudinal que se llevó a cabo. Finalmente, se enumerarán las limitaciones del estudio y las conclusiones y recomendaciones que podemos extraer del mismo.

### Estudio transversal de los pacientes estudiados

El estudio de las características de los pacientes que entraron en el protocolo brindó una cantidad de información y de datos de infinito valor.

1. Se observó que la capacidad para decidir participar en un protocolo de investigación por parte de los pacientes puede ser predicha en parte por la memoria de trabajo de los mismos y, en menor medida, por la severidad de sus síntomas negativos (esta capacidad fue evaluada con la escala MacCAT-CR [*Mac Arthur competence assesment tool-clinical research* o Instrumento de evaluación de competencia MacArthur para investigación clínica] que mide la habilidad para entender información relevante, para razonar, para apreciar la situación y sus consecuencias, y para comunicar una decisión sobre la participación). La severidad de los síntomas positivos no se asoció con la capacidad de decidir la participación en un estudio. Sólo 5 de 1447 pacientes no tuvieron la capacidad adecuada para decidir la participación (26).

2. El 11 % de los pacientes enrolados antes de comenzar el estudio padecían de diabetes, 20% de hipertensión arterial y 14% de dislipemias. Una proporción grande de estos individuos no estaban recibiendo tratamiento por estas condiciones mórbidas (45% de los diabéticos, 62% de los hipertensos y 89% de los que padecían de dislipemias) (15, 16).

3. El 35,8% de 1231 de los pacientes enrolados presentaban síndrome metabólico (11). Usando umbrales menores para hiperglucemia se observó una prevalencia de entre 41 al 43% (siendo 51 a 54% para mujeres y 36 a 36,6% para hombres). Comparados con la población general, los hombres que padecen de esquizofrenia presentan

un 85% más probabilidad de tener síndrome metabólico y las mujeres un 137% más (9). Los años de exposición a los antipsicóticos no eran predictores de la presencia de este síndrome en los pacientes. Por otra parte, aquellos que lo padecían presentaban más preocupaciones somáticas.

4. El 16 % de los pacientes presentaban disquinesia tardía. Estos pacientes eran más viejos y habían recibido durante más años antipsicóticos. Existe una correlación positiva entre tener disquinesia tardía, tomar APG y anticolinérgicos, tener abuso de sustancias y presentar mayor severidad sintomatológica y síntomas extrapiramidales. Las personas con hipertensión o diabetes no estaban más predispuestas a tener disquinesia tardía, ni tampoco las mujeres tenían más disquinesia que los hombres (13).

5. El riesgo de tener una enfermedad coronaria era del 9,4% para los hombres con esquizofrenia y de 6,3% para las mujeres con esquizofrenia comparado con controles (7% y 4,2% respectivamente). Los pacientes tenían altas tasas de tabaquismo (68%) comparados con controles (35%). Los controles utilizados fueron los individuos entrevistados en una encuesta nacional de salud y nutrición de USA (NHANES III) (3).

6. El 14,5% de los pacientes participantes del estudio tenían un trabajo competitivo (con sueldo u honorarios) en el mes anterior del comienzo del estudio; 12,6% una actividad no competitiva (empleo protegido, voluntario, búsqueda de trabajo o actividad preocupacional) y 72,9% no tenía ningún empleo. La posibilidad de poseer trabajo dependía de la sintomatología, el funcionamiento neurocognitivo y el funcionamiento intrapsíquico (que comprende curiosidad, sensación de placer, utilización del tiempo). La presencia de servicios de rehabilitación en un área determinada estaba asociada a una mayor tasa de empleo por parte de los pacientes de ese lugar, lo que alienta la construcción de estos servicios como medio para incorporar a los pacientes a la vida laboral y social (21).

7. Un 26% de los pacientes que ingresaron al estudio estaban tomando antipsicóticos. El 82% estaban tomando psicofármacos. De este grupo un 6% estaba tomando 2 antipsicóticos, 38% antidepresivos, 22% ansiolíticos, 4% litio y 15% otros antirrecurrentes. El sexo femenino, la presencia de ansiedad y depresión y el uso de ASG eran predictores de la ingesta de numerosos psicofármacos por parte de un paciente (1).

8. Características demográficas (edad, raza, zona de residencia, empleo) y la sintomatología estaban correlacionadas con la carga del cuidador en los familiares, mientras que el funcionamiento neurocognitivo y los efectos adversos de la medicación no. Los problemas conductuales, las disrupciones, la alteración en las actividades del vivir diario y la falta de ayuda por parte de los pacientes eran los principales componentes de la carga del cuidador en los familiares de los pacientes esquizofrénicos (18).

9. El 23% de los pacientes estaban usando drogas al inicio del tratamiento y 37% tenían un trastorno por abuso o dependencia a drogas. De los que usaban drogas, el 87% tomaban alcohol, el 44% marihuana y el 36% cocaína. Los que usaban drogas o tenían un trastorno por abuso o dependencia a drogas presentaban un mejor o igual funcionamiento psicosocial (respectivamente) comparados

con los abstinentes. Solo los pacientes que consumían cocaína tenían un funcionamiento psicosocial más alterado (30).

**Protocolo y resultados**

El estudio se desarrolló en 57 centros de Estados Unidos e incluyó tanto centros universitarios como centros estatales, de veteranos, privados con y sin fines de lucro, y de sistema mixto (7). Se reclutaron 1460 pacientes esquizofrénicos (diagnosticados con una entrevista estructurada basada en el DSM IV) de 18 a 65 años de edad, que pudiesen dar su consentimiento para participar y fuesen capaces de tomar medicamentos por vía oral. Las exclusiones fueron tener trastorno esquizoaectivo, retraso mental u otro trastorno cognitivo; estar estabilizados tomando un antipsicótico de depósito y requerir del mismo por problemas de adherencia; tener antecedentes de resistencia al tratamiento o haber usado clozapina previamente; haber tenido un solo episodio psicótico o padecer de síntomas psicóticos por menos de 3 años; estar embarazada o amamantando; tener condiciones médicas graves o inestables o antecedentes de reacciones serias a alguna de las drogas utilizadas (7).

Los pacientes pasaron por distintas fases del estudio (Figura 1):

**1. Fase 1A (7):**

a) *Protocolo:* Los pacientes recibieron bajo doble ciego y en forma randomizada olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona y perfenazina durante 18 meses (n=1460). La perfenazina se tomó como representante de los APG. Los pacientes que tenían antecedentes de disquinesia tardía no fueron randomizados a tratamiento con perfenazina. Por otra parte, el grupo que se randomizó a ziprasidona fue incluido posteriormente al comienzo del estudio. Esto determinó que aunque el poder estadístico del estudio fue de 85% para hallar una diferencia del 12%, en el caso de la perfenazina fue de sólo 76% y en el caso de la ziprasidona del 58% (se considera que un poder estadístico bueno no debe ser de menos del 70 al 80% [19]). En el caso de la

risperidona, de la olanzapina y de la perfenazina el 50% de los pacientes tomaron la droga dos veces por día para homologar la frecuencia de ingesta que se debe dar con la quetiapina y la ziprasidona (en ese momento aún no se contaba con la quetiapina de liberación extendida).

Las dosis modales promedio fue de 20,1 mg/d para la olanzapina, 543,4 mg/d para la quetiapina, 3,9 mg/d para la risperidona, 20,8 mg/d para la perfenazina y 112,8 mg/d para la ziprasidona.

Los pacientes estudiados tenían una edad promedio de 40,6 años, el 74% eran hombres, con una educación promedio de 12 años, 59% solteros y una historia de 24 años desde el primer problema conductual o emocional junto con un promedio de 14 años de tratamiento con antipsicóticos.

La medida primaria de evaluación fue el tiempo que se tardó en dejar de tomar la medicación administrada. Como medidas secundarias se tomaron las razones específicas de la discontinuación: el tiempo de discontinuación por falta de eficacia (cuando el médico y el paciente determinaban dejar de tomar la medicación porque no producía beneficios), por falta de tolerancia (al discontinuarla por presentarse un efecto adverso intolerable), por decisión del paciente (por falta de adherencia) y por causas administrativas (por ej., mudanza). Otras medidas secundarias fueron los puntajes de la PANSS (Escala sintomatológica), de la CGI (Impresión clínica global), incidencia de efectos adversos, análisis de laboratorio, medidas de síntomas depresivos, violencia, abuso de sustancias, adherencia al tratamiento, funcionamiento cognitivo y psicosocial, utilización de servicios de salud y costos.

b) *Resultados:* El tiempo para la discontinuación por cualquier causa de la olanzapina (mediana = 9,2 meses) fue significativamente mayor que el de la quetiapina (4,6 meses), risperidona (4,8 meses) y sin diferencia con el de la perfenazina (5,6 meses) y el de la ziprasidona (3,5 meses) (recordar el poder estadístico diferencial). El porcentaje de pacientes que discontinuaron en el transcurso de 18 meses fue del 64% con la olanzapina, 82% con la quetiapina, 74%

**Figura 1.** Diseño del estudio CATIE y Resultados generales

	<b>Fase 1 A</b>	<b>Fase 1 B</b> (Pacientes que D/C Perfenazina)	<b>Fase 2 E</b> (Pacientes que D/C Fase 1 por falta de eficacia principalmente)	<b>Fase 2 T</b> (Pacientes que D/C Fase 1 por falta de tolerancia principalmente)	<b>Fase 3 abierta</b> (Pacientes que D/C Fase 2)
1460 pacientes con esquizofrenia crónica fueron randomizados	Olanzapina Risperidona Quetiapina Perfenazina Ziprasidona	Olanzapina Risperidona Quetiapina	Clozapina (abierto) Olanzapina Risperidona Quetiapina	Ziprasidona Olanzapina Quetiapina Risperidona	Clozapina Olanzapina Risperidona Quetiapina Ziprasidona Perfenazina Decanoato de flufenazina Aripiprazol 2 ATP juntos
Resultados generales	Ola > Risp, Quet Ola = Perf, Zip	Quet = Ola > Risp	Cloz > Risp, Quet Cloz = Ola	Ola = Risp > Quet, Zip	Sin diferencias
Referencias : D/C : discontinúan; Ola: olanzapina; Risp: risperidona, Perf: perfenazina; Quet: quetiapina; Zip: ziprasidona; Cloz: clozapina; ATP: antipsicóticos					

con la risperidona, 75% con la perfenazina y 79% con la ziprasidona. El tiempo de la discontinuación por falta de efectividad fue mayor para la olanzapina que para la perfenazina, quetiapina y risperidona, e igual entre la olanzapina y la ziprasidona. El tiempo para la discontinuación por falta de tolerabilidad no fue distinto entre todas las drogas. Entre el 24 al 34% de los pacientes discontinuaron por decisión propia.

No hubo diferencias significativas entre los distintos antipsicóticos en el tiempo de discontinuación en pacientes que usaban drogas ilícitas. Estos pacientes tenían una mayor gravedad, menor estabilidad en su enfermedad y menor adherencia. Mientras que el 29% de los pacientes que no tomaban drogas ilícitas terminaron la fase 1A, solo el 22% de los que las usaban completaron esta fase (31).

El tiempo de tratamiento exitoso (mejoría de por lo menos 2 puntos en el CGI o un valor de 3 [levemente enfermo] o 4 [moderadamente enfermo] en dicha escala) fue superior para la olanzapina (mediana= 3 meses) que para la quetiapina (1 mes), risperidona (1 mes) y perfenazina (1 mes).

Los predictores de una pronta discontinuación fueron un alto puntaje en la escala PANSS, edad joven, duración larga de medicación antipsicótica y el tipo de antipsicótico recibido previo al estudio: los que recibieron olanzapina y risperidona antes del estudio estuvieron más tiempo en esta fase del estudio, inclusive más aún que los que comenzaron a recibirla a partir del estudio. Para los que tomaban olanzapina les fue más conveniente continuar con la misma que cambiar a otro antipsicótico; para los que tomaban risperidona les fue semejante; y para los que tomaban quetiapina les fue más conveniente cambiar por olanzapina o risperidona (los pacientes que tomaron perfenazina y ziprasidona no fueron incluidos en este análisis) (2). No se hallaron diferencias significativas en cambio sintomatológico, calidad de vida, función neurocognitiva y costo de tratamiento entre los que continuaron medicados con la misma droga en comparación con los que tomaron otra medicación (20). Estos hallazgos sugieren que a menos que exista una situación clínica que requiera un cambio de antipsicótico se debe tratar de optimizar la medicación que ya se está indicando.

La violencia declinó del 16 al 9% a los 6 meses, no hallándose diferencia entre los medicamentos, salvo que la perfenazina redujo más las conductas violentas que la quetiapina. Los predictores de la violencia en los pacientes fueron problemas de conducta infantiles, uso de drogas y problemas económicos. Los síntomas negativos predecían menor grado de violencia (28).

La calidad de vida y la funcionalidad dependieron tanto del funcionamiento neurocognitivo como de la sintomatología (tanto la positiva como la negativa) (14).

El funcionamiento neurocognitivo mejoró un poco a los 2 y a los 6 meses con todas las medicaciones (sin diferencias entre ellas). A los 18 meses (solo persistía el 37% de los pacientes evaluados a los 2 meses) también se siguió observando mejoría del funcionamiento cognitivo, aunque la mayor parte de este cambio se produjo durante los primeros 2 meses estudiados previamente. La perfenazina produjo a los 18 meses una mejoría en las funciones

cognitivas superior a la olanzapina y a la risperidona, no habiendo diferencias significativas con la quetiapina y la ziprasidona (5).

Los puntajes de la PANSS disminuyeron con todas las medicaciones, pero con la olanzapina disminuyeron más rápido. Un menor porcentaje de pacientes que tomaba olanzapina fue hospitalizado, pero este grupo tuvo una mayor tasa de discontinuación por efectos adversos (18%), siendo el grupo medicado con risperidona quien tuvo la menor (10%). Un mayor porcentaje de pacientes que tomaba olanzapina la discontinuó por alteraciones metabólicas y por aumento de peso. El grupo de pacientes que tomaba perfenazina fue el que más discontinuó el tratamiento por síntomas extrapiramidales. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la incidencia de parkinsonismo, distonía, acatisia o disquinesia tardía entre los antipsicóticos. La tasa de disquinesia tardía fue de 0,7 a 2,2% para los ASG y de 2,7% para la perfenazina. Se utilizó más medicación antiparkinsoniana con la risperidona y menos con la quetiapina. Hubo menor tasa de discontinuación por parkinsonismo con la quetiapina y la ziprasidona (12). No se hallaron diferencias en la incidencia de cataratas en los pacientes tomando quetiapina ni del intervalo QT en los pacientes tomando ziprasidona.

El costo del tratamiento global mensual con la perfenazina fue 20 a 30% menor que el costo del tratamiento con ASG (alrededor de 300 a 600 U\$ menos) a pesar de no haber diferencias significativas en la efectividad. A pesar de que el costo de la olanzapina era significativamente superior a los otros ASG, al tomar en cuenta el menor uso de servicios de internación y de tratamiento ambulatorio esa diferencia desapareció (22).

Los pacientes que más persistieron en la Fase 1 eran mayores, más favorables a la medicación antipsicótica, tenían menor severidad, menor depresión y menor porcentaje de uso de drogas (29).

## 2. Fase 1B (23):

a) *Protocolo:* Los pacientes que discontinuaron la perfenazina (n = 114) fueron randomizados a tratamiento con la olanzapina (n = 38), quetiapina (n = 38) o risperidona (n = 38). Los pacientes podían continuar con la droga hasta completar los 18 meses del estudio.

b) *Resultados:* El tiempo hasta la discontinuación de la medicación fue mayor en los pacientes medicados con quetiapina (mediana = 9,9 meses) y olanzapina (7,1 meses) que en los medicados con risperidona (3,6 meses). Solo el 16 al 42% de los pacientes continuaron tomando la medicación hasta el final del estudio. De los que habían discontinuado perfenazina por los efectos adversos, ninguno dejó de tomar la quetiapina por intolerancia, comparados con la mayoría que discontinuó tomando olanzapina o risperidona (23).

## 3. Fase 2 E (8):

a) *Protocolo:* Los pacientes que discontinuaban la fase 1A o 1B principalmente por falta de eficacia podían pasar a esta fase en la cual eran randomizados el 50% a tratamiento con clozapina (n = 49) y la otra mitad a tratamiento con olanzapina (n = 19), quetiapina (n = 15) y risperidona (n = 16). La clozapina era administrada sin ciego. Las dosis modales fueron 332,1 mg/d clozapina; 23,4 mg/d olanza-

pina, 642,9 mg/d quetiapina y 4,8 mg/d risperidona.

Si el tratamiento era efectivo los pacientes podían continuar hasta concluir los 18 meses del estudio (contando las fases 1 y 2) o hasta completar 6 meses de tratamiento en la fase 2.

*b) Resultados:* El tiempo hasta la discontinuación fue superior con la clozapina (mediana = 10,5 meses) que con la risperidona (2,8 meses) y la quetiapina (3,3 meses) pero no con la olanzapina (2,7 meses). El 56% de los pacientes discontinuó la clozapina, el 71% la olanzapina, el 93% la quetiapina, y el 62% la risperidona. Específicamente, el tiempo hasta la discontinuación por falta de eficacia fue superior con la clozapina que con las otras 3 drogas. A los 3 meses, los puntajes en la PANSS disminuyeron más con la clozapina que con quetiapina o risperidona, pero no en forma diferente a los medicados con la olanzapina. A los 6 meses, las diferencias entre los grupos de pacientes no fueron significativas. A pesar de que los grupos fueron pequeños, se demostró la ventaja de la clozapina en pacientes que no habían respondido a un antipsicótico previo (8).

#### 4. Fase 2T (24)

*a) Protocolo:* Esta fase era recomendada a individuos que discontinuaban la fase 1A o 1B por falta de tolerancia (sin embargo, podían participar pacientes que habían discontinuado la medicación por otros motivos). Se comparó a pacientes tomando ziprasidona (n = 137) con los medicados con olanzapina (n= 108), quetiapina (n = 95) y risperidona (n = 104). Si los tratamientos eran efectivos los pacientes podían continuar recibiendo la droga hasta completar los 18 meses de estudio (contando la fase 1 y 2) o hasta 6 meses de tratamiento en la fase 2 (si el tratamiento se extendía por fuera de los primeros 18 meses del estudio).

*b) Resultados:* El tiempo de tratamiento hasta la discontinuación fue más largo para los pacientes tratados con risperidona (mediana = 7 meses) y olanzapina (6,3 meses) que para aquellos tratados con quetiapina (4 meses) y ziprasidona (2,8 meses).

En aquellos pacientes que habían discontinuado su tratamiento previo por falta de tolerancia no hubo diferencias significativas en el tiempo hasta la discontinuación. Entre el 64 al 84% de los pacientes discontinuaron esta medicación.

La olanzapina disminuyó el puntaje de la PANSS más que la quetiapina y la ziprasidona, pero igual que la risperidona.

Mayor porcentaje de pacientes que habían aumentado más del 7% de peso en la fase de tratamiento anterior disminuyeron más con la ziprasidona que con las otras drogas (y en mayor cantidad).

No se pudo demostrar que la ziprasidona era superior en esta fase de tratamiento como era la hipótesis original. La risperidona fue más efectiva en esta fase que en la anterior. La olanzapina fue la medicación más efectiva para los que habían discontinuado la medicación por falta de eficacia pero no para los que la habían discontinuado por falta de tolerancia (24).

