

**VERTEX**  
REVISTA ARGENTINA DE PSIQUIATRÍA  
**67**



FARMACOTECNIA EN PSICOFARMACOLOGÍA  
DESARROLLO Y APROBACIÓN DE FÁRMACOS

*Bignone / Bolaños / Casanello / Ferrero  
Lipszyc / Schaiquevich / Stefano*

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

Volumen XVII - N° 67 Mayo - Junio 2006

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. Matteredzi, A. Monchablon Espinoza, R. Montenegro, J. Nazar, E. Olivera, J. Pellegrini, D. J. Rapela, L. Ricón, S. L. Rojtenberg, D. Rabinovich, E. Rodríguez Echandía, L. Salvarezza, C. Solomonoff, M. Suárez Richards, I. Vegh, H. Vezzetti, L. M. Zieher, P. Zöpke. **AUSTRIA:** P. Berner. **BÉLGICA:** J. Mendlewicz. **BRASIL:** J. Forbes, J. Mari. **CANADA:** B. Dubrovsky. **CHILE:** A. Heerlein, F. Lolas Stepke. **EE.UU.:** R. Alarcón, O. Kernberg, R. A. Muñoz, L. F. Ramírez. **ESPAÑA:** V. Barembliit, H. Pelegrina Cetrán. **FRANCIA:** J. Bergeret, F. Caroli, H. Lôo, P. Noël, J. Postel, S. Resnik, B. Samuel-Lajeunesse, T. Tremine, E. Zarifian. **ITALIA:** F. Rotelli, J. Pérez. **PERU:** M. Hernández. **SUECIA:** L. Jacobsson. **URUGUAY:** A. Lista, E. Probst.

### Comité Editorial

Martín Agrest, Norberto Aldo Conti, Pablo Gabay, Gabriela Silvia Jufe, Eduardo Leiderman, Santiago Levin, Daniel Matusevich, Alexis Mussa, Martín Nemirovsky, 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. Matta (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). **CORDOBA:** C. Curtó, J. L. Fitó, A. Sassatelli. **CHUBUT:** J. L. Tuñón. **ENTRE RIOS:** 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. **RIO 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. **TUCUMAN:** 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 Erausquin; R. Hidalgo; P. Pizarro; D. Mirsky; C. Toppelberg (Boston); A. Yaryura Tobías (Nueva York). **FRANCIA:** D. Kamienny. **INGLATERRA:** C. Bronstein. **ITALIA:** M. Soboleosky. **ISRAEL:** L. Mauas. **MÉXICO:** M. Krassoievitch; S. Villaseñor Bayardo. **PARAGUAY:** J. A. Arias. **SUECIA:** U. Penayo. **SUIZA:** N. Feldman. **URUGUAY:** M. Viñar. **VENEZUELA:** J. Villasmil.

Informes y correspondencia:  
VERTEX, Moreno 1785, 5° piso  
(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  
Coordinación y Corrección:  
Mabel Penette

Composición y Armado:  
Omega Laser Gráfica  
Moreno 1785, 5° piso  
(1093), Buenos Aires, Argentina

Impreso en:  
Sol Print. Aráoz de Lamadrid 1920. Buenos Aires

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

Hecho el depósito que marca la ley.

VERTEX, Revista Argentina de Psiquiatría, Vol. XVII N° 67, MAYO – JUNIO 2006

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.

## SUMARIO

Vertex  
Revista Argentina de  
Psiquiatría

Aparición  
bimestral

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

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

Ilustración de tapa  
Pilar Zubiría  
"Los ojos del amor"  
90 x 80 cm  
óleo sobre tela  
2003

### REVISTA DE EXPERIENCIAS CLINICAS Y NEUROCIENCIAS

- La señalización vía WNT y su relación con enfermedades psiquiátricas, A. Ferrero, M. Cereseto, L. Sifonios pág. **165**
- Fronteras, bordes, límites, P. Ulanosky pág. **172**
- Datos operacionales de la Sala de Internación de Psicopatología de un hospital general a lo largo de un año, P. Richly, P. Xamena, C. Surur, J. Espert, F. Pavlovsky pág. **182**

### DOSSIER

#### FARMACOTECNIA EN PSICOFARMACOLOGIA

##### DESARROLLO Y APROBACION DE FARMACOS

- Metodología de la Investigación en Farmacología Clínica: Fundamentos, R. Bolaños, A. López Casanello pág. **191**
- El medicamento genérico, F. J. E. Stefano pág. **197**
- Formulaciones de liberación modificada para compuestos psicoactivos, P. Schaiquevich pág. **203**
- Estabilidad de los medicamentos: su relación con la fecha de vencimiento y los productos de degradación, A. Ferrero pág. **210**
- Consideraciones sobre la regulación de medicamentos vigente en Argentina, I. M. I. Bignone pág. **220**
- Farmacovigilancia, P. S. Lipszyc pág. **224**

### EL RESCATE Y LA MEMORIA

- El descubrimiento de las propiedades terapéuticas del litio, por John Frederick Joseph Cade pág. **225**

### CONFRONTACIONES

- El cuerpo y la salud del psicoanalista en la relación consigo mismo, con sus pacientes y con sus pares, E. Wolfberg pág. **231**

### LECTURAS Y SEÑALES

- Señales pág. **239**

## EDITORIAL

S

egún la organización no gubernamental Save the children el trabajo infantil creció seis veces en la Argentina en los últimos siete años. En efecto, según las cifras de la Comisión Nacional para la erradicación del Trabajo Infantil (Conae-ti) del Ministerio de Trabajo, Empleo y Seguridad Social son 1.500.000 los niños que trabajan en nuestro país, mientras que en 1998 se contabilizaban 250.000 casos en esa situación. Según cifras del mismo Ministerio de Trabajo, dadas a conocer en 2005, a partir de los datos revelados por la Encuesta de Actividades de Niños, Niñas y Adolescentes (Eanna), el 7% de los chicos que cuentan entre 5 y 13 años de edad cumplen alguna tarea y trabaja el 20% de los adolescentes de entre 14 y 17 años. Ambas categorías comprenden a 900.000 chicos de los 8.000.000 que forman el total de ese rango etario en nuestra población. Pero el total de los que trabajan trepa al millón y medio, mencionado antes, cuando se le agrega la estimación de los que desarrollan trabajo doméstico. A partir de la crisis del 2001 aumentó en forma alarmante la cantidad de menores que deben salir a ganar los centavos necesarios para alcanzar, cuando lo logran, el dinero necesario para proveer a la propia alimentación y, quizás, a la de su grupo familiar. Y esto en un país azotado aún por una desocupación de los adultos que supera los dos dígitos. Dichas cifras indican que las condiciones de super explotación de una importante masa de ciudadanos argentinos se reproduce, cotidianamente, en los centros poblacionales más populosos de nuestra geografía.

La hipoteca social que afecta a esa parte de nuestra población joven es evidente. Cirujas, mendigos, cartoneros, malabaristas y mil otras formas de "trabajo", son las tareas de esos chicos que no tienen escolaridad y que arriesgan todos los días su salud física y mental revolviendo basura y corriendo entre los automóviles entre corte y corte de semáforos en las avenidas. Son pibes que conocen la dureza de la calle precocemente, que toman contacto con el alcohol y el consumo de sustancias tóxicas como parte de una vida que se vuelve cada vez más naturalizada en nuestro paisaje urbano. Son chicos que pierden su horizonte social, que no juegan, que se acostumbran a sentirse carentes de derechos, dispuestos a aceptar todo tipo de injusticias y que se acostumbran, por la fuerza de las circunstancias, a renunciar a su dignidad como personas. No nos extrañemos después de las situaciones de violencia y de sufrimiento mental y físico que puede generar tamaña injusticia. No creamos tampoco que criminalizando las consecuencias de la pobreza se resolverá el problema.

La pobreza es la principal causa del trabajo infantil. La Convención Internacional sobre los Derechos del Niño, que fue incorporada a la Constitución Nacional Argentina en 1994, establece, en su artículo 32, que todos los menores tienen derecho "a estar protegidos contra la explotación económica y contra el desempeño de cualquier trabajo que pueda ser peligroso o entorpecer su educación, o que sea nocivo para su salud o para su desarrollo físico, mental, espiritual, moral o social".

Mucho se ha hablado de la "deuda interna" que tiene la Argentina. Este fenómeno escandaloso del trabajo infantil es una parte insoslayable de la misma y no hay explicación plausible que demore su inmediata resolución ■

## 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)*

### TEMAS DE LOS DOSSIERS DEL AÑO 2006

---

*Vertex 65 / Enero – Febrero*  
**INTERNACION PSIQUIATRICA**

*Vertex 66 / Marzo – Abril*  
**SEXOLOGÍA, SEXUALIDAD,**  
*psiquiatría y cultura*

*Vertex 67 / Mayo – Junio*  
**FARMACOTECNIA**  
**EN PSICOFARMACOLOGIA**  
*Desarrollo y aprobación de fármacos*

*Vertex 68 / Julio – Agosto*  
**TRATAMIENTOS COMBINADOS**

*Vertex 69 / Septiembre – Octubre*  
**LOS NOMBRES DE LA LOCURA**  
*Nosografías contemporáneas*

*Vertex 70 / Noviembre – Diciembre*  
**ADOLESCENCIA**

# La señalización vía WNT y su relación con enfermedades psiquiátricas

**Alejandro Ferrero**

*Farmacéutico. Instituto de Investigaciones Farmacológicas (ININFA) UBA-CONICET. aferrero@ffyb.uba.ar*

**Marina Cereseto**

*Bioquímica. Instituto de Investigaciones Farmacológicas (ININFA) UBA-CONICET. mcereset@ffyb.uba.ar*

**Laura Sifonios**

*Licenciada en Biología. Instituto de Investigaciones Farmacológicas (ININFA) UBA-CONICET. lsifonios@ffyb.uba.ar*

## Introducción

**D**urante mucho tiempo el objetivo principal de los estudios acerca de los mecanismos de acción de las drogas eficaces para el tratamiento de enfermedades que afectan al sistema nervioso central estuvo centrado en los efectos sobre la transmisión sináptica: inhibición de la recaptación (antidepresivos) e inhibición del catabolismo de neurotransmisores (antidepresivos, antiparkinsonianos) y bloqueo de receptores (antipsicóticos), entre otros. Sin embargo, en los últimos años se ha demostrado

que la neuroplasticidad y resiliencia celular podrían participar en la fisiopatología de muchas enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, y otras como la depresión y la esquizofrenia.

Siguiendo esta línea de pensamiento, surgieron trabajos proponiendo una nueva cascada de señalización intracelular, que participa en la inducción de cambios neuroplásticos, como posible blanco de acción farmacológico. Esta cascada es conocida como la vía de señalización de Wnt, y la intervención con drogas, en modelos animales, capaces de modificar la actividad de esta vía ha arrojado resultados intere-

---

## Resumen

Se ha demostrado que la neuroplasticidad y resiliencia celular podrían participar en la fisiopatología de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y de otras como la depresión y la esquizofrenia. Recientemente se ha propuesto una nueva cascada de señalización intracelular, conocida como la vía de señalización de Wnt, como posible vía involucrada en la inducción de dichos cambios neuroplásticos. La glucógeno sintasa quinasa  $3\beta$  (GSK- $3\beta$ ), una de las principales enzimas de la cascada de Wnt, ha sido relacionada con la etiología de la enfermedad de Alzheimer y con la de la esquizofrenia. Además, el mecanismo de acción de los estabilizantes del humor, como el litio y el ácido valproico, implica la inhibición de esta proteína. El objetivo de este trabajo es describir las proteínas que son reclutadas cuando se produce la activación de esta cascada de señalización y relacionar a GSK- $3\beta$ , con las patologías mencionadas.

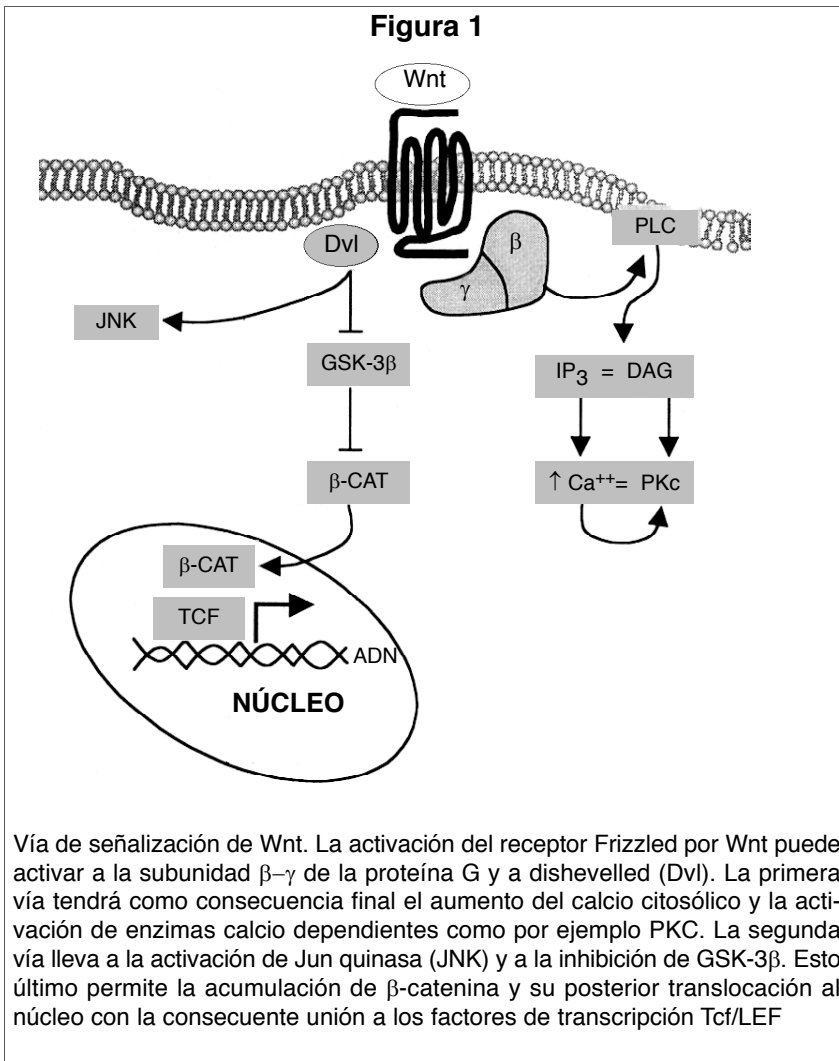
**Palabras clave:** GSK- $3\beta$  – Enfermedad de Alzheimer – Esquizofrenia – Depresión – Wnt.

## THE RELATIONSHIP BETWEEN THE WNT SIGNALING AND THE PSYCHIATRIC DISEASES

### Summary

It has been demonstrated that the neuronal plasticity and resilience could participate in the pathophysiology of neurodegenerative diseases such as Alzheimer and others like depression and schizophrenia. Recently, it has been proposed a new intracellular pathway, known as Wnt pathway, which could be related to the induction of the plastic changes mentioned above. The glycogen synthase kinase- $3\beta$  (GSK- $3\beta$ ), one of the main enzymes of the Wnt signaling, has been associated to Alzheimer's and schizophrenia diseases etiology. Furthermore, the mood stabilizing agents' action mechanism, like lithium and valproic acid, implies the inhibition of this protein. The issue of this work is to describe the proteins that are recruited when this pathway is activated and the GSK- $3\beta$  role in the pathologies mentioned.

**Key Words:** GSK- $3\beta$  – Alzheimer's disease – Schizophrenia disease – Depression – Wnt.



santes para su futura utilización en el tratamiento de las enfermedades antes mencionadas. Además, el hecho de que el mecanismo de acción del litio y el ácido valproico involucre a esta misma vía, motivan a la comunidad científica a profundizar las investigaciones en este tema. Una de las principales proteínas implicadas en esta cascada es la glucógeno sintasa quinasa 3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$  = *glycogen synthase kinase-3 $\beta$* ).

El objetivo de este trabajo es describir la vía de señalización de Wnt y su implicancia en tres enfermedades: el Alzheimer, la esquizofrenia y la depresión.

## 2. Vía de señalización de WNT

Esta cascada de señalización intracelular comienza con la activación de una familia de receptores llamados Frizzled (del que existen 10 subtipos diferentes). Esto ocurre cuando algún miembro de la superfamilia de Wnt (se conocen al menos 15 proteínas) se une al receptor(17, 11, 31). Esta interacción se encuentra regulada por glucosaminoglicanos, moléculas que funcionan como co-receptores y para las que Wnt posee alta afinidad(17).

El nombre Wnt proviene de la combinación de Wingless (Wg), gen identificado en la mosca de la fruta, e INT-1 caracterizado en ratón. Esta glucoproteína, rica en cisteínas, está involucrada en procesos

de desarrollo, proliferación, diferenciación y supervivencia celular a través de señales autócrinas y parácrinas(22).

La unión Wnt-Frizzled puede activar dos vías intracelulares. La primera ocurre a través de la activación de la proteína *dishevelled* (Dvl), que además de controlar a Jun amino terminal quinasa (JNK = *c-Jun NH<sub>2</sub>-terminal kinase*) inhibe a GSK-3 $\beta$ , lo que resulta en la estabilización de  $\beta$ -catenina. Esta última proteína forma complejos nucleares con los factores de transcripción Tcf (*T-Cell Factor*) y LEF (*Lymphoid Enhancing Factor*) los cuales regulan la expresión de numerosos genes (Fig. 1).

La segunda vía comienza con la activación de las subunidades  $\beta$ - $\gamma$  de la proteína G la cual activa el metabolismo del fosfatidil inositol con un posterior aumento del flujo de Ca<sup>++</sup> y activación de la proteína quinasa calcio dependiente(35).

### 2.1. Dishevelled

Es una proteína citosólica que posee tres dominios bien conservados: PDZ que permite la interacción con Frizzled, DEP que regula a Rho (*Ras homology*) GTPasa y DIX cuya función es bloquear la proteína axina(27).

Existen tres tipos de Dvl numeradas del 1 al 3 (Dvl 1-3). Las tres proteínas se expresan durante el desarrollo y además Dvl 1 y 2 se encuentran en el cerebro adulto. Dishevelled 1 posee tres isoformas con diferentes pesos moleculares (83, 88 y 96 kDa), la de 83 kDa se expresa en el desarrollo y en el cerebro adulto, mientras que las otras dos sólo lo hacen durante el desarrollo(27).

La cascada de Wnt induce la activación y reclutamiento de Dvl y Frat-1 (*frequently rearranged in advanced T-cell lymphoma*). Estas proteínas se asocian y disgregan al complejo axina-caseína quinasa 1-APC (*adenomatous poliposis coli*)-GSK-3 $\beta$ . Cuando esto ocurre, la actividad de GSK-3 $\beta$  es suprimida.

Dishevelled actúa en esta vía como un inductor de genes, aunque también participa en la vía de Notch donde se ha demostrado su función represora(1, 27).

La proteína, una vez activada por Wnt, se asocia con tres procesos en los cuales la reorganización del citoesqueleto es esencial: polaridad planar celular, movimiento celular y orientación del huso mitótico(27).

### 2.2. GSK-3 $\beta$

Es una serina treonina quinasa que regula la síntesis de glucógeno(15). Existen dos isoformas de la enzima: la 3 $\alpha$  de 51 kDa, codificada en el cromosoma

19 y la  $\beta 3$  (abundante en neuronas) de 47 kDa, codificada en el cromosoma 3(21, 32). Su presencia se ha descrito en el citosol, en el núcleo y en las mitocondrias, siendo en esta última organela donde se encuentra mayormente activada. Los niveles nucleares no son estables, aumentan durante la fase S del ciclo celular y en la fase temprana de la apoptosis(19).

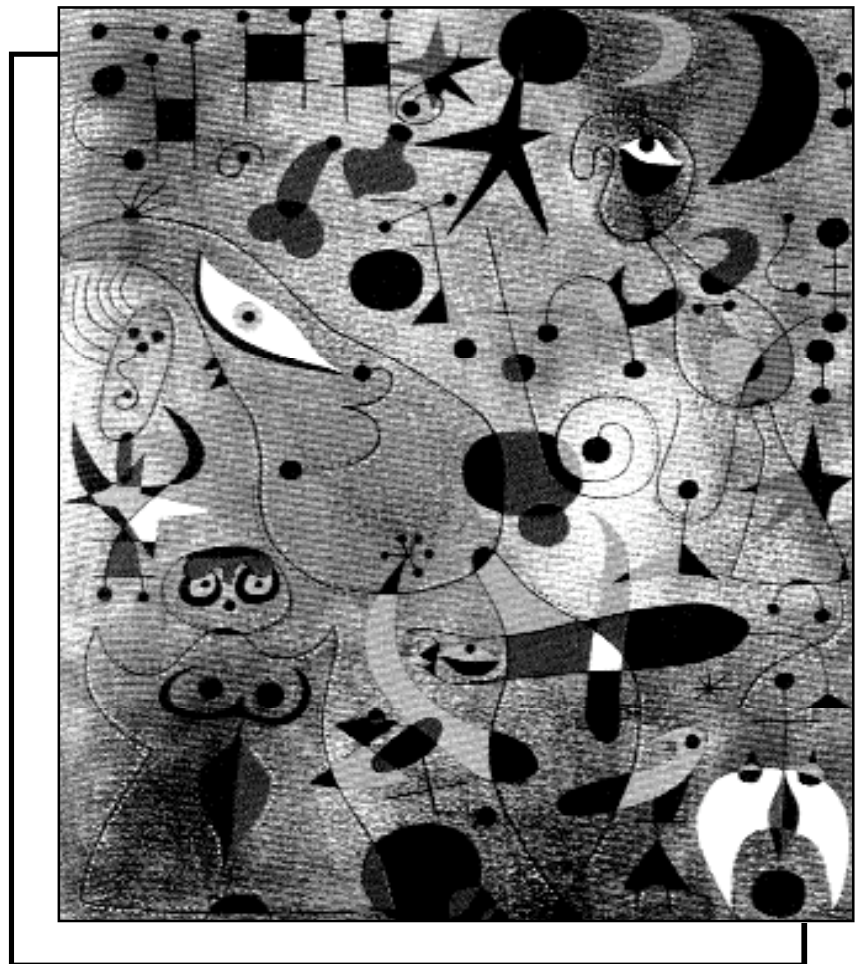
Esta proteína se encuentra constitutivamente activa formando parte del complejo: axina-caseína quinasa 1-APC-GSK- $\beta 3$ , sólo bajo estas condiciones la proteína puede fosforilar a  $\beta$ -catenina. Cuando se activa la cascada Wnt, el complejo Dvl-Frat-1 separa a axina-caseína quinasa 1-APC con la consecuente inhibición de GSK- $\beta 3$  impidiendo su acción sobre  $\beta$ -catenina.

La actividad basal de GSK- $\beta 3$  es normalmente alta(28), pudiendo ser disminuida por la fosforilación de la serina 9 del amino terminal(29, 9) o aumentada si la fosforilación ocurre en la tirosina 216(19); esta última acción podría deberse a una autofosforilación(7).

GSK- $\beta 3$  posee varios sustratos, muchos de los cuales deben ser previamente fosforilados por otras quinazas. Estos eventos preliminares son necesarios para completar el sitio de reconocimiento de la enzima. La secuencia consenso reconocida por la GSK- $\beta 3$  es Serina (o treonina)-X-X-X-Serina (o treonina)-Pi, siendo X cualquier aminoácido y Pi el grupo fosfato unido a la serina o treonina(21). Por ejemplo, la fosforilación de CREB (*cAMP-responsive element binding protein*) en la serina 133 (por PKA, PKC, CAMKII) es requerida para reclutar al co-activador CBP (*CREB-binding protein*) y favorecer la actividad transcripcional (Fig. 2). Esta fosforilación crea un sitio consenso para que GSK fosforile la serina 129 y CREB se inactive(12).

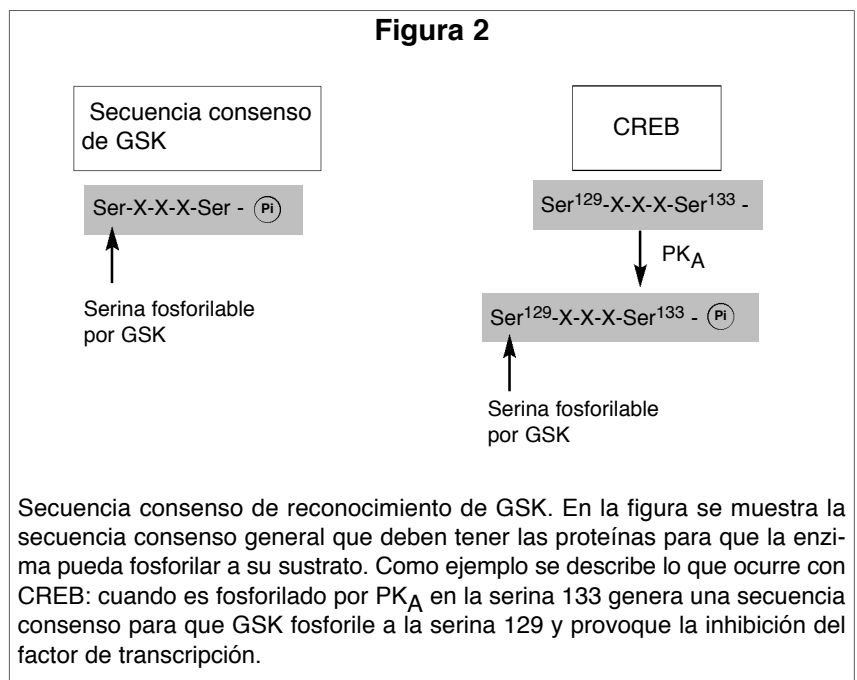
Otros sustratos de GSK son la ciclina D1, el factor nuclear de activación de las células T (NFAT = *Nuclear Factor of Activated T cell*), el factor de choque térmico (HSF-1 = *Heat Shock Factor 1*), el factor nuclear kb (NF-kb = *Nuclear Factor kb*), la proteína activadora 1 (AP-1 = *activator protein 1*), los neurofilamentos, la proteína tau, la proteína asociada a microtúbulos 1B y 2 (MAP = *microtubule-associated protein*), entre otros(11, 12, 14).

En cuanto a las funciones de GSK- $\beta 3$  relacionadas con la plasticidad neuronal, se ha demostrado experimentalmente que su inhibi-



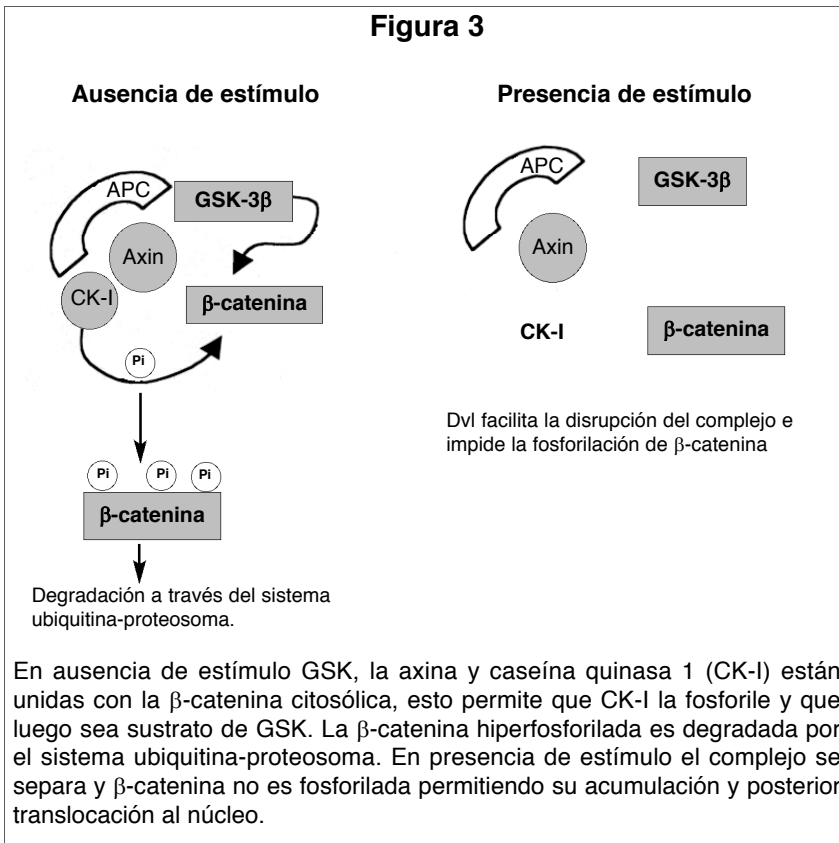
ción produce un huso mitótico defectuoso y una inapropiada orientación de los cromosomas durante la división celular(19). Además, aumenta el agrupamiento de la sinapsina I (proteína pre-sináptica involucrada en la formación y funcionalidad de la sinapsis), induce el remodelado axonal caracterizado por un aumento en el tamaño del cono y también un incremento en el número de ramificaciones del axón.

Figura 2



Secuencia consenso de reconocimiento de GSK. En la figura se muestra la secuencia consenso general que deben tener las proteínas para que la enzima pueda fosforilar a su sustrato. Como ejemplo se describe lo que ocurre con CREB: cuando es fosforilado por PK<sub>A</sub> en la serina 133 genera una secuencia consenso para que GSK fosforile a la serina 129 y provoque la inhibición del factor de transcripción.



**Figura 3**

Es importante aclarar que la estimulación de GSK inhibe la extensión del cono axonal(8, 15, 19). En estadios tardíos de la polarización neuronal, la ausencia de actividad de GSK-3β favorece la transformación de una dendrita existente en axón(15, 28).