En la fase 1, la calidad de vida mejoró a los 6, 12 y 18 meses con todos los medicamentos sin diferencias significativas entre ellos (se analizaron los pacientes que continua-

ron tomando la medicación solamente). Los predictores de mejoría en la calidad de vida fueron el sexo femenino, la abstinencia a drogas, zona de residencia no urbana, mejor funcionamiento cognitivo basal, mejoría en síntomas extrapiramidales, mejoría en el CGI y fundamentalmente una baja calidad de vida basal. También se observó mejoría en la Fase 2E y en la fase 2T a los 6 y 12 meses.

#### 5. Fase 3 (27):

*a) Protocolo:* Los pacientes que discontinuaron el tratamiento de la fase 2 fueron tratados con olanzapina (n = 41), risperidona (n = 36), quetiapina (n = 33), ziprasidona (n = 37), perfenazina (n = 4), aripiprazol (n = 33), clozapina (n = 37), decanoato de flufenazina (n = 9) o con la combinación de dos de estos antipsicóticos (n = 40) en forma abierta. Los médicos y pacientes, conjuntamente, eligieron la droga a ser utilizada. Los pacientes podían continuar tomando la medicación elegida hasta completar los 18 meses del estudio. Los pacientes que tomaron la clozapina y la combinación de antipsicóticos estaban más sintomáticos que el resto de los pacientes y, en mayor porcentaje habían discontinuado la fase previa por falta de eficacia.

*b) Resultados:* No hubo diferencias significativas en el tiempo hasta la discontinuación por cualquier causa entre los distintos tratamientos. Las tasas de discontinuación por falta de eficacia fueron menores para la clozapina, risperidona, quetiapina y ziprasidona (del 0 al 5%). Todos los tratamientos produjeron una disminución sintomatológica salvo el aripiprazol a los 3 meses, y la quetiapina y la ziprasidona a los 6 meses. La ganancia de peso fue mayor con clozapina, olanzapina y con la combinación de antipsicóticos; mientras que la reducción de peso fue superior con la ziprasidona y el aripiprazol. Sin embargo, sorprendentemente, los pacientes que tomaron aripiprazol fueron los que aumentaron más sus glucemias. Aunque el 23% de los pacientes de la fase 2 tuvieron problemas de adherencia a la medicación, sólo el 3% de los pacientes que ingresaron a la fase 3 utilizaron la medicación de depósito. Por otra parte, sólo el 11% de los pacientes fueron medicados con la clozapina a pesar de que el 51% de los ingresantes a la fase 3 habían discontinuado la medicación anterior por falta de eficacia. Los pacientes que tomaban dos antipsicóticos fueron medicados con más ansiolíticos que el resto (27).

#### Limitaciones

A partir de la publicación de los resultados de este estudio se ha generado un gran debate acerca de la validez de los mismos. La magnitud del estudio, las consideraciones éticas, la inserción del estudio en el "mundo real" de los pacientes dieron lugar a una serie de limitaciones que se deben tener en cuenta al leer los resultados:

1. Pacientes estudiados: a pesar de ser un criterio de exclusión, un porcentaje de pacientes pudo consistir en esquizofrénicos resistentes dado que presentaban niveles moderados de sintomatología y pueden haber tomado más de 2 antipsicóticos previamente.

2. Dosis empleadas: La olanzapina se empleó en dosis mayores a las que usualmente se la emplea, mientras que con las otras medicaciones las dosis empleadas no fueron las del extremo superior del rango de dosis. Esto puede

haber beneficiado al grupo tratado con olanzapina. Por otra parte, la equivalencia de la dosis modal de perfenazina utilizada es de 5,2 mg/d de haloperidol, lo que pudo haber disminuido los efectos adversos extrapiramidales, pero no son las dosis que se utilizan en el "mundo real". El hecho de que sólo el 50% de los pacientes tratados con risperidona y olanzapina utilizaran dos dosis diarias también introdujo sesgos en el estudio. Finalmente, la dosis modal de clozapina fue de 331 mg/d, que está dentro de los valores bajos del rango de dosificación (se puede dar hasta 900 mg/d). Esto pudo haber restado eficacia a la clozapina.

3. Randomización: Más pacientes medicados previamente con olanzapina y risperidona siguieron con estas mismas drogas al ser randomizados, permitiendo por lo tanto que estén más tiempo con la misma droga. Además la exclusión de pacientes con disquinesia tardía de la rama de tratamiento con perfenazina, aunque éticamente correcto, restó poder estadístico. Este problema se trató de compensar posteriormente con análisis estadísticos excluyendo a pacientes con disquinesia tardía randomizados a otras ramas de tratamiento. Por último, se comenzó a randomizar a los pacientes a la rama de ziprasidona, cuando ya el 40% de los mismos habían sido reclutados.

4. Doble ciego: En la fase 2E la clozapina no fue administrada en doble ciego como los otros medicamentos. Esto pudo haber sesgado la muestra al evaluar una mayor eficacia con esta droga o sostenerla más tiempo al creerla la máxima y última opción a ser utilizada en un paciente dado.

5. Objetivos primarios de evaluación: El tiempo hasta la discontinuación se eligió como medida ecológica única de efectividad y tolerancia dados por la decisión del médico y del paciente. Sin embargo, del 21 al 30% de la discontinuación de la droga fue por decisión del paciente (que no era por ineficacia de la droga ni por intolerancia) Ergo, se puede suponer que era exclusivamente por la falta de adherencia a la droga o al tratamiento en general. Por otra parte, la metodología del estudio puede haber alentado al clínico y al paciente a discontinuar la droga, sabiendo que posteriormente entraría en otra fase del estudio en la que seguiría tomando otro antipsicótico en forma gratuita.

6. Efectos adversos: El tiempo en que fue administrada la perfenazina es muy escaso como para poder apreciar la aparición de disquinesia tardía. Una comparación que establezca correctamente el costo-beneficio de una droga debe tener en cuenta la tasa de efectos adversos que pueden aparecer con el uso prolongado de un APG.

## Conclusiones

A pesar de las limitaciones presentadas ut supra, los datos recolectados en estos ensayos brindan un gran monto de información que permite presentar ciertas conclusiones y dar ciertas recomendaciones:

En primer lugar, está claro que los antipsicóticos como grupo aún dejan muchas expectativas terapéuticas sin cumplirse. Que sólo el 18 al 36% de los pacientes de la fase 1 haya permanecido con la medicación indicada en 18 meses nos debe hacer reflexionar sobre la escasa modificación que estos medicamentos producen en este tipo de pacientes y

sus grandes deficiencias de tolerabilidad. De todas maneras, no se debe dejar de tener en cuenta que los pacientes estudiados eran pacientes crónicos con más de una década de cronicidad, lo que los deja quizás con muy bajo margen para la mejoría sintomática. Seguramente, la efectividad terapéutica de estos medicamentos en pacientes menos crónicos o de primer episodio hubiera sido significativamente mayor. En pacientes crónicos, con la sintomatología controlada, la efectividad de la medicación está dada más por su capacidad de evitar las recaídas psicóticas y la hospitalización que en mejorías sintomáticas específicas. Además, el alto grado de discontinuación por decisión de los pacientes debe concientizarnos de no obviar esfuerzos para mejorar la adherencia de los pacientes al tratamiento. Este estudio enseña que la diferencia en el tratamiento no debe ser esperada sólo por el tipo de droga administrada sino por la forma ("el arte") de esta administración. Además, refuerza la idea de implementar en los pacientes esquizofrénicos otro grupo de medidas terapéuticas imprescindibles como tratamientos psicoterapéuticos, psicoeducación, tratamientos de rehabilitación neurocognitiva y psicosociales.

Este estudio aporta una nueva evidencia de que no existen diferencias significativas en eficacia entre los APG y los ASG como se suponía a partir de los estudios de los laboratorios farmacéuticos. Vale destacar que en este estudio se toma a la perfenazina como representante de todos los APG, pero podría ser que estos tuvieran diferencias, como se hipotetizó que existían entre los distintos ASG. Otro estudio reciente, financiado por el estado inglés, da un poco de luz a este problema, dado que también ha hallado una mejoría similar en la calidad de vida en pacientes medicados durante 1 año con diversos APG en comparación con pacientes medicados con ASG (4).

La olanzapina es una droga con una eficacia un poco superior a las otras drogas atípicas. Sin embargo, se debe sopesar esta eficacia con su perfil de efectos adversos metabólicos y de aumento de peso. El uso de olanzapina sería indicado especialmente para pacientes en los que se debe lograr un descenso rápido de su sintomatología.

La clozapina continúa siendo la droga de elección para pacientes resistentes al tratamiento (tanto con APG como con ASG). Sin embargo, parece ser subutilizada en la práctica clínica.

Dada la baja tasa de abandono por intolerancia de los pacientes con risperidona y su mayor eficacia en los pacientes que no habían tolerado otros ASG, se puede considerar que los pacientes que presentan trastornos de tolerancia con los antipsicóticos se beneficiarían con el uso de la esta droga.

Por otra parte, en el caso de falta de tolerancia con los APG, el uso de quetiapina sería una opción adecuada. Se deben tener más en consideración a los antipsicóticos de depósito en el tratamiento de pacientes con problemas de adherencia.

La combinación de antipsicóticos no da más beneficio que la monoterapia ni tampoco reduce la cantidad de medicación concomitante utilizada.

Resumiendo, este estudio nos permite ciertas líneas generales de recomendación, pero la enseñanza principal es que no existen medicamentos de eficacia y tolerancia

semejante para todos los pacientes y que debemos evaluar con cada uno de ellos el tipo de droga que le es más conveniente. En muchos casos, en nuestras decisiones terapéuticas habrán tensiones entre las consecuencias a corto plazo de las drogas en relación a las de largo plazo como también consideraciones éticas en relación al tipo de efecto adverso que más puede tolerar un paciente o que menos lo estigmatiza. Por otra parte, dado el alto porcentaje de problemas clínicos que presentan nuestros pacientes (que este estudio

ratifica), no debemos dejar de incluir dentro de nuestras obligaciones médicas la de preocuparnos por estas dolencias, y asegurar que los pacientes obtengan el tratamiento correspondiente para las mismas.

Es evidente que el camino para lograr un tratamiento global e integral para los pacientes con esquizofrenia crónica es largo y plagado de dificultades. Pero es allí donde claramente podemos establecer una diferencia que permita una vida más provechosa y placentera para estos pacientes ■

## Referencias bibliográficas

- Chakos MH, Glick ID, Miller AL et al. Baseline use of concomitant psychotropic medications to treat schizophrenia in the CATIE trial. *Psychiatr Serv* 2006; 57: 1094-1101.
- Essock SM, Covell NH, Davis SM et al. Effectiveness of switching antipsychotic medications. *Am J Psychiatry* 2006; 2090-2095.
- Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP et al. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophr Res* 2005; 80(1): 45-54.
- Jones PB, Barnes TRE, Davies L et al. 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: 1079-1087.
- Keefe RSE, Bilder RM, Davis SM et al. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 633-647.
- Lebowitz BD, Vitiello B y Norquist GS. Approaches to multisite clinical trials: The national institute of mental health perspective. *Schizophr Bull* 2003; 29(1): 7-13.
- Lieberman JA, Scott Stroup T, McEvoy JP et al. Effectiveness of antipsychotics drugs in patients with schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209-1223.
- McEvoy JP, Lieberman JA, Scott Stroup T 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: 600-610.
- McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: Baseline results from the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res* 2005; 80(1): 19-32.
- Meltzer HY y Bobo WV. Interpreting the efficacy findings in the CATIE study: What clinicians should know. *CNS Spectr* 2006; 11 (7 Suppl 7):14-24.
- Meyer JM, Nasrallah HA, McEvoy JP et al. The clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE) schizophrenia trial: Clinical comparison of subgroups with and without the metabolic syndrome. *Schizophr Res* 2005; 80(1): 9-18.
- Miller DD, Caroff S, Davis SM et al. Extrapyramidal side-effects of antipsychotics in a randomised trial. *Br J Psychiatry* 2008; 193: 279-288.
- Miller DD, McEvoy JP, Davis SM et al. Clinical correlates of tardive dyskinesia in schizophrenia: Baseline data from the CATIE schizophrenia trial. *Schizophr Res* 2005; 80(1): 33-44.
- Mohamed S, Rosenheck R, Swartz M et al. Relationship of cognition and psychopathology to functional impairment in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008; 165:978-987.
- Nasrallah HA, Meyer JM, Goff DC et al. Low rates of hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: Data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline. *Schizophr Res* 2006; 86: 15-22.
- Nasrallah HA. Metabolic findings from the CATIE trial and their relation to tolerability. *CNS Spectr* 2006; 11 (7 Suppl 7):32-39.
- Perkins DO. Clinical trials in schizophrenia with results for the real world. *CS Spectr* 2006; 11 (7 Suppl 7): 9-13.
- Perlick DA, Rosenheck RA, Kaczynski R et al. Components and correlates of family burden in schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2006; 57:1117-1125.
- Petrie A, Sabin C. Medical Statistics at a glance. London; Blackwell science LTD, 2000.
- Rosenheck RA, Davis SA, Covell N et al. Does switching to a new antipsychotic improve outcomes? Data from the CATIE trial. *Schizophr Res* 2009; 107: 22-29.
- Rosenheck R, Leslie D, Keefe R et al. Barriers to employment for people with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006; 163:411-417.
- Rosenheck RA; Leslie DL, Sindelar J et al. Cost-effectiveness of second-generation antipsychotics and perphenazine in a randomized trial of treatment for chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006; 163:2080-2089.
- Scott Stroup T, Lieberman JA, McEvoy JP et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia after discontinuing perphenazine: A CATIE study. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 415-427.
- Scott Stroup T, Lieberman JA, McEvoy JP et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry* 2006; 163:611-622.
- Scott Stroup T, McEvoy JP, Swartz MS et al. The national institute of mental health clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE) project: Schizophrenia trial design and protocol development. *Schizophr Bull* 2003; 29(1): 15-31.
- Scott Stroup T, Appelbaum P, Swartz M et al (2005) Decision-making capacity for research participation among individuals in the CATIE schizophrenia trial. *Schizophr Res* 2005; 80 (1): 1-8.
- Scott Stroup T, Lieberman JA, McEvoy JP et al. Results of the phase 3 of the CATIE schizophrenia trial. *Schizophr Res* 2009; 107: 1-12.
- Swanson JW, Swartz MS, Van Dorn RA et al. Comparison of antipsychotic medication effects on reducing violence in people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2008; 193: 37-43.
- Swartz MS, Perkins DO, Scott Stroup T et al. Effects of antipsychotic medications on psychosocial functioning in patients with chronic schizophrenia: Findings from the NIMH CATIE study. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 428-436.
- Swartz MS, Ryan Wagner H, Swanson JW et al. Substance use and psychosocial functioning in schizophrenia among new enrollees in the NIMH CATIE study. *Psychiatr Serv* 2006; 57:1110-1116.
- Swartz MS, Wagner HR, Swanson JW et al. The effectiveness of antipsychotic medications in patients who use or avoid illicit drugs. *Schizophr Res* 2008; 100: 39-52.



# Antipsicóticos atípicos y el CATIE-AD. ¿Un antes y un después?

Julián Bustin

MRCPsych

Specialist Registrar in Old Age Psychiatry at St Bart's and Royal London Training Scheme. Especialista en Psiquiatría. Ex-Residente Hospital Piñero  
E-mail:julianbustin@gmail.com

## Introducción

Durante años, todos hemos escuchado numerosas críticas a los estudios randomizados y controlados: que no reflejan la práctica clínica cotidiana porque los pacientes son muy seleccionados; que la mejoría en una escala no significa que un paciente mejore clínicamente; que las decisiones con respecto al tratamiento (dosis, duración, etc) no reflejan la práctica; que el conflicto de intereses invalida los resultados. En síntesis, los psiquiatras perciben que la efectividad de los psicofármacos parece ser sustancialmente inferior a lo que concluyen los estudios de eficacia presentados a las entidades reguladoras para la aprobación de los tratamientos (6). El nuevo grupo de investigaciones “en la vida real” responde a estas falencias innovando el diseño de las investigaciones, pero manteniendo los aspectos positivos de los estudios ran-

domizados y controlados. Este nuevo tipo de estudios debe cumplir con ciertas condiciones básicas para reflejar la práctica cotidiana: minimizar el uso de criterios de selección en el proceso de reclutamiento; flexibilizar las decisiones con respecto al tratamiento; innovar la forma de evaluar los resultados; y no ser financiados por la industria farmacéutica. Se mantiene en el diseño la randomización, el doble ciego y el grupo control. De esta manera se intenta evaluar la efectividad de los tratamientos (respuesta al tratamiento “en la vida real”) a diferencia de los estudios tradicionales que se limitan a evaluar la eficacia de los mismos (respuesta al tratamiento en condiciones “ideales”).

El *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness - Alzheimer Disease* (CATIE-AD) (19; 26; 29; 30;

---

## Resumen

El *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness -Alzheimer Disease* (CATIE-AD) es el primer estudio de efectividad que investiga por 36 semanas la respuesta a los antipsicóticos atípicos en los pacientes con Enfermedad de Alzheimer que se presentan con síntomas conductuales y psicológicos asociados a la demencia (SCPD). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los antipsicóticos atípicos y placebo en las medidas de efectividad que también incluyeron un análisis costo-beneficio. Este artículo no solo examina este importante estudio sino que resume la compleja relación de los antipsicóticos y los SCPD a lo largo de los últimos años.

**Palabras claves:** CATIE AD - Antipsicóticos atípicos - Enfermedad de Alzheimer- Síntomas conductuales y psicológicos.

ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS AND CATIE-AD. IS THIS A TURNING POINT?

## Summary

The *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness -Alzheimer Disease* (CATIE-AD) is the first 36 weeks effectiveness trial of atypical antipsychotics in patients with Alzheimer's disease presenting with behavioral and psychiatric symptoms of dementia (BPSD). There were no significant differences between atypical antipsychotics and placebo in effectiveness measures which also included a cost-benefit analysis. This article not only reviews this landmark study but also summarizes the complex relationship between antipsychotics and BPSD during the last years.

**Key words:** CATIE AD- Atypical antipsychotics - Alzheimer's Disease - Behavioral and psychological symptoms.

33; 38) es el primero de estos estudios que investiga por 36 semanas la respuesta a los antipsicóticos atípicos en los pacientes con Enfermedad de Alzheimer que presentan síntomas conductuales y psicológicos asociados a la demencia (SCPD). Si bien los antipsicóticos atípicos en adultos mayores son principalmente recetados para el tratamiento de los SCPD, no están aprobados por ningún organismo regulador de medicamentos para esta indicación (44). Las recientes publicaciones de los primeros resultados del CATIE-AD (19; 26; 33; 38) nos brindan una especial oportunidad para revisar, no solo la metodología y los resultados de este innovador estudio, sino también la compleja relación entre los antipsicóticos atípicos y el manejo de los SCPD. De esta forma, trataré de analizar no solo si existe un uso racional y basado en la evidencia de los antipsicóticos atípicos en este grupo de síntomas, sino que también especularé sobre las futuras estrategias en el manejo de los mismos.

### Síntomas conductuales y psicológicos asociados a la demencia (SCPD)

El término "síntomas conductuales y psicológicos asociados a la demencia" (SCPD) se propuso originalmente para describir un espectro de manifestaciones no cognitivas de las demencias que incluyen agitación, agresión, síntomas psicóticos, alteraciones del sueño y vagabundeo (9). La descripción de los SCPD se fue ampliando (Ver Tabla 1).

**Tabla 1.** Síntomas conductuales y psicológicos asociados a la demencia (Adaptado de Beier (3))

Síntomas conductuales	Síntomas Psicológicos
<ul style="list-style-type: none"> <li>. Agresión física</li> <li>. Gritar</li> <li>. Inquietud</li> <li>. Agitación</li> <li>. Vagabundeo</li> <li>. Conductas culturalmente inapropiadas</li> <li>. Desinhibición</li> <li>. Acumulación compulsiva</li> <li>. Coprolalia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Ansiedad</li> <li>. Depresión</li> <li>. Alucinaciones</li> <li>. Delirios</li> </ul>

La evidencia actual indica que más de la mitad de los pacientes con demencia desarrollan síntomas psicóticos y/o agitación en algún momento de la enfermedad (24) (22). Estos síntomas afectan seriamente la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores. Además, representan una de las principales causas de admisión en instituciones geriátricas con los costos afectivos y económicos que esto ocasiona (8; 4).

Los SCPD resultan de una compleja interacción entre la enfermedad de base, los tratamientos farmacológicos, otras enfermedades concomitantes, el medio ambiente y las relaciones sociales (41). No existe actualmente una comprensión clara de la etiología de estos síntomas. Dada la naturaleza de la Enfermedad de Alzheimer, puede resultar complejo diferenciar semiológicamente

ciertos SCPD como ansiedad y depresión de agitación/agresión. En consecuencia, resulta muy difícil evaluar la eficacia y especificidad de los tratamientos para los diferentes SCPD. En el CATIE-AD y en este artículo, al mencionar los SCPD se refiere solamente a síntomas psicóticos (delirios, alucinaciones) y/o a la presencia de agitación/agresión.

### Antes del CATIE-AD

Los antipsicóticos han sido uno de los principales tratamientos para los SCPD (21). Su utilización siempre fue por fuera de la licencia específica de estos medicamentos. En un inicio, los antipsicóticos típicos cumplían esta función a pesar de ser modestamente eficaces. En el primer meta análisis sobre esta temática, Schneider LS describió que solamente un 18 % de pacientes con demencia se beneficiaban del tratamiento con antipsicóticos típicos con respecto a los tratados con placebo (27). Además, los antipsicóticos típicos pueden causar efectos adversos potencialmente severos en adultos mayores. Estos incluyen la acción anticolinérgica central y periférica, problemas cardiovasculares, sedación, hipotensión ortostática, caídas y síntomas extrapiramidales incluyendo las disquinesias tardías (31). En muchas ocasiones, los antipsicóticos típicos eran sobre utilizados por los médicos, en particular en las instituciones geriátricas. Por este motivo, en los Estados Unidos se introduce la ley OBRA-1987 (*Omnibus Budget Reconciliation Act 1987*) Esta ley cumplió con su objetivo de reducir la prescripción de antipsicóticos típicos en pacientes con demencia en instituciones geriátricas (34).

Durante la última década, los antipsicóticos atípicos han reemplazado a los antipsicóticos típicos en el tratamiento farmacológico de primera línea de los pacientes con SCPD. Esto se debió en parte a la creencia que los antipsicóticos atípicos eran más eficaces y que tenían un perfil más favorable de efectos adversos que los antipsicóticos típicos (1). Durante los últimos años empezaron a surgir datos que cuestionaban estas creencias. El primer meta análisis del uso de antipsicóticos atípicos en el tratamiento de los SCPD publicado en el año 2004 concluye que "es limitada la evidencia que avala la percepción de aumento en eficacia y disminución de efectos adversos en comparación con los antipsicóticos típicos" (21). Casi al mismo tiempo, el Comité de Seguridad en Medicamentos del Reino Unido (CSM) analiza los datos de los estudios randomizados doble ciego en pacientes con demencia tratados con risperidona u olanzapina. Para sorpresa de muchos, encuentra que los pacientes que reciben risperidona u olanzapina tienen un riesgo aumentado de eventos adversos cerebrovasculares comparados con los que reciben placebo. Los datos publicados por este organismo sugieren un aumento en el riesgo de 1,1% a 3,3%. Además, encuentra una duplicación de la mortalidad en el grupo de pacientes tratados con olanzapina. Por lo tanto, recomienda que la risperidona y la olanzapina no se utilicen para el tratamiento de SCPD debido al aumento en el riesgo de eventos adversos cerebrovasculares y de mortalidad (10). En Abril del 2005,

la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE. UU. publica advertencias similares, pero incluyendo a todos los antipsicóticos atípicos. La FDA señala que se debe resaltar en un recuadro en el prospecto de estos medicamentos una advertencia sobre los riesgos de los antipsicóticos atípicos (incremento en la mortalidad y eventos adversos cerebrovasculares) y su falta de aprobación para el tratamiento de los SCPD.

Los antipsicóticos atípicos son menos proclives que los antipsicóticos típicos a generar o exacerbar síntomas extrapiramidales, especialmente si se los compara con haloperidol. Sin embargo, no hay evidencia de otras ventajas tanto en eficacia como en la seguridad del tratamiento cuando se comparan a ambos grupos de psicofármacos (20). En términos generales, los antipsicóticos atípicos han demostrado una eficacia modesta para tratar los SCPD en comparación con placebo (2; 36). Los subgrupos de pacientes que obtuvieron una mejor respuesta fueron: pacientes sin síntomas psicóticos pero con severa agitación, pacientes que viven en geriátricos y pacientes con síntomas cognitivos severos. La risperidona es el único antipsicótico atípico que demostró mejorar significativamente los síntomas psicóticos (32). Pero... ¿qué pasa en la vida real?

## El CATIE-AD

El CATIE-AD es el primer estudio "en la vida real" que investiga la efectividad de los antipsicóticos atípicos en el tratamiento de delirios, alucinaciones y/o agitación/agresión en pacientes ambulatorios con enfermedad de Alzheimer. Además, es también el primero en evaluar la respuesta de estos pacientes a los antipsicóticos atípicos en un tiempo relativamente prolongado de 36 semanas. El protocolo fue desarrollado en respuesta al pedido realizado por el Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos (NIMH) de investigar la efectividad de los antipsicóticos atípicos en este grupo de pacientes. El concepto de efectividad está relacionado con la respuesta "en la vida real" a los tratamientos. En otras palabras, evaluar el resultado de los tratamientos en condiciones similares a la vida diaria de los pacientes y la práctica cotidiana de los médicos. Se debe diferenciar este concepto del de eficacia, que evalúa el beneficio de los tratamientos de forma más controlada y en base a escalas psicopatológicas que muchas veces no reflejan la compleja realidad del paciente y su entorno. En la tabla 2 se resumen las diferencias entre los estudios de eficacia y efectividad. El mismo NIMH luego financió esta investigación (33).

Excede al objetivo de este artículo un análisis detallado de la metodología del CATIE-AD. Intentaré resumir al máximo los aspectos más importantes de la metodología para una adecuada comprensión de los diferentes resultados. Hasta ahora los resultados publicados corresponden a la fase de inicio o fase 1 del diseño, a excepción del análisis costo-beneficio que incluye todas las fases del CATIE-AD. Para una información más detallada sobre el diseño de este estudio referirse a los artículos de Schneider y col. (29; 30).

**Tabla 2.** Diferencias entre estudios de eficacia y efectividad (Adaptado de Zwarenstein y col. (45))

	Estudios de eficacia	Estudios de efectividad
Pregunta	¿La intervención funciona?	¿La intervención funciona en la práctica clínica diaria?
Ámbito	Muchos recursos, "ideal"	Práctica clínica diaria, "vida real"
Participantes	Altamente seleccionados	Poca selección
Intervención	Estrictamente monitoreada	Aplicada flexiblemente
Punto final primario	Escalas o medidas de proceso	Directamente relevantes para los participantes

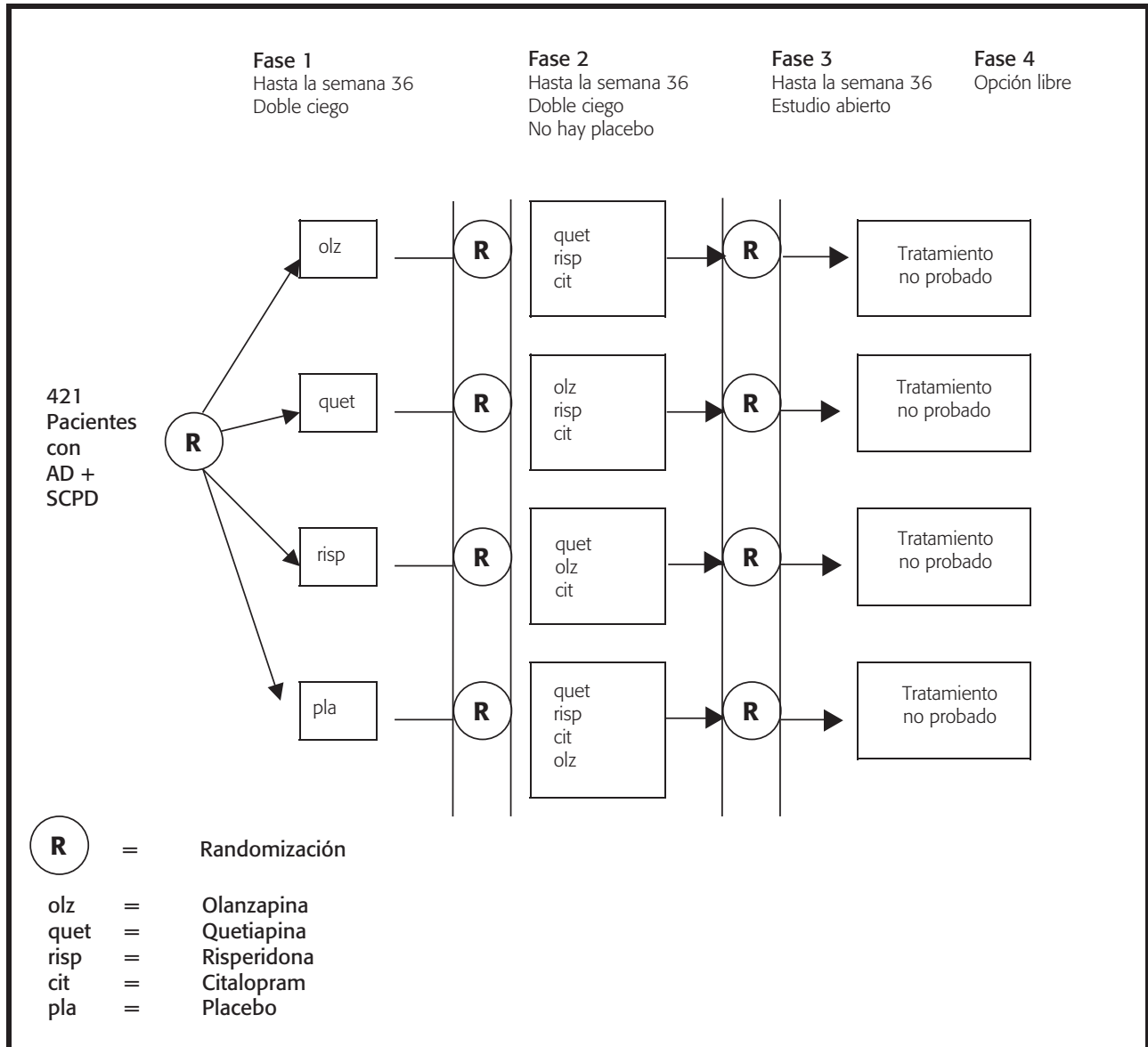
## Metodología

El CATIE-AD es un estudio randomizado, doble ciego y de grupos paralelos. En este estudio se evalúa la respuesta al tratamiento con olanzapina, risperidona, quetiapina, citalopram y placebo en pacientes con enfermedad de Alzheimer que se presentan con delirios, alucinaciones y/o agitación/agresión suficientemente severa para justificar el uso de antipsicóticos (33). Los criterios de inclusión y exclusión están resumidos en la Tabla 3.

Como mencioné anteriormente, este es un estudio de efectividad y no de eficacia. Por lo tanto, incluye pacientes ambulatorios en su lugar habitual de tratamiento. La prescripción de los fármacos debe parecerse lo más posible a la práctica clínica cotidiana, pero manteniendo la randomización y el doble ciego que caracterizan una investigación clínica. Por este motivo, el CATIE-AD no utiliza dosis fijas de medicación. El médico tratante puede ajustar la dosis durante las 36 semanas del estudio. En cualquier momento después de la segunda semana de tratamiento, el médico tratante puede discontinuar la medicación randomizada en la fase 1, ya sea por falta de efectividad, efectos adversos o cualquier otra razón. Cada vez que la medicación asignada es discontinuada se produce un traspaso del paciente a la fase siguiente. Es importante destacar que el médico, al igual que en la práctica clínica, considera diversos factores para tomar esta decisión. Así es como la duración del tratamiento es una medida de efectividad. En ese momento, culmina la fase 1 y el paciente puede comenzar la fase 2 y ser asignado en forma randomizada y doble ciego a un tratamiento con un antipsicótico atípico diferente al de la fase 1 o a citalopram. A partir de la fase 2 no hay placebo y el paciente tendrá una medicación diferente que en la fase anterior. La fase 3 es un estudio abierto y en la fase 4 la medicación es directamente elegida por el investigador (30). El diseño del estudio se puede observar en el Gráfico 1.

En caso de ocurrir un deterioro agudo en el comportamiento, el médico tratante puede prescribir una ben-

**Gráfico 1.** Diseño del CATIE AD. (Adaptado de Schneider y col. (30))



zodiazepina por un tiempo corto o incluso haloperidol intramuscular en caso de agitación psicomotriz. Los pacientes y cuidadores también reciben psicoeducación en relación a la enfermedad de Alzheimer, a los SCPD y estrategias conductuales para su manejo. Los cuidadores reciben dos sesiones de asesoramiento psicológico y pueden hablar con los distintos profesionales del equipo de investigación cuando lo necesiten (30).

*Resultados/Conclusiones*

Los resultados hasta ahora disponibles de esta investigación fueron publicados en cuatro artículos diferentes. Los artículos se refieren a: 1) datos demográficos (19); 2) efectividad (33); 3) análisis costo-beneficio (26); y 4) respuesta al tratamiento según los síntomas (38).

*1) Datos demográficos*

Un total de 521 pacientes fueron evaluados original-

mente de los cuales 421 participaron del estudio. El mismo se realizó en 42 centros de Estados Unidos. No se encontraron diferencias significativas en las características basales de cada uno de los grupos. Un total de 17% de los pacientes requerían cuidados similares a los que se requieren para vivir en un geriátrico (supervisión las 24 horas para higiene personal, cuidado y atención médica). Un 96% de los participantes padecían alguna otra enfermedad (46% hipertensión, 15% osteoartritis y 15% hiperlipidemia). Al comenzar la investigación, 95% de los pacientes estaban en tratamiento con algún psicofármaco (65% inhibidores de la acetilcolinesterasa, 15% antidepresivos, 13% ansiolíticos y 10% antipsicóticos atípicos). Los cuidadores eran en su mayoría la pareja del paciente. Un 71% eran mujeres y estaban un promedio de 5 horas por día cumpliendo la actividad de cuidadores. De los 421 participantes, 65% fueron reclutados en Centros Universitarios, 21% en Centros de Veteranos de Guerra y 14% en Centros Privados (19).

**Tabla 3.** Criterios de inclusión y exclusión (Adaptado de Schneider y col. (29))

<b>Criterios de Inclusión</b>
. Diagnóstico clínico de Demencia tipo Alzheimer (DSM IV)
. Pacientes ambulatorios
. Mini Mental State Examination $\geq 5$ y $\leq 26$
. Presencia de delirios, alucinaciones y/o agitación/agresión suficientemente severos para alterar el funcionamiento general del paciente y requerir según el criterio del investigador tratamiento farmacológico
. Presencia de delirios, alucinaciones y/o agitación/agresión casi todos los días desde la semana anterior o intermitentemente durante las 4 semanas previas al reclutamiento
. Los síntomas psicóticos y/o agitación/agresión debieron comenzar luego de los síntomas cognitivos y funcionales de la demencia
. Los pacientes deben tener alguien que viva con ellos o los visite $\geq 8$ horas/semana para brindar información a los investigadores
. Consentimiento informado del paciente y el representante legal, o asentimiento del paciente y consentimiento del representante legal
<b>Criterios de Exclusión</b>
. Residir en un geriátrico
. Cumplir con los criterios de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante o trastorno afectivo con síntomas psicóticos (DSM IV)
. Cumplir con los criterios de delirium (DSM IV)
. Tener una enfermedad médica severa o inestable que requiere tratamiento permanentemente
. Necesitar de acuerdo al investigador una admisión psiquiátrica
. Previo tratamiento con dos de los tres antipsicóticos atípicos utilizados en el estudio como estabilizadores del ánimo
. Estar en tratamiento con antidepresivos o anticonvulsivantes como estabilizadores del ánimo
. Planeando comenzar un inhibidor de la acetilcolinesterasa o un antidepresivo en las próximas 24 semanas (puede estar en una dosis estable de un inhibidor de la acetilcolinesterasa)
. Tener hipersensibilidad o una contraindicación absoluta a cualquiera de las drogas utilizadas en el estudio

## 2) Efectividad

El objetivo primario (punto final primario) del CATIE-AD es la duración del tratamiento en fase 1, independientemente del motivo de discontinuación. Este punto final primario es una medida de efectividad ya que incorpora la visión de los pacientes, familiares, cuidadores y médicos en relación a los beneficios y los efectos adversos del tratamiento. El objetivo secundario (punto final secundario) es la obtención de una mejo-

ría en la escala de Impresión Clínica de Cambio Global (CGIC) en la semana 12 (Schneider, LS). Este punto final secundario se refiere solamente a los pacientes que no discontinuaron la medicación de fase 1 a las 12 semanas de comenzado el estudio.

En la fase 1, de los 421 pacientes, 100 fueron randomizados a olanzapina, 85 a risperidona, 94 a quetiapina y 142 a placebo. La dosis media al inicio del estudio fue: olanzapina 3.2 mg/día, quetiapina 34.1 mg/día y risperidona 0.7mg/día. La dosis media al final de la fase 1 fue: olanzapina 5.5 mg/día, quetiapina 56.5 mg/día y risperidona 1mg/día.

No se encontró una diferencia significativa en el punto final primario entre los distintos tratamientos. La mediana del tiempo transcurrido hasta la discontinuación del tratamiento por cualquier motivo fue: olanzapina 8.1 semanas, quetiapina 5.3 semanas, risperidona 7.4 semanas y placebo 8 semanas. La mediana del tiempo transcurrido hasta la discontinuación del tratamiento por falta de mejoría en los síntomas favoreció a risperidona (26.7 semana) y olanzapina (22.1 semanas). Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $P= 0.002$ ). La mediana del tiempo transcurrido hasta la discontinuación del tratamiento por efectos adversos o falta de tolerancia favoreció a placebo. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el punto final secundario. Se observó una mejoría en la escala de Impresión Clínica de Cambio Global (CGIC) en: 32% de los pacientes tratados con olanzapina, 26% con quetiapina, 29% con risperidona y 21% con placebo. El estudio concluye que la incidencia de efectos adversos contrarrestan el beneficio obtenido por los antipsicóticos atípicos en el tratamiento de los SCPD en los pacientes con Enfermedad de Alzheimer (33). Los resultados obtenidos en relación a los efectos adversos se encuentran resumidos en la Tabla 4.