GSK-3β también tiene efectos a nivel del citoesqueleto. La fosforilación de MAP 1B por GSK genera inestabilidad de los microtúbulos y anula la propiedad que tiene esta proteína de protegerlos de la depolarización inducida por nocodazol(8). La inhibición de la enzima disminuye los niveles de MAP 1B fosforilada(15). MAP 2 y tau son otras proteínas asociadas al citoesqueleto blanco de GSK(15, 29).

La actividad de la GSK-3β se ve incrementada por el estrés y por altos niveles de glutamato(15). La toxicidad generada por estos factores se debe, entre otros mecanismos, a la activación de la enzima. Recientemente se ha asociado este efecto con la cascada fosfatidil inositol 3 quinasa (PI3K)/ proteína quinasa B (PK<sub>B</sub>). Tanto el estrés como el glutamato inhibirían a la PI3K evitando la activación de PK<sub>B</sub>, lo que finalmente concluiría en la desinhibición de GSK-3β(3, 22). En concordancia con lo antes expuesto, la sobre expresión de GSK-3β favorece la manifestación de una morfología alterada consistente con el estrés neuronal y la apoptosis(21).

Algunos autores sugieren que la sobre expresión moderada de GSK-3β no es capaz de inducir apoptosis, pero facilita la generada por estresores(39). Sin embargo, otros proponen que la estimulación de GSK-3β promueve numerosas condiciones apoptóticas como el daño del ADN, estrés del retículo endoplasmático y fallas en la función mitocondrial, entre otras(37).

Existen varios mecanismos por los cuales la quina-

sa favorece este tipo de muerte celular: 1) inhibición de la síntesis proteica por fosforilar al factor de iniciación eucariótico 2B (eIF2B = *eukaryotic initiation factor 2B*); 2) activación de proteínas pro-apoptóticas como p53 y 3) inhibición de proteínas anti apoptóticas como CREB(19). Además, cuando se afecta el funcionamiento del retículo endoplasmático (estrés del RE) se activa GSK-3β. Este hecho es un pre-requisito para la activación de caspasa-3 (proteína pro-apoptótica) y posterior desarrollo de la muerte celular programada(39).

### 2.3. β-Catenina

Está compuesta por tres dominios. El N-terminal, formado por aproximadamente 150 aminoácidos, posee el sitio de unión a α-cateninas y los sitios de fosforilación de GSK-3β. El central o armadillo está compuesto por aproximadamente 550 aminoácidos y posee regiones repetidas con dominios de unión a múltiples ligandos (APC, axina, Tcf/LEF, e-cadherina). Por último, el C-terminal, de aproximadamente 100 aminoácidos, es un dominio ácido y esencial para la co-activación transcripcional con Tcf/LEF(6).

β-catenina es un componente esencial de las uniones intracelulares y de la vía de señalización de Wnt. Esta proteína se encuentra en dos compartimentos celulares: citosol (fracción soluble) y membrana (fracción particulada). El pool citosólico transmite la señal de Wnt al núcleo en combinación con las proteínas de unión al ADN Tcf (*T-Cell Factor*) y LEF (*Lymphoid Enhancing Factor*), mientras que el pool de membrana interactúa con las cadherinas, proteínas que proveen el soporte estructural en la adhesión celular(9, 11). Por lo citado anteriormente, se deduce que β-catenina es crucial para los procesos de establecimiento y mantenimiento de la adhesión célula-célula y la regulación de la expresión de genes(6). Además de estas funciones, tiene un efecto antiapoptótico y estimula la axogénesis a través de la activación de Tcf/LEF(5).

La caseína quinasa-I, proteína que forma parte del complejo en el cual GSK-3β se encuentra activa (en ausencia de señal Wnt), fosforila constitutivamente a β-catenina. Esta fosforilación ocurre en la serina 45 de la proteína creando una región consenso para que GSK fosforile la treonina 41, luego la serina 37 y, posteriormente, la serina 33. Esta hiperfosforilación promueve su ubiquitinización y, por lo tanto, su degradación por el proteosoma(19, 21).

Al unirse Wnt con el receptor Frizzled se activa la proteína Dvl. El complejo Dvl-Frat-1 disocia a axina-caseína quinasa 1-APC inhibiendo a GSK-3β lo que impide que β-catenina sea fosforilada (Fig. 3). Esto último favorece la acumulación y posterior translo-

cación al núcleo de la proteína(19).

El tratamiento crónico con litio y con ácido valproico produce la inhibición de la GSK de manera similar al Wnt. La consecuencia de este efecto es un aumento de los niveles de  $\beta$ -catenina soluble, mientras que la particulada no es alterada(9).

#### 2.4. TCF/LEF.

Cuando  $\beta$ -catenina se transloca al núcleo puede interactuar con los factores de transcripción Tcf/LEF. Éstos se unen al ADN reconociendo la secuencia 5'-CCTTTGAACT-3'(16). Contienen un dominio HMG (*High Mobility Group*) muy conservado y otro que interactúa con  $\beta$ -catenina. Las proteínas que contienen un dominio HMG son capaces de doblar al ADN y, al interactuar con otros factores, estimulan su actividad transcripcional(38). Todos los miembros de la familia Tcf se unen y doblan al ADN pero no inician la transcripción si no está  $\beta$ -catenina(38). Una excepción a esta regla es LEF-1 que puede activar la transcripción en ausencia de  $\beta$ -catenina(38).

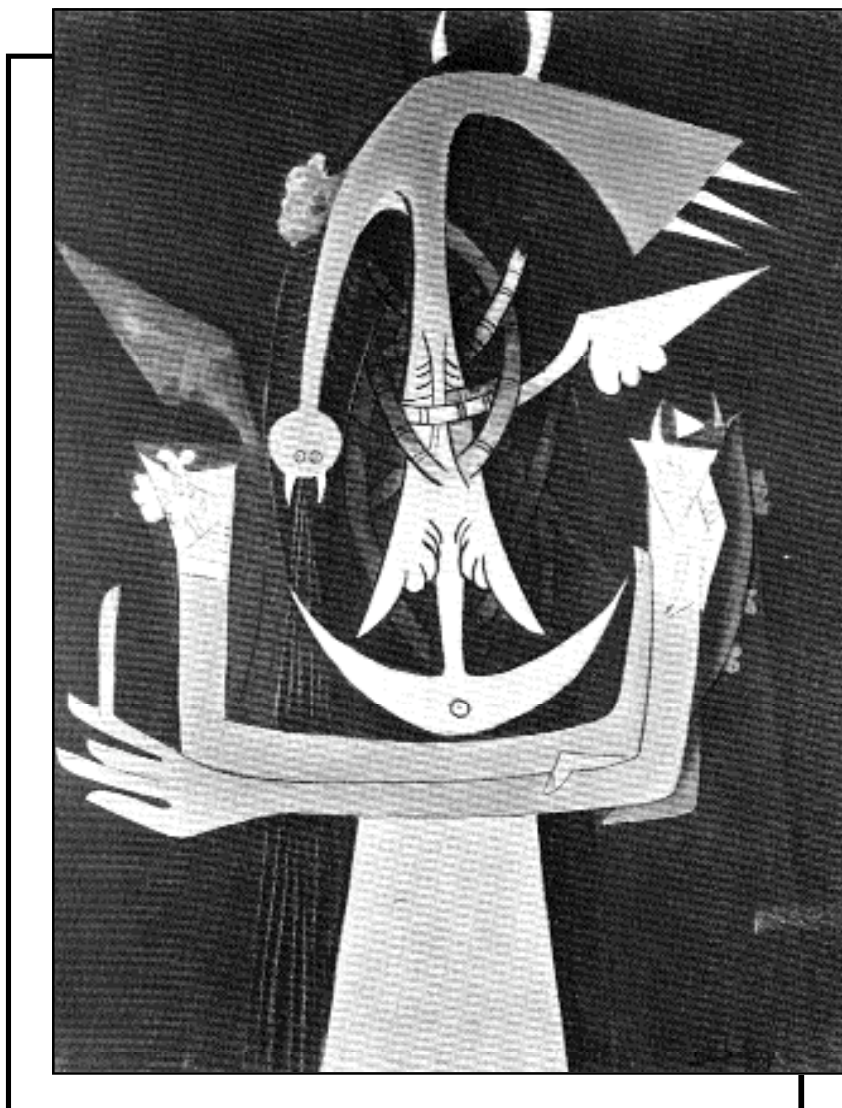
La unión Tcf/ $\beta$ -catenina puede ser alterada al formarse el complejo CBP/Tcf. CBP tiene actividad histona acetilasa y puede acetilar la lisina en posición 25 de Tcf. La presencia de  $\beta$ -catenina afecta la acetilación de CBP a Tcf(34).

Existe una familia de proteínas denominadas Groucho que formarían un complejo con Tcf y de esta manera reprimirían la transcripción(38).

### 3. Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer está caracterizada por tres eventos esenciales: 1) mutación de algunos de los genes que codifican para la presenilina-1, la presenilina-2 o para la proteína precursora del  $\beta$ -amiloide; 2) acumulación extracelular del péptido de 40-42 aminoácidos conocido como  $\beta$ -amiloide que deriva de la acción de las  $\beta$  y  $\gamma$ -secretasas sobre la proteína precursora del  $\beta$ -amiloide y 3) agregación intracelular de una forma hiperfosforilada de la proteína de unión a microtúbulos conocida como tau. La GSK-3 ha sido implicada en los tres procesos(19, 21, 32).

Las mutaciones de la presenilina-1 favorecen la sobre activación de GSK-3(19, 32) y esto podría llevar a la hiperfosforilación de tau(21). Al realizar una sobre expresión de GSK-3 $\beta$ , Lucas y colaboradores reportaron tanto una hiperfosforilación de tau como una morfología neuronal alterada semejante a la presente en la enfermedad de Alzheimer(30).

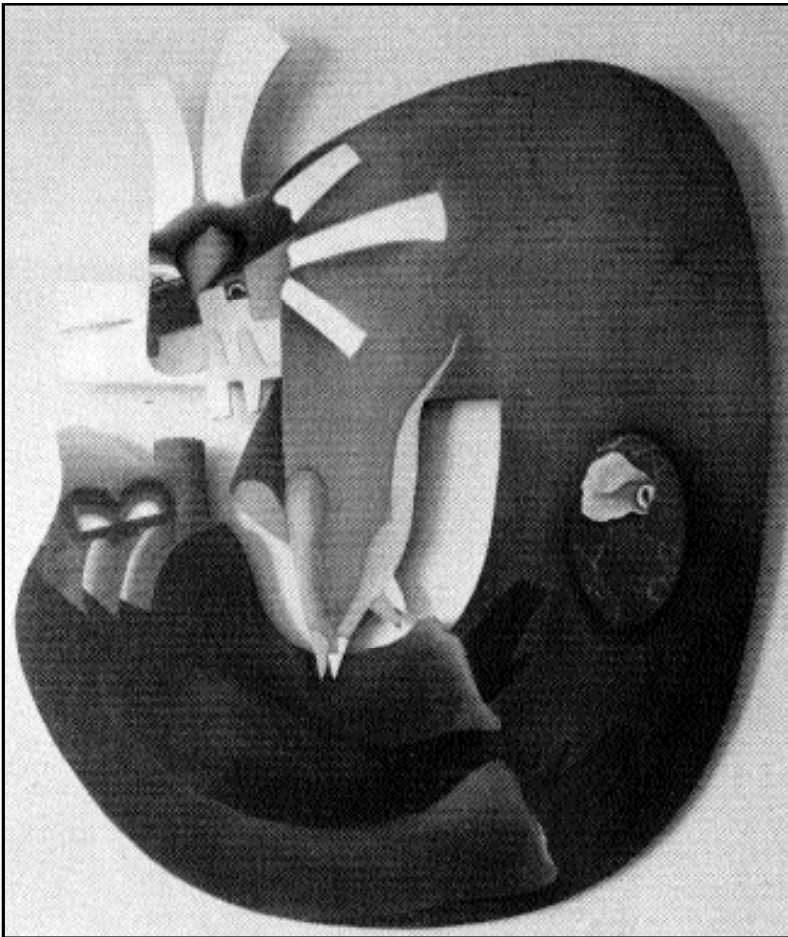


Por otro lado, el péptido amiloide puede activar a GSK e incrementar aún más la fosforilación sobre la proteína asociada a los microtúbulos(13). Por último, se ha demostrado que la inhibición de la enzima atenúa la neurotoxicidad producida por el péptido amiloide(13).

Existen evidencias de que GSK-3 $\beta$  está involucrada en la neurodegeneración característica de la enfermedad de Alzheimer pero se desconoce si la activación de la enzima genera esta patología o si es una consecuencia de la misma. Sería interesante profundizar el conocimiento acerca de los métodos moleculares o farmacológicos potencialmente útiles para modular la actividad de la enzima y de esta manera evitar o retrasar la patología.

### 4. Esquizofrenia

Estudios post mortem de pacientes con la enfermedad demuestran, en la corteza frontal, una reducción del 41% en los niveles de GSK-3 $\beta$ , así como también una disminución del 45% en la actividad enzimática de GSK total(2, 24, 25, 26). Estos cambios reportados parecen ser específicos de la patología debido a que pacientes deprimidos (uni y bipolares) no manifiestan dicha reducción en los niveles de la proteína(23).



Por otro lado, esta disminución también sería específica de la corteza frontal, ya que se comprobó que los niveles de GSK-3 $\beta$  no se encontraban modificados en otras áreas como la corteza occipital o los linfocitos(23, 25).

Existe una teoría que intenta explicar la etiología de la patología como una enfermedad del neurodesarrollo. En este sentido, en un modelo animal de esquizofrenia conocido como lesión excitotóxica a nivel hipocampal en estadios neonatales, se reportó que en períodos pre-púberes los niveles de GSK-3 $\beta$  en corteza frontal se encuentran disminuidos en un 33%, mientras que los mismos vuelven a la normalidad en los animales post-púberes(33). De estos resultados se pudo concluir que, a diferencia de lo que ocurre en un modelo animal, las alteraciones encontradas en pacientes esquizofrénicos serían más persistentes en el tiempo.

## Depresión

La depresión es uno de los desórdenes psiquiátricos más comunes y está caracterizada por apatía, pérdida del placer y el interés por actividades que eran disfrutadas normalmente.

A pesar de la cantidad de estudios, aún no se conocen las bases biológicas de la patología ni el mecanismo de acción preciso de los antidepresivos.

Las investigaciones más recientes sobre la depresión se han centrado en la regulación de la señalización involucrada en la supervivencia y la plasticidad neuronal. La evidencia existente que relaciona al estrés, la depresión y la acción de los antidepresivos sugiere que la patología podría resultar en una falla por parte de las neuronas en realizar adaptaciones apropiadas o conexiones sinápticas adecuadas.

Dentro de las intervenciones terapéuticas para esta enfermedad se encuentran los antidepresivos y la asociación de éstos con el litio o el ácido valproico.

Para comprender las acciones terapéuticas de estos dos tratamientos han comenzado a investigarse sus efectos en las cascadas de señalización intracelular que regulan la expresión de genes.

Es importante destacar que los antidepresivos tienen dicho efecto terapéutico porque favorecen la activación de la señalización mediada por CREB/BDNF (*Brain derived neurotrophic factor*); por esta razón se comenzó a investigar si los estabilizantes del humor, dentro de sus acciones, interferían en esta vía(5).

El litio y el ácido valproico poseen propiedades neuroprotectoras contra injurias celulares causadas por una variedad de insultos nocivos, tanto en cultivos celulares como en modelos animales de enfermedades neurodegenerativas. El mecanismo de acción sería mediado por la inhibición de GSK-3 $\beta$  tanto de forma directa como indirecta. En el caso del litio, puede competir con el Mg<sup>2+</sup> (necesario para la acción de la enzima) o puede inhibir la actividad de las fosfatasa que remueven el fosfato de la serina 9 de la GSK-3 $\beta$ (18). Mientras que el ácido valproico produce una inhibición directa sobre la enzima(4, 15). Independientemente de cómo sea la inhibición, la inactividad de GSK-3 $\beta$  incrementa los niveles citoplasmáticos de  $\beta$ -catenina(36) y modula la señalización de la cascada CREB/BDNF, una de las vías a través de la cual actúan los antidepresivos(5).

El ácido valproico además activa a la quinasa regulada por señalización extracelular (ERK = *extracellular-regulated kinase*), una de las responsables de la fosforilación y activación de CREB con el consecuente aumento de la síntesis de BDNF(4, 5, 15).

Experimentos realizados en animales aportan más evidencia acerca del rol de GSK en el mecanismo de acción antidepresivo, en estos se ha demostrado que inhibidores selectivos de la enzima tienen efectos antidepresivos en el test de nado forzado, un ensayo utilizado como selección (*screening*) de drogas antidepresivas(10, 20) ■

## Referencias bibliográficas

1. Axelrod J, Matsuno K, Artavanis-Tsakonas S, Perrimon N. Interaction between Wingless and Notch signaling pathways mediated by dishevelled. *Science*, 1996, 271(5257), 1826-1832.
2. Beasley C, Cotter D, Khan N, Pollard C, Sheppard P, Vamdell I, Lovestone S, Anderton B, Everall I. Glycogen synthase kinase-3beta immunoreactivity is reduced in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Neurosci Lett*. 2001, 302(2-3), 117-120.
3. Chalecka-Franaszek E, Chuang D. Lithium activates the serine/threonine kinase Akt-1 and suppresses glutamate-induced inhibition of Akt-1 activity in neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, 96, 8745-8750.
4. Chen G, Huang L, Jiang Y, Manji H. The mood-stabilizing agent valproate inhibits the activity of glycogen synthase kinase-3. *J Neurochem*. 1999, 72(3), 1327-1330.
5. Coyle J, Duman R. Finding the intracellular signaling pathways affected by mood disorder treatments. *Neuron*, 2003, 38(2), 157-160.
6. Daniels D, Spink K, Weis W. b-catenin: molecular plasticity and drug design. *Trends in Biochemical Sciences*, 2001, 26, 672-678.
7. Goold R, Gordon-Weeks P. The MAP kinase pathway is upstream of the activation of GSK-3b that enables it to phosphorylate MAP1B and contributes to the stimulation of axon growth. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 2005, 28, 524-534.
8. Goold R, Owen R, Gordon-Weeks P. glycogen synthase kinase 3b phosphorylation of microtubule-associated protein 1B regulates the stability of microtubules in growth cones. *Journal of Cell Science*, 1999, 112, 3373-3384.
9. Gould T, Chen G, Manji H. In vivo evidence in the brain for lithium inhibition of glycogen synthase kinase 3. *Neuropsychopharmacology*, 2004, 29, 32-38.
10. Gould T, Einat H, Bhat R, Manji H. AR-A014418, a selective GSK-3 inhibitor, produces antidepressant-like effects in the forced swim test. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004, 7(4), 387-390.
11. Gould T, Manji, H. The WNT signaling pathway in bipolar disorder. *The Neuroscientist*, 2002, 8, 497-511.
12. Grimes C, Jope R. CREB DNA binding activity is inhibited by glycogen synthase kinase-3b and facilitated by lithium. *Journal of Neurochemistry*, 2001, 78, 1219-1232.
13. Grimes C, Jope R. The multifaceted roles of glycogen synthase kinase 3beta in cellular signaling. *Prog Neurobiol*. 2001, 65(4), 391-426.
14. Guan R, Khatra B, Cohlberg J. Phosphorylation of bovine neurofilament protein by protein kinase FA (glycogen synthase kinase 3). *The Journal of Biological Chemistry*, 1991, 266, 8262-8267.
15. Hall A, Brennan A, Goold R, Cleverley K, Lucas F, Gordon-Weeks P, Salinas P. Valproate regulates GSK-3-mediated axonal remodeling and synapsin I clustering in developing neurons. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 2002, 20(2), 257-270.
16. Hsu S, Galceran J, Grosschedl R. Modulation of transcriptional regulation by LEF-1 in response to Wnt-1 signaling and association with b-catenin. *Molecular and Cellular Biology*, 1998, 18, 4807-4818.
17. Huelsken J, Birchmeier W. New aspects of WNT signaling pathways in higher vertebrates. *Current Opinion in Genetics and Development*, 2001, 11, 547-553.
18. Jope R. Lithium and GSK-3: one inhibitor, two inhibitory actions, multiple outcomes. *Trends Pharmacological Science*, 2003, 24(9), 441-443.
19. Jope R, Johnson G. The glamour and gloom of glycogen synthase kinase-3. *Trends in Biochemical Sciences*, 2004, 29, 95-102.
20. Kaidanovich-Beilin O, Milman A, Weizman A, Pick C, Eldar-Finkelman H. Rapid antidepressive-like activity of specific glycogen synthase kinase-3 inhibitor and its effect on beta-catenin in mouse hippocampus. *Biol Psychiatry*, 2004, 55(8), 781-784.
21. Kaytor M, Orr H. The GSK-3b signaling cascade and neurodegenerative disease. *Current Opinion in Neurobiology*, 2002, 12, 275-278.
22. Kozlovsky N, Belmaker R, Agam G. GSK-3 and the neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*, 2002, 12, 13-25.
23. Kozlovsky N, Belmaker R, Agam G. Low GSK-3 activity in frontal cortex of schizophrenic patients. *Schizophr Res*. 2001, 52(1-2), 101-105.
24. Kozlovsky N, Belmaker R, Agam G. Low GSK-3beta immunoreactivity in postmortem frontal cortex of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, 2000, 157(5), 831-833.
25. Kozlovsky N, Nadri C, Agam G. Low GSK-3beta in schizophrenia as a consequence of neurodevelopmental insult. *European Neuropsychopharmacology*, 2005, 15(1), 1-11.
26. Kozlovsky N, Shanon-Weickert C, Tomaskovic-Crook E, Kleinman J, Belmaker R, Agam G. Reduced GSK-3beta mRNA levels in postmortem dorso-lateral prefrontal cortex of schizophrenic patients. *J Neural Transm*. 2004, 111(12), 1583-1592.
27. Krylova O, Messenger M, Salinas P. Dishevelled 1 regulates microtubule stability: a new function mediated by glycogen synthase kinase 3β. *The Journal of Cell Biology*, 2000, 151, 83-93.
28. Li R. Neuronal polarity: until GSK-3β do us part. *Current Biology*, 2005, 15, R198-R200.
29. Liu S, Zhang A, Li H, Wang Q, Deng H, Netzer W, Xu H, Wnag J. Overactivation of glycogen synthase kinase-3 by inhibition of phosphoinositol-3 kinase and protein kinase C leads to hyperphosphorylation of tau and impairment of spatial memory. *Journal of Neurochemistry*, 2003, 87, 1333-1344.
30. Lucas J, Hernandez F, Gomez-Ramos P, Moran M, Hen R, Avila J. Decreased nuclear beta-catenin, tau hyperphosphorylation and neurodegeneration in GSK-3beta conditional transgenic mice. *EMBO J*. 2001, 20(1-2), 27-39.
31. Madsen T, Newton S, Eaton M, Russell D, Duman R. Chronic electroconvulsive seizure up-regulates b-catenin expression in rat hippocampus: role in adult neurogenesis. *Biological Psychiatry*, 2003, 54, 1006-1014.
32. Meijer L, Flajolet M, Greengard P. Pharmacological inhibitors of glycogen synthase kinase 3. *Trends in Pharmacological Science*, 2004, 25, 471-480.
33. Nadri C, Lipska B, Kozlovsky N, Weinberger D, Belmaker R, Agam G. Glycogen synthase kinase (GSK)-3beta levels and activity in a neurodevelopmental rat model of schizophrenia. *Brain Res Dev Brain Res*. 2003, 141(1-2), 33-37.
34. Nusse R. Wnt targets; repression and activation. *Trends in Genetic*, 1999, 15, 1-3.
35. Patapoutian A, Reichardt L. Roles of Wnt proteins in neural development and maintenance. *Current Opinion in Neurobiology*, 2000, 10, 392-399.
36. Peifer M, Polakis P. Wnt signaling in oncogenesis and embryogenesis—a look outside the nucleus. *Science*, 2000, 287(5458), 1606-1609.
37. Roh M, Eom T, Zmijewska A, De Sarno P, Roth K, Jope R. Hypoxia activates glycogen synthase kinase-3 in mouse brain in vivo: protection by mood stabilizers and imipramine. *Biological Psychiatry*, 2005, 57, 278-286.
38. Sharpe C, Lawrence N, Arias A. Wnt signaling: a theme with nuclear variations. *BioEssays*, 2001, 23, 311-318.
39. Song L, Sarno P, Jope R. Central role of glycogen synthase kinase-3β in endoplasmic reticulum stress-induced caspase-3 activation. *The Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277, 44701-44708.

# Fronteras, bordes, límites

Patricia Ulanosky

Licenciada en Psicología (UBA). Psicoanalista, Miembro Pleno y Coordinadora del área de formación y docencia de la Sociedad Psicoanalítica del Sur (SPS). E-mail: [mat\\_ulan@fibertel.com.ar](mailto:mat_ulan@fibertel.com.ar)

## Introducción

Para algunos analistas son inclasificables. Para otros, conforman la mayor parte de la demanda clínica actual. Esto presupone que el buen neurótico, aquel que se debate en el conflicto psíquico entre el deseo y la prohibición, cedió parte de su protagonismo a los trastornos narcisistas. Dentro de ellos a las patologías fronterizas.

Si esto es así ¿qué incidencia imprimieron, para su emergencia, los cambios culturales y sociales de las últimas décadas? Giro histórico que generó otra modalidad de “malestar en la cultura”, produciendo desequilibrios subjetivos, por resquebrajamiento de referencias, modelos e ideales<sup>(1)</sup>.

1. “Las transformaciones producidas en la cultura son consustanciales con las alteraciones en la subjetividad. La pregunta que surge es si ese cambio produce un nuevo sujeto que reformula la clínica y, con ella, el aparato conceptual en que se basa su dispositivo, o, por el contrario, si la clínica muestra a un mismo sujeto invariante. Dilucidar esta cuestión es fundamental para entender no sólo al analizandando sino el ser y el hacer del analista” (Ulanosky, 2003)

Que se los nomine “patologías actuales” no especifica que no hayan existido desde siempre<sup>2</sup>. Significa que las coyunturas políticas, sociales, económicas y culturales pudieron coadyuvar en quiebres de previos narcisismos lábiles.

La realidad, a mi juicio, provoca rupturas o desorganiza sólo cuando encuentra un terreno fértil. Es decir, un Yo con grietas profundas y fallas en su constitución que le impiden defenderse y hacer frente satisfactoriamente a los vasallajes a los que está sometido; (Ello, R.E, Super Yo)(4).

2. En 1884 Hughes, designa el término *borderline* por primera vez. Llamaba así a los estados *borderline* de la locura, “personas que pasaron toda su vida de uno u otro lado de la línea”. H. Claude hablaba de *ezquizomanías*, F. Alexander (1927) los denominó “carácter neurótico”. Stern (1938) por primera vez formaliza el término *Borderline* para referirse a pacientes que presentaban una “hemorragia mental” definida como intolerancia al dolor psíquico. H. Deutche (1942) se ocupó de las personalidades “como si”, entre otros.

---

## Resumen

Si bien los cambios sociales y culturales de las últimas décadas produjeron desequilibrios subjetivos (por resquebrajamiento de referencias e ideales), para la autora, sólo provocan rupturas o desorganizan, cuando encuentran un psiquismo, que previamente presente grietas y fallas profundas en su constitución. Es el caso de las Patologías Fronterizas. Esta hipótesis se desarrolla a lo largo del trabajo, articulándola con un caso clínico de un paciente límite, a modo de ejemplo. Se hace un planteo dinámico de la semiología y de los cambios en el encuadre y la técnica, a partir del estudio de la relación y el vínculo terapeuta-paciente. Esta patología se encuadra dentro de los Trastornos Narcisistas, y para algunos analistas conforma la mayor parte de la demanda clínica actual. Que se las denomine “Patologías Actuales” no implica que no hayan existido desde siempre. Implica que los analistas además de prestar atención a los avatares del deseo, hoy, escuchan las vicisitudes narcisistas de la existencia, de la identidad y de la autoestima. No sólo en los pacientes que presentan patologías “yoicas” sino también en las desestabilizaciones narcisistas de los neuróticos. Motivo por el cual es tan difícil, en algunos casos, diagnosticarlos.

**Palabras clave:** Patologías Fronterizas – Pacientes límite – Trastornos narcisistas – Borderline.

BOUNDARIES, BORDERS, LIMITS

## Summary

Although social and cultural changes in the last decades have produced subjective imbalances, according to the author, they only provoke ruptures or disorganise when they find a psyche that has previous leaks or serious flaws in its constitution. This is the case in the Borderline Disorder. This hypothesis is developed throughout the article and it is articulated with a clinical case of a borderline patient, as an example. From the study of the analyst-patient relationship, a dynamic statement of the signs and symptoms and the changes in technique and framework is made. This pathology is included among Narcissistic Diseases. According to some analysts, it explains most of the clinical demand nowadays. They are called “present pathologies”, which doesn't mean they haven't existed for a long time. It means that, at present, besides paying attention to the paths of desire, psychoanalysts listen to the narcissistic vicissitudes of existence, identity and self –esteem; not only in patients with Ego Pathologies but also in the narcissistic disturbances of neurotics. This is the reason why making a diagnosis is sometimes so difficult.

**Key words:** Borderline personality disorder – Narcissistic Disorders – Psychoanalysis of borderline patient – Ego weakness – Technical difficulties in psychotherapy of borderline personality

---

Esta hipótesis no desconoce que la realidad avasalla en algunos momentos históricos provocando confusión, depresiones y angustias intensas. Asimismo, la asunción de la alteridad (Yo-noYo) y a la diferencia sexual y entre la vida y la muerte (los tres límites fundamentales) ningún sujeto las alcanza completamente ni de una vez y para siempre. Sin embargo, un narcisismo aceptablemente configurado, con una matriz base de identificaciones que le den soporte, tiene la plasticidad y los recursos necesarios para reconstituirse; se desequilibra produciendo síntomas pero sin desorganizarse.