**Tabla 4.** Efectos adversos (Adaptado de Daiello (13))

. No hubo una diferencia estadísticamente significativa en ninguno de los efectos adversos severos
. No hubo una diferencia estadísticamente significativa en el peso, glucemia, colesterol total o triglicéridos
. Desorientación o cambios cognitivos ocurrieron más frecuentemente con olanzapina (18%) y risperidona (11%) que con placebo (5%)
. Síntomas psicóticos o cambios en el examen psiquiátrico fueron observados más frecuentemente con olanzapina (7%) y risperidona (5%) que con los otros antipsicóticos o placebo (0 a 2%)
. Parkinsonismo u otros síntomas extrapiramidales fueron observados más frecuentemente con olanzapina y risperidona (12%) que con quetiapina (2%) o placebo (1%) (entre 15% y 24%) que con placebo (5%)
. Sedación ocurrió más frecuentemente con todos los antipsicóticos
. A pesar del aumento en la incidencia de Parkinsonismo y sedación en los pacientes tratados con antipsicóticos no hubo diferencia en el número de caídas o fracturas en relación a placebo

### 3) Análisis costo-beneficio

En el CATIE-AD, se realizó un análisis costo-beneficio como medida de efectividad. Por lo tanto, se intentó calcular todos los costos directos e indirectos del tratamiento. Todo análisis costo-beneficio de una intervención requiere la utilización de una medida que refleje la calidad de vida asociada a la salud para poder objetivar los beneficios de la intervención. En el CATIE –AD se utiliza el “quality adjusted life years” (QALYs) o calidad ajustada a los años de vida. El valor de los QALYs es 1 cuando la salud es “perfecta” y 0 cuando es el “peor estado de salud”.

El costo fue mayor para los pacientes que recibieron antipsicóticos atípicos (entre 50 y 100 dólares por mes comparados con placebo). No hubo una diferencia significativa en los QALYs entre los diferentes grupos. Los autores de este estudio concluyen que la estrategia de esperar atentamente es más barato y no menos efectivo que el comienzo inmediato con antipsicóticos atípicos (26).

### 4) Respuesta al tratamiento según los diferentes síntomas

La evaluación realizada en los pacientes al concluir la fase 1 (mediana de duración del tratamiento: 7.1 semanas) demostró una mejoría estadísticamente significativa para risperidona y olanzapina en el Inventario Neuropsiquiátrico (NPI) y solamente para risperidona en la Impresión Clínica de Cambio Global (CGIC). En la misma evaluación, el factor de hostilidad y sospecha en la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) mejoraron significativamente con olanzapina y risperidona. Sin embargo, los pacientes en tratamiento con olanzapina empeoraron significativamente en el factor de depresión y retraimiento en esta misma escala. Los autores concluyen que los antipsicóticos atípicos parecen ser más eficaces para tratar los síntomas de agresión e ideas paranoides. Por otro lado, no parecen mejorar el funcionamiento general, la necesidad de cuidados generales o la calidad de vida (38).

### Limitaciones

La limitación principal del estudio es que a excepción de la fase 1, las otras fases del estudio no tienen una rama placebo. Dado que el diseño del estudio incentiva la flexibilidad, esta limitación pudo tener una influencia directa en los resultados de la fase 1. Para asegurarse de recibir un psicofármaco y no placebo, los pacientes, familiares e investigadores pudieron haber tomado una decisión conjunta de culminar la fase 1 más rápidamente. Este mismo fenómeno pudo haberse incrementado por el hecho de que los pacientes no residen en geriátricos. En este grupo de pacientes, los SCPD deben tratarse en forma rápida y efectiva para evitar el traslado a una vivienda con mayor nivel de monitoreo. La falta de placebo en la fase 2 podría explicar la utilización de dosis más baja de antipsicóticos (en particular quetiapina) para tratar los SCPD durante la fase 1 y niveles más

elevados de discontinuación del tratamiento durante el CATIE AD que en los estudios previos (35).

Por otro lado, debido a lo poco restrictivo de los criterios de selección de pacientes, es muy difícil determinar el impacto individual de las múltiples variables en los resultados finales del estudio.

### Después del CATIE-AD

El CATIE-AD concluye que los efectos adversos contrarrestan el beneficio obtenido por los antipsicóticos atípicos en el tratamiento de los SCPD en los pacientes con Enfermedad de Alzheimer (33). Además, no solo demuestra que no hay diferencias en los QALYs entre antipsicóticos atípicos y placebo sino también que el grupo placebo tenía costos de salud significativamente más bajos (26).

Y entonces, *¿qué va a pasar con el uso de los antipsicóticos atípicos en pacientes con Enfermedad de Alzheimer y SCPD?*

Realmente resulta difícil creer que disminuya significativamente la prescripción de antipsicóticos atípicos en esta población mientras no se encuentren medidas más efectivas de tratamiento.

En primer lugar, un estudio publicado en una revista académica o en los medios académicos tiene un efecto limitado en cambiar la práctica clínica o en generar una difusión masiva del nuevo conocimiento (43; 5; 25). En segundo lugar, no hay evidencia de que exista un tratamiento farmacológico alternativo para tratar los SCPD que sea más eficaz y mejor tolerado que los antipsicóticos atípicos (36). La evidencia es extremadamente limitada y con resultados mixtos para los antidepresivos, estabilizadores del ánimo, benzodiazepinas, estrógenos y propranolol. De la misma forma, los medicamentos específicos para la enfermedad de Alzheimer como los inhibidores de la acetilcolinesterasa y memantina han demostrado solamente una eficacia leve a moderada en tratar los SCPD (20). Incluso, estos resultados fueron obtenidos de resultados secundarios y análisis post-hoc en pacientes que no tenían SCPD severos de base (11; 12; 23; 36; 42; 17). El CALM-AD, específicamente diseñado sobre esta temática, no mostró un beneficio en el tratamiento con donepezilo respecto a placebo en pacientes con demencia severa y SCPD significativos (18). La otra alternativa a considerar serían los antipsicóticos típicos que tienen un costo menor. Ha habido cuatro estudios que comparan los antipsicóticos típicos con los atípicos: tres comparan risperidona con haloperidol (7; 14; 37) y uno quetiapina con haloperidol (40). Uno de estos estudios resultó favorable para los atípicos y los otros tres no demostraron ninguna diferencia entre ambos grupos de antipsicóticos. Además, los antipsicóticos típicos no parecen tener un riesgo menor de eventos adversos cerebrovasculares o mortalidad (15; 16; 31) y producen más síntomas extrapiramidales (7; 14; 37; 40). En tercer lugar, también hay que destacar que los resultados de la fase 1 del CATIE-AD pueden estar influenciadas por las limitaciones del diseño previamente mencionadas. Por otro lado, los pacientes en el CATIE-AD no residían en

un geriátrico y la mayoría no tenían síntomas cognitivos severos que son los factores predictivos de una buena respuesta a los antipsicóticos atípicos (32). Tampoco hay que olvidar que muchos pacientes se vieron beneficiados individualmente por los antipsicóticos atípicos a pesar de que como grupo no se hallan diferenciado de placebo en medidas de efectividad. Finalmente, es posible que los resultados de las otras fases del CATIE-AD demuestren resultados favorables para los antipsicóticos atípicos.

Entonces, ¿qué hacemos para ayudar a nuestros pacientes?

Existe un consenso generalizado que el primer paso para tratar los SCPD es emplear medidas no farmacológicas. Estas incluyen diversas medidas como el tratamiento de las interurrencias médicas; la evaluación de las interacciones medicamentosas y los efectos adversos de la medicación; la corrección de los déficit sensoriales; el control del dolor; la identificación y el tratamiento del síndrome confusional; el soporte para los cuidadores; centros de día; intervenciones en el medio ambiente; reminiscencia; aromaterapia y musicoterapia (39). Sin embargo, hay muchos pacientes que a pesar de estas intervenciones continúan presentando SCPD que conllevan riesgos para sí mismos o para terceros. En algunas ocasiones, pueden poner en duda el lugar de residencia. En estas circunstancias es necesario y está indicado emplear medidas farmacológicas (41). La elección del fármaco a utilizar resulta de una discusión conjunta con el paciente, los familiares y cuidadores considerando tanto los beneficios como los efectos adversos de las posibles intervenciones farmacológicas. La discusión tiene que estar claramente documentada en la historia clínica. Una vez comenzado el tratamiento hay que monitorearlo regularmente y discontinuarlo si ya no resulta necesario. Lamentablemente, no hay una respuesta más simple para este problema clínico en el momento actual.

### ¿El futuro?

Como se darán cuenta todavía tenemos más preguntas que respuestas en esta área de nuestra práctica clínica. Inclusive se pueden agregar los siguientes inte-

rogantes: ¿Hay marcadores bioquímicos o genéticos que nos permitan predecir la respuesta de los SCPD en ciertos pacientes?, ¿es diferente la respuesta de los SCPD específicos en las distintas demencias?, ¿cómo tratamos los SCPD en las demencias vasculares?, ¿cuáles son las similitudes y diferencias de los síntomas psicóticos entre la Enfermedad de Alzheimer y la Esquizofrenia?, ¿cómo prevenimos la aparición de los SCPD? Esperemos que en los próximos años no solo podamos entender la etiología de los SCPD sino también lograr una mayor comprensión de las necesidades de los pacientes, familiares y cuidadores. De esta manera se podrán descubrir tratamientos más innovadores tanto a nivel farmacológico como psicosocial.

### Conclusión

Por mucho tiempo más van a seguir viniendo a nuestros lugares de trabajo pacientes y familiares sufriendo las consecuencias, muchas veces devastadoras, de los SCPD, ansiosos por encontrar inmediatamente un tratamiento efectivo. Lamentablemente la evidencia actual para el tratamiento farmacológico de estos síntomas se puede sintetizar en las siguientes palabras de Jeste y col.: "Las severas consecuencias de los síntomas psicóticos y/o agitación en los pacientes con demencia, la complicada relación riesgo-beneficio de los antipsicóticos para el tratamiento de estos síntomas, la escasez de evidencia en los tratamientos alternativos se combinan para crear un acertijo psiquiátrico para el cual no hay soluciones simples o inmediatas (20)." Esperemos que en el futuro podamos desarrollar tratamientos farmacológicos y psicosociales más efectivos. Mientras tanto, seguimos decidiendo junto con nuestros pacientes y sus familiares las opciones más adecuadas de tratamiento. Ayudándolos y acompañándolos con los distintos aspectos de esta enfermedad ■

**Agradecimiento:** "Quisiera expresar mi agradecimiento a la Dra. Alejandra Daniela Abramovsky por sus valiosos comentarios sobre este artículo".

### Referencias bibliográficas

- Alexopoulos GS y col. Using antipsychotic agents in older patients. *Journal of Clinical Psychiatry* 2004; 65 (Suppl 2):5-99
- Ballard C, Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's Disease. *Cochrane Database Systematic Review* 1:CD003476
- Beier MJ. Pharmacotherapy for behavioural and psychological symptoms of dementia in the elderly. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2007; 64 (Suppl 1): 9-17
- Buhr GT, Kuchibhatla, M, Clipp EC. Caregivers' reasons for nursing home placement: clues for improving discussions with families prior to the transition. *Gerontologist* 2006; 46(1):52-61
- Buxton M y col. Assessing benefits from Department of Health and National Health Service research and development. *Public Money Management* 2000;20:29-34
- Calabrese y col. Bipolar Drug Development: Are we getting closer to the real world? *American Journal of Psychiatry* 2008; 15:1234-1236
- Chan WC y col. A double blind randomised comparison of risperidone and haloperidol in the treatment of behavioural and psychological symptoms in Chinese dementia patients. *International Journal of Geriatrics Psychiatry* 2001; 16:1156-1162
- Cohen CA y col. Factors determining the decision to institutionalize dementing individuals: a prospective study. *Gerontologist* 1993; 33(6):714-720.
- Cohen-Mansfield J, Billig N. Agitated behaviors in the elder-

- ly. I. A conceptual review. *Journal of the American Geriatric Society* 1986; 34(10):711-21.
10. Committee on Safety of Medicines. Atypical Antipsychotic Drugs and stroke. 2004.<http://www.scotland.gov.uk/Publications/2004/03/19074/34348>
  11. Cummings JL y col. Effects of donepezil on neuropsychiatric symptoms in patients with dementia and severe behavioural disorders. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2006; 14:605-612
  12. Cummings JL y col. Behavioural effects of memantine in Alzheimer's disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology* 2006; 67:57-63
  13. Daiello LS. Atypical antipsychotics for the treatment of dementia-related behaviours: An update. *Medicine and Health Rhode Island* 2007; 90(6):191-194
  14. De Deyn y col. A randomized trial of risperidone, placebo and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology* 1999; 53:946-955
  15. Gill SS y col. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *British Medical Journal* 2005; 330:445
  16. Herrmann N y col. Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents. *American Journal of Psychiatry* 2004;161:1113-1115
  17. Herrmann N y col. Galantamine treatment of problematic behavior in Alzheimer's disease : post-hoc analysis of pooled data from three large trials. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2005; 13:527-534
  18. Howard R y col. Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine* 2007;357(14):1382-92
  19. Ismail MS y col. National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness-Alzheimer's Disease (CATIE-AD): baseline characteristics. *Current Alzheimer Research* 2007; 4(3):325-35.
  20. Jeste y col. ACNP White Paper:Update on use of antipsychotic Drugs in elderly persons with dementia. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33:957-970
  21. Lee PE y col. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. *British Medical Journal* 2004;10;329(7457):75.
  22. Lyketsos y col. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in aging. *American Journal of Psychiatry* 2000; 157:708-714
  23. Mc Keith I y col. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomized, double-blind, placebo controlled international study. *Lancet* 2000;356:2031-2036
  24. Paulsen JS y col. Incidence of and risk factors for hallucinations and delusions in patients with probable Alzheimer Disease. *Neurology* 2000. 54(10):1965-1971
  25. Petersen TJ y col. Reach of Benchmark Psychiatric Trial Results to Community-Based Providers:A case study of CATIE. *Journal of clinical Psychiatry* 2008; 69(7):1081-1086
  26. Rosenheck RA y col. Cost-benefit analysis of second-generation antipsychotics and placebo in a randomized trial of the treatment of psychosis and aggression in Alzheimer disease. *Archives of General Psychiatry* 2007; 64(11):1259-68.
  27. Schneider LS y col. A metaanalysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia. *Journal of the American Geriatric Society* 1990; 38(5):553-63.
  28. Schneider LS y col. Validity and reliability of the Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Disease and Associate Disorders* 1997; 11 (Suppl 2):S22-32.
  29. Schneider LS y col. National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE): Alzheimer disease trial methodology. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2001;9(4):346-60.
  30. Schneider LS y col. National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE): Alzheimer Disease Trial. *Schizophrenia Bulletin* 2003; 29(1):57-72
  31. Schneider LS y col. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-control trials. *Journal of the American Medical Association* 2005; 294:1934-1943
  32. Schneider LS y col. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *American journal of Geriatric Psychiatry* 2006;14:191-210
  33. Schneider LS y col. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine* 2006. 12;355(15):1525-38
  34. Shorr RI y col. Changes in antipsychotic drug use in nursing homes during implementation of the OBRA-87 regulations. *Journal of the American Medical Association* 1994. 2;271(5):358-62
  35. Schultz SK. Atypical Antipsychotic Medication in Alzheimer's Disease: Effectiveness versus Expectations. *American Journal of Psychiatry* 2008; 165(7):787-789
  36. Sink KM y col. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *Journal of the American Medical Association* 2005; 293:596-608
  37. Suh GH y col. A randomized, double blind, crossover comparison of risperidone and haloperidol in Korean dementia patients with behavioural disturbances. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2004; 12:509-516
  38. Sultzer DL y col. Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: phase 1 outcomes from the CATIE-AD effectiveness trial. *American Journal of Psychiatry* 2008; 165(7):844-54
  39. Szulik J y col. Los antipsicóticos en las instituciones geriátricas. *Vertex, Rev Arg de Psiquiatría* 2007; XVIII:454-460
  40. Tariot PN y col. Quetiapine treatment of psychosis associated with dementia: a double blind, randomized, placebo controlled clinical trial. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2006; 14:767-776
  41. The Royal College of Psychiatrists Faculty for the Psychiatry of Old Age. Atypical antipsychotics and behavioural and psychiatric symptoms of dementia 2005. [www.rcpsych.ac.uk/PDF/BPSD.pdf](http://www.rcpsych.ac.uk/PDF/BPSD.pdf)
  42. Trinh NH y col. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Journal of the American Medical Association* 2003; 289:210-216
  43. Weiss AP. Measuring the impact of medical research: moving from outputs to outcomes. *American Journal of Psychiatry* 2007; 164:206-214
  44. Weiss E y col. Off-label use of antipsychotic drugs. *Journal of clinical Psychopharmacology* 2000; 20:695-698
  45. Zwarenstein M y col. Improving the reporting of pragmatic trials:an extension of the CONSORT statement. *British Medical Journal* 2008; 337(2390):1223-1226



# Revisión del Programa para la Mejoría Sistemática del Tratamiento del Trastorno Bipolar (STEP-BD)

Luis Herbst

*Servicio de Consultorios Externos. Hospital "José T. Borda", Buenos Aires, Argentina  
Programas de Trastornos del Ánimo. Proyecto Suma. Buenos Aires, Argentina  
E-mail: herbst@arnet.com.ar*

Aníbal Goldchluk

*Jefe del Servicio de Consultorios Externos. Hospital "José T. Borda", Buenos Aires, Argentina  
E-mail: lukmide@fibertel.com.ar*

## Introducción

El surgimiento de la necesidad de investigación en entornos de la "vida real"

Uno de los paradigmas de la época para la prescripción de un tratamiento médico (farmacológico o no) es la medicina basada en la evidencia (MBE). El fundador

de la MBE fue David Sackett y la definió como "el uso explícito y conciente de la mayor evidencia científica en la toma de decisiones sobre el cuidado de un paciente (43).

---

## Resumen

El programa STEP-BD es una iniciativa pública que surge de la necesidad de tener datos sobre el trastorno bipolar obtenidos en entornos de investigación pragmáticos o de la vida real. Los objetivos primarios son: investigar la efectividad de las intervenciones terapéuticas en el trastorno bipolar, el impacto en el curso de la enfermedad de estas intervenciones en entornos pragmáticos o de la vida real y aumentar el conocimiento sobre la enfermedad. Incluyó, en seis años, a 4361 pacientes. Este programa no es un estudio en fases, es una infraestructura compuesta por más de 40 estudios publicados y 30 presentaciones en congresos. Estos estudios tienen por objetivo captar la heterogeneidad de la enfermedad en sus presentaciones clínicas, tratamiento, comorbilidades, funcionalidad y calidad de vida. Los pacientes que ingresan al programa tuvieron una evaluación común. El programa consta de dos ramas principales: tratamiento estándar y tratamientos randomizados de depresión bipolar aguda, depresión bipolar refractaria y prevención de recaídas. Además, diversos estudios completan el programa en un intento de darle coherencia a las diferentes presentaciones clínicas de esta enfermedad, a los diferentes tratamientos y las diferentes intervenciones para fenómenos clínicos similares.