Los analistas, hoy, prestamos atención a las vicisitudes narcisistas de la existencia, de la identidad y de la autoestima, además de los avatares del deseo. No sólo en los pacientes que presentan patologías "yoicas" sino también en las desestabilizaciones narcisistas de los neuróticos.

Freud, desde los inicios del psicoanálisis, dedicó gran parte de su investigación al estudio de las neurosis. Puso especial énfasis en el conflicto sexual y la angustia de castración, siendo el Edipo su complejo nuclear. Algunos desarrollos post-freudianos<sup>3</sup>, pusieron la mira y teorizaron las Patologías del Yo y sus angustias de desintegración, teniendo al Narcisismo como su nudo central. Es en la articulación de ambos que cada psiquismo se irá organizando.

Esto implica que cada sujeto que nos consulta es portador de una organización psíquica singular, productora de síntomas en particular, que tenemos que desentrañar.

Las fronteras entre cuadros o estructuras psicopatológicas se desdibujan a la hora de escuchar a un paciente. Los límites no son puros. En cada uno Narciso y Edipo se harán oír.

En aquellos cuyo narcisismo ha logrado una conformación más estable, el conflicto edípico tendrá más resonancia. En otros, los reclamos del "yo" tendrán prioridad.

Este deslizamiento teórico-clínico incidió, para algunos tratamientos, en el replanteo y modificación del dispositivo analítico clásico, de su método y de su técnica.

En este artículo nos centraremos en el estudio clínico de las patologías límites o fronterizas y se presentará un caso a modo de ejemplo, para acompañar el desarrollo teórico.

### Las patologías fronterizas

Se los denomina "fronterizos, *borders*, límites", alu-

3. Kohut, Winnicott, Aulagnier, Green, entre otros.



diendo tanto a su organización psíquica como a las fronteras de la analizabilidad con las que nos topamos y hasta las cuales ellos acceden.

Son sujetos que acarrean un enorme sufrimiento por sentirse inconsistentes, con poco valor, con dudas acerca de su propia existencia e identidad.

Desde su infancia han sido privados de un espejo, de una mirada y de un discurso que les devolviera una imagen cohesiva y deseada de sí mismos con la cual identificarse, reconocerse y quererse; como correlato se han visto en la necesidad de *sobrevivir* y para ello han convocado a sus objetos, entre ellos al analista, anhelando hallar una prótesis de sí mismos, incondicionalidad, sostén, y un aparato para pensarse.

La sensación de vacío, las depresiones, los desbordes afectivos, las impulsiones, la intolerancia, no los definen sino que están enraizados en las fallas primarias de su constitución psíquica. La dependencia de un objeto es vivida por ellos como una herida contra su integridad narcisista. Muchas veces desertan del análisis porque prefieren abandonar antes de sentirse abandonados.

Las patologías de borde nos implican en cada tratamiento convocando no sólo nuestro saber, nuestra imaginación, intuición y empatía sino también nuestro funcionamiento mental.

Las certezas acerca del encuadre y los preceptos técnicos que el psicoanálisis propuso son cuestionados por la propia dinámica que exige respuestas *in situ*. La estancia y desarrollo de cada etapa y/o sesión del proceso terapéutico transcurren en una "estable inestabilidad",

como denominó (en 1947) Melita Schmideberg(11) a los tratamientos de estos pacientes.

El dilema con el cual se enfrenta el analista es cómo responder adecuadamente a la demanda del paciente manteniendo el encuadre y sin perturbar el proceso terapéutico.

*Alberto, (así lo llamaré), cuando consultó, sufría un delirio paranoide transitorio. Se mostró desconfiado, abrumado, físicamente desmejorado, con una mirada torva. Un par de meses atrás había sido estafado por un empleado al mismo tiempo que se enteró de que su amante, a quien no veía desde hacía pocos meses, estaba en estado de embarazo avanzado y no tenía dudas de que era suyo.*

*Pese a los consejos de su padre y de un psiquiatra que lo atendía, de olvidarse y de desentenderse del asunto, Alberto buscaba ayuda porque sentía que toda la situación lo sobre pasaba y atacaba su capacidad de pensar.*

*Cuando entraba en ese estado, se perturbaba su capacidad de reflexión. Su ansiedad y angustia cobraban una intensidad tal, que solo podía calmarla por medio de alguna actuación*

*Estos hechos, vividos como traumáticos, despertaron ansiedades paranoides y ayudaron a conformar un pseudo delirio que fue cediendo en la medida en que el paciente fue instalándose en la transferencia y sintiéndose amparado.*

*Describió su adolescencia como una etapa de promiscuidad sexual, drogas, y de una profunda indiscriminación.*

*Tenía serios problemas con el manejo del tiempo, no podía administrarlo. Refería ataques de impulsividad y violencia momentáneos (fuera de sesión) que funcionaban como descarga, después de lo cual se tranquilizaba.*

Pese a que su alocución era coherente, en las primeras entrevistas experimenté un temor físico, como si “algo” amenazante sobrevolara sin que se asociara a ningún contenido explícito de su discurso. Esta sensación desapareció a medida que fui conociendo su manera particular de dirigirse.

Este elemento, entre otros, me fue de utilidad para guiarme en un “posible” diagnóstico<sup>4</sup>, ya que es frecuente que estos pacientes hagan uso del discurso como acto, sin tener conciencia de ello; que el fin sea provocar sensaciones en el analista, para que sienta lo que no pueden sentir o representar, más que el propósito de comunicar contenidos ya que lo que se pone en juego en la sesión ocurre “entre dos objetos más que entre dos personas”(7) . Más adelante volveré sobre este punto.

He encontrado en varios pacientes, como en Alberto, que la realidad los excede, los desorganiza y les provoca intensas angustias, no sólo por la dificultad que encuentran en metabolizar y simbolizar las grandes magnitudes de estímulo, que les provoca un efecto traumático, sino que eso conlleva, en muchos casos, el no poder hacerse responsables de sus propias acciones y las consecuencias concomitantes, que les vuelven como un *boomerang*.

4. Elaborar un “posible” diagnóstico, influye en mí, para adecuar la cualidad de mis intervenciones y la técnica, en particular, a utilizar. Asimismo me guía en la construcción, siempre abierta y dinámica, de objetivos y de un proyecto terapéutico. No apunta a clasificar estructuras psicopatológicas ni a una búsqueda de certezas, ya que la complejidad de cada sujeto no lo permite.

Son seres que sufren de excesos, tanto del orden interno pulsional, como del afuera, de la realidad exterior. La manera que encuentran de tramitarlos es por medio de descargas en el cuerpo (amenazas o intentos de suicidio, conductas autolesivas: cortarse, rasguñarse quemarse, golpearse) como actuaciones en el afuera y con los otros. He ahí gran parte de su peligrabilidad.

Los fines de estas impulsiones pueden ser diversos: aliviar estados afectivos que resultan intolerables, castigarse, expresar enojo o rabia, sentir dolor.

Presentan una dificultad, cuando no una imposibilidad, en traducir las cantidades de apremio en significaciones que adjudiquen un sentido a través de metáforas y simbolizaciones.

Son sujetos que han tenido fallas primarias en la constitución de su psiquismo por defecto, de lo que no se inscribió, o por exceso, de lo que no pudo tramitarse adecuadamente, en quienes el proceso secundario de pensamiento se ve interferido por el funcionamiento primario.

*En ocasiones Alberto tenía reacciones emocionales exageradas, escenas de tipo histérico, reacciones impulsivas, ingería alcohol o drogas, o buscaba descargas sexuales perentorias para librarse de la sensación de desborde o de vacío emocional.*

Cuando la angustia es demasiado intensa inunda al psiquismo impotentizando y paralizando su capacidad de discernir. La distancia óptima que se requiere para poner en práctica el juicio de atribución, que les permita evaluar y contrastar, así como la tolerancia a la espera y la demora en dar una respuesta, desaparecen; las impulsiones y la descarga inmediata sustituyen al poder de decisión.

El descontrol impulsivo suele ser crónico, repetitivo y con gran potencial autoagresivo: físico y/o psíquico. Generalmente es vivido como egosintónico durante el episodio mismo, ya sea el alcoholismo, la drogadicción, la bulimia, la sexualidad o el derroche, pero puede convertirse en egodistónico una vez finalizado, al confrontarse con las consecuencias, pudiendo provocar sentimientos de enojo, culpa y vergüenza. Este era el caso de Alberto; no podía controlarse, pasaba de un estado de indiscriminación y omnipotencia a sentirse como un chico sorprendido con temor a ser abandonado.

Si bien la situación que atravesaba era difícil objetivamente, su reacción era descontrolada. Le disparó las ansiedades más arcaicas.

Que la magnitud de un apremio sea demasiado intensa no depende del valor absoluto del mismo, sino de las fallas en los mecanismos de metabolización: proceso secundario, una matriz identificatoria de base y la internalización de vínculos objetales sostenedores que los protejan de la desorganización. Se defienden de un temor a la fragmentación del yo.

*Su casamiento tuvo por intento el de ordenarse. El vínculo con su mujer era anaclítico, no sabía moverse ni hacer nada si no estaba bajo su tutela. Ella le llevaba la agenda, era su enfermera, le administraba sus medicamentos, se ocupaba de su ropa, de todas sus necesidades, del dinero que traía al hogar ya que él bien podía malgastarlo o dilapidarlo pues se sentía inútil e impedido para administrar.*

*Su dependencia era absoluta al mismo tiempo que los otros, sus objetos, eran considerados por él como prolongaciones suyas. Exigía incondicionalidad y se ponía rabioso cuando no respondían a sus necesidades y deseos en "su" tiempo y forma. Era muy demandante y entraba ocasionalmente en estados de confusión.*

El paciente fronterizo vive el objeto en función de la satisfacción de sus necesidades. No alcanzan la constancia objetal, es decir, la carga de representante psíquico constante de objeto independiente del estado de necesidad. Un rasgo que presentan es la manipulación del otro para así intentar dominarlo y que el objeto haga lo que ellos necesitan.

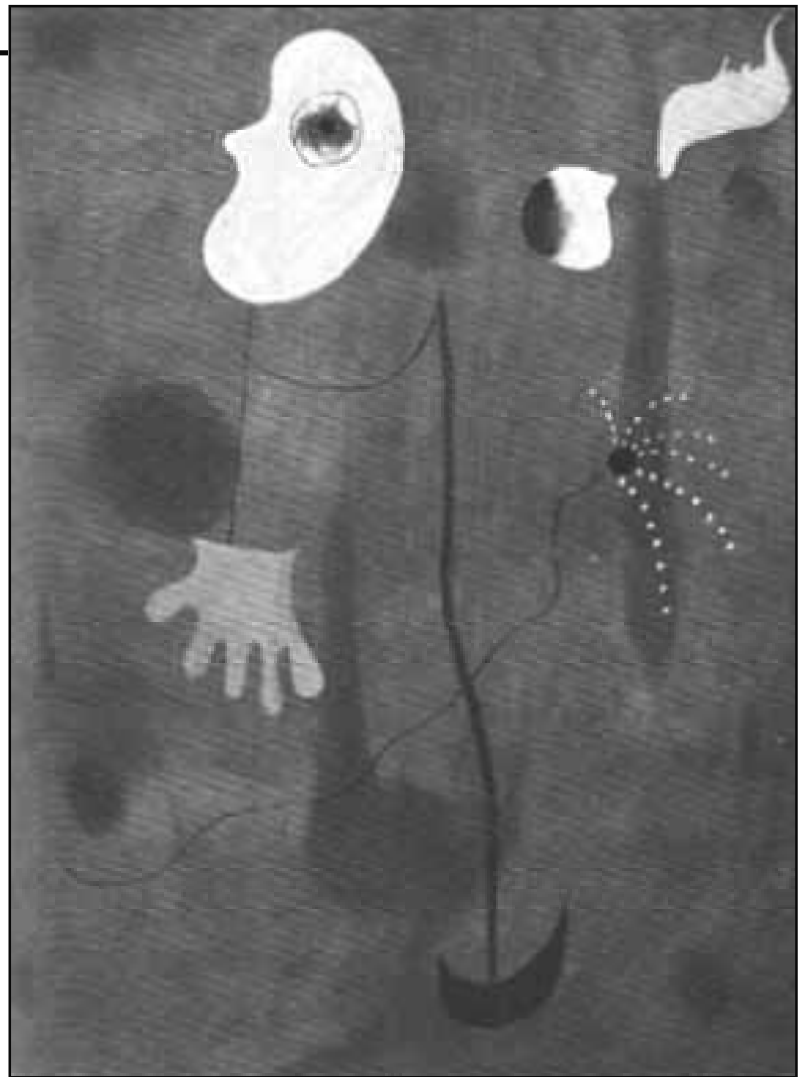
En la transferencia, esta modalidad se repite con diversas técnicas: "victimismo", conductas psicopáticas, seducción, etc. Cuando no lo logran pueden aparecer reacciones agresivas.

Estas situaciones ponen a prueba la tolerancia a no "contra-actuar" y la plasticidad del analista para no permitir ser manipulado y así poder dirigir la cura.

*Alberto sufría severas depresiones y temores, dependía del estado de ánimo de su mujer o de Lisa, su ex amante. En ocasiones cumplía una función de "anti-depresivo del otro" para paliar su propia depresión. Necesitaba sentir entero y disponible al objeto para calmarse. Se sentía muy inseguro ante la posibilidad de tomar alguna decisión solo. Necesitaba constantemente sentirse aprobado por el otro. En algunas oportunidades parecía una hoja al viento; cambiaba de dirección de acuerdo a las opiniones que encontraba en el camino.*

La organización psíquica de un sujeto humano va a depender de la manera particular en que fue narcisizado y subjetivado. Incluye tanto la gratificación de los primeros sentimientos de omnipotencia e incondicionalidad del objeto como de su frustración progresiva, es decir, de los límites impuestos por el objeto cuando cumple con su acción específica y su función ayudando al tránsito de reconocimiento y aceptación de la diferencia yo-no yo, de la alteridad, de la diferencia sexual, de

5. "La capacidad de captar el afecto de otro precede a la adquisición del lenguaje y el niño no puede sino reaccionar ante la vivencia afectiva de su madre, mientras que la capacidad de la madre de captar las emociones de su hijo y de responder a las mismas, depende de su deseo de dar un sentido a sus gritos y a sus gestos. Fuera de lo que representa para su madre, el niño no tiene existencia psíquica posible: fuente de vida para su hijo, la madre es también su aparato para pensar". (Mc.Dougall, 1982) (10).



la espera, que no requiera ser desestimada, ni desmentida ni negada.

En la primera infancia, es la madre la encargada de dar sentido al llanto y a los gestos de su bebé<sup>5</sup> así como también de cumplir con la función para-estímulos (internos y externos) que los dosifique y ayude a su hijo a metabolizarlos y significar según las posibilidades de maduración de su yo, hasta que éste pueda cumplirla por sí mismo.

Es en la decodificación de los signos de su bebé y en la codificación (desde hábitos hasta imágenes y discursos de sí, de las cuales dependerá parte de la autoestima del niño) que se irán generando y entramando significaciones y sentido con las cuales se identificará el niño en un principio, para luego, en su desarrollo poder evaluarlas, cuestionarlas y encontrar las propias.

En los pacientes con estas organizaciones psíquicas, el Yo no ha podido internalizar dichas funciones. Han quedado a expensas de la intensidad de los estímulos sin mediación satisfactoria.

Se requiere de parte de la madre de un "deseo de ser madre de ese hijo", de poder identificarse con su bebé en su sentir y en sus posibilidades de aprehender los signos que recibe, de una capacidad de empatía, de contención, de tolerancia a la frustración, a la demora, a la alteridad.



Estas capacidades pueden fallar en madres que están sumidas en duelos de difícil elaboración, traumatismos o fallas en su propia narcisización. El espectro es amplio. Una de ellas es la madre de un sujeto borderline.

Quisiera explayarme en este punto que me parece central. En este escenario podemos imaginar una madre que abandona a su hijo a la buena de Dios o que es muy "mala" y lo ultraja, lo injuria, lo castiga. Seguramente de esas madres saldrán hijos con patologías más o menos severas.

Pero sin llegar tan lejos, hay madres que están presentes en cuerpo pero ausentes en alma, que se conectan formalmente con sus hijos, colmando sus necesidades básicas; (hambre, sueño, vestimenta) pero sin deseo ni investimento libidinal por ese hijo, o están muy preocupadas y ocupadas en satisfacer sus propias necesidades narcisistas; no tienen mirada más que para sí mismas y sus hijos pueden ser vividos como potenciales competidores a quienes tienen que neutralizar o marginar.

Es en esos casos también que la *comunicación primaria*, preverbal; la proyección de *deseo* y de *contacto corpóreo-sensorial*, la devolución de una *mirada* que confirme su existencia y su valor y el *discurso identificador* de base necesario para que el niño vaya conformando su incipiente identidad (todo ello imprescindible para la estructuración de su narcisismo), falla o está ausente. Lo cual, incidirá y afectará en la organización psíquica del niño, en sus sentimientos de existencia, de identidad y de estima de sí.

Las consecuencias aparejadas en el niño serán la desconfianza de sí mismo, la necesidad permanente de confirmación y aprobación del otro, la incertidumbre acerca del propio sentimiento de existencia (despersonalización), una baja autovaloración, duelos de difícil resolución y angustias de fragmentación, fusión y abandono.

Este proceso se va a articular con la manera particular en que se incluye el tercero. La presencia-ausencia real del padre y en el cumplimiento de su función, el deseo de la madre hacia el padre, la autorización o idealización y desvalorización de su palabra, la autoridad o autoritarismo en la implementación de la ley, etc.

De la combinatoria de estas dos líneas será el resultado ya que no es lo mismo caerse al vacío que tener una red que amortigüe la caída.

Con estas reflexiones puntualizo la importancia del "otro" en la constitución del psiquismo de un sujeto. Es "en y por" la trama intersubjetiva que un sujeto adviene.

A partir de ahí la dialéctica intra-inter (el otro) y trans-subjetiva (los discursos e ideales de la cultura) comandará la vida de cada uno<sup>6</sup>.

*El dilema que atormentaba a Alberto no era la preocupación por lo que le podía pasar a su mujer o qué podía ella sentir si se enteraba de la situación que él estaba viviendo si*

*no por lo que le podía pasar a él. La idea de vivir solo lo atormentaba, lo torturaba. No soportaba el estado de soledad.*

La tolerancia a la frustración, como la "capacidad de estar solo"(15), el niño la va adquiriendo progresivamente en la medida en que haya una internalización adecuada y constante de objetos amparadores. Cuando este proceso se ve perturbado, la soledad es vivida como aniquiladora y se sienten desesperar (no pueden esperar, ni tener esperanza). Quedan fijados a un registro de la necesidad que debe ser satisfecha perentoriamente. En caso contrario, la angustia y la ansiedad se intensifican.

La intolerancia a estar solos convoca al afán de aferrarse a la voz o a la presencia física del otro, cuando esto no es posible suelen suplantarlos por la droga, el alcohol, el sexo, el alimento en un atracón, etc.

El sexo en esta dimensión es más un intento de supervivencia y de aferramiento que satisfacción de un deseo.

*Cuando Alberto entraba en una crisis de angustia me llamaba. Oír mi voz lo tranquilizaba y apaciguaba.*

Al principio de su tratamiento los llamados eran continuos, se daban en cualquier momento. En la medida en que fue sintiéndose menos débil, éstos fueron cediendo hasta desaparecer.

Como técnica con estos pacientes en los períodos de separaciones más prolongadas: (fines de semana largos, vacaciones o en crisis de angustia) les propongo que me llamen si lo necesitan. El saber que pueden hacerlo es suficiente (la mayoría no lo llevan a cabo), y alcanza para tranquilizarse.

Dado el tipo de relación anaclítica o de apoyo que establecen, la percepción de que puede existir una separación, un rechazo o alguna forma de pérdida de apoyo de un objeto externo, incide directamente en su autoestima y en su sentimiento de existencia.

Puede darse el caso de que se defiendan y congelen cualquier expresión de afecto ante la inminencia de una ausencia y que en el lapso en el cual transcurre la separación, se produzcan actuaciones del tipo de promiscuidad sexual, droga, bulimia, como forma de vengarse del objeto que sienten que los abandona. En la medida en que no hay una discriminación con el objeto, no toman conciencia del daño que se auto-infligen.

*En Alberto, su sentimiento de existencia y de estima de sí estaban comprometidos.*

*Pese a tener un desempeño satisfactorio en su profesión, sentía que actuaba con piloto automático, no se conectaba verdaderamente con sus afectos, se sentía como un chico débil siempre al borde de fragmentarse. Comparaba la misma profesión del padre y entró a trabajar en su compañía. A la sazón, era Alberto quien estaba al frente de la misma.*

*Su desorden interno lo contrarrestaba con una adicción al trabajo donde su mujer, sus padres y sus empleados organizaban su agenda, sus actividades y lo asistían en lo que necesitaba. Aunque su organización externa era satisfactoria, vivía todo como una exigencia que estaba a punto de desorganizarlo y que le excedía.*

*Siempre lo acompañó la sensación de que él no había hecho nada por sí mismo, que no había evaluado ni decidido*

6. "Considero que lo singular, lo vincular y lo social se enhebran de modos peculiares en una trama que entreteje lo uno y lo múltiple de modo irreplicable en cada sujeto. No se trata, pues, ni de una yuxtaposición indiferenciada ni de una sumatoria de tres dimensiones separadas como compartimentos estancos. Sino, más bien, de una conjunción nunca ausente de conflicto, abierta, y heterogénea". (Sternbach, 2003) (12).

*su destino, la elección de la carrera, por ejemplo, que se acomodó donde le dijeron que debía estar, "el discurso del otro", y que cumplió.*

Tomar conciencia de este mecanismo no significa que estuviera en condiciones de modificarlo. A diferencia de un paciente neurótico, cuyo conflicto psíquico se manifiesta en la esfera del deseo y la prohibición, y que a través del juego de la libre asociación puede develar "otro discurso", "otra escena", el paciente fronterizo siente que está amenazada su existencia psíquica. Cuando hay perturbaciones en la organización yoica la angustia no puede ser procesada como señal sino que se vive como amenaza de aniquilación y es poco canalizable por la simbolización.

Las ansiedades y angustias de separación y fragmentación que Alberto podía sentir por intentar un destino y un deseo propio, no le permitían llevarlo a cabo, ya que en dicha angustia estaba comprometido su sentimiento de existencia.

El sentimiento de sí o de continuidad de la existencia depende primariamente de la articulación entre el Yo corporal y el Yo como instancia psíquica que en estos pacientes se encuentra perturbado. Esta escisión entre lo somático y lo psíquico los protege contra la destrucción absoluta pero les impide el libre funcionamiento de la simbolización, la creatividad y la imaginación. Como correlato se instala el vacío.

Gran parte de sus actuaciones y sus impulsiones son para paliar este sentimiento. Aunque anhelan experimentar emociones genuinas no pueden tolerarlas. De ahí la inestabilidad y labilidad de sus relaciones(13).

*Debido al estallido de sus afectos como a su tendencia a la actuación, así como la alternancia entre la idealización cuando se sentía gratificado y la devaluación cuando se frustraba, sus relaciones sociales estaban perturbadas así como la dificultad para valorar sus logros, todo ello incidía en la alteración que presentaba en el sentimiento de estima de sí.*

Existe a menudo en el paciente fronterizo una insatisfacción permanente, una frustración constante. Los objetivos son inalcanzables o, cuando se alcanzan, pierden valor inmediatamente.

En algunos casos es común que exista una disociación entre una parte operativa y adaptativa –que les permite funcionar en lo laboral o profesional, aunque generalmente acompañado de una angustia difusa y crónica– y otra parte de su Yo que está desconectada o escindida, que no interviene en los vínculos con el ambiente; el resultado de esta disociación es que no pueden integrarse y asociarse con lo emocional y afectivo. Esta dificultad hace que sus logros no sean vividos como propios, sino que los minimizan o les invade una sensación de extrañeza.

Por otro lado, en los pacientes con esta patología, la tendencia a evitar el displacer se hace más fuerte que la búsqueda de placer; constantemente deben luchar contra la impotencia, el desamparo y la frustración.

*Alberto sufría por adelantado la posible pérdida de sus padres. Si bien todavía eran jóvenes y no sufrían enfermedad, sentía que sin ellos no iba a poder sobrevivir. Lo que proyectaba en su mujer era un sentimiento similar.*

*La transferencia fue masiva e idealizada desde el inicio.*

*Yo, su terapeuta, al igual que su mujer, debía solucionarle sus problemas. Era imperativo en esa cuestión.*

Este punto se tornó delicado. Estos pacientes pueden presentar el síndrome de difusión de la identidad. Son sujetos cuyos valores y opiniones pueden mimetizarse con los que los rodean. La inseguridad en sus propias resoluciones como su necesidad de aprobación del otro, lo abonan.

En la relación terapéutica las intervenciones del terapeuta pueden ser vividas como órdenes. La formulación de las mismas debe ser muy cuidadosa, atendiendo a no aseverar, ya que estos pacientes son proclives a dar un carácter de certeza al discurso del otro.

En una ocasión, en el quinto o sexto año de su tratamiento, él afirmaba que yo le había dicho que tomara una decisión. Tras un comentario mío que apuntaba a mostrar el carácter potencial de mi intervención, Alberto me dice:

*"Cuide lo que me dice porque tengo el yo débil y le hago tomar las decisiones que yo no tomo"*

*El comienzo de nuestros encuentros fueron dificultosos, llegaba a sesión cinco, en ocasiones, tres minutos antes del final de la misma.*

*Esta primera situación me llevó a considerar cuál debía ser mi respuesta y mi manejo.*

*A diferencia de que tal vez, pienso en voz alta, con otro paciente podría poner un límite y plantear la cuestión de que en ese corto período es imposible trabajar, contratransferencialmente sentí que Alberto hacía un verdadero esfuerzo por llegar y que no podía. Por otro lado y fundamentalmente, necesitaba probar que yo no desaparecía, que lo esperaba, que seguía estando allí aunque él no viniera.*

*Me probaba. Esta conclusión debía devolvérsela, trabaje en esta línea, lo atendía ese corto tiempo, valorando su presencia hasta que llegaba el próximo paciente. Hubo ocasiones en las cuales, mientras subía en el ascensor, tocaban el timbre. El llegaba hasta mi puerta, me saludaba y se iba.*

*Si bien las interpretaciones existían, mi paciencia (en muchos momentos impaciente), el sostén, la permanencia del objeto-analista, tuvieron gran relevancia en este tratamiento.*

Al instalarse rápidamente la transferencia, se activan prematuramente relaciones objetales conflictivas y ambivalentes, aparece una proyección masiva y caótica que muestra una alternancia entre la idealización y la devaluación. No escapa a esta descripción la posible aparición de una transferencia erótica con características perverso-polimorfos infantiles.

*Alberto intentaba seducirme con bromas o piropos como una de las maneras que encontraba de atacar el encuadre. Lo ponía a prueba permanentemente. Valoraba la relación terapéutica pero en algunos momentos le provocaba bronca y tal vez humillación el tener que ajustarse a los horarios de sesión. En esos momentos me devaluaba, se burlaba o me contradecía rebelándose, a lo que seguía la aceptación y sumisión por temor al abandono en caso de que yo me enojara y no quisiera seguir con el tratamiento. Este ciclo se repetía frecuentemente.*

Como contrapartida, estos pacientes pueden desper-

tar en el terapeuta sentimientos contratransferenciales de enojo, impotencia, frustración y hasta sentimientos hostiles, así como sentimientos de rescate y salvación que pueden provocar el sobreinvolucramiento del analista y la ruptura del encuadre psicoterapéutico.

El análisis de la contratransferencia es un elemento de gran importancia y se torna vital para prevenir el *acting-out* del terapeuta.

El equilibrio es lo más difícil. Nosotros también trabajamos en el borde.

*Con el tiempo los cinco minutos pasaron a quince, después a diez, a treinta, a cinco otra vez, hasta que el vínculo analítico se fue consolidando y aunque nunca llegó en hora ni estuvo todo el tiempo de sesión, puedo afirmar hoy, después de varios años, que Alberto siempre intentó cuidar su tratamiento con lo que podía y tenía.*

Comprender que trabajamos con lo que tiene y puede un paciente tiene importancia para no forzar situaciones. La resistencia del propio analista puede enmascarse detrás de su persistencia en la búsqueda de asociaciones y eslabones en el discurso. El modelo psicoanalítico "asociación libre-atención flotante" no funciona, por lo menos en un primer tiempo del proceso. Las interpretaciones no van dirigidas únicamente a los contenidos reprimidos del Ello, sino directamente al Yo y a un Super Yo que está a sus anchas frente a un Yo tan débil. Nuestro trabajo es crear representaciones con las cuales el Yo vaya lentamente adquiriendo consistencia y pueda identificarse. A construir una historia para ese Yo, en forma conjunta.

Para estar en condiciones de emprender un psicoanálisis, para desarticular, desidentificar y desarmar tenemos que estar frente a un Yo armado que tolere, a su manera, los embates pulsionales.

Lo que está en juego son heridas narcisistas de difícil cicatrización o traumas que mantienen intactos sus efectos, o representaciones que no fueron inscriptas y el trabajo terapéutico más que analítico, en el sentido de de-construir y develar y reformular un discurso, es el de ir construyendo una relación objetal "posible" diferente, un cambio en la organización psíquica, a través y por el vínculo. De ahí la exigencia que comprometen estos pacientes.

Aunque haya resonancia inconsciente, es la tarea del analista estar alerta a lo que el paciente le hace sentir, atento a sus afectos y sensaciones corporales, como la de prestar su funcionamiento mental y sus propias representaciones para dar un sentido que no está.