**Palabras clave:** STEP-BD - Trastorno bipolar - Depresión bipolar - Manía - Funcionalidad - Tratamiento.

REVISION OF SYSTEMATIC TREATMENT ENHANCEMENT PROGRAM FOR BIPOLAR DISORDER (STEP-BD)

## Summary

The STEP-BD is a public initiative, created to generate data, obtained in pragmatic or real life research environments, from the bipolar disorder. The primary objectives are: to investigate the effectiveness of therapeutic interventions in bipolar disorder, the impact on the disease course of these interventions in the "real life" and to raise the knowledge about the disease. This program included in six years, n = 4361 patients. This program is not a study in phases but an infrastructure for more than 40 published studies and 30 conference presentations. These studies aim to capture the heterogeneity of the disease in their different clinical presentations, treatments, comorbidities, functionality and quality of life. Patients entering the program have a common assessment. The program consists of two main pathways: the standard treatment and randomized treatment of acute bipolar depression, bipolar depression and refractory relapse prevention. In addition several studies completed the program in an attempt to give coherence to the different clinical presentations of this disease, different treatments and interventions for similar clinical phenomena.

**Key words:** STEP-BD - Bipolar Disorder - Bipolar Depression - Mania - Functionality - Treatment.

Ahora bien, ¿cómo se obtiene la evidencia científica? Primero, un investigador se realiza una pregunta clínica, terapéutica o de ciencias básicas. Si no hay suficientes datos en la literatura o si se desea replicar un estudio que ya respondió a esa pregunta es necesaria una nueva investigación. Hay un diseño de investigación específico en función del tipo de pregunta por responder, un diseño que deberá ser metodológicamente adecuado.

Si la pregunta es por algún aspecto diagnóstico, los diseños transversales (*Cross-Sectional Studies*) serían los más adecuados; si la pregunta es por tratamiento, los estudios randomizados controlados (ERC), son el diseño de elección. Si la pregunta clínica es acerca del pronóstico, el tipo de estudio sería de cohorte y si la pregunta es etiológica o por un posible daño el diseño debería de cohorte o casos y controles.

Se genera una jerarquía de la evidencia científica a partir del diseño o el método por el cual se obtienen los datos. El primer lugar en la jerarquía es ocupado por la revisión sistemática de estudios randomizados controlados, seguido por los estudios randomizados controlados con intervalo de confianza estrecho; luego la revisión sistemática de estudios de cohorte, los estudios de cohorte o ERC con seguimiento, los estudios ecológicos, revisión sistemática de estudios de casos y controles, estudio de casos y controles, serie de casos y, finalmente, la opinión de los expertos en el último lugar.

Queda claro entonces que hay una relación directa entre la pregunta del grupo investigador y el diseño de un estudio. Es central para los lectores tener claro, saber y entender cuál es la pregunta de un estudio, si el diseño la responde y qué no se pregunta el estudio y qué no se puede responder con el diseño de un estudio. Esto toma una importancia relevante para no hacerle decir a los estudios cosas que no se preguntan, ni el diseño puede responder.

Una posible confusión en la lectura de la evidencia en farmacoterapia es pensar que estudios sobre eficacia y seguridad, generalmente estudios para la aprobación por la autoridad sanitaria de una molécula, responden preguntas sobre la efectividad, sobre la vida real clínica donde se usan habitualmente los fármacos.

El primer ensayo clínico randomizado y controlado fue el que demostró la eficacia antibiótica de la estreptomina en la tuberculosis, publicado en el año 1948. En psiquiatría la primera publicación con el paradigma de la MBE en psiquiatría fue en 1995 por Bilsker y Goldner (6).

Los ERC (estudios randomizados controlados) en psiquiatría, en la mayoría de los casos son ensayos sobre moléculas para la aprobación por las autoridades regulatorias. Una revisión sobre ERC en esquizofrenia mostró que el 86% de los estudios tenían esta característica (11).

Estos estudios intentan responder básicamente dos tópicos. Primero: ¿es la molécula eficaz? O dicho de otra manera: ¿mejora, en alguna medida, el trastorno para el cual se la propone?; y si lo mejora, ¿supera al placebo? Y si supera al placebo, ¿es por lo menos igual a los fármacos que hay disponibles? Segundo: ¿es segura?, ¿cuáles

son los eventos adversos más frecuentes o más severos? Actualmente se buscan también variables fármaco-genéticas en relación a la eficacia.

Los ERC de aprobación de moléculas dicen cosas de gran importancia, pero, centralmente, no más que esto: si es eficaz y si es segura. Son estudios con pacientes altamente seleccionados, sin comorbilidades psiquiátricas y sin comorbilidades no psiquiátricas: los pacientes no deben abusar de sustancias, no deben tener ideación suicida, no deben estar en psicoterapia. Los ERC se hacen con un período libre de cualquier psicofármaco. Es correcto que sea así en estos estudios. Lo que se busca es maximizar la validez interna del estudio, esto es, que frente a cada cambio clínico, o evento adverso, no haya dudas que se debe al fármaco en estudio y no a factores externos (confundidores). Estos estudios tienen un diseño acorde y necesario a las preguntas que deben responder. Como ya se señaló, nos dicen cosas de gran importancia sobre las moléculas -si es eficaz y segura- pero muy poco acerca de lo que sucede con esas moléculas en el mundo real de la clínica cotidiana.

Muchas guías de tratamiento farmacológico están realizadas en base a la evidencia que presentan los ERC. Esto constituye una visión parcial de la clínica. Es necesario tener datos sobre eficacia, sin duda, pero al construir guías de tratamiento basadas en la eficacia nada nos dicen, esos datos, sobre la efectividad, o sea cómo se comportan en entornos de la vida real los fármacos que utilizamos.

El Grupo Cochrane sobre esquizofrenia (11) se interesó sobre esta diferencia "eficacia" -entorno de investigación fundamentalmente para entidades regulatorias- vs. "efectividad" -entorno de investigación en la vida real-. Para ello se ocuparon en analizar cuál era el perfil los pacientes esquizofrénicos de los ERC. De 5000 referencias bibliográficas de estudios controlados se seleccionaron los 54 estudios metodológicamente más rigurosos. Los resultados son los siguientes: el 84% de los estudios en esquizofrenia más rigurosos, randomizados y controlados, son ensayos de drogas para la aprobación de moléculas. El 91% de los pacientes de los estudios que seleccionó Cochrane son de Europa y EE.UU., o sea que sólo el 9% presentaría características étnicas-genéticas de otras latitudes, pero los fármacos se usan en todo el mundo. No se reportan las estrategias de reclutamiento, aunque la mayoría de los estudios se hace sólo con pacientes internados, o sea, no en el medio donde viven habitualmente. Los pacientes son en su mayoría hombres y con esquizofrenia de larga evolución, sabiendo que hay algunas diferencias entre la esquizofrenia en hombres y mujeres. No se encuentra un volumen de literatura similar en relación al primer episodio de esquizofrenia y mucho menos prodrómica. Las mediciones fueron obtenidas con 640 escalas diferentes, muchas diseñadas por los patrocinadores del estudio y nunca publicadas en revistas con referato; este extraordinario número de escalas diferentes agrega dificultad al intentar comparar datos. Los ensayos son muy cortos: el 50% no duran más de seis semanas. El comparador activo que se usó mayormente es haloperidol a dosis de 20mg/día. El

haloperidol ha mostrado una marcada eficacia en los síntomas positivos de la esquizofrenia fundamentalmente pero no es una molécula que presente una clara mejoría en la otras dimensiones de la enfermedad (11).

Tenemos, entonces, por un lado, los ensayos clínicos ERC, que investigan eficacia y seguridad; pero no hablan nada, porque no se lo preguntan, sobre la vida real clínica. En el otro extremo, los estudios observacionales, que como señaló el gran epidemiólogo inglés Archie Cochrane, "la evidencia obtenida con estudios observacionales es mejor que las opiniones, pero realmente insatisfactoria" (11).

Como una alternativa a los estudios puramente observacionales y a los ERC se han propuesto estudios que preserven la randomización, que el diseño de investigación esté lo más cercano posible a la vida real y que repliquen las rutinas de cuidado e intervención del día a día clínico. Se denominan *estudios pragmáticos o de la vida real*. El déficit en la literatura de estudio con estas características y grandes poblaciones motivó la realización del programa STEP-BD ("Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder").

### Características de los estudios pragmáticos o de la vida real

Las características más sobresalientes de los estudios con diseños pragmáticos o de la vida real son las siguientes:

- Deben ser de reclutamiento sin dificultad, demandando un mínimo esfuerzo al participante y prácticamente sin desviaciones del cuidado habitual.
  - Las preguntas que deben responder los pacientes deben ser importantes para el clínico, para el paciente o para las sociedades.
  - Se deben tratar de realizar en los servicios habituales donde se trata un paciente.
  - La muestra debe representar la heterogeneidad de presentaciones clínicas de una patología.
  - No debería haber exclusiones por comorbilidad psiquiátrica y no psiquiátrica. Hay que evitar criterios de exclusión, se propone que el único que debería existir es la imposibilidad de obtener consentimiento por parte del paciente o su familia.
  - Se deben usar comparadores de utilización habitual en la práctica cotidiana.
  - Se deben buscar variables simples de fácil obtención u observación. Largos o complejos cuestionarios no reflejan lo que sucede en la vida real de la mayoría de tratamientos, por esto no están recomendados.
  - Los resultados deben ser de interés para todas las partes involucradas. Eventos clínicos como recaídas, rehospitalización, abandono de tratamientos, calidad de vida o funcionamiento social son variable de importancia en los estudios de la vida real.
  - Debería poder realizarse seguimientos de largo plazo en los ensayos de la vida real.
- Como ya se señaló, fue a partir de estas necesidades que surge la iniciativa STEP-BD.

### El programa para la mejoría sistemática del tratamiento del trastorno bipolar (STEP-BD)

El STEP-BD es una iniciativa del Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos y sus objetivos primarios son investigar la efectividad de las intervenciones terapéuticas en el trastorno bipolar y el impacto en el curso de la enfermedad de estas intervenciones en entornos pragmáticos o de la vida real (44). En el año 1998, la Clínica de Trastornos Bipolares del Massachusetts General Hospital comienza a coordinar los equipos de diseño de los diferentes estudios que componen este programa y en noviembre de 1999 se comenzaron a reclutar pacientes. El 30 de septiembre de 2005 se incluyó el último de los 4361 pacientes que integraron los diversos estudios. Al día de hoy, a partir de esta iniciativa, se han publicado 44 estudios en revistas de la especialidad y más de 30 presentaciones en distintos congresos internacionales.

La importancia y la necesidad de la iniciativa STEP-BD se inscriben en el siguiente contexto:

*La clínica del trastorno bipolar:* prevalencia del 1%-3%, mayor aún si se incluye el espectro de formas suaves y los pacientes con depresiones recurrentes. Los múltiples episodios y el impacto, y posible deterioro, en la salud emocional y social de los pacientes y sus familias (3). La posibilidad de estudiar intervenciones en pacientes con comorbilidades muy prevalentes, p. ej. abuso de sustancias o trastorno por ansiedad; la necesidad de estudiar pacientes con riesgo suicida o que hayan tenido una tentativa de suicidio, que son criterios de exclusión en numerosos estudios. Todo esto estudiado en el entorno habitual del paciente y la necesidad de conocer más profundamente la enfermedad (44).

*El costo de la enfermedad y de las intervenciones terapéuticas:* estudios de costos en los tratamientos en el campo de la salud mental en EE.UU. muestran que los trastornos del ánimo representan el 21% de los costos en salud mental. El 5% de los pacientes requiere hospitalización en algún momento y estas intervenciones se llevan el 95% de los recursos (3). Otros costos se utilizan en el financiamiento de intervenciones farmacoterapéuticas.

El STEP-BD analiza la efectividad clínica en relación al costo de la intervención. Por ejemplo, poder relacionar y comparar, en una ecuación costo-efectividad, al Litio vs. otros fármacos, entre ellos los antidepresivos. Aportar datos de efectividad, también, en función de brindar elementos para la toma de decisiones en políticas públicas.

La manía/hipomanía, la depresión bipolar y los estados mixtos pueden requerir distintas intervenciones farmacológicas, psicosociales o psicoeducativas. Esta iniciativa se propone dar respuestas sobre efectividad de las diferentes intervenciones terapéuticas, en las diferentes formas clínicas en las que se presenta el trastorno bipolar. Sobre estas intervenciones se necesitaban datos provenientes de entornos pragmáticos (44).

El STEP-BD pretende capturar, de una manera multidimensional y con diversos estudios, las distintas evoluciones clínicas posibles. No es posible registrar con un único sistema, instrumento de medición o con un único estudio todas las formas clínicas de esta enfermedad. No es posi-

ble capturar las evoluciones propias del trastorno bipolar o aquellas que pueden ser inducidas por los tratamientos (depresión o manía) en de todas las presentaciones clínicas y con un solo estudio o instrumento de medición.

### El diseño del Programa para la Mejoría Sistemática del Tratamiento del Trastorno Bipolar

El STEP-BD no es un único estudio realizado en fases. Es una infraestructura o una plataforma diseñada para llevar adelante diversos estudios clínicos en los cuales se requirió una cohorte de pacientes que padecían trastorno bipolar. Es un programa que pretende ser inclusivo de la heterogeneidad de la clínica del trastorno bipolar y de los tratamientos aprobados para este trastorno. Esta heterogeneidad está constituida por diferentes presentaciones clínicas, presentaciones clínicas que pueden estar acompañadas de distintas comorbilidades; heterogeneidad y diferencias en los estilos de tratamiento entre los diferentes centros; distintas características de las poblaciones que concurren a diferentes centros y diferentes decisiones terapéuticas para los mismos fenómenos clínicos.

En un intento de darle coherencia a la heterogeneidad, el programa STEP-BD adoptó un conjunto de procedimientos clínicos comunes, que se usaron en todos los estudios, con diferentes diseños, ya sean descriptivos, naturalísticos, cuasi-experimentales y randomizados que integran el programa. Los pacientes recibieron, en un momento inicial, la misma evaluación y la misma información.

### La selección y entrenamiento de los sitios de investigación

Se solicitó que se postulen centros que tengan, como mínimo, 100 pacientes bipolares en tratamiento habitual. Se eligieron solamente centros que estén ubicados en EE.UU. En los criterios de selección de los sitios influyó la necesidad de establecer un balance demográfico. Una vez seleccionado el sitio se certificaba a los evaluadores y a los encargados de ingresar los datos obtenidos. El entrenamiento para participar en el STEP-BD consistió en: 1- entrenamiento sobre las características de la enfermedad y la administración de tratamientos; 2- entrenamiento sobre captura e ingreso de datos.

El modelo con el que se entrenó a los centros acerca de las opciones de tratamiento farmacológicos fueron guías basadas en consenso de expertos (3-47). A partir de un denominado "menú de opciones razonables" se establecieron los fármacos que se considerarían de primera, segunda o tercera opción.

Los investigadores de cada sitio fueron capacitados en el diagnóstico y en la inclusión de pacientes en alguna de las nueve ramas o caminos<sup>1</sup> de las denominadas "Rama de Tratamiento Estándar" o "Rama de Tratamiento Randomizado" del STEP-BD: depresión bipolar aguda, depresión bipolar refractaria, manía aguda, manía refractaria, cicla-

do rápido, prevención de recurrencias, embarazo, abuso de sustancias y comorbilidades.

### El entrenamiento de los psiquiatras involucrados en el programa

El entrenamiento consistió en un "Programa de educación Médica Continua". Cada clínico que participó del programa tuvo 20 hs. de clases sobre: a- generalidades del manejo del trastorno bipolar; b- entrenamiento sobre los tratamientos recomendados para cada una de las ramas. Estos programas de capacitación fueron presenciales o vía Internet y se utilizó el Manual para el Clínico del STEP-BD<sup>2</sup>.

En la "Rama de Tratamiento Estándar", un algoritmo formal limitaría la libertad en la toma de decisiones de los clínicos, aportando un sesgo a un diseño de "la vida real". Es por esto que a los investigadores se les dio información acerca de los tratamientos recomendados y no se protocolizó el tratamiento. Fue en la "Rama de Tratamientos Randomizados" donde las intervenciones estaban protocolizadas (44).

La evolución clínica del paciente se registró en un Formulario de Monitoreo Clínico (FMC). Este formulario consta de una carilla (47) con nueve apartados: diagnóstico, estado anímico actual, síntomas asociados, estresores, enfermedades no psiquiátricas, comorbilidades, aspectos de su estado mental, medicación actual y cumplimiento, efectos adversos y laboratorio, puntaje de escalas, plan de tratamiento, descripción narrativa del paciente.

### Evaluaciones Independientes

Además del seguimiento del paciente por un investigador a través del FMC, se realizaron evaluaciones independientes. Esta información independiente se contrastó con la información obtenida por el FMC (44). La evaluación independiente fue sobre: severidad de los síntomas anímicos, presencia y/o severidad de comorbilidades psiquiátricas, funcionamiento social, calidad de vida, características de personalidad y utilización de los servicios médicos. La Escala de Manía de Young y la Escala de Depresión Montgomery-Asberg fueron los instrumentos que usaron los evaluadores independientes para monitorear la evolución de los síntomas anímicos.

La confiabilidad entre evaluadores fue monitoreada constantemente durante la duración del programa. La misma se realizó comparando la distribución de los valores obtenidos por lo evaluadores independientes en relación a aquellos obtenidos por los investigadores que utilizaban el FMC.

### *El ingreso de los pacientes a las Rama de Tratamiento Randomizado o Rama de Tratamiento Estándar*

En la figura 1 se observa el flujo de pacientes hasta el diagnóstico de Trastorno Bipolar; en la figura 2, desde el diagnóstico de bipolaridad hasta la randomización.