Este es uno de los bordes con el cual nos topamos los analistas formados en las teorías de la técnica psicoanalítica de la neutralidad y la abstinencia. Cada sesión convoca no sólo interpretaciones o señalamientos sino también actos, no actuaciones, que son necesarios para que el proceso se desenvuelva.

En la transferencia se reviven todas las modalidades de relación objetal que implementan, en especial, la espera de incondicionalidad. Son pacientes que ponen a prueba si el continente del terapeuta puede albergar sus contenidos y la capacidad del terapeuta de "soportar", en la doble acepción del término, las proyecciones masivas erótico-agresivas como las transgresiones al encuadre.

El diagnóstico de estos pacientes no es simple de realzar. Salvo en los casos de extrema gravedad: intentos

de suicidio, autoagresiones explícitas que comprometen la autoconservación y que deben tratarse preferentemente en un marco institucional, el paciente borderline presenta una sintomatología polineurótica que puede esconder un trastorno narcisista complejo.

Esta fachada neurótica es la que puede desorientarnos y hacernos insistir en una técnica y un encuadre inadecuado cuando no iatrogénico.

*Si bien Alberto nunca expresó verbalmente ninguna intención de suicidarse, por las dudas, casi automáticamente, yo cerraba la ventana de mi consultorio cuando llegaba la hora de su sesión.*

No tengo ninguna explicación racional de por qué lo hacía, pero "algo", como explicité al comienzo de este trabajo, me llevaba a tomar precauciones que no suelo tomar con otros pacientes.

Ese "algo" que se manifiesta en un campo no representacional, no verbalizado, es una transmisión que hace el paciente al analista.

Esas son sensaciones a las que debemos estar atentos y que difícilmente encontremos en las asociaciones del paciente; juntos tendremos que ir construyendo y adjudicando un sentido.

Respecto a los síntomas neuróticos, pueden presentar fobias diversas, especialmente aquellas que refieren al cuerpo y a la percepción del sujeto por el otro (fobia de la mirada, de hablar en público), la relación con el objeto está sometida a la regulación con la distancia a través de mecanismos ahora y claustrofóbicos que los pueden invalidar socialmente.

Asimismo síntomas obsesivo-compulsivos que tienden a racionalizar y se vuelven sintónicos con el yo. Las conversiones, carentes de erotización y fantasmaticación, en oportunidades, están asociadas a situaciones de agresión y manipulación. Los temores hipocondríacos toman la forma de preocupación invasora con respecto a la salud física y/o psíquica.

*En Alberto era notable. Cuando entraba en crisis temía volverse loco.*

Estas organizaciones psíquicas se diferencian de las psicosis en que no está comprometido el juicio de realidad ni inventan una lengua personal como la del delirio.

En estados de confusión, la imposibilidad de comunicarse consigo mismo y con el otro, de ordenar sus ideas, hace que el discurso esté al servicio de evacuar, de proyectar en el otro, y la posibilidad de elaborar pseudos delirios transitorios, como fue el caso de Alberto en un comienzo. Durante situaciones de gran tensión pueden experimentar alteraciones perceptuales y cognitivas: episodios paranoides, pensamiento mágico, despersonalización o ideas de referencia. Son síntomas transitorios y, en general, remiten cuando entran en contacto con un objeto que sienten como protector.

Pese a presentar síntomas neuróticos, las defensas que utilizan son más primarias. La *escisión* es el mecanismo de defensa principal. De esta manera al tener disociadas las representaciones antagónicas se protegen de tomar contacto con aquellas que resultan intolerables, por la angustia que pudiera provocarles, por ejem-

plo, proyectándolas en el otro, afuera. La *idealización*, como otro mecanismo defensivo, es la tendencia a ver los objetos totalmente buenos para protegerse de los malos sin embargo no hay real estima del objeto sino necesidad de su protección.

La fusión con un objeto ideal desvanece los límites yoicos, como ocurre en la transferencia, dando lugar a transferencias masivas y exigentes.

Estos pacientes alternan entre una relación que refleja su aferramiento y sus exigencias a un objeto idealizado, con lo cual varían entre un sentimiento de indefensión y de omnipotencia. En un plano profundo, la persona idealizada es tratada en forma posesiva como prolongación de sí misma.

*A los pocos meses de comenzar su tratamiento, era de tal intensidad la angustia y el ahogo de Alberto por mantener la disociación, a través de su secreto, que le pregunté si valía la pena tanto sufrimiento. Si no sería mejor blanquear la situación ante su mujer y aliviar así la tensión que le impedía vivir. Esta intervención apuntaba a que pudiera descomprimirlo y bajara sus fantasías persecutorias que eran aterradoras. Así lo hizo, su mujer aceptó la situación y pudo criar a sus dos hijos.*

*El tratamiento de Alberto se dio en tres tiempos. Después de tres años se sentía más compensado y empezó a fallar y decidió que mis honorarios eran altos (los podía pagar sin dificultad) y que iba a seguir un tratamiento con un terapeuta de su obra social. Al cabo de un año, me llamó para agradecerme por haberlo ayudado, por haberle dicho la verdad a su mujer, haciendo hincapié en que yo había sido la única persona que le había aconsejado hacerlo. Me pareció que me agradecía por haberlo ayudado a integrarse a la vez que volvía a mí por sentirse protegido. Así comenzó la segunda etapa.*

*En ambos tiempos, sus proyecciones y la alternancia de idealizaciones y devaluaciones en la transferencia se hicieron presentes. Afuera tenía disociada marcadamente, por un lado, la idealización de su mujer, (la describía como una "santa" que pese a sus locuras le aceptaba todo, lo cuidaba, lo bancaba) y por otro, el objeto persecutorio estaba fijado en su ex amante con quien tenía una relación pasional, no sexual. En ella descargaba sus impulsiones, su violencia verbal y en alguna oportunidad hasta física. Consideraba a ambas mujeres como prolongaciones suyas que debían estar dispuestas a hacer lo que él quería en el momento que se le ocurriera. Mantenía un vínculo indiscriminado con las dos. Lo que cabe suponer que ellas también lo tenían con él. Se hacía cargo económicamente de las dos casas, y consideraba que podía entrar y salir de ambas cuando se le antojara. Lo hacía intempestivamente. No había límites. Las dos mujeres aceptaban la situación. No podían poner reparos, él lograba manipularlas,*



*con actos agresivos (con su ex) o siendo víctima, estando enfermo (con las dos). Hubo momentos de mucho desorden y desorganización.*

*Alberto era cariñoso con sus hijos y sentía verdadera preocupación más que ocupación por ellos. Sin embargo, tenía una tendencia a invertir los roles y los obligaba a sobreadaptarse y a hacer el esfuerzo de comprender que su padre era débil, estaba enfermo y necesitaba de ellos. Sus hijos presencia- ron varias de sus impulsiones sin que él midiera las consecuencias. En ocasiones, manipulaba cierto manejo de la culpa donde parecía una competencia a ver quien era más infantil, si sus hijos o él.*

Hubo muchas situaciones, en especial cuando aparecía este material en la sesión, en que mis intervenciones eran directas en lo real y directivas. Apuntaban a que discriminara y a mostrarle lo que podía y lo que no debía hacer frente y con sus hijos, para que pudiera protegerlos.

El tratamiento estuvo dirigido fundamentalmente a que pudiera discriminar, aceptar la alteridad, a que incrementara la tolerancia a la frustración, a integrar sus partes escindidas. Después de otros tres años volvió a abandonar ¿Sería demasiado?

*Cinco años después volvió a llamarme durante una crisis de angustia que sentía que lo desbordaba pero ya no lo*

*desorganizaba. Los objetos estaban invertidos, idealizaba a su ex amante y devaluaba a su mujer aunque presentó una mayor capacidad para tolerar la ambivalencia, ninguna de las dos a esa altura eran ni santas ni brujas. En la medida en que su yo estaba más integrado, más armado, podía decir cosas que nunca había mencionado antes. Que se aburría con su mujer, que se sentía vacío, que trabajaba diez horas por día para no fastidiarse. Expresaba deseos de experimentar cosas nuevas. Estaba en condiciones de empezar a resignificar su historia y así lo hicimos. Se asombraba de no sentir tanta necesidad del otro y empezó a fantasear con la posibilidad de separarse de su mujer que también incluía la separación de sus padres. Deseaba por primera vez vivir solo.*

Quisiera puntualizar que en esta tercera etapa mis sentimientos contratransferenciales tuvieron una cualidad diferente. Ya no sentía la necesidad de cerrar la ventana, "no lo llevaba a casa después de sesión" ni me quedaba preocupada por lo que pudiera pasarle. Mantenía sus rasgos psicopáticos y manipuladores pero apareció el humor.

Podía tomar distancia de lo que le pasaba y adquirió la capacidad de reírse de sí mismo cuando yo le mostraba o interpretaba sus intenciones, como un pícaro que se siente embocado.

La intersubjetividad, el encuentro con el "otro" y con los sucesivos otros, induce al aparato a un procesamiento de complejización vincular. Cada encuentro convoca modelos relacionales preestablecidos a la vez que permite una transformación subjetiva a partir de lo nuevo. El encuentro con el analista, desde esta perspectiva, permite generar una modalidad vincular inédita y no sólo reediciones transferenciales. En Alberto se produjeron cambios psíquicos (a lo largo de su tratamiento y de su vida) que posibilitaron el comienzo de un trabajo de análisis, cualitativamente diferente, en el último tramo.

Tener medianamente claro la función del terapeuta no significa que sea una labor fácil. Todo lo contrario, estos pacientes nos ponen permanentemente a prueba, nos intiman en cuanto presencia, en cuanto existencia, sin embargo en su tendencia a la indiscriminación nos contrarrestan cuando intentamos interpretar.

*Alberto oscilaba entre descalificar y desestimar mis intervenciones y esperarlas al mismo tiempo.*

Son pacientes que anhelan fusionarse con el otro, crean una dependencia intensa y ficticia, en la medida en que no hay una preocupación y una estima real por el otro y, al mismo tiempo, temen quedar atrapados. Sus temores oscilan entre ser abandonados y ser tragados, sus angustias alternan entre la separación y la intrusión.

Esto hace que la medida de nuestra intervención deba equilibrarse. Si interpretamos demasiado rápido e intentamos llenar el vacío, podemos ser confundidos con la intrusión del objeto malo. Si quedamos por demás en silencio, repetimos la inaccesibilidad del objeto anhelado y frustrante.

El anhelo de fusión promueve la indiscriminación con el otro y es uno de los motivos por los que les cuesta aceptar los límites que impone el encuadre. En la transferencia es marcado el intento por transgredirlo, tanto el horario como los honorarios marcan un corte en esa relación dual que establecen y que necesitan per-

petuar. Es la presencia del tercero que quieren o necesitan desestimar.

## Dos viñetas clínicas. Escuchemos

**Analia:** *Siento ira. Estoy llena de ira. Por eso me la meto para adentro, me la morfo. Como los atracones. No puedo ordenarme, no tengo control sobre nada. Ahora me peleo con todos, soy... estoy intolerante. No quiero pensar, Yo no quiero conectarme con mis sentimientos. Si lo hago no puedo controlarlo, me superan, me angustian, me sobrepesan.*

*No sé ser madre [...] Mi mamá era un desastre, lo cuenta como una gracia, y yo me lleno de bronca, siempre dice que a nosotros nos criaba la mucama, cuando nacíamos nos entregaba, ella se rajaba, no se ocupaba de nada [...] Cuando era chica salíamos a la noche con mis amigas y ellas decían que tenían que volver a las dos porque los padres les ponían esa condición, yo miraba y decía que sí, que a mí también, pero no era cierto, a mí nunca me decían nada ni me esperaban [...] Mi casa se me cae, es un desastre pero no me puedo ocupar de nada. Está todo sucio, roto, mi marido me dice que soy igual que mi mamá, yo no lo había pensado, pero es así, me muero [...] No puedo jugar, me agarra ansiedad, prefiero ponerles un video (a los chicos), es más fácil.*

**Paula:** *"... me miró y me llamó por mi nombre, dijo: 'Paula', y yo me sorprendí, no podía creer que me mirara a mí, que podía verme, yo sentía que era invisible, que no tenía cara, me pregunté ¿a quién mira? ¿cómo puede verme? [...] ayer estaba sola y me trepaba por las paredes, no me bancaba, estaba muy ansiosa, necesitaba verlo, es solo verlo... tenía trabajo acá en el centro, pero no podía, yo me decía pará, pará, pero no podía, era más fuerte que yo... agarré el auto, me metí en la Panamericana, iba como a 140 y llegué a Benavidez, solo quería verlo... cuando lo vi, recién ahí me tranquilicé... a veces llamo diez veces seguidas a su casa sólo para escuchar su voz en el contestador, cuando oigo su voz me calmo... en el sueño... el auto era antiguo, uno de esos con ruedas finitas, y había una máscara tirada en la calle, una de esas máscaras gruesas de goma que se usan en carnaval para disfrazarse... esas que los ojos y la boca son agujeros vacíos... estaba aplastada, vacía y cuando el auto la pisó, de la máscara salió como un aullido... decía... auxilio... socorro... ayúdenme..."*

## Conclusión

La semiología de los pacientes borderline puede variar en cada caso. Sin embargo, lo que comparten son sus modalidades defensivas así como sus angustias y errores de desintegración.

Hubo una falla en la organización temprana de su psiquismo que impidió o perturbó el establecimiento de identificaciones que dieran certeza y continuidad a su existencia y a su autovaloración.

El dolor psíquico que supone enfrentarse a la soledad para estos sujetos es inmenso, se les hace insoportable y los objetos, incluyo al analista en la transferencia, funcionan como prótesis salvadoras. Lo que el tratamiento debería proveer durante el proceso es, a través de la continuidad del mismo, representaciones psíquicas que vayan reorganizando ese psiquismo fallido.

Esta es una tarea nada sencilla, ya que en la mayoría de los casos, los pacientes desertan cuando se sienten más armados, más fuertes o menos débiles, y repiten con el analista la superficialidad y la labilidad de sus vínculos y la poca consistencia en la continuidad de sus objetivos.

Lo que sostiene en principio el tratamiento de estos pacientes, es la presencia del terapeuta-objeto como forma de crear una nueva modalidad vincular, que permita lograr una mayor confianza en el otro y en sí mismo. Es un juego de contenidos y continentes. El analista presta, o regala (sería más apropiado decir), representaciones-contenido, al mismo tiempo que ofrece un lugar-continente donde albergarlas.

Los vínculos interpersonales son inestables porque están al servicio de *paliar necesidades, y no de satisfacer deseos*. Son objetos de la necesidad, de ahí su carácter perentorio y superficial. El objeto debe calmar, sostener, y ser incondicional. Esto mismo se espera del analista.

Son pacientes que promueven una gran exigencia por su tendencia a la actuación, tanto en el discurso como en el acto, así como también por los mecanismos de defensa que utilizan que son muy primitivos: *la escisión* y evacuación en el otro de lo expulsado, *la idealización* cuando se sienten gratificados, y su contrapartida, *la devaluación* cuando se sienten frustrados, *la negación, las identificaciones proyectivas*.

El diálogo terapéutico puede ser vivido por el analista como vacío de contenido al no asociarse con lo emocional del paciente. Es ahí que el analista debe enfocar en sus propios afectos y emociones que le darán la pis-

ta de las emociones de su paciente. La labor es que el paciente pueda reintroyectar lo que depositó en su terapeuta.

Como contrapartida de una transferencia masiva y caótica, se presentan intensos sentimientos contratransferenciales que van desde el enojo, la impotencia o la frustración hasta sentimientos salvadores. Son pacientes que provocan y manipulan porque permanentemente *están atentos a los vaivenes y a las reacciones del objeto*.

Las angustias que sienten son directamente proporcionales a la manera en que viven al objeto: intrusivo u abandonante. Anhelan la fusión pero temen ser tragados. Cuando consiguen tomar distancia temen a la separación.

Detrás de las defensas contra un objeto intrusivo se esconde la demanda de que el analista hable por él y se funda en él.

El hecho de comprender el funcionamiento psíquico de estos pacientes, de entender el sentido de su búsqueda, de identificarnos con su sufrimiento no quiere decir que sean aptos para el proceso analítico.

Nuestro "saber" no nos inmuniza de sentir afectos contradictorios y en momentos francamente hostiles. Son pacientes muy movilizantes, lo cual implica que debemos estar dispuestos a emprender un compromiso afectivo intenso.

Es nuestra ética como analistas la que debe primar a la hora de aceptar atender a uno de estos pacientes, para no repetir en su historia, por lo menos aquí con nosotros, otro posible fracaso ■

## Referencias bibliográficas

1. Aulagnier P. *Los destinos del placer*, Barcelona, Petrel, 1979
2. Bowlby J. *Una base segura. Aplicaciones Clínicas de una Teoría del apego*. Barcelona, Paidós, 1989
3. Chaine F et Guelfi JD. *Estados límites. Encyclopedie Médico-Chirurgicale, Psychiatrie; E 37-395-A-10*, 2001
4. Freud S. (1923) "El Yo y el Ello" en *Obras Completas*, Buenos Aires, Amorrortu 1979
5. Gabbard GO. *Psychodynamic Psychiatry*, Washington, DC, American Psychiatric Press, 2000
6. Gunderson JG. *Borderline Personality Disorder. A Clinical Guide*, Washington, DC, American Psychiatric Press, 2001
7. Green A. (1972) "El analista, la simbolización y la ausencia en el encuadre analítico", en *Revista de psicoanálisis*, vol. XXII, N° 1, 1975
8. Kernberg OF. *Trastornos Graves de la personalidad*, México, DF, El Manual Moderno, S.A de CV, 1998
9. Kernberg OF. *Desórdenes fronterizos y narcisismo patológico*, México, DF, Paidós, 1975
10. Mc.Dougall "Comunicación primitiva y contratransferencia" en *Alegato por cierta anormalidad*, Barcelona, Petrel, 1982
11. Schimberg M. "The Treatment of Psychopaths and Borderline Patients" *Amer. J. Psychother.* Vol. 1, 1947
12. Sternbach, S "En los bordes, clínica actual y tramas vinculares" en Lerner, H (comp), *Psicoanálisis: cambios y permanencias*, Buenos Aires, Zorzal, 2003
13. Stingo NR. *Los trastornos Psíquicos. La Psicopatología en el siglo XXI*. Buenos Aires. Ediciones Norte, 2001
14. Ulanosky P. "Práctica psicoanalítica. Presunción de una paradoja" en Lerner, H (comp.), *Psicoanálisis: cambios y permanencias*, Buenos Aires, Zorzal, 2003
15. Winnicott D. (1975), *El proceso de maduración en el niño. Estudios para una teoría del desarrollo emocional*, Barcelona, Psiquiatría /Papel451/ Ed.Laia (1979)



**Vivenciar**  
Equipo de Apoyo  
Psicológico

**ACOMPANIAMIENTO  
TERAPÉUTICO**  
*Especializado en Pacientes  
Psiquiátricos*

**www.vivenciar.com.ar**  
4803-5377 / 15-5138-2968  
Mail: informes@vivenciar.com.ar

# Datos operacionales de la Sala de Internación de Psicopatología de un hospital general a lo largo de un año

Pablo Richly - Paola Xamena

Médicos. Residentes de 4° año de Psiquiatría del Hospital "Teodoro Alvarez" richlypablo@hotmail.com

Carolina Surur - Juliana Espert

Lic. en Psicología. Residentes de 4° año de Psicología del Hospital "Teodoro Alvarez"

Federico Pavlovsky

Médico Psiquiatra. Ex residente y Jefe de Residentes del Hospital "Teodoro Alvarez"

## Introducción

Este trabajo surge a partir de las inquietudes de un grupo de Residentes durante la experiencia de la atención de pacientes de la Sala de Internación de Psicopatología del Hospital General de Agudos "Teodoro Álvarez" en la Ciudad de Buenos Aires y de la escasez de datos epidemiológicos sistematizados y fidedignos sobre la población a la cual se brinda asistencia (principalmente en el ámbito de la internación).

Esta escasez de datos creemos que es un problema frecuente en los servicios de salud mental(17)<sup>1</sup>. Si bien

en la búsqueda de información hemos tomado conocimiento de algunos trabajos sobre este tema en el ámbito público y privado que intentan subsanar esta falencia(1, 2, 11, 16), la producción de mayor información de este tipo es prioritaria.

Por otra parte, la realización de este tipo de investigaciones por parte de los Residentes puede cumplir una función fundamental para amortiguar los efectos casi traumáticos que se viven durante los primeros dos años de Residencia.

Asimismo, pese al tiempo de producidas las sugerencias de la Organización Mundial de la Salud sobre la ne-

1. Se puede entender la magnitud de este problema a nivel global si se toma en cuenta que el 27% de los países del mundo

no pudieron recopilar datos necesarios para elaborar el "Informe sobre la salud en el mundo 2001" (OMS)(12).

---

## Resumen

**Objetivos:** La escasez de datos y de camas para internación psiquiátrica en hospitales generales hace prioritaria la producción de información sobre el funcionamiento de este tipo de servicios. El objetivo de este trabajo consiste en describir la población de pacientes internados en una sala de Psiquiatría de un hospital general de la ciudad de Buenos Aires. **Método:** Entre el 1 de Junio del 2004 al 31 de Mayo del 2005 se llevó a cabo un estudio de corte naturalístico, prospectivo y descriptivo, recabando los datos de los pacientes que ingresaron a la sala de Internación del Servicio de Psiquiatría del Hospital "Teodoro Alvarez". **Resultados:** La edad promedio fue de 36,7 años; los motivos de ingreso estuvieron relacionados en su mayoría con cuadros de descompensación psicótica y de riesgo para sí. Se produjeron 82 internaciones (correspondientes a 71 pacientes) con 68 egresos en el mismo periodo. El 48,8% presentaba antecedentes de internaciones previas (de los cuales el 25,6% presentaban 4 o más internaciones). El 29,3% ingresó por vía judicial. Se retiraron sin alta médica el 19,1%. Los diagnósticos de egreso más frecuentes fueron: Esquizofrenia (29,4%), Trastorno por abuso de sustancia (22,1%), Trastorno límite de la personalidad (10,3%), Trastorno bipolar (8,8%) y Trastorno depresivo (7,4%). El tiempo promedio de internación fue de 45,4 días (pero con un giro cama de 4,1) de las cuales aproximadamente el 90% duraron menos de 90 días. **Conclusiones:** Estos datos pueden ser comparados con los ya producidos por otros Servicios de Psiquiatría similares y permiten avanzar en mejorar el funcionamiento de servicios que progresivamente tendrán que ser priorizados por sobre los tradicionales manicomios..

**Palabras clave:** Internación psiquiátrica – Diagnósticos – Tiempos de internación – Reinternaciones

## OPERATIVE DATA OF A PSYCHIATRIC INPATIENT UNIT OF A GENERAL HOSPITAL DURING ONE YEAR

### Summary

**Objective:** Due to the scarcity of data and psychiatric inpatient beds in general hospitals it is a priority to generate information about the service provided in an inpatient unit of a general hospital. **Method:** Between June 1st 2004 and may 31 2005 a naturalistic, prospective and descriptive study took place in the psychiatric inpatient unit of Hospital "T. Alvarez". **Results:** The average age of intern patients was 36,7 years, the reason for admission was mostly due to psychotic states and self injury risk. 82 admissions took place during a one year follow up (for 71 patients admitted during that time) and 68 were discharged. 48,8% had previously been admitted and 25,6% of them had been admitted 4 or more times. 29,3% were admitted through judicial intervention. 19,1% were discharged without their corresponding medical advice. The most frequent diagnosis were: schizophrenia (29,4%), Substance abuse (22,1%); Borderline Personality (10,3%), Bipolar disorder (8,8%), and Depressive Disorder (7,4%). The average length of stay was 45,4 days (bed turn: 4,1) with 90% of them lasting less than 90 days. **Conclusions:** These data may be compared to other data produced in other psychiatric units of our city and shed light on the problems to follow the classical WHO advice to use general hospital facilities for psychiatric inpatients..

**Key words:** Diagnosis – Average length of stay – Readmissions

cesidad de privilegiar las internaciones psiquiátricas en hospitales generales por sobre los monovalentes(14), el sistema público de internación psiquiátrica de Buenos Aires solo posee el 2% de sus camas en centros polivalentes. Dicha situación hace que sea aún más importante producir información acerca de las características y dificultades presentes en este tipo de nosocomios, sobre todo si se toma en cuenta que las camas de internación psiquiátrica representan el 30% de las camas de internación del sistema de salud del GCBA.

Por lo tanto, el objetivo de nuestro trabajo es doble: por un lado, generar información acerca del funcionamiento de la sala de internación de un hospital general que, a su vez, nos permita optimizar la práctica diaria, proyectar y organizar los dispositivos de atención de acuerdo a la demanda, planificar los programas formativos haciendo énfasis en las patologías y problemáticas más frecuentes de los pacientes de la sala, observar las características y la evolución de la población que es atendida. Por otro, involucrar a los Residentes en actividades que les permitan cierta actividad en la producción de conocimientos, respecto de los cuales suelen estar pasivamente abrumados en el inicio de su formación.

La sala del Hospital "T. Alvarez" en donde se realizó el trabajo es de "puertas abiertas" (es decir, que no cuenta con sistema de seguridad específico que garantice la permanencia de los pacientes en la unidad) para pacientes de sexo masculino de entre 18 y 65 años que cursan cuadros psiquiátricos agudos. La sala cuenta con 20 camas. Los pacientes que ingresan a la sala son derivados desde la guardia externa u otros servicios del hospital. A la mañana del día de ingreso (o a la del siguiente día hábil, si ingresan luego del mediodía) se realiza una entrevista de admisión en la cual se decide finalmente si se indica la internación del paciente o si es derivado a otro dispositivo de tratamiento.

La sala de internación forma parte de la División de Psicopatología que también cuenta durante las 24hs con Psiquiatra y Psicólogo en la Guardia Externa y Residentes de Psiquiatría y Psicología en la Sala de Psicopatología, un Servicio de Hospital de Día (diurno y vespertino), un Servicio de Hospital de Día para pacientes adictos y un Servicio de Consultorios Externos.

El Hospital General de Agudos "Teodoro Álvarez" es un hospital general, público, que forma parte de la red asistencial del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, ubicado en el barrio de Flores.

El personal que desempeña sus funciones en dicha sala está compuesto por médicos y psicólogos de planta, residentes y concurrentes (médicos y psicólogos), trabajadores sociales, terapeutas ocupacionales, enfermeros y auxiliares de enfermería.



## **Materiales y métodos**

El estudio realizado fue de carácter naturalístico, prospectivo y descriptivo y se desarrolló en la Sala de Internación de Psicopatología del Hospital General de Agudos "Teodoro Álvarez", durante 12 meses, en el período comprendido desde el 01 de Junio de 2004 al 31 de Mayo de 2005.

Se recolectaron los siguientes datos de los pacientes ingresados en ese lapso: edad, fecha de ingreso a la guardia y a la sala, motivo de ingreso, diagnóstico de ingreso y egreso, vía de ingreso y egreso, antecedentes de internaciones previas, número de las mismas y si alguna fue en esta sala. Los datos de egreso corresponden a los pacientes que egresaron en el mismo período sin tomar en cuenta aquellos que ya se encontraban internados desde antes de comenzar el estudio.

Estos datos fueron extraídos de la hoja de ingreso, de la entrevista de admisión y de la epicrisis de las historias clínicas de los pacientes efectivamente admitidos en la Sala de Internación de Psicopatología del Hospital General de Agudos "Teodoro Álvarez". En algunos casos estos mismos datos fueron llenados por los investigadores en el transcurso de su labor clínica cotidiana y en otros casos fueron tomados de lo producido por otros profesionales de la sala.

En el caso de que los datos no fueran completos o adecuados para llenar la planilla, se recurre al profe-



sional quien había completado los mismos para que este suministrara los datos necesarios. En todos los casos se utilizaron los diagnósticos basados en los criterios del DSM-IV.

Posteriormente los datos fueron cargados en una planilla de calculo de Microsoft Excel 2004®, donde se realizaron los cálculos para obtener nuevos datos y gráficos.

**Resultados**

Entre el 01 de Junio del 2004 al 31 de Mayo del 2005 se realizaron 82 internaciones, de las cuales 68 egresaron en ese periodo, permaneciendo internados al finalizar el periodo del estudio 14 de los pacientes internados. Dicho número de internaciones correspondió a 71 pacientes. La diferencia entre internaciones y pacientes se debe a que 9 pacientes se internaron más de una vez en el lapso que duró el estudio. Es decir, que el 13,4% de las internaciones correspondió a reinternaciones durante el mismo período.

El promedio de edad de los pacientes internados fue de 36,7 años (con un rango de 19-74 años)<sup>2</sup>.

El tiempo de promedio de permanencia de los pacientes que cursaron su internación completa (ingreso y egreso) durante el periodo que comprende el trabajo fue de 45,4 días (modo 29 días, mediana 46 días, rango 1-338 días). Si se toman en cuenta sólo los pacientes con alta médica (alta y/o traslado) el promedio de internación es de 51,1 días.

**Días de internación**

Hasta 7 días	19,1%
8 a 29 días	33,8%
30 a 89 días	36,7%
90 a 179 días	7,3%
180 días o más	2,9%

Esto significa que el 89,7% de las internaciones ha durado menos de 90 días (con un promedio de 31,8 días), mientras que un 10% de las internaciones no funcionan como tratamientos de corto plazo (en su mayoría debido a complicaciones secundarias a problemas sociales, falta de acceso a dispositivos intermedios, complicaciones legales y familiares).

Como podemos ver uno de los grandes problemas que sale a la luz cuando las internaciones se prolongan suele relacionarse con la falta de red social en este tipo de pacientes.