<sup>1</sup> "Pathways" en el original

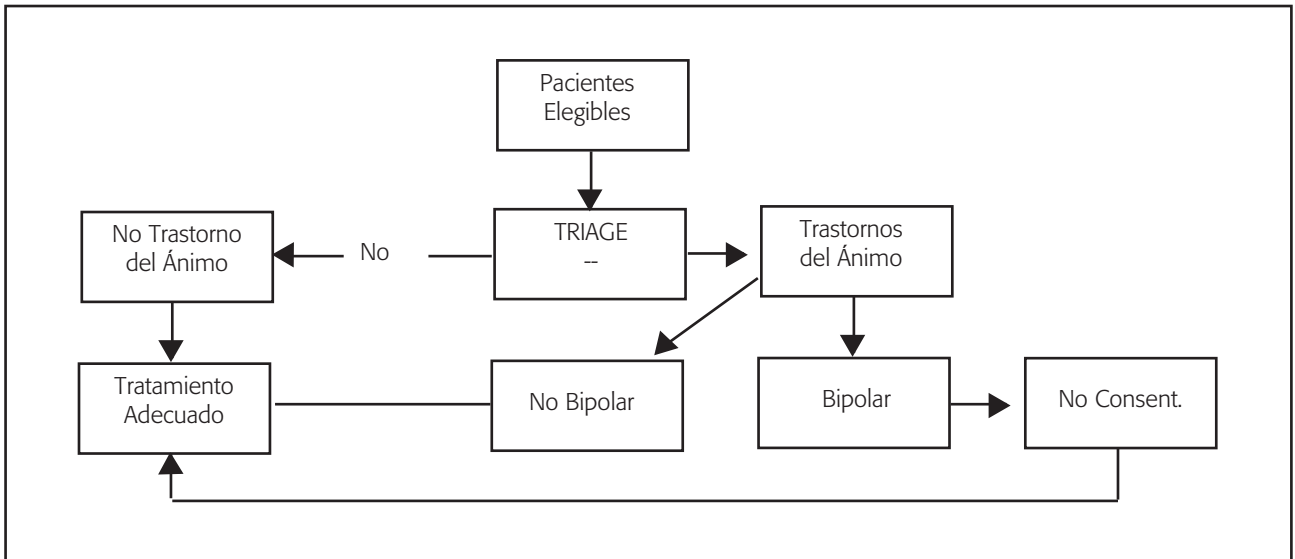
<sup>2</sup> Ver Manuales y documentación en: <http://www.stepbd.org>; <http://www.manicdepressive.org> o <http://www.mghmadi.org>

La edad mínima de los pacientes debía ser 15 años y se usaron los siguientes criterios: se consideró el estado clínico de ingreso aquel que presentó en la visita de inclusión. Se definió como paciente recuperado a aquel que presentaba puntajes de corte o menores en las escalas por lo menos durante 8 semanas y se definió a paciente en recuperación a aquel presentaba mejoría clínica, evidenciada en los puntajes de las escalas y en relación a una

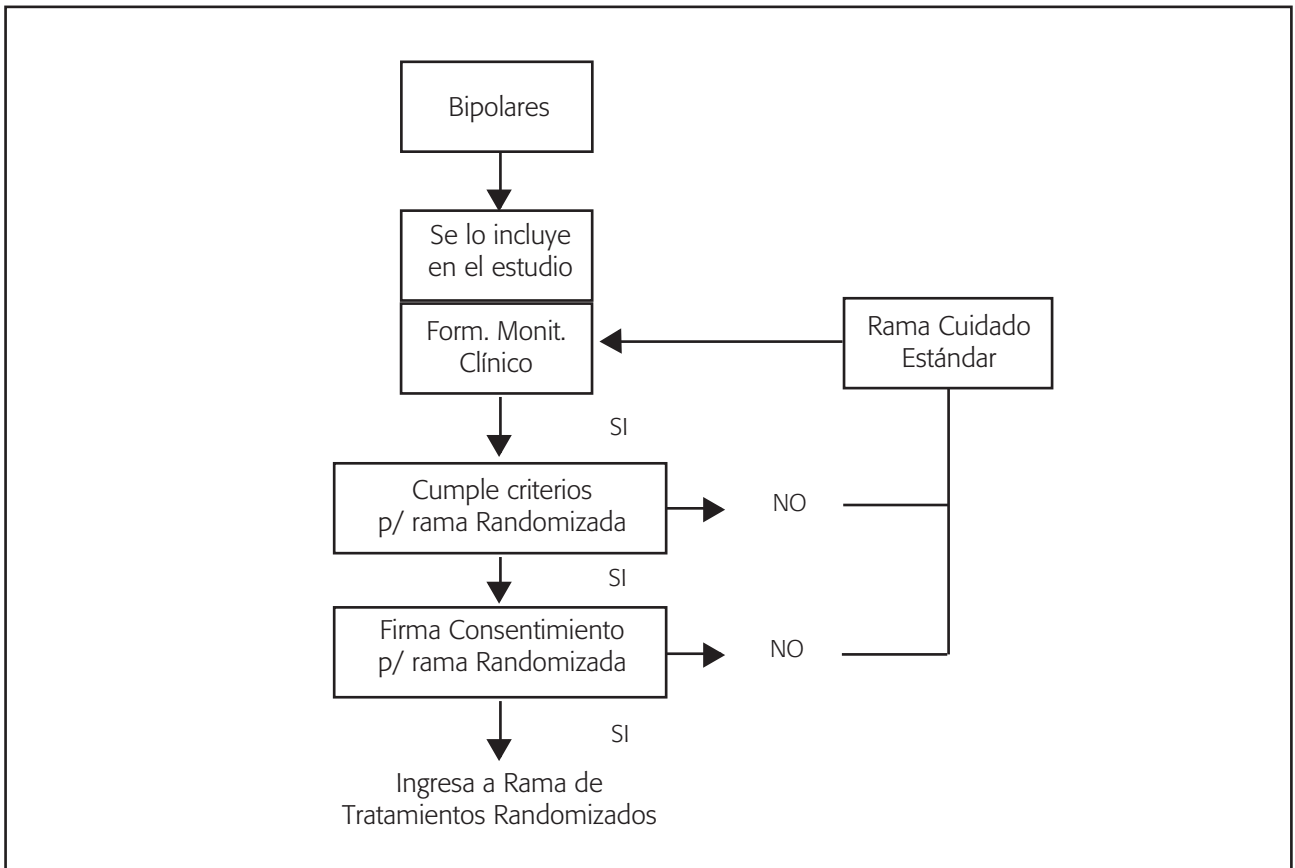
visita anterior, de por lo menos una semana (30-44).

Una vez que el paciente es diagnosticado padeciendo un trastorno del ánimo bipolar, cumple los criterios de inclusión amplios y firma el consentimiento de participación en el estudio, se le ofrece, primero, ingresar en la rama randomizada. Aquellos que no cumplen los criterios de inclusión, o no firman consentimiento ingresan en la rama de cuidado estándar.

**Figura 1.** Flujo de pacientes hasta el diagnóstico de Trastorno Bipolar



**Figura 2.** Flujo de pacientes desde el diagnóstico de bipolaridad hasta la randomización



En el STEP-BD, a diferencia de los estudios randomizados de aprobación de fármacos, una vez terminado el tiempo del estudio, a los pacientes no hay que retirarlos del programa, sino que se los pasa a la Rama Tratamiento Estándar. Si el paciente se quiere retirar de la rama randomizada, tampoco queda fuera de tratamiento para la bipolaridad. Simplemente ingresa en la rama de tratamiento estándar. De la misma manera sucedería en la vida real: si hay efectividad se continua el tratamiento, si no hay efectividad se cambia. Esto permite seguimientos a largo plazo que los ensayos randomizados de eficacia de moléculas no permiten. Un paciente que perteneció a una rama randomizada lo excluye de reingresar en la rama que terminó, no lo excluye de ingresar a otras ramas randomizadas (44).

#### *Estudios Psicosociales Randomizados*

El rol de los tratamientos psicosociales fue evaluado de una manera formal en el contexto de estudios randomizados, donde se evaluó la eficacia de tratamientos de 30 sesiones durante nueve meses con una de las siguientes psicoterapias: Terapia Cognitiva-Comportamental (34), Terapia Focalizada en la Familia (28) y Psicoterapia Interpersonal con el componente de los ritmos sociales (10). Esto se comparó con un plan de tres sesiones de psicoeducación del Programa de Cuidados Colaborativos más el libro de tareas.

#### *Estudios de la Rama de Tratamiento Estándar*

*Criterios de inclusión:* esta rama estuvo abierta a todos los pacientes con trastorno bipolar registrados en el estudio. *Criterios de exclusión:* imposibilidad de cumplir con los requerimientos del estudio o firmar consentimiento (44).

*Rama de Tratamiento Estándar - Estudio Depresión Bipolar Aguda. Criterios de inclusión:* cumplir criterios de depresión bipolar episodio actual, el paciente debe estar tomando estabilizadores del ánimo en el momento de ingresar, si no los está tomando debe aceptar empezar a tomar estabilizadores del ánimo. El paciente debe aceptar no iniciar ninguna otra prueba de antidepresivos luego de iniciado el estudio. *Criterios de exclusión:* falta de respuesta documentada a la paroxetina o al bupropion, intolerancia a la paroxetina y al bupropion, cumplimiento de criterios de estado mixto o hipomanía, contraindicación de litio, valproato o carbamazepina. Fueron excluidos pacientes con una patología no psiquiátrica inestable, abuso de alcohol o drogas que requiera tratamiento de detoxificación.

*Rama de Tratamiento Estándar - Estudio Depresión Bipolar Refractaria. Criterios de inclusión:* falta de respuesta al tratamiento en 12 meses o una falla en la respuesta, documentada, al tratamiento con dos antidepresivos en el episodio depresivo actual; tener criterios de depresión bipolar durante las 8 semanas previas a ingresar al estudio y el paciente debe estar tomando al menos un estabilizador del ánimo o aceptar tomar estabilizadores o haber rechazado la opción de terapia electro-convulsiva. *Criterios de exclusión:* falla en la respuesta de por lo menos dos de los siguientes: inositol, lamotrigina o risperidona; historia de intolerancia a alguno de los fármacos anteriores; cumplir criterios de estado mixto o abuso de sustancias o dependencia (43).

*Rama de Tratamiento Estándar - Estudio Prevención de Recaídas. Criterios de inclusión:* recaída similar al episodio índice (manía - mixto - prevención de recaídas) ocurre recibiendo litio o valproato; la hormona tiroidea y la creatinina debe estar normal. *Criterios de exclusión:* el tratamiento en el momento de la recaída ya incluía al litio y al valproato conjuntamente. El paciente no puede recibir un fármaco adicional (antipsicóticos, estabilizadores o antidepresivos), los episodios agudos responden a la terapia electro-convulsiva (44).

#### *Estudios de la Rama de Tratamiento Randomizados*

En este apartado clasificaremos los estudios por: rama clínica, pregunta principal del estudio, tipo de diseño, randomización y objetivos principales.

*Rama de Tratamiento Randomizado - Estudio Depresión Bipolar Aguda:* preguntas del estudio: si un paciente bipolar se deprime, ¿qué es mejor? ¿Un estabilizador del ánimo o la combinación de un estabilizador del ánimo con un antidepresivo? ¿Son mejores los abordajes psicosociales intensivos a programas psicoeducativos? Diseño y duración: doble ciego, hasta 24 meses; randomización: estabilizador del ánimo (EA) vs. placebo (PBO) vs. EA + Paroxetina o EA + PBO vs. EA + Bupropion; objetivos principales: % recuperados, % de inversión de fase por tratamiento, % abandonos y utilización de servicios.

*Rama de Tratamiento Randomizado - Estudio Depresión Bipolar Refractaria:* preguntas del estudio: si un paciente con una depresión bipolar permanece deprimido luego de dos antidepresivos utilizados a dosis/tiempo adecuados, ¿qué es mejor?, ¿con qué se obtendría una mejor respuesta, si se agrega como terapia adjunta: lamotrigina, risperidona o inositol? Diseño y duración: abierto, hasta 24 meses; randomización: inositol vs. risperidona, risperidona vs. lamotrigina o lamotrigina vs. inositol. Objetivos principales: % recuperados, % de inversión de fase por tratamiento, % abandonos y utilización de servicios.

*Rama de Tratamiento Randomizado - Estudio Prevención de recaídas:* preguntas del estudio: ¿si un paciente bipolar tiene un episodio maniaco recibiendo litio o valproato, que es mejor: a- incrementar la dosis del EA que estaba recibiendo o tratarlo con una combinación de litio + divalproato? ¿Es superior la terapia psicosocial intensiva a un Programa de Cuidado Colaborativo -Psicoeducación-? Diseño y duración: doble ciego, hasta 24 meses; randomización: estabilizador del ánimo (EA) + placebo (PBO) vs. litio + divalproato. Psicosocial: tratamiento colaborativo vs. terapia cognitiva, terapia familiar, terapia de ritmos sociales; objetivos principales: % recuperados, % de inversión de fase por tratamiento, % abandonos y utilización de servicios, tiempo en remisión y funcionalidad (44).

#### *Los objetivos primarios del STEP-BD*

Además de las necesidades de conocimiento sobre el trastorno bipolar, el comité de diseño de este programa determinó que las prioridades más importantes a estudiar serían: 1- la efectividad de los tratamientos para la depresión bipolar; 2- la efectividad de los tratamientos para la prevención de recaídas. En cada uno de estos objetivos se evaluó la efectividad de las intervenciones psicosociales.

Como se señaló antes, al ser el programa un diseño similar a la vida real clínica, los pacientes que se retiran o abandonan la rama randomizada no deben abandonar el estudio. En este diseño los datos de seguimiento de los estudios randomizados de depresión aguda y refractaria permiten también obtener datos sobre prevención de recaídas en relación a las estrategias usadas. Además, los resultados obtenidos con un tratamiento específico en la rama randomizada se comparan con los resultados obtenidos con el mismo tratamiento en la rama abierta de tratamiento estándar.

Otro de los objetivos del STEP-BD es estimar costos y calidad de vida de los pacientes que recibieron tratamiento de fases agudas de la enfermedad y de las estrategias de largo plazo. La base de datos de este programa tiene un apartado muy importante para funcionalidad y costos, calidad de vida y satisfacción.

#### *Los objetivos secundarios del STEP-BD*

Los objetivos secundarios de este programa consisten en evaluar la influencia en el tratamiento de la enfermedad de las distintas comorbilidades. El programa intentó determinar cuál era el beneficio de intervenciones específicas para: abuso de sustancias, trastornos por ansiedad y trastornos de la alimentación. Estos pacientes generalmente son excluidos de los ensayos clínicos habituales para aprobación de fármacos. Asimismo, este programa nos proveerá a los clínicos de mayor información acerca de la validez de las distintas categorías diagnósticas: bipolar II, ciclotimia, bipolar I y otros subtipos propuestos.

#### *STEP-BD, resultados más significativos y conclusiones temáticas*

Como se señaló anteriormente esta iniciativa no es un trabajo en fases sino que consiste en una serie de estudios. En este punto revisaremos los resultados más significativos. Si bien las conclusiones finales del STEP-BD se publicarán más adelante, el estudio ha aportado ya una serie importante de datos que fueron publicados en un número significativo de artículos. Hemos decidido organizar algunos de los resultados de estos trabajos de acuerdo a ejes temáticos que desarrollamos a continuación.

#### *Comorbilidad con trastornos de ansiedad*

Los datos obtenidos hasta ahora ratifican lo que previos estudios habían mostrado: que lo que se agrupa bajo el nombre de trastorno bipolar presenta una alta comorbilidad (2, 51) y que esa circunstancia clínica es la regla y no la excepción. Claramente, además, la comorbilidad empeora el curso de la enfermedad.

Simon y cols. muestran que la prevalencia de comorbilidad con trastornos de ansiedad en los primeros 500 participantes es notablemente alta (51). A lo largo de la vida, un poco más la mitad de los pacientes sufrió algún trastorno de ansiedad (51,2%) y la prevalencia en la entrada al estudio fue del 30,5%.

La prevalencia es mayor en los pacientes bipolares I respecto de los bipolares II; y también es mayor en los pacientes bipolares que en la población general. Esto

último sugiere que ambos trastornos comparten mecanismos patogénéticos.

Comparando a los pacientes bipolares comórbidos con algún trastorno de ansiedad con los que no la padecen, los primeros presentan a) el desencadenamiento de su enfermedad más tempranamente (15,6 años vs. 19,4 años); b) menor educación; c) menor tiempo eutímico; d) el pronóstico de recuperación disminuye cuando hay un trastorno de ansiedad comórbido en el episodio en curso; e) mayor incidencia de tentativas de suicidio; f) mayor incidencia de abuso de alcohol o sustancias; g) menor calidad de vida y funcionalidad. Estos datos resultan de utilidad clínica en el cálculo de las probabilidades pronósticas y en la necesidad de diseñar intervenciones terapéuticas acordes. También en relación con el diagnóstico, un estudio de 2000 pacientes (19) pudo registrar que el 26% de bipolares había sido diagnosticado inicialmente como un trastorno de ansiedad (19).

#### *Comorbilidad con ADHD*

Nierenberg y cols. encontraron que la prevalencia de esta comorbilidad en los primeros 1000 participantes del estudio era de 9,5% a lo largo de la vida y 5,9% lo padecían en el momento de su ingreso (31). Al igual que lo que ocurría con los trastornos de ansiedad, los pacientes que presentan comorbilidad con ADHD inician su enfermedad más temprano (13,9 vs. 18 años) (31).

Adicionalmente a estas cifras, la comorbilidad con ADHD tiene las siguientes consecuencias clínicas: a) empeora el curso del trastorno bipolar; b) predispone a otra comorbilidad; c) produce mayor discapacidad; d) augura un curso más crónico, mayor cantidad de episodios y menores tiempos de eutimia; e) mayor irritabilidad; f) mayor incidencia de tentativas de suicidio y g) predispone a tener mayor cantidad de problemas de violencia y legales (31).

#### *Comorbilidad con abuso de alcohol y de sustancias*

Las cifras obtenidas en el estudio son similares a los que presentan otros previos. Tomados los primeros 500 participantes, el 37% presentaba algún abuso de sustancias (12).

Clínicamente, la consecuencia más relevante de esta comorbilidad es la disminución en la capacidad de recuperación de un episodio (12).

#### *Suicidalidad*

Tomados también los primeros 500 participantes, el STEP-BD mostró que de aquellos que entraron al estudio con ideación suicida, el 60% presentaba antecedentes de tentativas de suicidio; el 46% tenía antecedentes de abuso de sustancias o alcohol y el 35% había presentado síntomas psicóticos durante alguno/s de los episodios (2).

La suicidalidad estuvo también asociada a tener un familiar de primer grado con trastorno bipolar (30%) y tener familiares que hubieran cometido suicidio (11%).

En un estudio prospectivo en el marco del STEP-BD, Marangell y cols. (24) siguió durante dos años a 1556

pacientes enrolados en el estudio, intentando determinar los predictores de suicidalidad (intentos de suicidio y/o suicidios consumados). Cincuenta y siete pacientes (3,66%) presentaron alguna de estas dos condiciones. Para los autores, los dos mayores factores de riesgo son la historia de suicidalidad y días bajo depresión en el último año (24).

Destacan que el estudio tiene limitaciones porque no fueron tomados en cuenta otros factores citados por la bibliografía como son los factores ambientales recientes. A la vez, subrayan la limitación clínica: aún siendo una población de pacientes tratados intensivamente, no se pudo impedir que casi el 4% de ellos presentaran suicidalidad (24).

#### *Datos del STEP-BD acerca de la depresión bipolar*

Aunque los episodios de manía y mixtos son más dramáticos clínicamente, la dimensión depresiva en la enfermedad bipolar es causa de mayor sufrimiento psíquico, de mayor afectación funcional y de mayor suicidalidad. Por otro lado, el enfermo bipolar pasa más tiempo sintomático bajo depresión o depresión subsindrómica que lo que pasa con cualquiera de las otras manifestaciones del trastorno (20).

Pese a esto, sólo dos medicamentos han sido aprobados por la FDA para su tratamiento (quetiapina y la combinación de olanzapina-fluoxetina); a diferencia de la variedad de agentes aprobados para el tratamiento de la manía.

Esta situación crea la necesidad de contar con más recursos para tratarla y más precisiones sobre cuestiones como el curso clínico y la efectividad de determinados agentes terapéuticos. En los títulos siguientes desarrollaremos las conclusiones obtenidas por el Estudio STEP-BD en esta condición clínica.

#### *Datos Evolutivos*

Bajo condiciones de tratamiento naturalístico, sobre un total de 1469 pacientes, 858 se recuperaron (58,5%). Sin embargo, en un período de dos años, el 48,5% recayeron y el 51,5% mantuvo su recuperación. Esto implica que un 40% de los pacientes no se recuperan y que de los que lo hacen sólo aproximadamente un 30% mantienen su recuperación en el período de dos años (30).