**Motivo de internación**

Los motivos de internación más frecuentes están relacionados con cuadros de descompensación psicótica y situaciones con riesgo para sí (ideas suicidas, intento de suicidio, conductas autolesivas, síndrome depresivo, intoxicación medicamentosa).

2. Debe aclararse que se excluyó un caso debido a que no fue posible obtener la edad del paciente, así como también sus antecedentes previos.

Descompensación psicótica	30,5%
Ideas suicidas	13,4%
Intento de suicidio	8,5%
Conductas autolesivas	7,3%
Excitación psicomotriz	6,1%
Orden judicial	6,1%
Síndrome depresivo	4,9%
Alcoholismo	4,9%
Conductas desadaptativas	3,7%
Intoxicación medicamentosa	3,7%
Abuso de sustancias	2,4%
Heteroagresividad	2,4%
Síndrome disociativo	1,2%
Síndrome catatónico	1,2%
Discontinuación Tratamiento	1,2%
Crisis de angustia	1,2%
Abstinencia a opiáceos	1,2%

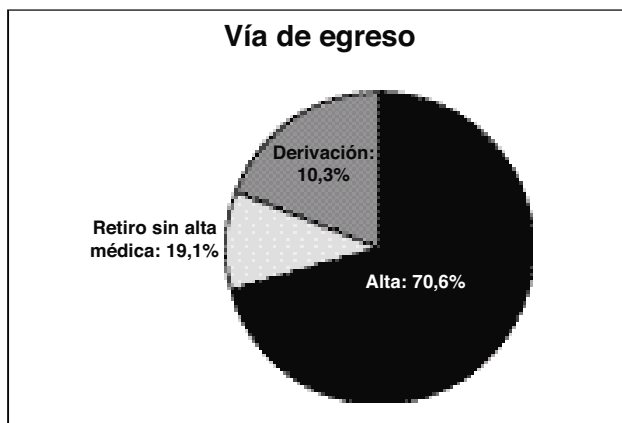
El 48,8% de las internaciones correspondió a pacientes que ya tenían antecedentes de internación. Es interesante marcar que de los pacientes con antecedentes de internación el 61,5% había sido internado en la misma sala en que hicimos el estudio. De todos aquellos con algún antecedente de internación (no necesariamente en nuestro hospital), el 25,6% tenía 4 o más internaciones previas.

El 29,3% de las internaciones fue por vía judicial. En el 6,1% de las internaciones no se encontró otro motivo para la internación fuera de la obligatoriedad de cumplir con la orden judicial, o sea 1 de cada 5 pacientes con orden judicial no cumplían con criterio psicopatológico de internación a la entrevista de admisión.

**Diagnóstico de egreso**

Al alta se tomó en cuenta el diagnóstico de la epicrisis, aquí a diferencia de los diagnósticos de ingreso generalmente se ubicaba solo un diagnostico (del Eje I o II).

Esquizofrenia	29,4%
Trastorno por abuso de sustancias	22,1%
Trastorno límite de la personalidad	10,3%
Trastorno bipolar	8,8%
Trastorno depresivo	7,4%
Trastorno de personalidad no esp.	4,4%
Episodio psicótico breve	2,9%
Retraso mental	2,9%
Trastorno psicótico no esp.	2,9%
Trastorno histriónico de la pers.	2,9%



Trastorno delirante	2,9%
Trastorno antisocial de la pers.	2,9%
Trastorno del control de los impulsos	2,9%
Patología psiquiátrica no esp. de causa médica	1,5%
Trastorno narcisista de la personalidad	1,5%
Trastorno de la personalidad por evitación	1,5%
Trastorno esquizotípico de la personalidad.	1,5%
Distimia	1,5%
Síndrome catatónico	1,5%

Se puede observar una gran proporción de pacientes con diagnóstico de Trastorno por abuso de sustancias (en gran parte pacientes alcohólicos crónicos) debido a que este hospital es considerado uno de los lugares de derivación de pacientes alcohólicos crónicos por ser un hospital general, pese a que por la modalidad de "puertas abiertas" no resulta el mejor dispositivo para estos pacientes luego del período de abstinencia (el cual requiere un tratamiento eminentemente clínico).

Egresaron en el mismo período 68 de las 82 internaciones. El 70,6% por alta y el 10,3% derivados a otra institución, mientras que se retiraron si alta médica el 19,1%.

## Discusión

1. **Diagnósticos:** En forma similar a lo descripto por los investigadores del Hospital "P. Piñero" (47,9%), se puede observar el predominio del diagnóstico de esquizofrenia(2), así como un índice Esquizofrenia/Trastorno bipolar similar (Hospital "T. Alvarez" 3,3:1 y Hospital "P. Piñero" 4:1). El resto de los diagnósticos presentan datos diferentes. Por otro lado, estos datos contrastan con los de la Empresa de Medicina Prepara "Medicus"(11) donde solo 6,5% de las internaciones recibieron el diagnóstico de esquizofrenia y el índice Esquizofrenia/Trastorno bipolar fue de 1:1,5. Esto podría relacionarse con las diferencias entre las poblaciones atendidas (recordando la relación entre pobreza y esquizofrenia)(6) o a influencias institucionales en los criterios diagnósticos.

Datos de un trabajo(4) realizados en España en una sala de características similares muestra los diagnósticos de Psicosis como el más frecuente (38,7%) seguido de cerca por los de Trastornos afectivos (37,6%).

Sin pretender una extrapolación directa, Kaplan(6) refiere que cerca del 50% de las camas de hospitales psiquiátricos son ocupadas por pacientes esquizofrénicos.

2. **Tiempos de internación:** Es necesario marcar que los tiempos de internación del trabajo no son coincidentes con el giro cama del mismo(4, 1) por dos motivos: 4 de los pacientes que se encontraban internados antes del comienzo del estudio permanecían internados luego de terminado este por lo que la sala funcionalmente para el trabajo contó con 16 camas, y además la propia duración del trabajo funciona como atenuante del impacto de los pacientes con internaciones muy prolongadas (ningún paciente puede estar internado

3. Quienes igualmente de acuerdo con el artículo 13° inciso f de la Ley de Salud Mental de la Ciudad de Buenos Aires deben ser derivados a otros establecimientos(9).

mas tiempo que el periodo de estudio)<sup>3</sup>.

Los tiempos de internación son similares a los publicados por Sterjilevich y otros para el Hospital "P. Piñero" (42,8 días), aunque también presentan una discordancia con el giro cama (2,05; calculado a partir de datos del Hospital "P. Piñero": 308 pacientes en 5 años en 30 camas)(16).

*Giro cama de internaciones psiquiátricas en hospitales públicos del GCBA(1, 16)*

Hospital "J.T. Borda" (2001)	1,31
Hospital "B. Moyano" (2001)	0,68
Hospital "T. de Alvear" (2001)	7,53
Hospital "C. Tobar García" (2001)	4,41
Hospital "T. Alvarez" (2004/5)	4,10
Hospital "P. Piñero" (1994/8)	2,05

Este dato aislado no puede necesariamente representar el funcionamiento de una institución, pero es una herramienta indispensable junto con otros datos para poder valorar el trabajo que se realiza y así administrar mejor los recursos.

3. **Retiros sin alta médica:** Nos parece relevante destacar la gran cantidad de egresos sin alta médica (19,1%) por las importantes consecuencias médico-legales (peor evolución y pronóstico de los pacientes, riesgo aumentado de suicidios, demandas judiciales a los profesionales e instituciones) que acarrearán la interrupción de los tratamientos en esta población de pacientes de alto riesgo. Esto hace necesario replantearse la conveniencia de que la mayoría de los servicios de internación del ámbito público funcionen a "puertas abiertas" o la necesidad de recursos extra apropiados para pacientes con riesgo de fuga (considerando que la custodia policial presenta sus dificultades para ser planteadas de forma terapéutica). Se da por tal motivo la presencia de múltiples agentes policiales uniformados y con sus armas reglamentarias, enviados por juzgados, que tienen la insólita y poco feliz tarea de "cuidar" a ciertos pacientes que se encuentran en situaciones de riesgo, tarea para la cual no están en absoluto preparados. Agentes de policía obligados a cumplir sin ningún tipo de formación la tarea de acompañantes terapéuticos. Policías muchas veces temerosos y que preferirían estar en otro lado. La internación suele ser un momento puntual en los tratamientos de los pacientes y no suele resolver el problema psiquiátrico sino abrir un compás de espera para rearmar recursos de menor restricción para el paciente y permitir una continuidad en forma ambulatoria. Cuando el proceso de la internación se interrumpe abruptamente, la continuidad ambulatoria queda dificultada.

4. **Reinternaciones:** Parecería que el hecho de requerir una internación psiquiátrica

se relaciona con una peor evolución(4), ya que en gran parte de las internaciones hay antecedentes de internaciones anteriores (48,8%). En el trabajo del Hospital "P. Piñero" también se evidenciaba este fenómeno (30% de los paciente tenían internaciones previas). En un trabajo realizado en la población danesa(7) se observa que un 77% de las internaciones son reinternaciones. Algunos autores incluso postulan que el hecho de pre-



sentar el antecedente de una internación psiquiátrica previa aumenta más de 4 veces el riesgo en proporción a aquellos sin ese antecedente, siendo este el mejor predictor de futuros reingresos(4).

Dentro de los pacientes con internaciones previas, en nuestro trabajo un 25,6% corresponderían al fenómeno de "puertas giratorias" (4 ó más internaciones), presentando el trabajo danés una cifra del 16,4%.

**5. Trastorno por abuso de sustancias:** En el presente trabajo sale a la luz la relevancia que están tomando las patologías relacionadas con el abuso de sustancias. Las toxicomanías y el alcoholismo han constituido un área tradicionalmente descuidada por la Psiquiatría. Las principales fuentes de datos respecto a la patología dual provienen de tres grandes estudios realizados en una población general en los EE.UU.: el *Epidemiological Catchment Area (ECA)*(15), el *National Comorbidity Survey (NCS)* (8) y el *National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey (NLAES)*. Con relación al ECA (1980-1984), entre los individuos que a lo largo de su vida habían recibido un diagnóstico psiquiátrico (el 22,5% de la muestra) el 28,9% padecía también algún trastorno por abuso de

sustancias. En dicho estudio se observó en primer lugar que el 47% de los pacientes con diagnóstico de *esquizofrenia* presentaban un trastorno por abuso de sustancias. En cuanto al *trastorno antisocial de la personalidad*, el 83,6% de los individuos con este diagnóstico presentaba algún trastorno por uso de sustancias. Entre los pacientes con *trastornos de la ansiedad*, el 23,7% presentaban algún trastorno por uso de sustancias. Por último, con respecto a los *trastornos afectivos*, cuya prevalencia a lo largo de la vida fue del 8,3%, el 32% de los individuos con algún diagnóstico de este grupo, cumplían criterios diagnósticos de trastorno por uso de sustancias. Si bien el trastorno más prevalente fue el de depresión mayor, destaca por su elevada comorbilidad el trastorno bipolar tipo I, ya que los mismos presentaban una prevalencia de abuso o dependencia de alcohol u otras drogas del 60,7%. La coexistencia de alteraciones del estado de ánimo y consumo de alcohol y otras sustancias psicoactivas es una situación clínica frecuente y la mayoría de los estudios epidemiológicos coinciden en señalar que *la asociación entre trastornos afectivos y abuso de sustancias es la patología dual más frecuente*. Los resultados del NCS (1990-1992) mostraron que el 28,8% de la población entre 15 y 54 años de edad cumplía criterios diagnósticos de un trastorno actual por uso de sustancias en los últimos doce meses. De estos pacientes, el 42,7% presentaba diagnóstico psiquiátrico comórbido.

Con relación a los estudios epidemiológicos de patología dual, uno de los más importantes fue el realizado en los dispositivos terapéuticos para los trastornos adictivos, el *National Treatment Research Study (NTORS)*(5). Mediante un estudio prospectivo multicéntrico realizado en el Reino Unido se demostró que el 29% de los pacientes presentaba ideación suicida al inicio del tratamiento y que el 20% de los pacientes manifestaron haber recibido tratamiento psiquiátrico por motivos distintos de su patología adictiva en los dos años previos al inicio del estudio. Se sospechaba de esta epidemia oculta de la que incluso vemos variar su presentación: pasamos del alcoholismo crónico a la presencia cada vez mayor de policonsumo de sustancias y de nuevas drogas que toman cada vez más prevalencia (por ej: el "paco" en los últimos tiempos).

Nuestro estudio mostró que 22,1% de los pacientes tuvieron un diagnóstico de ingreso de trastorno por abuso de sustancias. De ese grupo de pacientes, el 40% presentaba otro diagnóstico psiquiátrico comórbido.

El 66% de ellos ingresó al hospital vía judicial, teniendo antecedentes de internaciones previas solo el 26,6%. El tiempo de internación promedio fue de 35,9

días (rango: 2-119 días) con la externación del 80% de los pacientes (2 derivaciones y 1 fuga).

A nivel local lo observado concuerda con la prevalencia del 24,2% de dependencia de sustancias (con/sin comorbilidades) en la Sala de internación del Hospital 'Italiano' de Buenos Aires"(10), pero no con datos de otros trabajos previamente citados hechos en salas de internación psiquiátrica: Hospital 'P. Piñero' y Empresa de Medicina Prepaga (2% en ambos).

Nuestros datos también concuerdan con lo observado en EE.UU., donde el 35% de los pacientes en las unidades psiquiátricas generales presentan trastornos por abuso de sustancias(3).

## Conclusiones

Este estudio ha sido realizado por un grupo de Residentes que creen que la producción de datos epidemiológicos sobre la atención en salud mental, y en especial en internación, es un trabajo arduo pero provechoso. Permite una mejor visión del trabajo y administración de los recursos, así como la posibilidad de detectar problemáticas que pueden ser mejor estudiadas luego de ser individualizadas.

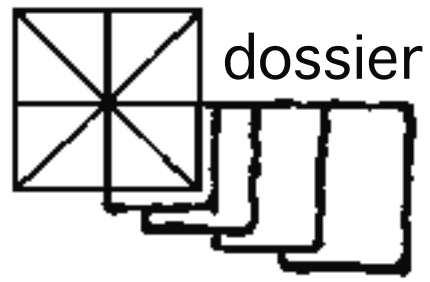
Este trabajo es solo el punto de partida de un registro de datos que pretende continuarse a lo largo del pasaje de las distintas camadas de Residentes por la sala de internación del Hospital "T. Alvarez". Para poder contar con mayor precisión en el tiempo promedio de internación se requeriría de mayor tiempo (se continúan relevando datos) para que las conclusiones sean más relevantes, pero consideramos que es útil para llamar la atención sobre algunos puntos: diferencias en cuanto a los tiempos de internación (con una minoría de pacientes con internaciones muy prolongadas, como fenómeno de "cronificación" en una sala de agudos), reinternaciones a analizar en profundidad, retiros sin alta médica y aspectos diagnósticos (con la aparición de trastorno por abuso de sustancias como posible punta de iceberg de una problemática en ascenso).

Esperamos poder profundizar en el futuro el estudio de estos puntos para poder comprenderlos mejor y optimizar la atención brindada desde lo individual a lo poblacional. También fomentar a la discusión y revisión de muchos supuestos que están en juego en esta época donde se plantea una reestructuración de la organización de la atención pública en salud mental ■

---

## Referencias bibliográficas

1. Centro de Implementación de Políticas Públicas Para la Equidad y el Crecimiento, Hospitales Públicos de la Ciudad de Buenos Aires - Informe N° 2: Hospitales Neuropsiquiátricos, 2003
2. Fantin JC, y otros. Estudio epidemiológico sobre la variación de la demanda en salud mental en las últimas décadas, *Vertex Rev Arg de Psiquiat* 2004, Vol XV:245
3. Galanter M, Kleber HD. Tratamiento de los Trastornos por abuso de sustancias de la *American Psychiatric Press*, Ed Masson, Barcelona 1997
4. González Torres MA, y otros. Evolución de 101 pacientes psiquiátricos un año después del alta de la unidad de agudos: aspectos clínicos y terapéuticos, *Psiquis* 1993, 14(6-8):243
5. Gossop M, Marsden J, Stewart D, Lehmann P, Edwards C, Wilson A, Segar G. Substance use, health and social problems of social users at 54 drug treatment agencies. Intake data from The National Treatment Outcome Research Study. *Br J Psychiatry* 1998; 173: 166-171
6. Kaplan H, Sadock BJ. *Sinopsis de Psiquiatría*, Ed Médica Panamericana, Madrid 1999
7. Kastrup M. Who became revolving door patients? *Acta psychiatr scand* 1987, 76:80-88
8. Kessler RC, Crum RM, Warner LA, et al. Lifetime co-occurrence of DSM III-R Alcohol abuse and Dependence with Other Psychiatric Disorders in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 313-321
9. Ley de Salud Mental de la Ciudad de Buenos Aires N° 448
10. Matusevich D y otros, Modelo de comunidad terapéutica en internaciones psiquiátricas breves, *Vertex Rev Arg de Psiquiat* 2006, Vol XVII:55
11. Nemirovsky M, y otros. Características epidemiológicas y de la atención de los pacientes internados psiquiátricamente en una Empresa de Medicina Prepaga en la Ciudad de Buenos Aires, *Vertex Rev Arg de Psiquiat* 2003, Vol XIV: 292
12. OMS. Informe sobre la salud en el mundo - Salud mental: nuevos conocimientos, nuevas esperanzas, 2001
13. OPS/OMS. 43° Consejo directivo- 53° Sesión del Comité regional, CD43/15 (Esp.), 2001
14. OPS/OMS. Declaración de Caracas, 1990
15. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL. Comorbidity of Mental Disorders with alcohol and Other Drug Abuse. *JAMA* 1990; 264:2511-2518
16. Strejilevich S, y otros. Datos operacionales de una Unidad psiquiátrica de internación en un Hospital general y público de la Ciudad de Buenos Aires, *Vertex Rev Arg de Psiquiat* 2002, Vol XIII:85-92
17. Torricelli F, Barcala A. Epidemiología y Salud Mental: un análisis imposible para la Ciudad de Buenos Aires, *Vertex Rev Arg de Psiquiat* 2004, Vol XV: 10-19



# Farmacotecnia en psicofarmacología

## Desarrollo y aprobación de fármacos

### Coordinadores:

Silvia Wikinski, Alexis Mussa  
Martín Nemirovsky

**D**urante los últimos años hemos asistido a una notable expansión en la utilización de psicofármacos para el tratamiento de pacientes que concurren a la consulta psiquiátrica. Llegan a los vademécum no solo más medicamentos, sino también distintas formulaciones de los ya conocidos. Además, la Ley de Prescripción por Nombre Genérico promovió una intensa discusión acerca de equivalencias e intercambiabilidad de distintos productos que se ha trasladado de los ámbitos científicos y profesionales al consultorio, y hoy está presente en el diálogo entre médico y paciente.

Actualmente la formación continua de los profesionales en Psicofarmacología, hace hincapié en las indicaciones terapéuticas, la eficacia de los medicamentos en los diversos trastornos mentales y en la tolerancia y seguridad que presentan. Sin embargo, desconocemos o no tenemos acceso a algunos aspectos de la Farmacología básica clínica, que incluyen nociones acerca del desarrollo de fármacos: los procesos de fabricación, las diferentes etapas de la investigación farmacológica, los aspectos regulatorios relacionados con la aprobación y desarrollo de drogas o la farmacovigilancia implementada a los efectos de pesquisar eventos colaterales no descu-

biertos durante las etapas de desarrollo.

Las características técnicas de los medicamentos se han ido haciendo cada vez más complejas. Últimamente se nos ofrecen formulaciones modificadas para liberar la droga en distintos tiempos, o por tiempos prolongados. Ignorar los procedimientos que se siguen para la manufactura de estos preparados puede conducirnos a errores en su utilización o a desaprovechar características técnicas que pueden favorecer la eficacia, la disminución de los efectos adversos secundarios a la droga y la adherencia al tratamiento en general.

Mucha de esta información es parte del conjunto de saberes de otra disciplina biomédica, a la que dedican estudio y formación los farmacéuticos. Los médicos en general, y los psiquiatras en particular, no se acercan con facilidad a estos conocimientos, entre otras cosas, porque no es parte del programa de formación en Medicina ni en la especialización en Psiquiatría. De hecho, los pasos que siguen los procesos de manufactura, no son revisados en las diferentes formaciones de postgrado, como Maestrías en Psicofarmacología, cursos de Psicofarmacología, o en la Carrera Universitaria de Médico Especialista en Farmacología. Además, no es habitual la comunicación fluida entre psiquiatras (o médicos en general) y farmacéuticos. Estas cues-

tiones nos condujeron a la realización de este Dossier que se propuso revisar los procesos de desarrollo, manufactura y aprobación de los fármacos.

Convocamos a la doctora Inés Bignone, quien detalla en su trabajo las principales funciones y atribuciones de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) para el control y la fiscalización de los diferentes productos farmacéuticos. El Profesor Francisco Stéfano aborda el problemático y controvertido tema de los medicamentos genéricos y las características que deben poseer, haciendo hincapié en las medidas a considerar para su comparación entre sí y con los productos originales. Los doctores Ricardo Bolaños y Adrián Casanella se refieren al proceso de desarrollo e investigación de medicamentos y las distintas etapas involucradas, tanto en la fase preclínica como clínica hasta su última etapa, en la evaluación posterior a su comercialización. Al respecto, el Profesor Pedro Lipszyc nos informa acerca de la Farmacovigilancia, herramienta empleada para detectar sistemáticamente los efectos adversos observados en la población general durante la utilización de un medicamento y subraya la importancia de la contri-

bución de cada uno de los profesionales en el reporte de los eventos colaterales hallados, para así incrementar la masa crítica de conocimientos relacionados con la prescripción de fármacos. La doctora Paula Schaiquevich revisa y describe las formas farmacéuticas novedosas como, por ejemplo, los productos de liberación modificada, diseñados para optimizar la posología y reducir la frecuencia de dosificación, favoreciendo la adherencia al tratamiento farmacológico. Por último, el farmacéutico Alejandro Ferrero nos explica los criterios utilizados para establecer la fecha de vencimiento de los medicamentos y su relación con la estabilidad de los mismos, dando ejemplos de productos de degradación y de las posibles consecuencias que tendría su ingestión.

Esperamos que este Dossier logre el objetivo de ampliar el horizonte de nuestros conocimientos en Psicofarmacología agregando información proveniente de disciplinas conexas, como por ejemplo Farmacia, y de profesionales que desempeñan sus tareas en los organismos de gestión y control de los medicamentos. De lograrse este objetivo, ganaremos mayor seguridad y solvencia a la hora de realizar una indicación farmacológica ■

# Metodología de la Investigación en Farmacología Clínica: Fundamentos

**Ricardo Bolaños**

*Doctor de la Universidad de Buenos Aires. Área Farmacología. Médico Farmacólogo. Docente Autorizado, Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA.*

**Adrián López Casanello**

*Médico. Docente de Farmacología. CPC de Farmacología, UBA. Htal. E. Tornú. (GCBA).*

## Introducción

El número de drogas desarrolladas por la industria farmacéutica ha tenido en las últimas tres décadas un crecimiento en forma exponencial, lo cual se tradujo en la aparición de numerosas alternativas terapéuticas. La presión ejercida hacia las autoridades sanitarias con el objeto de lograr rápida aprobación de numerosos medicamentos obligó al desarrollo de métodos de evaluación sistemática de medicamentos. El ensayo clínico (herramienta principal de la farmacología clínica) ha venido a ocupar este lugar facilitando el marco en el que deben regirse las nuevas drogas como también nuevos usos de drogas ya aprobadas(4). La Conferencia Internacional de Armonización (ICH) define al ensayo clínico como “cualquier investigación realizada en personas para descubrir o verificar efectos clínicos, farmacológicos o farmacodinámicos de un medicamento en investigación y/o identificar una reacción adversa y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y ex-

creción, con el objeto de establecer su seguridad y eficacia”(7). Esta metodología ha servido no sólo a autoridades sanitarias como prerequisite indispensable a cubrir para lograr la aprobación en un país de un determinado agente terapéutico, sino que, además, permite al médico asistencial con lectura crítica evaluar él mismo la potencial utilidad de una droga.

## El desarrollo de un nuevo medicamento

La investigación y desarrollo de un nuevo medicamento es un proceso largo, costoso, y complejo, que no finaliza con la aprobación del mismo para su comercialización por las autoridades sanitarias, sino que continúa durante todo el tiempo en que ese medicamento permanezca en uso terapéutico. Este proceso sigue una secuencia lógica de procedimientos experimentales y clínicos interrelacionados entre sí. Cada etapa requiere de una minuciosa planificación y de la participación de

---

## Resumen

El proceso de desarrollo e investigación de nuevos medicamentos ha presentado un importante crecimiento en los últimos años, con la introducción en el mercado de numerosos grupos farmacológicos para el tratamiento de diversas patologías. Actualmente son necesarios entre seis y diez años de investigación para que un potencial medicamento sea aprobado y comercializado. Durante este prolongado período el medicamento en evaluación debe pasar a través de diferentes etapas de investigación, las cuales se inician en la fase de evaluación preclínica y se continúan posteriormente en las fases I, II y III de la evaluación clínica, finalizando en la fase IV de evaluación clínica pos-comercialización. Siempre es necesario que todo medicamento en investigación sea probado inicialmente en animales de experimentación (fase preclínica) para luego serlo en humanos (fase clínica), pero esto último solo se podrá efectuar en el caso de que dicho medicamento haya demostrado potenciales beneficios terapéuticos y, principalmente, falta de evidencias de toxicidad significativa en animales. La evaluación posterior del medicamento en humanos se realizará a través de diferentes etapas sucesivas e interrelacionadas entre sí, minuciosamente planificadas y éticamente justificadas, para lo cual el ensayo clínico se ha constituido en una herramienta fundamental en la planificación y desarrollo de las mismas.

**Palabras clave:** Desarrollo de fármacos – Experimentación – Fases de investigación – Aprobación – Farmacovigilancia

## DRUG RESEARCH METHODOLOGY: FUNDAMENTALS

### Summary

The last few years have witnessed a veritable boom in the research and development of new drugs, as evidenced in the market by the introduction of sundry groups of medications against a wide variety of illnesses. Currently, between six and ten years of research are needed prior to the approval and sale of an investigational drug. During this time, the medication under study must go through different stages of investigation; the first of these is the preclinical assessment stage, followed by stages I, II and III of clinical assessment, and ending with stage IV of post-commercialization clinical assessment. Drug research requires that all medications under study first be tested on laboratory animals (preclinical phase) prior to being tested on humans (the clinical phase). This latter phase, however, can proceed only once the drug has been shown to have potential therapeutic benefits, and, principally, no evidence of significant toxicity in animal testing. The subsequent assessment of the drug's effects on humans is carried out by way of different successive and interrelated stages. As these must be carefully planned and ethically justified, the clinical trial has been designed as a tool fundamental in the planning and development of these stages.

**Key words:** Drug's development – Preclinical research – Early clinical research – Global clinical research – Government approval – Pharmacovigilance





de ingeniería genética. Actualmente, a través del uso de herramientas informáticas es posible diseñar diferentes tipos de drogas, generando una molécula con un perfil farmacológico específico cercano al que se intenta reproducir en la realidad. A partir de esa molécula diseñada se sintetiza un grupo de análogos, con el que se efectúan las diferentes pruebas biológicas para seleccionar entre ellos al principio activo que se utilizará para el nuevo medicamento. Una vez seleccionada la molécula, se inicia el proceso de investigación farmacológica, el cual se divide en dos etapas: Farmacología Preclínica y Farmacología Clínica. Es sorprendente destacar el hecho de que cada 5.000 a 10.000 moléculas que ingresan a la etapa de Farmacología Preclínica, sólo una termina siendo aprobada posteriormente para su comercialización.

#### **Farmacología Preclínica (Fase 0)**

Es sabido que ningún medicamento puede ser considerado como “completamente seguro” (o libre de riesgos) y dado el hecho de que cada medicamento es tóxico a un cierto nivel de dosificación, usualmente es posible estimar el riesgo asociado con la exposición del medicamento bajo condiciones específicas cuando son realizados apropiados testeos. Es importante conocer que, previamente al inicio del ensayo de un nuevo medicamento en el ser humano, se realiza un exhaustivo estudio farmacológico en animales de experimentación con el objetivo de obtener una amplia información acerca de las características farmacocinéticas, farmacodinámicas y farmacotoxicológicas del medicamento en cuestión, utilizándose generalmente a roedores y perros como modelos de experimentación. Esta primera fase en el desarrollo de un nuevo medicamento se conoce como Farmacología Preclínica, la cual, habitualmente, se completa en un período de 3

un grupo multidisciplinario de personas, además de los recursos económicos necesarios.

#### **Descubrimiento y síntesis de los principios activos**

Las drogas (principios activos) se pueden obtener a través de diferentes mecanismos: síntesis química, extracción de fuentes naturales, fermentación o técnicas

a 4 años. La utilización de modelos animales con una patología inducida (epilepsia inducida por electroshock máximo, epilepsia audiógena, modelos de agresividad, etc.) o espontánea (ratones transgénicos portadores de Enfermedad de Alzheimer, modelos genéticos de epilepsia, etc.) es de gran valor para un determinado grupo de drogas. Se debe destacar el hecho de que puede frenarse el desarrollo de un medicamento durante la etapa de Farmacología Preclínica debido a

la aparición de toxicidad significativa o por no presentar ventajas comparativas.

### **Farmacodinamia preclínica**

Los estudios farmacodinámicos, a través del uso de diversas herramientas (estudios de medición directa de la unión droga-receptor o de *binding* y curvas dosis-respuesta), orientarán acerca de:

1. Los efectos bioquímicos y moleculares de la droga en los diferentes tejidos.
2. El efecto principal de la droga y otros concomitantes, determinándose la dosis efectiva 50 (DE50), la cual corresponde a la dosis que provoca una respuesta terapéutica esperada en el 50% de los animales expuestos.
3. La "probable" eficacia de la droga en relación a otras con efecto conocido en esos modelos experimentales.

### **Farmacocinética preclínica**

Las diferencias farmacocinéticas entre el ser humano y otros mamíferos son principalmente cuantitativas, por lo que los estudios en animales son de utilidad para dar una idea cualitativa de la farmacocinética de la droga en el ser humano (por ejemplo, los estudios en animales pueden indicar si una droga se absorbe o no cuando se la administra por vía oral, pero no pueden predecir cuantitativamente la biodisponibilidad de ese fármaco administrado por vía oral en el ser humano). En esta etapa se estudian las propiedades farmacocinéticas del nuevo medicamento (absorción, distribución, metabolismo y excreción) bajo diferentes regímenes de dosificación y la evaluación de posibles interacciones con otros medicamentos. Los estudios se completan cuando se llega a la Fase II de la Farmacología Clínica, comparándose con los estudios farmacocinéticos obtenidos en seres humanos(5).

### **Farmacotoxicología preclínica**

La seguridad de los medicamentos debe ser minuciosamente evaluada en animales de experimentación antes de la administración de los mismos al ser humano. Los estudios toxicológicos nos alertan sobre la toxicidad potencial del medicamento o sus posibles efectos indeseables. El programa de estudios toxicológicos incluye:

1. *Farmacotoxicología General*: se incluyen los estudios de toxicidad aguda (a dosis única), estudios de toxicidad subaguda y crónica (en dosis repetidas) y estudios de tolerancia local. Los estudios de toxicidad aguda son estudios de letalidad que se deben realizar en, por lo menos, dos especies animales, y en donde se determina la dosis letal 50 (DL50), es decir, la dosis que produce la muerte en el 50% de los animales expuestos. Los estudios de toxicidad aguda proveen los primeros datos de posibles efectos tóxicos que puedan llegar a presentarse a nivel clínico y dan alguna indicación acerca de los efectos que una sobredosis aguda podrían producir en el hombre. Además, durante esta fase se calcula el Índice Terapéutico (cociente DL50/DE50), cuya utilidad se debe a que cuanto mayor sea este índice más seguro es el medicamento, pero este cociente tiene sus limitaciones, dado que es generado por estudios de toxicidad aguda, por lo que no brinda información sobre efectos a largo plazo.

Para recoger información a largo plazo, se realizan estudios de Toxicidad Subaguda (3 meses) y Toxicidad Crónica (6 meses o más).

2. *Farmacotoxicología Especial*: incluye aquellos estudios relacionados con los efectos del medicamento sobre los mecanismos de: reproducción, mutagénesis y carcinogénesis.

Por último, se debe remarcar que los resultados obtenidos durante esta fase preclínica van a predecir lo que "podría pasar" cuando el medicamento sea probado en seres humanos, pero hay que conocer las limitaciones metodológicas, dado que se trabaja con animales sanos a los que se "los enferma" para ver el efecto del medicamento, lo cual difiere bastante de la realidad clínica, ya que habitualmente el paciente "viene al consultorio con la enfermedad puesta". Otra de las limitaciones del método constituye el hecho de la existencia de diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas y en la respuesta a los medicamentos entre diferentes especies, incluyendo al hombre; y esto puede ser en parte ejemplificado por el hecho de que el efecto adverso más frecuentemente observado con el uso de medicamentos (reacción de hipersensibilidad) no es usualmente detectado durante la fase de Farmacología Preclínica.

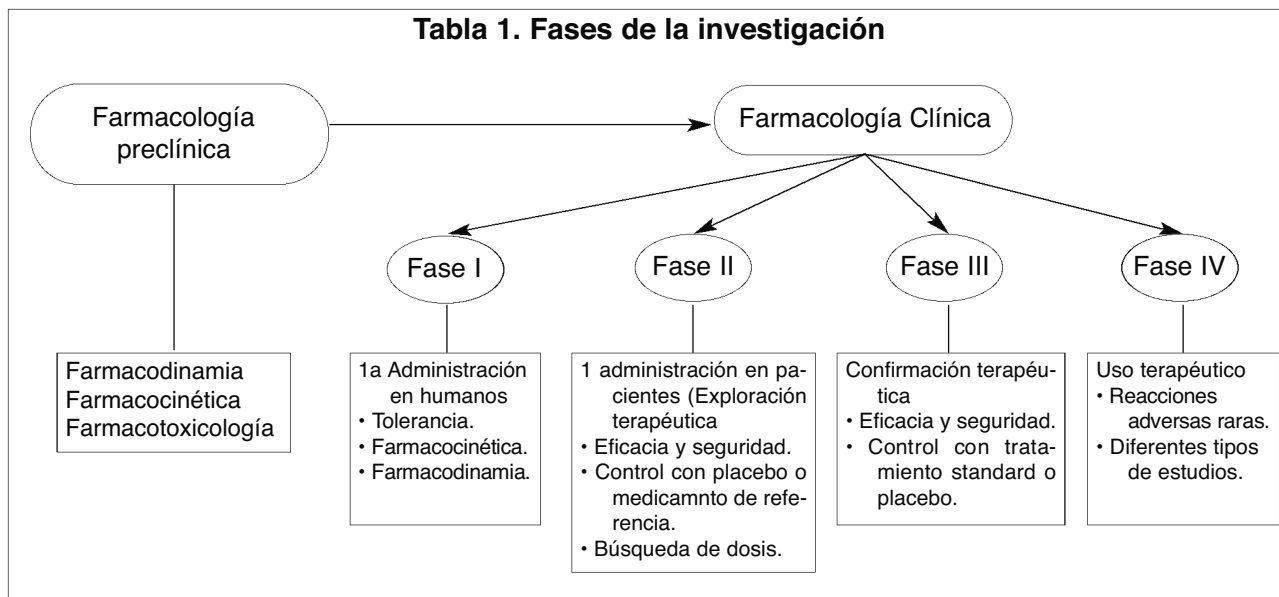
## **Farmacología Clínica**

En los E.UU. una vez que la fase preclínica es completada en forma exitosa, el proceso de desarrollo de un nuevo medicamento continúa luego de la aprobación por la *Food and Drug Administration* (FDA), y de la solicitud de inicio de investigación de un nuevo medicamento en humanos (*Investigational New Drug, IND*). La documentación enviada a la FDA para su aprobación incluye los siguientes tópicos: datos sobre manufacturación de la droga, resultados de las diferentes pruebas en animales, incluyendo datos sobre la farmacología y seguridad de la droga (de capital importancia para la prueba de nuevas drogas en humanos), estrategias para la protección de voluntarios sanos y la planificación de las fases subsiguientes. Una vez que la IND es aprobada los pasos subsiguientes se denominan: fases de la Farmacología Clínica I, II, III y IV, para lo cual es importante dejar claramente establecido que durante este proceso no se puede pasar a la fase subsiguiente sin haber finalizado la anterior(9).

### **Fase I**

Corresponde a la primera administración del medicamento en estudio al ser humano y su objetivo principal consiste en verificar que el medicamento sea tolerado de manera satisfactoria, así como su comportamiento farmacocinético en seres humanos (absorción, distribución, biotransformación y excreción) empleándose un estricto monitoreo y control de los sujetos. Se suele realizar en voluntarios sanos, empleándose entre 20 a 50 voluntarios (entre 21 y 45 años de edad) y no suele realizarse en pacientes, salvo en los casos en que se investiguen medicamentos con toxicidad potencial significativa (drogas citotóxicas o antirretrovirales) para lo cual no se considera ética su administración en voluntarios sanos. Sus objetivos consisten en:

- Conocer el perfil farmacocinético del medicamento en el hombre.

**Tabla 1. Fases de la investigación**

- Determinar tolerancia y la máxima dosis tolerada; aproximación a las dosis que se utilizarán en los estudios de eficacia y seguridad.

- Detectar reacciones adversas.
- Evaluar interacciones farmacológicas, incluyendo la administración conjunta de alimentos(6).

Estos estudios usualmente se realizan en instituciones con infraestructura adecuada (Unidades de Farmacología Clínica) y se comienzan con la administración de muy bajas dosis, usualmente entre 1/600 de la DL50 más baja o 1/60 de la DE50 más baja, las cuales se incrementan en forma progresiva. Se incluyen diferentes tipos de estudios: en dosis única; dosis única incrementada hasta un máximo preestablecido (según los hallazgos obtenidos en Farmacotoxicología Preclínica); y estudios de dosis repetidas, en los cuales usualmente no se utilizan grupos control. En promedio, alrededor de dos tercios de los medicamentos que ingresan a esta fase serán aprobados para su ingreso a la fase siguiente, constituyendo el principal obstáculo las cuestiones relacionadas con su seguridad.

### **Fase II**

Durante esta fase se procede a la evaluación de la eficacia (aptitud de un medicamento para producir los efectos propuestos) y seguridad del medicamento en cuestión. Corresponde a la primera administración del nuevo medicamento en pacientes portadores de la enfermedad a la cual va destinado ese medicamento. Se estudian habitualmente entre 200 a 500 pacientes (para cada indicación del medicamento) estrictamente seleccionados y sus objetivos principales comprenden:

- Evaluar eficacia terapéutica.
- Determinar los parámetros farmacocinéticos en pacientes y comparar los mismos con los hallados en los voluntarios sanos.
- Determinar el rango de dosis terapéuticas (en especial, seleccionar las dosis y regímenes de administración que se emplearán en la etapa siguiente).
- Detectar reacciones adversas.

Así como en la Fase I se enfatiza en la seguridad del medicamento, en la Fase II se pone énfasis en los efectos terapéuticos, sin descuidar la evaluación de seguridad del

nuevo medicamento. Los pacientes seleccionados no deben presentar alteraciones hematológicas, hepáticas, renales, cardíacas ni ninguna otra enfermedad o tratamiento farmacológico concomitante que pudiera interferir con el medicamento en estudio. Los estudios son controlados con placebo o, eventualmente, medicamento de referencia y, siempre que sea posible, se utilizarán diseños de doble ciego. En esta fase es donde se realizan las comparaciones contra placebo, cuando se dan las condiciones éticas necesarias (en Psiquiatría, se debe ser muy cuidadoso en la utilización de placebo). Los estudios con placebo, lo que determinan, en última instancia, es la probabilidad de efecto placebo de la nueva droga ("no es comparar contra nada", habida cuenta que el placebo posee efectos adversos, llamados efecto nocebo).

Habitualmente un número importante de drogas son discontinuadas durante la realización de ensayos en Fase II, debido a: demostración de su ineficacia, problemas en materia de seguridad o aparición de efectos adversos intolerables.

### **Fase III**

Constituye el último paso antes de la búsqueda de aprobación del medicamento para su comercialización. Durante esta fase se evalúa eficiencia (eficacia comparada entre el nuevo medicamento y el mejor medicamento disponible). Se intenta establecer la utilidad terapéutica del nuevo medicamento mediante la producción de evidencias concretas y bien documentadas, a través de una evaluación clínica ampliada siguiendo una metodología rigurosa y se lleva a cabo simultáneamente en una gran cantidad de instituciones asistenciales de muchos países (estudios multicéntricos) presentando una duración habitual mayor de 2 años. Sus objetivos principales son:

- Evaluar la eficacia terapéutica con la dosis seleccionada y determinar el perfil posológico final, el cual se utilizará durante la comercialización.
- Detectar reacciones adversas.
- Establecer interacciones con otras drogas u alimentos.

Los ensayos en Fase III suelen emplear entre 2.000 a 5.000 pacientes menos seleccionados respecto de las fa-

ses previas (lo cual constituye una población “más parecida” a la que potencialmente recibirá el medicamento, aunque nunca igual) y con mayor duración del tratamiento (si se trata de enfermedades crónicas). Además se incluyen pacientes que, además de la patología en estudio, tengan alguna causa que pueda modificar la farmacocinética del medicamento (enfermedad renal o hepática, edad avanzada, etc.). Los ensayos clínicos durante esta fase habitualmente son con diseños doble-ciego, randomizados y controlados con placebo y medicamento de referencia. Hay que tener en cuenta que cuando se investigan medicamentos con potencial indicación para el tratamiento de diversas enfermedades psiquiátricas (especialmente los antidepresivos) los ensayos clínicos controlados con placebo usualmente demuestran resultados que son muy difíciles de interpretar debido al robusto efecto placebo(11).

A pesar de la intensa evaluación que recibe una droga antes de ingresar a la Fase III, durante esta extensa y costosa fase aproximadamente un 10% de las drogas en evaluación presentan algún tipo de falla que requiera la suspensión del ensayo clínico.

#### Fase IV

Una vez finalizada la Fase III, se envía a la autoridad sanitaria una solicitud de aprobación de la nueva droga (*New drug application, NDA*), la cual contiene toda la información preclínica y clínica obtenida durante las diferentes fases de investigación, incluyendo información sobre el proceso de manufacturación de la droga, farmacología y toxicidad del compuesto, farmacocinética en humanos, resultados de los ensayos clínicos y prospecto. La autoridad sanitaria puede aprobar o rechazar al medicamento en cuestión, pero una vez que el medicamento es aprobado, éste puede empezar a comercializarse, comenzando entonces la Fase IV, la cual constituye el seguimiento permanente del medicamento mientras esté en uso terapéutico. Durante el transcurso de esta fase se evalúa la efectividad del medicamento (desempeño de un medicamento de comprobada eficacia y eficiencia en la población de pacientes habituales) y sus objetivos comprenden:

- Evaluar los resultados terapéuticos a largo plazo.
- Evaluar nuevas indicaciones, dosis y/o vías de administración (nueva posología) a través de estudios apropiados correspondientes a fases más tempranas (Estudios de nueva indicación en Fases I a III, aunque en ciertos casos son requeridos nuevamente la realización de estudios preclínicos). En este punto debe aclararse que una droga que se encuentra en Fase IV, es para determinada indicación o indicaciones, pero toda nueva indicación, representa una “vuelta atrás” a cualquiera de las fases anteriores (I, II o III). Es decir que una droga puede estar en Fase IV para dos o tres indicaciones y en Fase II para otra indicación diferente a las aprobadas.
- Detectar reacciones adversas (Farmacovigilancia).
- Estudios Farmacoeconómicos / Farmacoepidemiológicos.
- Estudios de seguridad.
- Estudios de Bioequivalencia.

Todos los estudios realizados durante la Fase IV que intenten explorar nuevos aspectos del medicamento deben ser realizados, en general, sobre la base de diseños controlados y doble ciego.

En la Tabla 1 se describen en un esquema las distintas fases de investigación farmacológica.

#### Concepto de Farmacovigilancia

Durante las tres primeras fases de la Farmacología Clínica se detectan solamente las reacciones adversas más frecuentes, prácticamente todas aquellas que tengan una frecuencia menor al 0,4% son detectadas durante la Fase IV, para lo cual es fundamental el desarrollo en cada país de un adecuado Sistema de Farmacovigilancia. Se entiende por Farmacovigilancia a “la notificación, registro y evaluación sistemática de las reacciones adversas producidas por el uso crónico y regular de los medicamentos”. Los principales objetivos de la Farmacovigilancia son:

1. Detección temprana de las reacciones adversas e interacciones desconocidas hasta el momento.
2. Detección de aumentos de la frecuencia de reacciones adversas conocidas.
3. Identificación de factores de riesgo y de los posibles mecanismos subyacentes de las reacciones adversas.
4. Estimación de los aspectos cuantitativos de la relación beneficio/riesgo y difusión de la información necesaria para mejorar la regulación y prescripción de medicamentos.
5. El uso racional y seguro de los medicamentos.

La existencia de un exitoso Programa de Farmacovigilancia se basa principalmente en el conocimiento por parte de la amplia comunidad médica de la importancia que implica la notificación espontánea de las reacciones adversas observadas o sospechadas en los pacientes(8).

#### Conceptos de Biodisponibilidad y Estudios de Bioequivalencia

La biodisponibilidad de un medicamento se define como “la cantidad y velocidad con las que el principio activo contenido en una forma farmacéutica alcanza la circulación sistémica, determinadas mediante la curva concentración/tiempo o la excreción urinaria”(10). La biodisponibilidad evalúa la “*performance*” o rendimiento de una forma farmacéutica. Aquellas formas farmacéuticas orales de principios activos poco solubles en agua y de lenta absorción presentan, generalmente, problemas en materia de biodisponibilidad. La “biodisponibilidad absoluta” de un medicamento es una medida de la eficacia de la vía de administración. La vía intravenosa es la referencia absoluta dado que cuando se inyecta un medicamento por ella ingresa al medio interno el 100% de la dosis administrada. Para evaluar la biodisponibilidad absoluta se administra el mismo principio activo primero en una forma farmacéutica para uso intravenoso y, luego, en otra forma farmacéutica preparada para administrar por la vía que se quiere estudiar (por ejemplo, oral, intramuscular, inhalatoria, rectal, etc.). Se hace un muestreo seriado de sangre venosa y se grafican las concentraciones del medicamento en ordenadas y el tiempo en abscisas; el área que queda bajo la curva determinada por estos puntos (AUC) es proporcional a la cantidad de droga que hay en el organismo en el intervalo considerado.

El cociente entre el AUC de la forma farmacéutica administrada por la vía en estudio sobre el AUC de la forma farmacéutica administrada por vía intravenosa representa la fracción de la dosis administrada que efectivamente alcanzó el medio interno (F). La "biodisponibilidad relativa", sin embargo, es una medida de la eficacia de la absorción de un mismo principio activo desde dos formas farmacéuticas similares (por ejemplo, comprimidos versus cápsulas de Venlafaxina) administradas por la misma vía. Por lo tanto, en este caso, se evalúa la eficacia de la forma farmacéutica, dado que la variable -vía de administración- permanece constante.

Un caso especial de biodisponibilidad relativa es la "bioequivalencia", en la cual se compara el desempeño farmacocinético de equivalentes farmacéuticos administrados por la misma vía (por ejemplo, comprimidos de Carbamazepina de diferentes fabricantes, se realiza la comparación de medicamentos similares contra el producto original, tomado como referencia). Por ende, un ensayo clínico cuyo objetivo sea la comparación de la biodisponibilidad de dos formulaciones farmacéuticas de un mismo principio activo, se denomina "estudio de bioequivalencia". Dos especialidades medicinales son bioequivalentes cuando siendo equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas sus biodisponibilidades después de la administración en la misma dosis molar son semejantes en tal grado, que pueda esperarse que sus efectos sean esencialmente los mismos(10). Si se concluye que las dos formulaciones son bioequivalentes, se asume que producirán el mismo efecto terapéutico, aunque si no se han comparado desde el punto de vista farmacodinámico, no se puede decir con propiedad que sean terapéuticamente equivalentes(8). Esto es así, pues doctrinariamente, la Bioequivalencia parte del concepto farmacológico de que la concentración de la droga en la biofase se encuentra en equilibrio con la concentración de la droga en la circulación; por lo tan-

to, la concentración plasmática, es "subrogante" de la concentración en la biofase. Por otra parte, los distintos productos se consideran equivalentes desde el punto de vista farmacéutico si contienen los mismos componentes activos y son idénticos en cuanto a su concentración, forma de dosificación y vías de administración. La equivalencia farmacéutica no implica necesariamente bioequivalencia, ya que las diferencias en excipientes o en el proceso de fabricación pueden dar lugar a diferencias en la disolución o en la biodisponibilidad de dos formulaciones orales(3).

No todos los medicamentos requieren estudios de bioequivalencia para su aprobación; por ejemplo aquellos medicamentos incluidos en formas farmacéuticas para uso parenteral o tópico no los requieren; la necesidad de realización de estudios de bioequivalencia "in vitro" o "in vitro" más "in vivo" dependerá principalmente del riesgo sanitario inherente al medicamento; por ejemplo aquellos medicamentos con estrecho margen terapéutico (Carbonato de Litio, Carbamazepina, Fenitoína, etc.)(2) requerirán incondicionalmente la realización de estudios de bioequivalencia.

La bioequivalencia se cuantifica mediante la determinación de los niveles séricos del medicamento. Los estudios suelen ser con diseños cruzados y consisten en la administración de una sola dosis de cada formulación a un grupo de voluntarios sanos; a veces, dependiendo de las propiedades farmacocinéticas del principio activo, se requieren múltiples dosis o estudios en el equilibrio estacionario.

En la actualidad se acepta que un correcto estudio de bioequivalencia debe incluir entre 18 y 24 voluntarios sanos (de entre 21 y 55 años de edad) y se comparan el producto de referencia ("medicamento original") con la alternativa farmacéutica o equivalente farmacéutico, utilizándose el AUC y Cmax (concentración plasmática máxima) como variables de relevancia para el análisis estadístico(1) ■

## Referencias bibliográficas

1. Benet LZ, Mitchell JR, Sheiner LB. Farmacocinética: Dinámica de la absorción, distribución y eliminación de los fármacos. En: Goodman & Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*, 8va Edición, Ed. Panamericana, México, 1991, pág. 27-28.
2. Disposición ANMAT 3185/99.
3. Estevez Carrizo FE. Estudios de bioequivalencia: enfoque metodológico y aplicaciones prácticas en la evaluación de medicamentos genéricos. *Rev Med Uruguay* 2000; 16:133-143.
4. Farias EF. *Farmacología Médica*, Volumen 5, Biblioteca Virtual de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste. Capítulo XII: Farmacología Clínica, pág. 127-135.
5. Iannantuono R, Devoto FM. Farmacología Clínica. En: Zieher LM (ed.). *Farmacología General y de la Neurotransmisión*, 1ª Edición, Buenos Aires, 2003, pág. 101-113.
6. ICH Harmonised Tripartite Guideline. *General considerations for clinical trials* (E8); 1997, pág. 5-12.
7. ICH Harmonised Tripartite Guideline. *Guideline for Good Clinical Practice* (GCP - E6); 1996, pág. 3.
8. Kurokawa T, Correa-Nunes AM, Czarnecki A. et al. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos (OMS): *Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia*; 2001; pág. 4-10.
9. Lipsky M, Sharp L. From Idea to Market: The Drug Approval Process. *J Am Board Fam Pract* 2001; 14:364-7.
10. WHO. Technical Report Series N° 863. *Expert Committee on Specifications for pharmaceutical preparations*. 34th Report. Geneva, 1996, pág. 115-137.
11. Yang H, Cusin C, Fava M. Is There a Placebo Problem in Antidepressant Trials? *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2005, 5:1077-1086.

# El medicamento genérico

Francisco J. E. Stefano

Médico. Profesor Emérito del Depto. de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA.

Prof. Visitante, Cátedra de Postgrado en Psiquiatría, UCA.

Director de Investigación y Desarrollo, Amarin Technologies.

Av. San Juan 2266, Buenos Aires, Argentina

stefanoeth@fibertel.com.ar

El concepto de medicamentos genéricos, tal como lo utilizamos en la actualidad, surge a partir de los planteos de la industria farmacéutica norteamericana que en la década de 1970 pretendía la restauración o prolongación de los derechos de patente para compensar por los años utilizados en los trámites regulatorios para la aprobación de un producto farmacéutico.

El presidente Carter lideró esa solicitud alegando que todo producto patentado cuya entrada al mercado hubiera sido demorada por procedimientos regulatorios, podría gozar de una extensión en la protección monopólica otorgada por la patente, proporcional al retraso sufrido.

Este proyecto fue sancionado por el Senado pero a su ingreso a la Cámara de Representantes las instituciones que representaban a la industria farmacéutica no innovadora intervinieron y el congresal Henry A. Waxman (Demócrata de California), impulsó la modificación del proyecto agregando disposiciones que facilitaban la aprobación, por parte de la FDA (*Food and Drug Administration*, Administración de Alimentos y Drogas de los Es-

tados Unidos de América), de productos cuya patente hubiera vencido. Por lo tanto, una ley destinada inicialmente a prolongar la duración del monopolio otorgado por la patente se transformó en una legislación con mayor equilibrio que también simplificaba la aprobación de productos con patente vencida, disminuyendo marcadamente la necesidad de generar datos clínicos para obtener su autorización por la autoridad regulatoria.

A criterio de este autor, fue una excelente demostración de compromiso entre intereses opuestos. La industria innovadora obtuvo la extensión de la duración de la exclusividad comercial de sus descubrimientos, compensando parcialmente el tiempo utilizado en los trámites de aprobación del producto innovador. Por otro lado, las empresas farmacéuticas no innovadoras menguaron sus costos al facilitar la entrada al mercado de productos competitivos y posibilitando que el público se beneficiara con la disminución en los precios de medicamentos.

Es la ley conocida como *Hatch-Waxman* o *Waxman-Hatch act*. En esta ley se establece la presentación abre-

---

## Resumen

Las autoridades sanitarias de los países avanzados en la materia no aprueban principios activos para el tratamiento de enfermedades, la autorización de comercialización está limitada para un medicamento a utilizar en el tratamiento de una enfermedad o grupo de enfermedades. Por medicamento se entiende: forma farmacéutica que contiene además del principio (s) activo (s), excipientes definidos, elaboradas y controladas por métodos y procesos documentados y validados en un sitio individualizado. Estos y otros requerimientos (calificación de proveedores, educación continua del personal, por ejemplo) confluyen a integrar el Aseguramiento de Calidad. Estas reglas de calidad también son exigibles, sin diferencia alguna, para los productos genéricos. Por lo tanto no se debe esperar diferencias en la calidad del medicamento, sea su fabricante el originador o una empresa genérica. Los estudios clínicos de bioequivalencia promedio son utilizados para demostrar la equivalencia terapéutica de dos formulaciones. La proliferación de estos estudios levanta cuestionamientos éticos e indica la necesidad de encontrar métodos biofarmacéuticos que los reemplacen. El inicio de un tratamiento con un medicamento genérico debidamente controlado presenta ventajas económicas sin disminuir la calidad de la prestación. El cambio de un producto por otro genérico en el transcurso de un tratamiento crónico puede causar modificaciones en la respuesta biológica al medicamento.

**Palabras clave:** Genérico – Bioequivalencia – Biofarmacia – Substitución – Calidad

## THE GENERIC DRUG

### Summary

The health authorities of those countries pioneers in the legislation of pharmaceutical products do not grant commercial authorization to drugs but to defined products for the treatment of specific pathologies. A pharmaceutical product is a formulation that contains together with the active substance, well defined excipients and that is manufactured and controlled with documented and validated methods in a defined site. These and other requirements (suppliers qualification, continuous training of personnel as examples) constitutes Quality Assurance. These quality rules are also enforced, without differences, to generic products. Therefore, no differences in quality between generic and original products should be expected. The clinical trials of average bioequivalence are used to demonstrate therapeutic equivalence between two products. The widespread proliferation of these studies rise ethical concerns and indicates the need of biopharmaceutical methods to replace them. Starting a treatment with a generic product controlled as expected presents economical advantages without jeopardizing the quality of the intervention. Changing from one product to another in the course of a chronic treatment can elicit modifications in the biological response to the new product

**Key words:** Generic – Bioequivalence – Biopharmaceutics – Substitution – Quality

**Tabla 1**  
**Aplicaciones necesarias para la aprobación de un medicamento por la Food and Drug Administration**(5, 6)

<p>NDA, <i>new drug application</i>. Evaluación de medicamentos innovadores</p>	<p>La solicitud de un fármaco nuevo (New Drug Application, NDA) es el vehículo mediante el cual los solicitantes presentan una propuesta formal para que la FDA apruebe un fármaco nuevo para la venta en los Estados Unidos de Norteamérica. Para obtener esta autorización, el fabricante presenta la NDA junto con los análisis y los datos sobre estudios clínicos (seres humanos) y pre-clínicos (animales), la información sobre el fármaco y la descripción de los procedimientos de fabricación. La NDA debe contener la suficiente información, datos y análisis para que los evaluadores de la FDA puedan llegar a varias decisiones fundamentales, entre otras:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si el fármaco es seguro y efectivo para el uso o usos propuestos, y si los beneficios exceden los riesgos.</li> <li>• Si el etiquetado (indicaciones y dosis) propuesto para el medicamento es el apropiado, y si no lo fuera, cual debería ser.</li> <li>• Si los métodos para la elaboración del medicamento y los controles de calidad son adecuados para conservar su identidad, potencia, calidad y pureza.</li> </ul>
<p>ANDA <i>abbreviated new drug application</i>. Evaluación de medicamentos genéricos</p>	<p>Las solicitudes de fármacos genéricos se denominan "abreviadas" porque no se requiere en ellas datos clínicos para establecer seguridad y eficacia, ya que estos parámetros han sido previamente establecidos con la aprobación del medicamento innovador (primera versión aprobada del medicamento comercializado bajo una marca comercial). Se requiere la aprobación de la documentación química, microbiológica, farmacéutica y bioequivalencia.</p>
<p>IND Solicitud de Fármaco Nuevo en Investigación</p>	<p>Se solicita autorización para la realización de investigaciones en humanos. Es la consecuencia de un programa de ensayos preclínicos que ha arrojado resultados favorables. Asimismo, la solicitud IND constituye el medio para avanzar a la próxima etapa del estudio de ese fármaco, conocida como la de estudios clínicos (investigaciones en seres humanos).</p>

viada (ANDA) para medicamentos cuyas patentes han vencido y que fueran aprobados originalmente con posterioridad a 1962.

En la estructura económica actual esta ley abre la competencia y pone límite al monopolio instituido por los derechos de propiedad intelectual.

Es importante considerar que la intención del legislador estadounidense al facilitar el ingreso del medicamento genérico ha sido fundamentalmente económica, buscando acelerar la introducción de productos competitivos y disminuir de esa manera el costo de la atención médica. Los distintos trámites ante la FDA necesarios para la aprobación de un medicamento se resumen en la Tabla 1.