Otra observación es que una proporción significativa de los pacientes que se recuperan presentan síntomas residuales de la serie maníaca que incrementan los riesgos de una recaída depresiva (38).

Asimismo, el estudio constató que la presencia comórbida de trastornos de ansiedad en la depresión bipolar disminuye las posibilidades de recuperación (35).

#### *¿Son eficaces los antidepresivos en la depresión bipolar? De usarse, ¿producen manía o hipomanía?*

Dos estudios se han llevado a cabo en el marco del STEP-BD intentando contestar ambas preguntas.

En el primero de ellos, se distribuyó un total de 179 pacientes todos tratados con uno o dos estabilizadores del ánimo a uno de los siguientes grupos: a) potenciación con un antidepresivo (paroxetina o bupropion) o b) potenciación con placebo (45). Dos objetivos era busca-

dos: primero, comprobar la eficacia, medida por la recuperación sostenida en al menos 8 semanas del episodio de depresión bipolar, del agregado de un antidepresivo a un régimen de un estabilizador del ánimo; segundo, comprobar si este agregado producía pasajes a estados hipómanos o maníacos o mixtos (46).

Los resultados de este estudio fueron que aproximadamente el 25% del total de pacientes mostró la recuperación esperada. En el grupo tratado con antidepresivos, el 23,5% mostró recuperación; mientras que en el grupo tratado con placebo la cifra alcanzó el 27,5%. Esta leve diferencia no alcanzó significación estadística.

Por otro lado, el 10% del total de pacientes presentaron un viraje en su estado de ánimo; pero esta cifra era similar en ambos grupos.

Las conclusiones de este estudio (46), son, pues: a) comparados con la potenciación con placebo, los antidepresivos usados aquí no produjeron una mayor proporción de recuperación clínica y b) los antidepresivos así empleados no produjeron daño inmediato en el curso de la enfermedad bipolar, evaluado por inversiones en el estado de ánimo, comparados con placebo.

#### *La presencia de manía o hipomanía subsindrómica, ¿incide sobre la respuesta a los antidepresivos en la depresión bipolar?*

Goldberg y cols. (13) estudiaron 1380 participantes que padecían un episodio de depresión bipolar. Usando diversas herramientas diagnósticas, establecieron tres grupos clínicos:

- a) depresión bipolar pura (31,2%);
- b) depresión bipolar mixta: caracterizada por la presencia subsindrómica de factores hipomaníacos o maníacos; es decir en un número menor al requerido para el diagnóstico completo de hipomanía o manía (54%);
- c) episodio mixto (14,8%).

Encontraron que los síntomas de la serie manía/hipomanía más frecuentemente hallados en el grupo b) eran distractibilidad, fuga de ideas, aceleración del pensamiento y agitación psicomotora. Alertan que estos síntomas no suelen ser expresados por el paciente en tanto tomado por el malestar depresivo y que, por ello, deben ser indagados activamente por el clínico.

Comparativamente con la depresión bipolar pura, los pacientes con depresión bipolar mixta presentan mayor incidencia de tentativas de suicidio, de severidad clínica a lo largo de la vida y mayor probabilidad de presentar ciclado rápido.

Con estos datos clínicos, Goldberg y cols. (13) compararon 1) la velocidad de recuperación y 2) la posterior recaída en pacientes con depresión bipolar mixta tratados o no tratados con antidepresivos.

Tomaron un total de 335 pacientes que satisfacían esta condición clínica, seleccionados entre los primeros 2000 participantes del STEP-BD. De ellos, 145 tenían agregados antidepresivos al estabilizador del ánimo y 190 no.

Las conclusiones de este trabajo (13) fueron que: 1) el uso de antidepresivos no aceleró el tiempo de recuperación y 2) en el seguimiento a 3 meses los pacientes que



habían recibido antidepresivos presentaban una mayor severidad en sus síntomas de la serie maníaca/hipomaníaca.

#### *¿Qué recursos existen para la depresión bipolar resistente?*

Nierenberg y cols. (32) tomaron 66 pacientes que no mostraron respuesta al uso de adecuadas dosis de un estabilizador del ánimo más, al menos, un antidepresivo y los distribuyeron a ser potenciados con lamotrigina, inositol o risperidona por hasta 16 semanas.

Si bien por los procedimientos de comparación entre estos tres agentes usados en el estudio no permitió encontrar diferencias significativas entre ellos, los porcentajes de recuperación favorecieron a la lamotrigina (23,8%) vs. inositol (17,4%) y risperidona (4,6%). También otros instrumentos de medición de impresión clínica y funcionalidad, favorecían a la lamotrigina en esta población de pacientes (32).

#### *¿Es la psicoterapia eficaz en el tratamiento de la depresión bipolar?*

Miklowitz y cols. (27-28) asignaron un total de 293 pacientes a alguna psicoterapia intensiva (30 sesiones en 9 meses) de diferentes modalidades (cognitiva, familiar o interpersonal) en comparación con una psicoterapia breve (3 sesiones en 6 semanas) de orientación psicoeducativa. El recurso psicoterapéutico se agregaba, obviamente, al plan de medicación en curso.

El objetivo del tratamiento era comprobar si el agregado de psicoterapia aceleraba el tiempo de recuperación y si el mismo se mantenía en el tiempo. Cualquier forma de psicoterapia intensiva fue superior a la psicoterapia breve en los dos objetivos propuestos, subrayando la importancia y de la eficacia de este recurso combinado con la medicación (27).

#### *Funcionalidad*

La afectación de la funcionalidad forma parte de la definición misma de cada uno de los episodios que constituyen la enfermedad bipolar (depresión, hipomanía, manía, mixto). Sin embargo, es sabido que el compromiso funcional se extiende hasta los períodos de eutimia.

Fagiolini y cols. (9) estudiaron 103 pacientes en el marco del STEP-BD con el objetivo de determinar su funcionalidad en eutimia y para determinar si el compromiso de la funcionalidad podría estar relacionado con la alteración de alguna de las dimensiones psicopatológicas que los autores consideraron (depresiva, maníaca o psicótica-agorafóbica). Para ello, seleccionó este número de pacientes que presentaban un promedio de eutimia de 21 semanas (rango 4 semanas a 13 años). Encontraron que, en conjunto, el grupo mostraba un alto déficit funcional y que este déficit sólo se vinculaba con la presencia de sintomatología subsindrómica del espectro depresivo (9).

Por ello, los autores enfatizaron la necesidad de poner en marcha decididas intervenciones psicoterapéuticas destinadas a actuar sobre este residuo depresivo en fun-

ción de mejorar la funcionalidad (9).

De hecho, y corroborando esta afirmación, Miklowitz y cols. (28) compararon tres formas de psicoterapia intensiva (30 sesiones en 9 meses) con un tratamiento psicoeducacional breve (3 sesiones en 6 semanas). El objetivo era observar el funcionamiento posterior a un episodio de depresión bipolar. Midieron para ello tres dimensiones: relaciones sociales, satisfacción personal, funcionamiento laboral o de rol y recreación.

Encontraron que cualquiera de las tres psicoterapias intensivas (cognitiva, terapia familiar o terapia interpersonal y de ritmos sociales) era superior a la breve en las dimensiones de relaciones sociales y de satisfacción personal (28).

Hipotetizan que en lo que hace a las otras dos dimensiones (desempeño laboral y de rol y recreación), probablemente requieran para su mejoría un período de tiempo mayor que 9 meses y que estas dimensiones parecen estar más vinculadas con otros aspectos de la enfermedad (como los neurocognitivos) que requerirían otros abordajes psicoterapéuticos (28).

#### *Elementos clínicos basales como predictores de eventos adversos serios a lo largo de un año de tratamiento (13)*

Se estudiaron los primeros 1000 pacientes y se definió como evento adverso serio a aquellas situaciones fatales para el paciente, situaciones que sin ser fatales pueden dejar con discapacidad al paciente, situaciones que requieran hospitalización para su tratamiento o requiera alguna intervención especial para prevenir una evolución negativa. De los 1000 pacientes, el 12% (n=118) tuvo por lo menos un evento adverso serio, el 9% (n=89) tuvo dos y el 2% (n=22) tuvo 3. Los eventos más frecuentes fueron: hospitalización por ideación suicida, 27%; hospitalización por cirugía general, 19%; hospitalización por manía aguda o mixta, 17%; tentativa de suicidio, 3%; muertes por causas no psiquiátricas, 1%; muerte por suicidio, <1%. Los elementos clínicos más prevalentes que podrían tener valor predictor: historia de clínica psicótica, pero no psicosis como presentación aguda; abuso de sustancias, bajo nivel socio económico, síndrome completo luego de un año de tratamiento, historia de múltiples tratamientos farmacológicos. La presentación clínica con suicidalidad no estuvo asociada con una evolución relacionada con eventos adversos serios (13).

#### *Efectos de la farmacoterapia en la suicidalidad en el trastorno bipolar*

Se estima que el riesgo de suicidio en el trastorno bipolar es 15 veces mayor que en la población general y aporta un cuarto de la totalidad de los suicidios por año (2). Las variables clínicas basales que pueden predecir una tentativa de suicidio fueron reportadas en un estudio del programa STEP-BD (25) donde se siguieron prospectivamente 1556 pacientes durante dos años y las variables estudiadas fueron: ideación suicida basal, edad, género, estado civil, cantidad de días con ansiedad o con irritabilidad previo a

la evaluación basal. Sólo la historia de tentativas de suicidio anteriores y el porcentaje de días deprimido previos a la evaluación basal estuvieron asociados con tentativas de suicidio o suicidios completos. En el programa STEP-BD hubo 270 eventos relacionados con la suicidalidad en 182 pacientes,  $n=8$  produjeron suicidios completos y  $n=262$  eventos de tentativas de suicidio (15-24).

Uno de los mayores predictores clínicos de tentativa de suicidio fue la ideación suicida (24). La ideación suicida precede los actos suicidas. Es un poderoso predictor de una posible progresión de la ideación hacia los actos suicidas. Dada la falta de datos acerca de los efectos de la farmacoterapia en la ideación suicida se realizó un estudio transversal donde se correlacionó patrones prescriptivos de medicamentos en relación a la presencia de ideación suicida. Se evidenció que, más allá de los posibles efectos reportados del litio en la prevención del suicidio, en 1000 pacientes del STEP-BD el litio no tuvo efectos significativos y diferenciables en la prevención de ideación suicida comparado con antidepresivos, antipsicóticos de segunda generación o drogas antiepilépticas. Los patrones prescriptivos mostraron que los antidepresivos o los antipsicóticos son las moléculas más usadas, el litio quedó reservado para los pacientes más graves (15-24).

#### *El posible efecto del litio en la prevención de actos suicidas (24)*

Hay diversos estudios en la literatura que plantean que el litio podría tener un efecto preventivo de los actos suicidas. En un análisis de pool de 34 estudios, la tasa de tentativas de suicidio y suicidios completos fue de 0,210 por 100 pacientes por año (95% CI = 0,172 – 0,253) comparado con el grupo “no litio” que fue de 3,10 por 100 pacientes por año (95% CI = 0,172 – 0,253) (24). Esto representa una reducción de 14,8 veces del riesgo en los pacientes que toman litio.

En un diseño de casos y controles se estudió la posible eficacia preventiva del litio en la tentativa de suicidio o suicidios consumados. Se seleccionaron 106 casos y 93 controles, perteneciendo todos los pacientes al programa.

Los resultados mostraron que en el STEP-BD no se pudo evidenciar una relación entre el uso de litio y una disminución de las tentativas de suicidio y los suicidios consumados. Los mismos valores se hallaron en relación al litio, carbamazepina, valproato, lamotrigina y antipsicóticos atípicos.

#### *La ansiedad es un predictor de suicidalidad en pacientes bipolares (51)*

Al ser una dimensión clínica modificable, estaríamos frente a un factor de riesgo modificable (51). En el programa STEP-BD se estudió la relación entre suicidalidad y ansiedad. Altos niveles de ansiedad a lo largo de la vida aparecen asociados a más del doble de riesgo de tentativas de suicidio o suicidio completos.

#### *¿Pueden los antidepresivos estar relacionados con una aparición de ideación suicida en el trastorno bipolar? (5)*

Algunos estudios indicaron una posible relación

entre el uso de antidepresivos en el trastorno bipolar y el incremento o la aparición de clínica de suicidalidad. En el programa STEP-BD se siguieron los primeros 2000 pacientes, evaluando la clínica de suicidalidad en aquellos que no la presentaban al inicio del estudio.

Se evaluó si había alguna relación entre la aparición de estas ideas y el uso de antidepresivos. El seguimiento se realizó durante 18 meses. En los 18 meses,  $n=425$  pacientes tuvieron un nuevo episodio depresivo que no habían presentado al inicio del estudio. Veinticuatro pacientes (5,6%) evidenciaron la aparición de suicidalidad durante el seguimiento y 2 pacientes realizaron una tentativa de suicidio. No se pudo establecer una relación significativa entre el uso de antidepresivos o el cambio de antidepresivos y la aparición de suicidalidad. Esta cohorte no mostró evidencia que permita asociar que la exposición a antidepresivos incrementó la suicidalidad en esta población de riesgo (5-14).

#### *Calidad de vida y trastorno bipolar*

En el programa STEP-BD se estudiaron distintos factores que podrían influir en la calidad de vida de los pacientes con trastorno bipolar. Algunos de los resultados más importantes son los referidos a alteraciones en el sueño y la calidad de vida y la percepción de la calidad de vida en función de la fase anímica que se esté cursando.

#### *Alteraciones en el sueño y calidad de vida en el trastorno bipolares (58)*

Las alteraciones en el sueño son un factor de riesgo para una recurrencia y además un síntoma. La prevalencia de trastornos en el sueño, tipo y duración y variabilidad, fue estudiada en 2024 pacientes del STEP-BD. Este estudio mostró que el 32% de los pacientes dormían pocas horas, 38% dormían sin alteraciones y un 23% presentaba hipersomnia. Los que dormían pocas horas tenían presentaciones clínicas más severas, edad de comienzo más temprana, más días enfermos que aquellos que dormían normalmente o con una cantidad de horas aumentada. Los que dormían pocas horas y los que padecían hipersomnia presentaban síntomas depresivos más severos y peor calidad de vida comparados con aquellos que dormían normalmente (58).

#### *Percepción de la calidad de vida en relación a la fase anímica que se cursa*

Se realizó este estudio a partir de la hipótesis de que la fase anímica que se cursa genera una percepción particular de la propia calidad de vida. En los primeros 2000 pacientes se estudió, mediante escalas autoadministradas, la percepción de su calidad de vida. El estudio demostró que la fase depresiva cursa con una percepción de peor calidad de vida comparado con controles (17).

#### *Implicancias de largo plazo del comienzo temprano del trastorno bipolar (38)*

Los primeros 1000 pacientes que ingresaron al programa fueron agrupados en función de la edad de aparición de los síntomas afectivos en tres grupos: los de edad de

comienzo muy temprana fueron los que tuvieron sus primeros síntomas afectivos con menos de 13 años; en el grupo denominado edad de comienzo temprana se incluyeron aquellos que comenzaron con síntomas afectivos entre los 13 y los 18 años; en el grupo denominado edad de comienzo adulta se incluyeron aquellos con más de 18 años. El 27% tuvo edades de comienzo muy tempranas, el 37,6 % edad de comienzo temprana. Los pacientes incluidos en los grupos edad de comienzo temprana y muy temprana tuvieron: más comorbilidad con ansiedad, mayor abuso de sustancias, más recurrencias, menos períodos de eutimia y mayor suicidalidad y violencia.

#### *Perfil clínico de los pacientes polimedcados (16)*

En este estudio se analizaron los patrones prescriptivos de 4035 de los 4361 pacientes del programa. El 40% de los pacientes recibía más de 3 fármacos, el 18% recibía 4 o más fármacos. Los pacientes con regímenes farmacológicos complejos habían tenido más de seis episodios anímicos (depresivos o maníacos), habían presentado tentativas de suicidio y eran los de menores ingresos. La polifarmacia compleja no está asociada a litio, carbamazepina o valproato; sí está asociada al uso de antipsicóticos atípicos y antidepresivos. Los esquemas farmacológicos con polifarmacia están relacionados con la depresión bipolar en una proporción mayor que con la hipomanía/manía (16).

## Conclusiones

La enfermedad bipolar es un trastorno emocional severo, crónico y frecuente. La investigación sobre efectividad es una necesidad para los clínicos y para la salud pública. La racionalidad de la iniciativa STEP-BD se basa en la complejidad de la patología, la ausencia de modelos de intervención únicos y la necesidad de estudios en entornos de la vida real con muestras muy grandes. Estos fueron los motivos que llevaron a el Instituto Nacional de Salud Mental de EE.UU. a financiar este programa.

El programa STEP-BD consiste en un centro de coordinación de intervenciones clínicas, de manejo de datos, un consorcio de investigación multicéntrico, con procedimientos comunes para llevar adelante diversos estudios de investigación en efectividad. Las intervenciones de los estudios se diseñaron para ser conducidas por los equipos de los diversos centros, son un mínimo de entrenamiento y sin prácticas inusuales.