¿Por qué el medicamento genérico debe disminuir los costos de los productos farmacéuticos? La respuesta a esta pregunta es simple y directa. El desarrollo de un producto genérico posee un bajo riesgo industrial y demanda relativamente poco trabajo, por lo tanto su cos-

to es menor que aquel incurrido en el desarrollo del producto original.

La Tabla 2 resume estos argumentos: Estas diferencias de costo son reconocidas en muchos países al momento de autorizar los precios de venta de los medicamentos o en el reconocimiento de dichos precios por los sistemas de seguridad social(7).

Se puede generalizar diciendo que en Europa el primer producto genérico que entra al mercado es comercializado a un 70% del precio del producto original y los que ingresan más tarde alrededor de un 50% del mencionado precio.

Los productos genéricos importan un ahorro significativo tanto para el paciente como para la institución que financia el tratamiento médico.

¿Significa este ahorro, sin embargo una disminución en la calidad de atención que recibe el paciente? Esta es una pregunta legítima, repetida muchas veces en privado o en publicaciones científicas(1, 3, 9, 12, 14). Dos aspectos de esta pregunta deben ser considerados. Por un lado se alzan las consideraciones químio-farmacéuticas de calidad y por el otro las relacionadas con la similitud en la respuestas biológica que provocan dos medicamentos de distinto fabricante.

### Consideraciones químio-farmacéuticas

Las autoridades sanitarias no aprueban principios activos o drogas para el tratamiento de enfermedades. La autorización de comercialización está limitada para un medicamento a utilizar en el tratamiento de una enfermedad o grupo de enfermedades. Por medicamento se entiende: forma

farmacéutica que contiene además del principio (s) activo (s), excipientes definidos, elaboradas y controladas por métodos y procesos documentados y validados en un sitio individualizado. Estos y otros requerimientos (calificación de proveedores, educación continua del personal, por ejemplo) constituyen la llamadas buenas prácticas (GMP, *good manufacturing practices* o buenas prácticas de manufactura y GCP, *good clinical practices* o buenas prácticas clínicas) y confluyen a integrar la Garantía de Calidad. Son estas reglas las que minimizan las posibilidades de "errores" y la reproducibilidad de las características biológicas del medicamento. Estas reglas de calidad también son exigibles, sin diferencia alguna, para los productos genéricos. Por lo tanto no se debe esperar diferencias en la calidad del medicamento, sea su fabricante el que introdujo inicialmente al producto original o una empresa genérica (Tabla 3).

De cumplirse estos puntos no debe existir diferencia alguna en la calidad y por lo tanto en el comportamiento far-

macéutico del genérico con respecto al producto original.

**Similitud en la respuesta biológica**

Para ejercer su efecto óptimo, el principio activo debe llegar al sitio de acción en cantidades que alcancen concentraciones eficaces durante un tiempo definido. Para obtener estos efectos predecibles el medicamento debe estar correctamente caracterizado.

Sin embargo diversos sucesos del pasado han mostrado que modificaciones al parecer intrascendentes en la formulación de un medicamento tales como la utilización de distintas formas cristalinas del principio activo, la fuerza de compresión durante la elaboración del comprimido o cambios en excipientes que no parecían jugar un papel importante en el comportamiento de la forma farmacéutica, modifican en forma importante la biodisponibilidad del fármaco(14).

La definición de biodisponibilidad aceptada por la ANMAT de Argentina, en su disposición Nº: 3185/99 es: *la cantidad y velocidad con las que el principio activo contenido en una forma farmacéutica alcanza la circulación sistémica, determinadas mediante la curva concentración/tiempo o la excreción urinaria, difiere ligeramente de la expuesta por FDA (The rate and extent to which the active ingredient or active moiety is absorbed from a drug product and becomes available at the site of action. For drug products that are not intended to be absorbed into the bloodstream, bioavailability may be assessed by measurements intended to reflect the rate and extent to which the active ingredient or active moiety becomes available at the site of action\*)(5).*

La comparación de la respuesta terapéutica de dos medicamentos conteniendo el mismo principio activo pero de distinto origen industrial es el método óptimo para defi-

\* La tasa y cantidad en que un ingrediente activo o un medio activo es absorbido a partir del preparado farmacéutico y queda biodisponible en el sitio de acción. Para preparados farmacéuticos que se espera que sean absorbidos a la corriente sanguínea, la biodisponibilidad debe ser evaluada por mediciones que reflejen la tasa y cantidad en que el ingrediente activo o el medio activo queda disponible en el sitio de acción.

**Tabla 2**  
**Comparación entre proyectos de desarrollo de un producto original y un producto genérico**

Tiempo de desarrollo	Producto Original Extenso (10 a 15 años)	Producto Genérico Breve (1 a 2 años)
Tasa de éxito	Baja, sólo 1 de cada 5 nuevas entidades químicas que ingresan a la fase de ensayo clínico alcanza al mercado.	Alta. Sólo es necesario el desarrollo farmacéutico de un producto conteniendo una molécula cuyas propiedades terapéuticas y tóxicas son bien conocidas.
Costo	Alto. Según la Asociación Farmacéutica Americana entre 350 y 600 millones de dólares, principalmente en la faz clínica.	Bajo. Uno a tres millones de dólares. Desarrollo farmacéutico y estudios de bioequivalencia.

**Tabla 3**  
**Requisitos que debe cumplir un producto farmacéutico para que sea aprobado como "genérico"**

1. Contener el mismo principio activo (PA) que el producto original aunque los excipientes en la formulación pueden variar.
2. Ser idéntico en concentración de PA, forma farmacéutica y ruta de administración.
3. Tener las mismas indicaciones médicas.
4. Cumplir con idénticos requerimientos para la identificación del PA, pureza y calidad.
5. Ser manufacturado siguiendo estrictamente las normas de Buenas Prácticas de Manufactura requeridas para el producto original.
6. Ser bioequivalente.





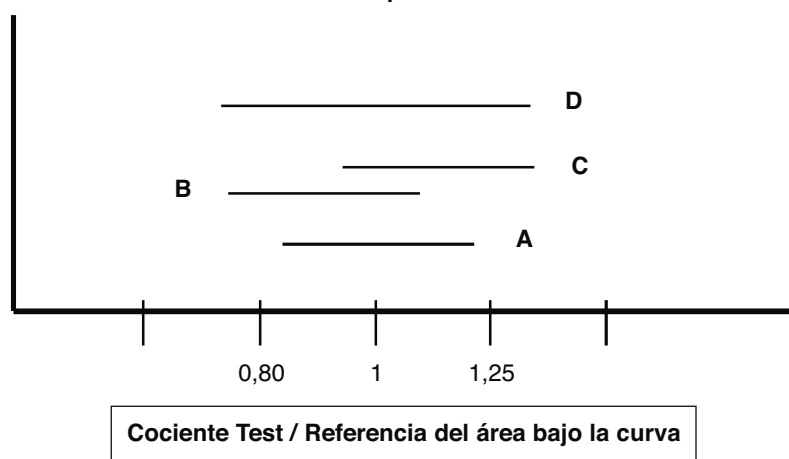
**Tabla 4**  
**Definiciones de algunos términos vinculados a medicamentos**  
**conteniendo el mismo principio activo (5,6)**

**Equivalente farmacéutico:** Contiene el mismo Principio Activo, la misma forma de dosificación, ruta de administración, potencia o concentración .pero puede diferir en aspectos externos (color, sabor etc, fecha de expiración y limitaciones en las indicaciones).

**Alternativa farmacéutica:** el mismo Principio Activo pero diferente sal, éster o complejo químico o diferente forma farmacéutica (ejemplo: comprimidos de sulfato de quinidina vs. cápsulas de sulfato de quinidina).

**Equivalente terapéutico:** equivalente farmacéutico del que puede esperarse eficacia clínica y perfil de seguridad similar al producto original cuando es administrado de acuerdo a las instrucciones especificadas en las indicaciones.

**Gráfico 1**  
**Representación de los cocientes Test/ Referencia para cuatro estudios de bioequivalencia**



De las cuatro líneas ilustrando el valor medio y el intervalo de confianza, sólo A es bioequivalente puesto que los límites no superan los valores 0.80 – 1.25. En cambio las otras tres líneas representan resultados no bioequivalentes porque superan uno o ambos límites de confianza. Nótese que el cociente medio de la línea D es 1, sin embargo los extremos superan los límites 0.80-1.25.

**Tabla 5**  
**Sistema de Clasificación Biofarmacéutica**

	Permeabilidad	Solubilidad
Clase 1	Alta	Alta
Clase 2	Alta	Baja
Clase 3	Baja	Alta
Clase 4	Baja	Baja

Una droga es considerada altamente soluble cuando la dosis más alta es soluble en 250 ml de agua en un rango de pH 1 a 7.5. Altamente permeable cuando el grado de absorción en humanos es igual o mayor del 90%.

nir la posibilidad del uso alternativo entre ambos. Como hemos discutido, la comprobación clínica de similitud entre dos medicamentos presenta costos que se quieren evitar para facilitar la competencia del medicamento genérico. Por lo tanto las autoridades regulatorias asumen que, en un paciente, iguales (esencialmente similares) perfiles de “concentración plasmática vs. tiempo” producirán similares concentraciones en el sitio de acción (y también en los sitios responsables de los efectos adversos) y por lo tanto la comparación de las variables farmacocinéticas (biodisponibilidad) es prueba suficiente para demostrar la equivalencia terapéutica entre ambos medicamentos. Es la prueba de bioequivalencia, que puede ser analizada *in vitro* o *in vivo*.

**Bioequivalencia in vivo.** A los fines de establecer la similitud entre dos Equivalentes Farmacéuticos (Tabla 4) para asegurar que el candidato a producto genérico (Test) posee equivalencia terapéutica con el producto original (producto de referencia) los estudios de bioequivalencia en humanos han sido reglados por las Agencias. Si los productos a comparar liberan la droga en forma inmediata el estudio se realiza utilizando dosis única en diseño aleatorio y preferentemente cruzado. En cambio si la liberación ha sido modificada (lenta, retard, controlada, etc.) se recomienda además comparar los niveles plasmáticos de la droga luego de dosis repetidas. De las curvas concentración plasmática vs. tiempo se comparan los cocientes Test/Referencia de las variables Área Bajo la Curva y Concentración Máxima; otras variables como ser Tiempo para alcanzar la Concentración Máxima (Tmax), Tiempo Medio de Residencia, no tienen importancia crucial para la demostración de bioequivalencia. El número de participantes debe ser el suficiente para otorgar al estudio un poder estadístico (error beta) mayor de 80%. Este número (80%) indica las posibilidades que se tienen para detectar una diferencia, de magnitud previamente definida, entre los dos grupos comparados. En general se solicitan no menos de 12 participantes y para cumplimentar los requisitos estadísticos se llegan a diseñar estudios con más de 32 sujetos cuando la variabilidad del estudio es alta. Se acepta que dos medicamentos son bioequivalentes si el intervalo de confianza 90% de los cocientes Test/Referencia de las

variables ABC y Cmax están comprendidos entre 0.80 y 1.25. Debe destacarse que los valores 0.8 y 1.25 se refieren a los límites del intervalo de confianza del valor medio de estos cocientes y no que las medias de los valores puedan deferir en dicho rango (ver Gráfico 1). En la práctica es necesario que los valores medios sean muy próximos entre sí (cociente Test/Referencia cercano a 1). Para productos conteniendo drogas de estrecho margen terapéutico la variabilidad de los datos del producto genérico no debe ser mayor que la del producto de referencia(4).

Los estudios de bioequivalencia clínicos (*in vivo*) se asocian a dos temas, uno es ético y el segundo económico. El estudio de bioequivalencia presenta un riesgo para el voluntario. Las normas éticas establecen que la experimentación en humanos es deseable para estudiar avances que redundarán en mejor tratamiento para el participante o para otros humanos. Se puede argumentar que el beneficio del estudio de bioequivalencia aporta un mejor tratamiento, porque el costo del producto, y por lo tanto del tratamiento, disminuye y se acrecientan las posibilidades de atención médica. Esto es real para el primer genérico, quizás también para el segundo, ¿pero para el quinto?. Además estos ensayos tienen un costo importante y por lo tanto la industria trata de disminuir su exigencia.

Ambos argumentos han llevado a buscar alternativas *in vitro* que limiten la necesidad de estudios *in vivo*.

Se ha llegado así al llamado Sistema de Clasificación Biofarmacéutica. Este sistema clasifica a los fármacos de acuerdo a sus propiedades de solubilidad y permeación a través de las membranas biológicas y utiliza la clasificación como argumento para evitar el estudio de bioequivalencia *in vitro*.

Se puede solicitar dispensa del estudio farmacocinético clínico en el caso de medicamentos con principios activos que posean una ventana terapéutica amplia y son soluciones, o de liberación inmediata conteniendo principios de alta solubilidad y permeación, con excipientes previamente aprobados por la agencia (Tabla 5).

Otros dos temas restan por considerar: el valor del cumplimiento de la bioequivalencia como parámetro absoluto para la determinación de equivalencia terapéutica y si la recetabilidad o prescribibilidad de un medicamento por haber alcanzado los parámetros de bioequivalencia autorizan al cambio de receta en el curso de un tratamiento (intercambiabilidad).

La definición de los límites 0.8-1.25 del intervalo de confianza ha sido hecha sobre la base de la encuesta a profesionales que opinaron que variaciones en un 20% de la dosis no deberían modificar la respuesta terapéutica. Pero no existe validación experimental prospectiva de este criterio que ha sido universalmente adoptado. En aras de un análisis criterioso debemos recalcar que en la mayoría de los casos la farmacocinética de un medicamento original es un fenómeno *post hoc*. Es decir en los estudios de Fase 1 y 2 se ensayan las dosis que, a partir de estudios preclínicos, resultarían efectivas terapéuticamente y de baja incidencia de efectos colaterales. El perfil de los niveles plasmáticos que produce el medicamento no es el resultado intencional de un diseño sino consecuencia de un resultado terapéutico. No se realizan estudios para demostrar que variaciones en los mismos pueden ser toleradas con conservación de la respuesta deseable. Hay pocos casos (quimioterápicos, no figura este término en el diccionario) en los cuales los



niveles plasmáticos y su perfil temporal es diseñado antes del ensayo clínico. Por lo tanto resulta aventurado afirmar que un medicamento que no alcanza a cumplir los límites previamente mencionados carecerá de eficacia.

## Discusión y conclusiones

La existencia de medicamentos genéricos, equivalentes terapéuticos, es un avance importante en el campo de la terapéutica farmacológica pues contribuye a la existencia de mecanismos comerciales competitivos evitando la prolongación excesiva en el tiempo del monopolio(10).

Para que los medicamentos genéricos redunden en beneficio de la salud deben ser producidos bajo las mismas normas de calidad que los medicamentos originales. La Autoridad Sanitaria local debe contar con personal en número y preparación adecuada para ejercer control sobre el cumplimiento de las normas. Por otro lado la industria genérica debe implementar normas internas para el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura que garanticen la reproducibilidad de los lotes de medicamentos liberados para su comercialización. El cambio de proveedores de principio activo por conveniencias de costo es una práctica peligrosa y debe hacerse luego de estudios que demuestren fehacientemente que dichos cambios no modifican la calidad ni el comportamiento del medicamento.

Esto no pertenece a la discusión o conclusiones, sino que debe desarrollarse en el texto

El inicio de un tratamiento con el medicamento genérico es aceptable si lo enunciado precedentemente es cumplido por el fabricante y controlado por la autoridad correspondiente.

El intercambio de medicamentos (una marca por otra) dentro del tratamiento de una patología crónica exige criterio y vigilancia. Podemos plantear la posibilidad del siguiente caso: el paciente EK recibe en forma crónica el medicamento A, cuya biodisponibilidad resulta en este paciente más alta que el promedio (por ejemplo 115% mayor que la media). Por razones de costo se cambia el tratamiento por el medicamento B,

calificado por la Autoridad como genérico con respecto a A. La formulación del mismo determina que el individuo EK lo absorba menos y por lo tanto su biodisponibilidad disminuye a 80%. Es decir un paciente que estaba equilibrado con A comienza a recibir una dosis 35% menor con riesgo de que la misma resulte subterapéutica. Este ejemplo quiere argumentar que la intercambiabilidad presenta problemas independientes de la calidad, relacionadas con la individualidad biológica y que, por lo tanto, en criterio del autor no debe ser hecha en tratamientos crónicos estabilizados, aleatoriamente, sino por indicación precisa del médico y bajo supervisión de las posibles modificaciones de la respuesta del paciente(8, 11) ■

---

## Referencias bibliográficas

1. Albert KS, Sakmar E, Hallmark MR, Weidler DJ, Wagner JG. Bioavailability of diphenylhydantoin. *Clin Pharmacol Ther* 1974; 16: 727-735.
2. Braverman LE, Ingbar SH. Anomalous effects of certain preparations of desiccated thyroid on serum protein-based iodine. *New Engl J Med* 1964; 270: 439-442.
3. DeCara JM, Croze S, Falk RH. Generic warfarin: A cost-effective alternative to brand name drug or a clinical wild card? *Chest*, 1998,113: 261-263,
4. EMEA. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note of guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence, London 26 July 2001, <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/140198en.pdf>.
5. FDA, *Aplicaciones para la autorización de productos Medicinales Manual del Centro para la Evaluación e Investigación de Fármacos* (CDER): 1998. Dan Luckabaugh, John Emelio Editado por: Evelyn Farinas, Alfredo Sancho, Marilyn Veek, Nancy Haggard Division of Library and Information Services U. S. Department of Health and Human Services Public Health Service Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research Office of Training and Communications. Producido enero 1999. (<http://www.fda.gov/cder/handbook/spanish.pdf>)
6. FDA, *Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations*. 26th Edition [www.fda.gov/cder/ob/docs/preface/epreface.htm#Therapeutic%20Equivalents](http://www.fda.gov/cder/ob/docs/preface/epreface.htm#Therapeutic%20Equivalents)
7. Haas JS,Phillips KA, Gerstenberger EP, Seger AC. Potential savings from substituting generic drugs for brand-name drugs: medical expenditure panel survey, 1997-2000. *Ann Intern Med*. 2005;142(11): 891-897
8. Meredith P. Bioequivalence and other unresolved issues in generic drug substitution. *Clin Ther*. 2003, (11): 2875-2890
9. Pereira JA, Holbrook AM, Dolovich L, Goldsmith C, Thabane L, Douketis JD, Crowther M, Bates SM, Ginsberg JS. Are brand-name and generic warfarin interchangeable? A survey of Ontario patients and physicians. *Can J Clin Pharmacol*. 2005:e229-239.
10. Schwartz TL, Massa JL, Gupta S, Al-Samarrai S, Devitt P, Masand PS. Divalproex Sodium Versus Valproic Acid in Hospital Treatment of Psychotic Disorders. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2000, (2):45-48
11. Anderson S, Hauck WW. Consideration of individual bioequivalence. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1990 Jun; 18(3):259-273.
12. Sullivan TJ, Sakmar E, Albert KS, Blair DC, Wagner JG. In vitro and in vivo availability of commercial prednisone tablets. *J Pharm Sci* 1975; 64: 1723-1725.
13. Wagner JG, Welling PG, Lee KP et al. In vivo and In vitro availability of commercial warfarin tablets. *J Pharm Sci* 1971; 60: 666-667.
14. Whitting B, Rodger J, Summer D. New formulation of digoxin. *Lancet* 1972; 2: 922-923.

# Formulaciones de liberación modificada para compuestos psicoactivos

Paula Schaiquevich

Doctora de la Universidad de Buenos Aires. Docente de Farmacología de la Fac. Farmacia y Bioquímica (UBA) y de la Fac. Ciencias Exactas (UNLP). E-mail: paulas@ffyb.uba.ar

## De la farmacotecnia a la clínica

Para lograr que una droga presente eficacia terapéutica, debe estar disponible en el sitio de acción y alcanzar concentraciones efectivas durante un intervalo de tiempo adecuado. La respuesta obtenida depende de las propiedades fisicoquímicas del fármaco, de las características farmacotécnicas de la formulación y de las características fisiopatológicas de la persona que recibe el medicamento (19, 17). La farmacotecnia se encarga del diseño del producto medicamentoso según los requerimientos de la patología, el tipo de pacientes, las propiedades fisicoquímicas de la droga, la farmacocinética de la droga, y estudia las variables que lo afectan. La elección del tipo y cantidad de cada uno de los excipientes que constituyen una formulación dada se determina según el requerimiento terapéutico de la misma, las características de la droga y las características del paciente que la recibirá (niños, ancianos).

## Biodisponibilidad y Bioequivalencia

Según la definición de la FDA (*Food and Drug Administration*, EE.UU. (8)), la biodisponibilidad es la cantidad y la velocidad a la cual se absorbe un principio activo contenido en un producto quedando por lo tanto disponible en el sitio de acción. Dada la dificultad de la cuantificación del fármaco en el sitio de acción farmacológica (por ejemplo, la sinapsis serotoninérgica de las

neuronas corticales) y considerando el equilibrio entre la droga que circula de manera sistémica con el sitio de acción, se acepta la siguiente definición (13): la biodisponibilidad es la cantidad y la velocidad a la cual un principio activo contenido en un producto se absorbe y alcanza la circulación sistémica.

Si la droga se administra por vía endovenosa entonces toda la droga administrada alcanza la circulación sistémica y, por ello, su biodisponibilidad es del 100 %. En cuanto a la biodisponibilidad de una droga administrada por vía oral, depende de la fracción de droga que puede absorberse a nivel del tracto gastrointestinal y del metabolismo presistémico<sup>1</sup>. Es decir, la biodisponibilidad de la droga depende de la vía de administración.

Otro término de mucho uso en la actualidad es el de bioequivalencia. Comparando dos productos con la misma forma farmacéutica, cantidad de droga y parámetros farmacotécnicos similares, entonces el producto en evaluación es declarado bioequivalente respecto del producto de referencia si el cociente de los parámetros área bajo la curva (ABC) y concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>) son cercanos a la unidad dentro de ciertos límites permitidos.

Todos aquellos factores que afecten los procesos de desintegración, liberación y disolución condicionan el co-

1. Se entiende por metabolismo pre sistémico a todas aquellas reacciones que lleven a disminuir la cantidad de droga que pueda alcanzar la circulación sistémica.

---

## Resumen

Los avances de la tecnología farmacéutica han dado como resultado el desarrollo de formas farmacéuticas novedosas diseñadas para optimizar la posología, reducir la frecuencia de dosificación y favorecer la adherencia del paciente al tratamiento farmacológico. Las formulaciones de liberación modificada presentan ventajas y desventajas respecto de las formulaciones de liberación inmediata que se deben considerar al prescribir. El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión de los conceptos fundamentales sobre tecnología farmacéutica utilizada en productos de liberación modificada y presentar ejemplos de drogas incorporadas en formulaciones de liberación modificadas que actúan a nivel del sistema nervioso central.

**Palabras clave:** Liberación modificada – Biodisponibilidad – Farmacotecnia – Ventajas y desventajas

## MODIFIED RELEASE FORMS OF PSYCHOACTIVE COMPOUNDS

### Summary

Advances in pharmaceutical technology innovation have resulted in the development of novel pharmaceutical dosage forms designed to optimize the dosage, reduce the frequency of dosing and enhance the compliance to the pharmacological treatment. The controlled drug delivery systems presents advantages and disadvantages with respect to the immediate release drug products that should be considered when prescribing. The purpose of the present work is to review the main concepts in pharmaceutical technology with respect to modified release drug products and to present some examples of drugs that are incorporated in these types of dosage forms that act at the central nervous system.

**Key words:** Modified release – Bioavailability – Pharmaceutical technology – Advantages and disadvantages

---

mienzo y la velocidad de absorción de la droga y por lo tanto, su biodisponibilidad(19). Considerando dos formulaciones que contienen la misma droga, siendo ambas la misma forma farmacéutica (comprimidos, por ejemplo) pero con diferencias en la formulación (tipo y/o cantidad de excipientes) o en los factores de procesamiento (fuerza de compresión, tiempo de mezclado, granulación, etc) los perfiles plasmáticos pueden diferir. Por ejemplo, siendo las formulaciones A y B comprimidos, la formulación A puede liberar más rápido el principio activo que la formulación B por tener un excipiente que favorezca el proceso de desintegración y, por ello, producirse un pico plasmático mayor en un tiempo menor.

### Recursos farmacotécnicos para regular la biodisponibilidad

Considerando que el desarrollo farmacotécnico puede modificar la absorción de la droga y, por ello, la biodisponibilidad de la droga, se puede modificar la formulación. Para obtener ritmos de absorción diferentes se realizan cambios intencionales en la formulación para pasar de la liberación inmediata a la lenta o, incluso, prolongada(14).

Una forma farmacéutica sólida de liberación inmediata de droga luego de su ingestión oral, libera rápidamente la droga y queda disponible en el tracto gastrointestinal donde puede disolverse en el medio biológico para posteriormente absorberse. La velocidad de absorción –y, por lo tanto, el inicio y la duración de la actividad farmacológica– si el vaciado gástrico es rápido, sólo depende de las características fisicoquímicas de la droga.

Si se cambia la velocidad, el lugar o el momento de la liberación del principio activo en el organismo, estamos ante una forma farmacéutica de liberación modificada. El uso de sistemas de liberación modificada de drogas permite modular la velocidad con que se libera la droga de la formulación y por lo tanto determina la velocidad con que se absorbe la droga y su biodisponibilidad. Además, permite controlar los niveles plasmáticos o séricos de la droga y, por lo tanto, la eficacia, seguridad y la duración de la acción farmacológica(12, 14, 18).

Existe una variedad de sistemas de liberación modificada de drogas para la administración por las vías oral, parenteral, transdermal, entre otras. Igualmente, la vía oral es la de preferencia dadas las ventajas que le ofrece al paciente lo que lleva a una mayor adherencia al tratamiento farmacológico.

Dentro del grupo de formulaciones de liberación modificada, se incluyen aquellas formulaciones de liberación controlada, de liberación retardada y de liberación extendida o prolongada(12). Muchas veces estos términos son empleados de manera intercambiable. En todos los casos la velocidad de liberación está determinada por el diseño y composición del sistema.

En las formulaciones de liberación controlada, el principio activo es liberado a una velocidad definida para mantener constante su nivel plasmático. Un ejemplo de este tipo de desarrollos ha sido la bomba osmótica.

Si la formulación requiere de un determinado período de tiempo después de la administración para liberar el principio activo, estamos ante una formulación de liberación retardada. Este es el caso de las formulaciones

con recubrimiento entérico que son utilizadas para drogas que se degradan en el medio gástrico o aquellas que producen irritación de la mucosa gástrica. La formulación contiene un polímero que la recubre cuya solubilidad depende del pH del medio. Así, la cubierta es insoluble cuando el pH del medio es menor a 5-6 (símil gástrico) y es soluble a mayor pH (medio intestinal).

Cuando la formulación libera el principio activo lentamente (en general, en menos de 24 h) a una velocidad definida y gobernada por el sistema, estamos ante una formulación de liberación sostenida o prolongada. Las condiciones ambientales pueden afectar la velocidad de liberación y generar variación entre pacientes.

El principal objetivo de incorporar un principio activo dentro de un sistema capaz de controlar la velocidad de liberación *in vivo* es mantener constantes y dentro del rango los niveles de droga en el organismo.

La ventaja principal de los sistemas de liberación controlada es la reducción de las fluctuaciones de los niveles plasmáticos observados luego de la administración de dosis sucesivas de formulaciones de liberación inmediata. Estas fluctuaciones pueden llevar a que el paciente quede expuesto a concentraciones tóxicas de droga (si el pico excede el límite superior de la ventana terapéutica) o a concentraciones sub-terapéuticas (concentraciones por debajo del límite inferior de la ventana). Los sistemas de liberación controlada mantienen el nivel de droga dentro de un rango terapéutico y atenúan las fluctuaciones observadas luego de la administración de formulaciones de liberación inmediata. Además, permiten administrar en menos tomas diarias fármacos con tiempo de vida media corta(12, 16).

Por lo tanto, las ventajas de los sistemas de liberación modificada son(12, 16):

- Disminución de la fluctuación entre las concentraciones plasmáticas.
- Disminución del número de tomas de medicación durante el día.
- Reducción de los efectos adversos.
- Obtención de un efecto terapéutico prolongado y constante.
- Mayor adherencia al cumplimiento del tratamiento farmacológico.
- Reducción de la cantidad total de droga administrada.

Sin embargo, es necesario destacar que existen diversos problemas asociados a las formulaciones de liberación modificada(12). Uno es la posibilidad de que ocurra "*dose-dumping*". Este fenómeno se produce cuando la totalidad de la droga del sistema se libera inesperadamente, siendo particularmente importante en el caso de drogas de ventana terapéutica estrecha. Por lo tanto, quedará disponible en el organismo una dosis de droga muy alta que puede producir eventos adversos graves y prolongados en el tiempo hasta que la droga se elimine del organismo.

Otra desventaja de estos sistemas es que se administran dosis altas. Esto puede ser un problema en caso de producirse efectos adversos inusuales ya que el organismo necesitará más tiempo para depurar la droga que de administrarse una formulación de liberación inmediata de menor dosis. Además, en los sistemas de liberación controlada, se necesita un período de tiempo mayor para alcanzar concentraciones terapéuticas de droga.

Por otro lado, no siempre es una ventaja el obtener

perfiles de concentración plasmática uniformes ya que éstas pueden causar tolerancia fisiológica, lo que llevará a una pérdida de la eficacia clínica. Incluso, en algunas enfermedades en las que se registra un ritmo circadiano, puede ser necesario un perfil plasmático de droga no uniforme y fluctuante, según los requerimientos, para producir el efecto terapéutico en las distintas horas del día.