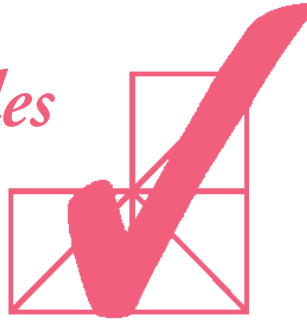
Se evidencia con claridad que la necesidad de iniciativas como el STEP-BD se basan en la posibilidad de coordinar grupos o consorcios de investigación que permitan reunir muestras de un gran número de pacientes. En los próximos años los datos provenientes de programas como éste incrementarán la calidad de los tratamientos, el volumen de datos sobre la enfermedad, la posibilidad de guiar a los clínicos en base a estudios de efectividad y no de eficacia. Además, brindarán datos de la vida real que permitan diseñar políticas públicas con el objetivo de dar respuestas a las necesidades de los pacientes con trastornos emocionales severos ■

## Referencias bibliográficas

1. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1-50.
2. Baldessano C. Illness Course, Comorbidity, Gender and Suicidality in Patients with Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (suppl 11): 8-11.
3. Bauer MS, Callahan AM, Jampala C, Petty F, Sajatovic M, Schaefer V, et al. Clinical practice guidelines for bipolar disorder from the Department of Veterans Affairs. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 9-21.
4. Bauer MS, Williford WO, Dawson EE, Akiskal HS, Altshuler L, Fye C, et al. Principles of effectiveness trials and their implementation in VA Cooperative Study #430: "Reducing the efficacy-effectiveness gap in bipolar disorder." *J Affect Disord* 2001; 67: 61-78.
5. Bauer MS, Wisniewski SR, Marangell LB, Chessick CA, Allen MH, Dennehy EB, et al. Are antidepressants associated with new-onset suicidality in bipolar disorder? A prospective study of participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (1): 48-55.
6. Bilsker D, Goldner EM. Evidence-based psychiatry. *Can J Psychiatry* 1995; 40:97-101.
7. Craighead W, Miklowitz D. Psychosocial interventions for bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(suppl): 58-64.
8. Gray G. Evidence-Based Medicine: an introduction for psychiatrist. *J Psych Practice* 2002; 8: 5-13.
9. Fagiolini A, Kupfer DJ, Masalehdan A, et al. Functional Impairment in the Remission Phase of Bipolar Disorder. *Bipolar Disord* 2005; 7: 281-285.
10. Frank E, Swartz H, Kupfer D. Interpersonal and social rhythms therapy: Managing the chaos of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 593-604.
11. Gilbody S, Wahlbeck K, Adams C. Randomized controlled trials in schizophrenia: a critical perspective on the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 105; 4: 243-251.
12. Goldberg JF. Bipolar Disorder with Comorbid Substance Abuse: diagnosis, Prognosis and Treatment. *J Psychiatr Pract* 2001; 7: 109-122.
13. Goldberg J, Perlis R, Bowden Ch, et al. Manic Symptoms during Depressive Episodes in 1380 Patients with Bipolar Disorder: Findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 173-181.
14. Goldberg J, Perlis R, Ghaemi N, et al. Adjunctive Antidepressant Use and Symptomatic Recovery Among Bipolar Depressed Patients with Concomitant Manic Symptoms: Findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1348-1355.
15. Goldberg J, Allen M, Miklowitz D, Bowden C, et al. Suicide ideation and pharmacotherapy among STEP-BD. *Psychiatr Serv* 2005; 56: 12: 1534-1540.
16. Goldberg JF, Brooks JO, Kurita K, Hoblyn JC, Ghaemi SN, Perlis RH, et al. Depressive illness burden associated with complex polypharmacy in patients with bipolar disorder: Findings from the STEP-BD. *J Clin Psychiatry* 2009; 10.
17. Gruber J, Harvey AG, Wang PW, Brooks JO 3rd, Thase ME, Sachs GS, et al. Sleep functioning in relation to mood, func-

- tion, and quality of life at entry to the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *J Affect Disord* 2009; 114 (1-3): 41-9.
18. Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders: a meta analysis. *Br J Psychiatry* 1997; 170: 205-228.
  19. Huxley NA, Parikh SV, Baldessarini RJ. Effectiveness of psychosocial treatment in bipolar disorder: State of the evidence. *Harv Rev Psychiatry* 2000; 8: 126-140.
  20. Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and Impact of Bipolar Disorder: How far have we come? Results of the National Depressive and Manic-Depressive Association 2000 Survey of Individuals with Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 161-174.
  21. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of Bipolar I Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 537-543.
  22. Kessler RC. The National Comorbidity Survey of the United States. *Int Rev Psychiatry* 1994; 6: 365-376.
  23. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 8-19.
  24. Koukopoulos A, Reginaldi D, Laddomada P, Floris G, Serra G, Tondo L. Course of the manic-depressive cycle and changes caused by treatments. *Pharmacopsychiatry* 1980; 13: 156-167.
  25. Marangell LB, Bauer MS, Dennehy EB. Prospective Predictors of Suicide and Suicide Attempts in 1556 Patients with Bipolar Disorder Followed up to 2 Years. *Bipolar Disord* 2006; 8: 566-575.
  26. Martinez J, Maranguell L, Simon N, Miyahara S, et al. Baseline predictors of serious adverse events at one year among patients with bipolar disorder in STEP-BD. *Psychiatr Serv* 2005; 56: 12: 1541-1548.
  27. Miklowitz DJ, Simoneau TL, George EL, Richards JA, Kalbag A, Sachs-Ericsson N, et al. Family-focused treatment of bipolar disorder: 1-year effects of a psychoeducational program in conjunction with pharmacotherapy. *Biol Psychiatry* 2002; 48: 582-592.
  28. Miklowitz DJ, Otto MW, Frank E, et al. Psychosocial Treatment for Bipolar Depression: a 1-Year Randomized Trial from the Systematic Treatment Enhancement Program. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 419-426.
  29. Miklowitz DJ, Otto MW, Frank E, et al. Intensive Psychosocial Intervention Enhances Functioning in Patients with Bipolar Depression: Results from a 9-Month Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1340-1347.
  30. Montgomery A. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134: 382-389.
  31. Nierenberg AA. Lessons from STEP-BD for the Treatment of Bipolar Depression. *Depress Anxiety* 2009; 26: 106-109.
  32. Nierenberg AA, Miyahara S, Spencer T, et al. Clinical and Diagnostic Implications of Lifetime Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Comorbidity in Adults with Bipolar Disorder: Data from the first 1000 STEP-BD Participants. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1467-1473.
  33. Nierenberg AA, Ostacher MJ, Calabrese JR, et al. Treatment-Resistant Bipolar Depression: A STEP-BD Equipose Randomized Effectiveness Trial of Antidepressant Augmentation with Lamotrigine, Inositol or Risperidone. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 210-216.
  34. Oldfield R. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971; 9: 97-113.
  35. Otto MW, Reilly-Harrington N, Sachs GS. Psychoeducational and cognitive behavioral strategies in the management of bipolar disorder. *J Affect Disord* 2003; 73: 171-181.
  36. Otto MW, Simon NM, Wisniewski SR et al Prospective 12-Month Course of Bipolar Depression in Out-Patients with and without Comorbid Anxiety Disorders. *Br J Psychiatry* 2006; 189:20-25.
  37. Peduzzi P, Henderson W, Hartigan P, Lavori P. Analysis of randomized controlled trials. *Epidemiol Rev* 2002; 24: 26-38.
  38. Perlis RH, Miyahara S, Marangell L, Wisniewski S, et al. Long-term implications of early onset in bipolar disorder: Data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 875-881.
  39. Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, et al. Predictors of Recurrence in Bipolar Disorder: Primary Outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1348-1355.
  40. Peterson C, Von Baeyer C, Abramson L, Metalsky G, Seligman M. The attributional style questionnaire. *Cognit Ther Res* 1982; 6: 287-299.
  41. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990; 264: 2511-2518.
  42. Rihmer Z, Kiss K. Bipolar disorder and suicidal behavior. *Bipolar Disord* 2002; 4 (suppl 1): 21-25.
  43. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, et al. Evidence Based medicine: What it is and what it isn't? *BMJ* 1996; 312: 71-2.
  44. Sachs G, Thase M, Otto M, Bauer M, Miklowitz D, et al. Rationale, design and Methods of the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 1028-1042.
  45. Sachs G. Bipolar mood disorder: Practical strategies for acute and maintenance phase treatment. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16: 32S-47S.
  46. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, et al. Effectiveness of Adjunctive Antidepressant Treatment for Bipolar Depression. *N Engl J Med* 2007; 356: 1711-1722.
  47. Sachs G, Printz D, Kahn D, Carpenter D. The expert consensus guideline series. Medication treatment of bipolar disorder. *Postgrad Med Apr* 2000; 1-104.
  48. Sachs GS, Guille C, McMurrich S. A clinical monitoring form for mood disorders. *Bipolar Disord* 2002; 4: 323-327.
  49. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 22-33.
  50. Simon G, Unutzer J. Health care utilization and costs among patients treated for bipolar disorder in an insured population. *Psychiatr Serv* 1999; 50: 1303-1308.
  51. Simon N, Otto M, Wisniewsky S, et al. Anxiety Disorder Comorbidity in Bipolar Disorder Patients: Data from the First 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2004; 161: 2222-2229.
  52. Swartz H, Frank E. Psychotherapy for bipolar depression: A phase-specific treatment strategy? *Bipolar Disord* 2001; 3: 11-22.
  53. Thase M, Sachs G. Bipolar depression: Pharmacotherapy and related therapeutic strategies. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 558-572.
  54. Thase M, Salloun I. Impact of substance abuse on the course and treatment of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2000; 2: 269-280.
  55. Weissman M, Warner V, Wickamaratne P, Prusoff B. Early-onset major depression in parents and their children. *J Affect Disord* 1998; 15: 269-277.
  56. Wyatt RJ, Henter I. An economic evaluation of manic depressive illness—1991. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1995; 30: 213-219.
  57. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: Reliability, validity, and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978; 133: 429-435.
  58. Zhang H, Wisniewski SR, Bauer MS, Sachs GS, Thase ME. Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) Investigators: Comparisons of perceived quality of life across clinical states in bipolar disorder: data from the first 2000 Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) participants. *Compr Psychiatry* 2006; 47 (3): 161-8.

*señales*



# 161º Congreso Anual de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA): “Nuestra voz en acción: promoviendo la ciencia, el cuidado y la profesión”

**Pablo M. Gabay**

*Médico Psiquiatra (UBA)  
Docente Adscripto de Salud Mental (UBA)  
E-mail: pgabay@centroaranguen.com*

En mayo de 2008, bajo la presidencia en la APA de la Dra. Carolyn B. Robinowitz, en Washington, DC, el centro geográfico de las políticas públicas norteamericanas, se llevó a cabo el 161º congreso de la APA. Este evento anual multitudinario, supuestamente local, congregó a 17.431 asistentes, 5.920 de los cuales provinieron de 131 países, entre ellos 140 profesionales de la Argentina.

Desde la presidencia se resaltó la importancia de la comunicación como medio para educar a quienes hacen las políticas públicas, a los medios, a los médicos de otras especialidades, a los miembros de las diferentes religiones, a otros profesionales de la salud y al público, afirmando que los trastornos psiquiátricos son reales, que pueden ser diagnosticados, que existen tratamientos efectivos y que estos son alcanzables.

El Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH) organizó simposios, workshops y conferencias que abarcaron desde las ciencias básicas a la metodología clínica, con títulos como: “La psiquiatría en la época del descubrimiento: ciencia para servir”; “Mecanismos epigenéticos de la depresión y de la acción antidepresiva”; “Tratan-

do el trastorno de estrés post-traumático (PTSD) en un mundo violento”; “Cómo las neuroimágenes cambiaron nuestra visión de la depresión”; “Cascadas de plasticidad celular: los senderos de los genes a la conducta en la patofisiología y el tratamiento de los trastornos del humor graves”; “Volviendo a pensar los trastornos mentales: cómo la investigación va a cambiar la práctica”.

También hubo dos simposios presidenciales dirigidos a integrar la mejor comprensión de los fenómenos psicológicos y fisiológicos/biológicos, uno a cargo de G. Gabbard y Ch. Nemeroff sobre la interacción de aspectos psicosociales y biológicos en el tratamiento y otro coordinado por J. Merlino sobre la psicoterapia dinámica como algo distinto al psicoanálisis.

Salomón Snyder, reconocido investigador del cerebro, presentó su conferencia “Neurotransmisores, drogas y cerebro: perspectivas históricas”. Este especialista, autor del libro “La ciencia de la psiquiatría”, con más de 40 años de experiencia en investigación de neurotransmisores, trabajó sobre la D-serina en la Harvard Medical School y estableció su importancia como neurotransmi-

sor y su posible uso en el tratamiento de la esquizofrenia. Actualmente se desempeña como profesor en la Johns Hopkins University.

Desde la psiquiatría legal y en una interesante conferencia con resonancia en nuestra realidad actual, el Dr. D. Mossman, hizo una crítica de las implicancias de la "doctrina Tarasoff", de la Corte Suprema de California, de 1976, que reguló que los terapeutas tienen la obligación de dar un cuidado razonable para alertar a las terceras personas, amenazadas por el previsible peligro existente, ante el estado mental de un paciente. Según esta doctrina, los terapeutas deben proteger a las víctimas posibles de sus pacientes. Para el conferencista ello implica afirmar dos cosas: 1) que existe algo que hace que las personas con enfermedad mental sean peligrosas o violentas de alguna manera; 2) presupone que los profesionales de la salud mental pueden detectar realmente e intervenir para prevenir la violencia futura. Sin embargo, en su opinión, pese a que se ha visto que padecer una enfermedad mental aumenta el riesgo de actuar violentamente y que los especialistas podrían tener cierta habilidad para detectar a quienes podrían volverse violentos, esto no es útil porque no es posible hacerlo de manera perfecta y porque no existe un acuerdo social acerca de qué nivel de riesgo justificaría tomar alguna acción.

Para Mossman, y desde una perspectiva kantiana, la obligación de los terapeutas, más que predecir la violencia, es actuar éticamente y no sólo por consideraciones utilitarias de lo que podría ocurrir en el futuro. Pese a

que la tradición legal en los EE.UU. no obliga a proteger a terceros, la mayoría piensa que existe una obligación moral de hacerlo y que esto se aplica a todas las personas, no sólo a los terapeutas.

Siguiendo este razonamiento, los terapeutas no deben hacer predicciones sino responder a las amenazas reales; sólo cuando un paciente amenaza legítima la acción del terapeuta, pues los profesionales de la salud mental tienen el deber de actuar frente a las amenazas. Ello puede implicar revisar los tratamientos, la internación y avisar a la policía.

En dos simposios se examinaron los efectos de los tiroteos en las escuelas, que han tenido en los EE.UU. una alarmante tasa de crecimiento en los últimos años, incluyendo los puntos de vista de un agente del FBI y de una socióloga y la relación de la tecnología (el uso que los atacantes dan a la computadora como confidente) con estos sucesos. En el segundo simposio se examinó la relación entre la violencia en los campus universitarios y su influencia sobre los sistemas de salud mental.

Otro tema recurrente son los problemas de los veteranos de guerra. En un país que casi permanentemente participa en alguna guerra, que ha invadido Irak y permanece allí, tampoco faltaron las sesiones acerca de las consecuencias psicológicas de la guerra en los veteranos, que presentan injurias traumáticas cerebrales y, en un 15% a 20%, trastorno por estrés post-traumático (PTSD), resaltándose la necesidad de la intervención precoz.

Tampoco faltó el toque "Hollywood". El Dr. Oliver





Sacks, médico neurólogo, graduado en Oxford y con postgrados en San Francisco y en la UCLA, autor del libro (y protagonista de la experiencia) “Despertares”, llevada a la pantalla grande con Robin Williams y Robert DeNiro, y de “El hombre que confundió a su esposa con un sombrero”, dio una conferencia sobre su trabajo, que cambió la forma en la que el mundo considera los trastornos neurológicos. También firmó copias de su último best seller “Musicophilia: tales of music and the brain”.

La conocida actriz Patty Duke (nacida Anna Pearce), por su parte, también escritora, compartió su historia y sus experiencias como paciente bipolar. Sus problemas comenzaron con una grave depresión en su adolescencia, que la llevó a ser internada por su riesgo suicida, y no fue diagnosticada hasta 16 años después. En 1992 escribió su libro “Una locura brillante: viviendo con enfermedad maníaco-depresiva” y, unos años más tarde: “Llámame Ana”, su autobiografía, siendo de las primeras celebridades en hablar abiertamente sobre sus problemas mentales, convirtiéndose en conferencista y recibiendo varios premios por su labor a favor de la salud mental, además de premios a su trayectoria artística.

Entre los autores presentes hay que destacar al Dr. Stephen Stahl, quien no sólo dio una conferencia sumamente amena (es un verdadero showman) sino que firmó ejemplares de la 3a edición de su libro “Antipsicóticos y

estabilizadores del humor” en el stand de un importante laboratorio internacional que regalaba ejemplares.

Justamente con respecto al vínculo entre las empresas farmacéuticas y los profesionales, este año hubo un mayor control de los eventos educacionales promovidos por la industria, con el fin de asegurar que fueran equilibrados y evitar los sesgos. Pese a ello, la Asociación admite que es difícil ver el límite, en dónde termina la educación y en dónde comienza el marketing. Para responder a este interrogante auspició un simposio con ese título, teniendo en cuenta que el apoyo de la industria es necesario para poder ofrecer educación de alta calidad a un precio accesible.

Tampoco faltó el deporte, con la presencia de tres atletas y deportistas profesionales que padecen trastornos mentales (trastorno bipolar, ADHD) en el simposio “Psicofarmacología en el atleta”, donde se presentó el uso y cuidados que se deben observar al medicar litio, neurolépticos o psicoestimulantes en deportistas profesionales, frente a las exigencias físicas que soportan y de acuerdo con la legislación vigente sobre dopaje.

Otros temas tratados, además de los habituales, fueron la psicofarmacología pediátrica para psiquiatras generales y médicos de atención primaria y la fibromialgia. Sobre esta última hubo dos mesas redondas patrocinadas por laboratorios acerca de su origen genético, el



tratamiento no farmacológico y farmacológico, el manejo de los síntomas dolorosos y de la fibrofog (la disfunción cognitiva en la fibromialgia) y de los trastornos del sueño asociados.

La psiquiatría, como el resto de las actividades humanas, también tiene sus celebridades. El Dr. Robert P. Liberman, de la UCLA, pionero en el tema de la rehabilitación psiquiátrica y con más de 40 años de experiencia, presentó su segundo y renovado libro (el primero, excelente, data de 1988): "Recovery from Disability: Manual of Psychiatric Rehabilitation" (Recuperación de la discapacidad: manual de rehabilitación psiquiátrica).

La Dra. Nada Logan Stotland, presidente entrante de la APA, pronunció un interesante discurso acerca de cómo la profesión puede influir sobre la dirección que ella misma tomará. Pensando en las elecciones norteamericanas y en la asunción de la nueva presidencia en enero de 2009 dijo: "Necesitamos educar a la nueva administración acerca de lo que nuestros pacientes necesitan". Resaltó que, gracias al trabajo realizado hasta ahora, el público reconoce que las enfermedades psiquiátricas son reales, que los tratamientos son humanos y efectivos, que el seguro de salud no debería discriminar a la salud mental y que la inversión en investigación mejora el cuidado.

Señaló que en un país que gasta per capita más dine-

ro que ningún otro en salud, sin por eso producir más salud, en donde los costos en salud aumentan tanto como la cantidad de personas sin cobertura, taponando los servicios de emergencias con pacientes que no tienen otro recurso, un país que tiene más enfermos mentales en las cárceles que en los hospitales psiquiátricos, en el que la mayoría de los enfermos mentales continúa sin tratamiento, el 59% de los médicos y el 80% de los psiquiatras están a favor de leyes que establezcan una cobertura de salud nacional.

También hizo una crítica directa a los sistemas privados de salud, "el tercero pagador", en cuanto demanda que los médicos pasen más tiempo llenando formularios y "rogando" (sic) por autorizaciones que con sus pacientes, atribuyendo en parte a esto que el público no tenga tanto respeto como antes por sus médicos. También criticó a las asociaciones que buscan que los no médicos puedan prescribir medicación y el accionar de la "Cientología", a la que llamó "ciencia ficción", organización determinada a destruir a la psiquiatría, que cuenta con varios sostenedores entre las estrellas de cine (por ejemplo, Tom Cruise) y que provoca daños al buscar que quienes necesitan tratamiento no lo sigan.

Para combatir todo esto propuso la educación del público, con información clara y precisa sobre la psiquiatría y sobre las enfermedades mentales



“Si no tomamos posición no tendremos poder para dar forma a nuestro futuro.” (...) “Podemos diseñar un futuro en el que estemos bien haciendo el bien.” (...) “Nuestra compasión y nuestra experiencia dan a nuestros pacientes esperanza, vidas con trabajos, familias y autoestima. Eso es lo que hacemos. Eso es quienes somos. Nunca antes hemos podido hacer tanto por tan-

tos. Y ahora y en el futuro lo haremos”.

Toda una promesa para el próximo congreso en mayo de 2009, en San Francisco, cuyo tema será, justamente, “Diseñando nuestro futuro: ciencia y servicio”. Habrá que ver qué se logra con el cambio de presidencia en EE.UU. y con la crisis económica que atraviesa el planeta ■