Este tipo de formulaciones es un sistema complejo que no permite una flexibilidad en la dosificación como es el caso de las formulaciones de liberación inmediata, cuyos comprimidos incluso pueden partirse para adecuar la posología al paciente (comprimidos ranurados)

Por último, las concentraciones constantes de droga en el organismo, pueden inducir o inhibir ciertas vías metabólicas hepáticas alterando la farmacocinética y por lo tanto la acción terapéutica de otras drogas.

Veamos algunos ejemplos de psicofármacos disponibles en formulaciones especiales.

### **La levodopa**

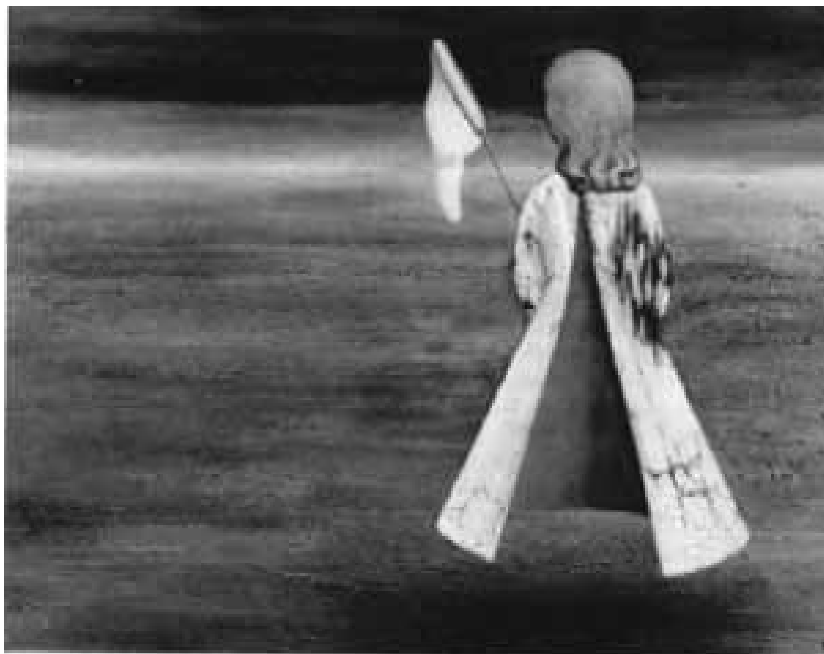
La principal vía de absorción de la levodopa es el sistema de transporte de aminoácidos grandes y neutros que se ubican mayormente a nivel del duodeno. En este caso, se ha desarrollado el sistema HBS o *hydrodynamically balanced system*, diseñado de tal forma que, en presencia del jugo gástrico, la formulación se convierte en una masa gelatinosa que flota en el estómago y libera la droga. Así, la droga liberada de manera constante en el estómago se absorbe en el duodeno y se evitan las fluctuaciones en pacientes con Parkinson. Sin embargo, este tipo de formulaciones no permite una flexibilidad en la dosificación del paciente acorde a la respuesta terapéutica(4).

### **Los antidepresivos**

#### **Fluoxetina**

La adherencia al tratamiento con antidepresivos, se puede ver afectada por la aparición de efectos adversos. Los inhibidores de la recaptación de serotonina (IRSS) provocan disfunción sexual, somnolencia, náuseas y diarrea. Para disminuir las náuseas se propuso reducir la estimulación de los receptores 5-HT<sub>3</sub> (secundaria al aumento de 5-HT inducida por los IRSS) en la mucosa gástrica. Esto se podría conseguir con una formulación con recubrimiento entérico que garantizase la liberación de la droga en el intestino(5).

Este es el caso de la fluoxetina en la que, dada su vida media prolongada, podría desarrollarse una formulación de administración semanal, la principal limitante es la aparición de efectos adversos gastrointestinales. Es-



ta dificultad se superó incorporando la droga (90 mg) en microgránulos con recubrimiento entérico contenidos en una cápsula que permite una liberación lenta de la droga(5, 10, 20). La cubierta entérica y la cápsula retrasan la disolución y el comienzo de la absorción de la fluoxetina en 1 a 2 horas con respecto a la formulación convencional. Gracias al retraso en la disolución, la frecuencia de aparición de náuseas bajo este régimen de administración semanal, es similar al observado por la administración de un comprimido de liberación inmediata de 20 mg/día, a pesar de los 70 mg de diferencia entre las formulaciones.

Bajo la administración de fluoxetina semanal, se observa una disminución en la concentración en el pico (C<sub>max</sub>) y en el valle (C<sub>min</sub>) lo cual lleva a una mayor fluctuación en el estado estacionario bajo el régimen de administración semanal tanto de la droga madre como del metabolito respecto de la administración de la formulación convencional(10). Es justamente la fluctuación entre los niveles plasmáticos máximo y mínimo la responsable de los efectos adversos gastrointestinales. Por lo tanto, la ventaja de la nueva formulación no estaría relacionada con una menor frecuencia de aparición de náuseas sino más bien con la adherencia del paciente al tratamiento semanal.

Debemos señalar que, si bien está establecida la equivalencia farmacocinética de las formulaciones de liberación inmediata y modificada de fluoxetina y la eficacia clínica en ciertas patologías, no se ha reportado un estudio clínico donde se haya comparado la eficacia entre ambos tratamientos.

### **Venlafaxina**

Otro ejemplo es la incorporación de venlafaxina en cápsulas de liberación extendida (XR, *extended release*). La posología para una dosis mínima diaria de venlafaxina consiste en la administración de un comprimido de 75 mg 2 veces al día, ya que el tiempo de vida media de eliminación de la venlafaxina y o-desmetilvenlafaxina (equipotente) es de aproximadamente 5 y 11 h, respectivamente. En el caso de la formulación de liberación extendida, el tiempo de vida media aparente es mayor tanto para la droga madre como para el metabolito respecto de la formulación de liberación inmediata de tal manera que la frecuencia de administración es de una toma diaria(10).

Si se comparan las áreas bajo las curvas luego de la administración de dosis iguales de venlafaxina XR y la formulación convencional, no se observan diferencias aunque la concentración en el pico es menor para la forma XR(10). Entonces, la formulación de liberación modificada permite que se absorba la misma cantidad de droga pero a menor velocidad respecto de la formulación de liberación inmediata. El porcentaje de fluctuación fue levemente menor bajo el tratamiento con la formulación XR. Igualmente, es necesario el desarrollo de estudios clínicos adecuados para corroborar la disminución en la frecuencia de aparición de náuseas por la administración de la formulación XR.

### **Paroxetina**

Algunos sistemas de liberación modificada se basan en la reducción de la superficie de la matriz (aquella que contiene el principio activo) que está directamente en contacto con el medio externo y, por lo tanto, se reduce la superficie disponible para la liberación de droga. La superficie de liberación de droga puede ser modificada aplicando una cubierta polimérica sobre ciertas porciones de la matriz(11).

La formulación de Paroxetina de liberación controlada (CR o *controlled release*), es una tableta constituida por multicapas con una matriz polimérica que controla la liberación y la velocidad de disolución de la droga(15). Además, la tableta presenta un recubrimiento entérico para minimizar la estimulación de los receptores 5HT-3 del tracto. El 80% de la droga contenida en la formulación es liberada entre las 4 y 5 horas de su administración; el 20% restante, queda en la tableta y no es disponible para su absorción(2). La comparación entre la formulación de liberación inmediata (20 mg) respecto de la nueva formulación CR (25 mg), mostró una reducción del 25-30% en el porcentaje de fluctuación de los niveles plasmáticos(2).

La paroxetina es transformada por el CYP2D6 en metabolitos inactivos. La acumulación del fármaco en el organismo se debe a la saturación de las enzimas implicadas en el metabolismo hepático de la droga lo que conduce a la farmacocinética no lineal o bien a que los valores del área bajo la curva no aumenten linealmente con la dosis(15).

Si bien desde el punto de vista farmacotécnico el desarrollo de paroxetina CR es un avance y se reporta una disminución significativa en la incidencia de náuseas respecto de la administración de la formulación convencional, esta diferencia se pierde si se compara la in-

cidencia de náuseas entre las 2 semanas y los 3 meses de tratamiento(2, 5).

### **Mirtazapina**

Otra formulación novedosa ha sido la mirtazapina contenida en tabletas de desintegración oral (SolTab) En este caso, la droga se encuentra microencapsulada en una tableta con excipientes que permiten la rápida desintegración de la tableta. El contenido de la tableta se disuelve en la boca y la droga disuelta es deglutida, quedando disponible para ser absorbida en el tracto gastrointestinal(10).

El tiempo de vida media de eliminación de la droga es de 20-40 h lo cual permite su administración en una toma diaria.

Un estudio en voluntarios sanos determinó la bioequivalencia de la formulación SolTab respecto de las tabletas convencionales, ambas conteniendo 30 mg de mirtazapina(10). De esta forma, y considerando que no se observaron diferencias en el patrón de efectos adversos, se demuestra que la formulación SolTab puede ser utilizada como un sustituto de la formulación convencional, principalmente para aquellos pacientes con dificultades en la deglución. Es requisito indispensable que el médico decida sobre la sustitución entre formulaciones.

### **Antipsicóticos**

La utilización de formulaciones de antipsicóticos de acción prolongada puede colaborar en el cumplimiento de la terapia farmacológica y ha demostrado mejorar la eficacia en la prevención de recaídas respecto del tratamiento con agentes administrados por vía oral. Existen trabajos que demuestran la menor frecuencia de hospitalizaciones en pacientes que reciben una terapéutica continua respecto de la terapia intermitente. Las formulaciones de acción prolongada buscan, por lo tanto, maximizar el cumplimiento del paciente al antipsicótico y minimizar las recaídas.

La eficacia y la tolerancia de un antipsicótico, está en parte determinada por su perfil farmacocinético ya que si los niveles plasmáticos de la droga y sus metabolitos activos son excesivos, aumenta la incidencia de eventos adversos como, por ejemplo, los extrapiramidales. Si por el contrario, los niveles plasmáticos son inadecuados, el tratamiento resulta en una falta de eficacia clínica.

Luego de la administración intramuscular la droga atraviesa las membranas biológicas (proceso de absorción) y es transportada por la vena cava inferior hacia la circulación sistémica evitando el pasaje por el hígado. Por el contrario, tras la administración de una droga por la vía oral, la misma se absorbe a nivel del tracto gastrointestinal donde también puede sufrir metabolismo presistémico, y luego, a través de la vena porta, ingresa en el hígado, principal órgano de depuración del organismo. En este último caso, el proceso de absorción es más lento y variable que luego de la administración IM. Esto es verdad para aquellas formulaciones de administración parenteral donde el principio activo está disuelto en un medio acuoso. Sin embargo, la absorción de un fármaco administrado por la vía IM presenta una variabilidad inter-individual importante que se adjudica a la variación en la irrigación sanguínea del sitio de inyección, factor limitante de la absorción.

Las formulaciones de antipsicóticos para la administración IM pueden dividirse en dos grupos: de corta y de larga duración. El primer grupo es utilizado usualmente para tratar los episodios de psicosis aguda. Las formulaciones de larga duración también denominadas formulaciones de depósito (*depot*) se administran en los tratamientos prolongados de mantenimiento(1). En las formulaciones de depósito la droga se libera de forma prolongada desde el sitio de inyección, lo cual se logra sustituyendo el vehículo acuoso por uno oleoso en el cual el principio activo es soluble(14).

Así, se desarrollaron las formulaciones de depósito de haloperidol y flufenazina las cuales consisten en una suspensión en un vehículo oleoso de la droga esterificada con un ácido graso de cadena larga (decanoato de flufenazina y de haloperidol). Luego de su administración intramuscular, la droga se reparte entre la fase acuosa del medio biológico y el medio oleoso de la formulación en el sitio de inyección. Cuando la droga esterificada alcanza el medio acuoso es hidrolizada por vía enzimática, liberándose la droga activa. Por lo tanto, se trata de prodrogas que son metabolizadas en el medio biológico a compuestos activos. La droga liberada atraviesa membranas, alcanza la circulación venosa y se distribuye en el organismo.

Según lo antedicho, el paso limitante para que la droga quede disponible en el organismo es su partición entre el vehículo oleoso y la fase acuosa (fluido biológico), lo cual, a su vez, limita el comienzo de la absorción. En las formulaciones de depósito de haloperidol y flufenazina la constante de eliminación es mayor a la de absorción; es decir, es más rápido el proceso de eliminación que el de absorción y es este último el que controla la cinética del fármaco. Este fenómeno en farmacocinética se denomina *flip-flop*(6, 7, 17).

En el caso del decanoato de flufenazina, el tiempo de vida media calculado a partir de la fase de eliminación luego de su administración intramuscular y endovenosa es de 8 a 14 días y de 15 a 24 h, respectivamente. En realidad la vida media de 8 a 14 días corresponde a la vida media de absorción (*flip-flop*). En el caso del decanoato de haloperidol el tiempo de vida media calculado a partir de la fase de eliminación es de 19 a 21 días respecto de 15 a 24 h reportado en bibliografía para haloperidol(6).

Luego de la administración del decanoato de haloperidol, las concentraciones plasmáticas aumentan hasta alcanzar el pico a los 6 ó 7 días. El tiempo necesario para alcanzar el estado estacionario es de 5 veces la vida media de la velocidad limitante, en este caso, la absorción. Así, para el decanoato de haloperidol el estado estacionario se alcanzará luego de 3 meses del comienzo de la administración. Por ello, es muy habitual la utilización de una dosis inicial alta, una dosis de carga seguida de dosis de mantenimiento o bien la suplementación oral.

Una ventaja de las formulaciones de depósito es que se reduce la fluctuación en las concentraciones plasmáticas respecto de la administración oral. Si se reduce el pico de concentración se esperarían menos efectos ad-



versos ya que el porcentaje de receptores dopaminérgicos ocupados sería menor evitando que se sobrepase el umbral del nivel plasmático que lleva a efectos motores reversibles(5). Igualmente, es necesario evaluar si la incidencia de efectos adversos que ocurren luego de la administración de las formulaciones *depot* es menor a la observada luego de la administración oral.

Luego de la administración oral del haloperidol y flufenazina, son convertidas a metabolitos inactivos por el metabolismo pre-sistémico intestinal y hepático. Por ello, sólo una fracción de la dosis administrada alcanza la circulación sistémica como droga no modificada. La administración IM mejora la biodisponibilidad de la droga porque evita el metabolismo mencionado lo que podría llevar a la reducción de la dosis a administrar para obtener la misma eficacia clínica(1).

Otra ventaja de estas formulaciones es que se administran por vía intramuscular una vez cada 2 ó 4 semanas en lugar de la ingesta oral diaria de comprimidos. En definitiva, el desarrollo de formulaciones de depósito favorece la adherencia del paciente al tratamiento.

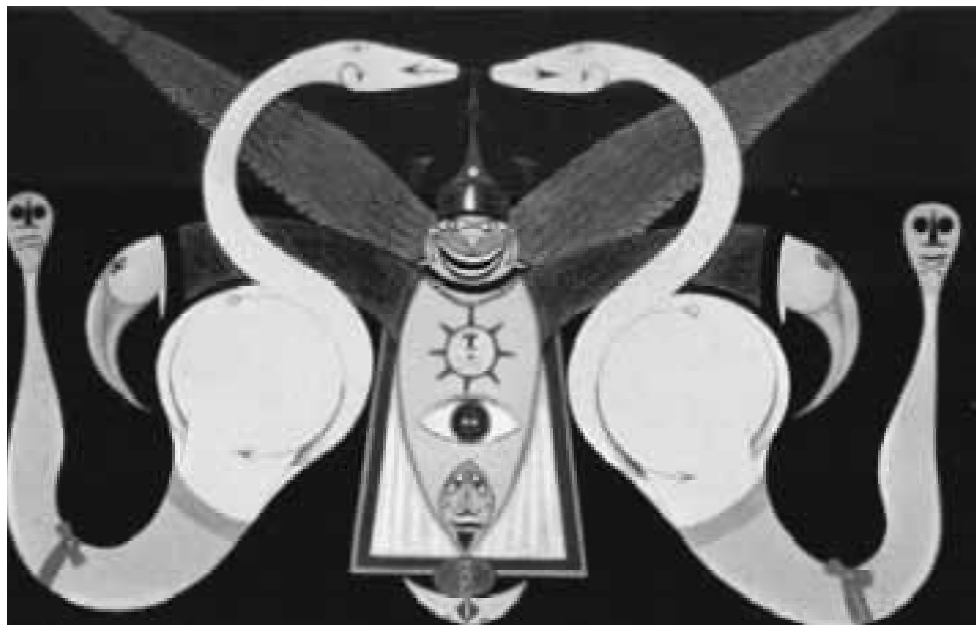
Es importante destacar que, a pesar de comprobarse la mejora en los parámetros farmacocinéticos, no existe un consenso sobre la mejora en la eficacia clínica y en los parámetros de seguridad de las formulaciones de depósito respecto de la administración oral.

Dentro de las desventajas se destaca que puede ocurrir dolor en el sitio de inyección y existe un retraso en el comienzo de la acción farmacológica y, por ello, no pueden ser utilizados en el tratamiento de síntomas psicóticos agudos. Además, no permiten la flexibilidad en la dosificación. Si se desencadena un efecto adverso, la droga administrada en la formulación de depósito no se removerá tan rápidamente como aquella de la formulación oral.

Más aún, el haloperidol y la flufenazina son drogas que producen efectos extrapiramidales (movimientos involuntarios, aquinesia, disquinesias tardías). Por ello, se recomienda la utilización de antipsicóticos orales más nuevos, como la risperidona, la amisulprida, la olanzapina y la quetiapina, asociadas con una menor incidencia de efectos adversos motores(3, 6, 7).

Como resultado de combinar los beneficios terapéuticos de los antipsicóticos atípicos con las ventajas farmacocinéticas de las formulaciones de larga duración,





se ha desarrollado la formulación de risperidona de liberación prolongada (LP). Ésta consiste en risperidona encapsulada en microesferas constituídas por una matriz polimérica de ácido glicólico y láctico que es biodegradable y que se administra por vía intramuscular(6, 7, 9),

Una pequeña cantidad de risperidona difunde a partir de la superficie de las microesferas durante las primeras 24 h de su administración. Luego de un periodo de latencia de 2 a 3 semanas, se observa un incremento gradual en las concentraciones plasmáticas y los niveles terapéuticos se alcanzan luego de 3 a 4 semanas de la administración. Esto coincide con la liberación principal de la droga por erosión del polímero de las microesferas. El pico de concentración plasmática se alcanza aproximadamente a las 5 semanas de la administración y los niveles plasmáticos se mantienen en niveles terapéuticos hasta las 6 semanas(5). Entonces, hasta que se libere la droga de la formulación de liberación prolongada, es recomendable la administración por vía oral de risperidona durante las tres primeras semanas del tratamiento.

La principal vía de metabolización de la risperidona es mediada por el citocromo P450 2D6 (CYP2D6) lo que resulta en la formación del metabolito 9-hidroxi-risperidona. El metabolito presenta igual perfil de actividad farmacológica en la psicosis que la risperidona por lo cual, cuando se evalúa la farmacocinética, se considera la suma de ambos compuestos(5).

El tratamiento con risperidona LP no ha mostrado diferencias significativas respecto del grupo de pacientes tratados con comprimidos por vía oral, en cuanto a la eficacia clínica y los efectos adversos(9). Estos resultados se corresponden con la equivalencia farmacocinética en el área bajo la curva hallada entre las formulaciones de administración oral y LP en el estado estacionario. Respecto de la administración oral, luego de la administración de risperidona LP se obtuvo una disminución en la Cmax de la sustancia activa pero no se observaron variaciones en la concentración del valle. Por ello, se reporta una disminución del 37% aproximada-

mente en la fluctuación de los niveles plasmáticos(7). Relacionando los datos farmacocinéticos con la actividad farmacológica, se propuso que la disminución en los picos de concentración plasmática de la sustancia activa, luego de la administración de la formulación LP, lleva a una mejora en la tolerancia a la droga y en la seguridad con una reducción en la incidencia de efectos extrapiramidales. Por ello, se recomienda la administración de 25 mg cada 2 semanas, ya que dosis mayores pueden traducirse en incrementos en el porcentaje de ocupación de receptores D2 y esto, en efectos extrapiramidales.

## Discusión

La tecnología farmacéutica ha permitido el desarrollo de formulaciones novedosas para tratar diversos trastornos centrales. Estos sistemas de liberación de drogas están preparados para actuar según la tecnología farmacotécnica empleada. Por ello, es necesario recordar que:

- Los productos de liberación modificada no deben molerse ni masticarse ya que se pierden las características de liberación lenta y puede producirse toxicidad de la droga. Debe ingerirse el comprimido completo.
- Las cápsulas blandas no deben abrirse y disolver su contenido antes de ser ingeridas.
- Los productos deben almacenarse a la temperatura indicada por el proveedor, fuera del alcance de la luz.
- Debe insistirse en la necesidad de la ingesta de las dosis a los horarios indicados, para mantener los niveles plasmáticos en concentraciones terapéuticas sin fluctuaciones indeseables.

Es aconsejable que las formulaciones de liberación controlada no sean consideradas intercambiables con las formulaciones de liberación inmediata del mismo principio activo considerando sólo la similitud en la biodisponibilidad entre formulaciones, sino que es necesaria la evaluación de la similitud en su farmacodinamia (efectos terapéuticos) ■



---

### Referencias bibliográficas

1. Altamura AC, Sasella F, Santini A, Montresor C, Fumagalli S, Mundo E. Intramuscular preparations of antipsychotic. Use and relevance in clinical practice. *Drugs* 2003; 63:493-512.
2. Bang LM, Keating GM. Paroxetine controlled release. *CNS Drugs* 2004; 18:355-364.
3. Bhanji NH, Chouinard G, Margolese HC. A review of compliance, depot intramuscular antipsychotic and the new long-acting atypical antipsychotic risperidone in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14: 87-92.
4. Crevoisier Ch, Hoevens B, Zürcher G, Da Prada M. Bioavailability of L-dopa after Madopar HBS administration in healthy volunteers *Eur Neurol* 1987; 27:36-46.
5. DeVane CL. Immediate-release versus controlled-release formulations: pharmacokinetic of newer antidepressants in relation to nausea. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:14-19.
6. Ereshefsky L, Mascarenas CA. Comparison of the effects of different routes of antipsychotic administration on pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Clin Psychiatry* 2003;64:18-23.S.
7. Ereshefsky L, Mannaret E. Pharmacokinetic profile and clinical efficacy of long-acting risperidone. *Drugs R D* 2005; 6: 129-137.
8. Guidance for Industry. Bioavailability and Bioequivalence studies for orally administered drug products-General Considerations. FDA, CDER, 2003.
9. Knox ED, Stimmel GL. Clinical review of long-acting, injectable formulation of risperidone. *Clin Ther* 2004;26: 1994-2002.
10. Norman TR, Olver JS. New formulations of existing antidepressants. Advantages in the management of depression. *CNS Drugs* 2004; 18:505-520.
11. Maggi L, Conte U. En: *Delivery Systems for the controlled release of drugs*. Segno & Formaedizioni, Milan, Italia. 2003.
12. Lund W. editor. Modified-release drug delivery systems. En: *The Pharmaceutical Codex. Principles and Practice of Pharmaceutics*. 12th edition. The Pharmaceutical Press; 1994. p. 208-217.
13. Note for guidance on the investigation of Bioavailability and Bioequivalence. EMEA, 2001.
14. Rabasco A. Nuevas formas de administración de medicamentos. En: Vila Jato JL. editor. *Tecnología farmacéutica*. Editorial Síntesis, Madrid, 1997. Volumen II, capítulo VIII. p.383-434.
15. Ramos Picos D, Gómez Carril M, Fernández Mena D. Métodos de obtención de microesferas biodegradables. *Rev Cubana Farm* 2001; 35:126-135.
16. Ranade VV. Drug delivery systems 5A. Oral drug delivery. *J Clin Pharmacol* 1991;31: 2-16.
17. Ritschel WA, Kearns GL. *Handbook of basic pharmacokinetics including clinical applications*. 6th ed., American Pharmaceutical Association, Washington, 2004.
18. Sansom L. Oral extended-release products. *Aust Prescr* 1999; 22:88-90
19. Veiga Ochoa MD, Gil Alegre E, Torrado Duran J. Preformulación. En: Vila Jato, JL. editor. *Tecnología farmacéutica*. Editorial Síntesis, Madrid, 1997. Volumen I, capítulo I. p.27-73.
20. Prospecto de Prozac seminal. Capsulas. Eli Lilly.

# Estabilidad de los medicamentos: su relación con la fecha de vencimiento y los productos de degradación

Alejandro Ferrero

Farmacéutico. Becario del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y técnicas en el Instituto de Investigaciones Farmacológicas (ININFA) UBA-CONICET. [aferrero@ffyba.uba.ar](mailto:aferrero@ffyba.uba.ar)

## Introducción

La estabilidad del principio activo, y a veces de algún excipiente, en la forma farmacéutica, está estrechamente relacionada con la fecha de vencimiento de los medicamentos, la cual es una aplicación e interpretación directa de los conocimientos obtenidos a partir de estudios de estabilidad(48, 49).

Desde hace 50 años la industria farmacéutica en todo el mundo acepta el uso de estudios cinéticos y predictivos para establecer fechas confiables de expiración de los fármacos. Sin embargo, antes de 1950 sólo se usaban procedimientos cualitativos o semicuantitativos en los estudios de estabilidad. Como estos métodos son extremadamente deficientes, por el bien de la salud humana han sido reemplazados por estudios rigurosos, bajo estrictos procedimientos, que utilizan ensayos indicadores de estabilidad confiables y específicos y conceptos estadísticos apropiados. De esta forma se puede obtener la máxima cantidad de información válida para establecer una fecha de vencimiento de los medicamentos(51).

El laboratorio elaborador garantiza que hasta la fecha de vencimiento el preparado será estable, si se lo almacena en las condiciones recomendadas; luego de la misma el medicamento no debe ser utilizado. De ocurrir esto último y desarrollarse un efecto tóxico, el laboratorio farmacéutico no tiene ninguna responsabilidad legal.

La pérdida de la concentración del principio activo

trae dos consecuencias muy importantes; por un lado la disminución de la eficacia del medicamento y por el otro la posible aparición de metabolitos tóxicos. Debido a la importancia del tema, cabría esperarse que la información al respecto sea muy abundante. Sin embargo hay escasos informes en la literatura médica sobre la toxicidad de un fármaco por un producto de degradación y aún menos luego de su fecha de vencimiento. En cuanto al último punto, es lógico no encontrar información debido a que ningún profesional publicaría un reporte de toxicidad por la administración de un medicamento vencido y la probabilidad de poder determinar que un paciente que consulta de urgencia recibió un medicamento vencido no es muy alta, y mucho menos que esa fue la causa de su internación. En relación con la parte legal, nuestro país tiene la Ley 16.463/64 (Ley de medicamentos) que en su artículo 19 prohíbe la elaboración, tenencia, fraccionamiento, circulación, distribución y entrega al público de medicamentos vencidos.

La fecha de vencimiento de la mayoría de los medicamentos se fija en alrededor de 2 años después de elaborado(48, 49). Sin embargo, a medida que pasa el tiempo este plazo se puede extender con la presentación de la documentación apropiada ante la entidad sanitaria correspondiente. Pero a pesar de que algunos laboratorios puedan poseer datos de estabilidad favorable de más de dos años para alguno de sus productos, la pregunta que surge es; ¿le conviene iniciar un trámite para

---

## Resumen

La fecha de vencimiento de los medicamentos es una aplicación y una interpretación directa de los conocimientos obtenidos a partir de estudios de estabilidad, los cuales consisten en ensayos rigurosos, que utilizan procedimientos estrictos y conceptos estadísticos apropiados. Un principio activo inestable trae como consecuencia por un lado la disminución de la eficacia del medicamento y por otro la posible aparición de productos tóxicos, principalmente a partir de la degradación tanto de los compuestos activos como de los excipientes. En esta revisión se analizan los criterios utilizados para establecer la fecha de vencimiento de los medicamentos y su relación con la estabilidad de los mismos, se mencionan los ensayos que se deben realizar y por último se dan ejemplos de productos de degradación y de las posibles consecuencias que estos pueden acarrear.

**Palabras clave:** Caducidad de medicamentos – Productos de degradación de medicamentos – Toxicidad – Estabilidad

STABILITY OF MEDICINES: ITS RELATIONSHIP WITH THEIR EXPIRATION DATE AND WITH DEGRADATION PRODUCTS

## Summary

The expiration date of medicines is an application and direct interpretation of the knowledge obtained from stability studies, which are conducted under rigorous conditions, employing appropriate statistical and conceptual procedures. Instability of an active compound may result on one hand in efficacy decrease and on other in the possible presence of toxic degradation products. In this review, we analyze the reasons underlying the definition of the expiration date of medicines and their relationship with the stability, we mention the essays that must be performed to support this definition and finally give examples of degradation products and of their possible adverse effects.

**Key words:** Expiration date of medicines – Toxicity – Degradation products – Stability of medicines

extender la fecha de vencimiento? Para poder responder esta pregunta debemos tener en cuenta que un medicamento con un plazo de vencimiento muy alto tiene una menor movilización de su stock y esto puede que no sea conveniente para el laboratorio patrocinador. Básicamente, no hay incentivos para que el laboratorio realice o registre estudios adicionales de estabilidad.

En relación con la extensión de la fecha de vencimiento, según el informe presentado en "The medical letter" en el año 1999, se estima que la potencia de la mayoría de los principios activos a 10 años de su fabricación estaría entre un 70 y un 80% de la inicial. Además, a excepción de la nitroglicerina y el paraformaldehído, predicen que la mayoría de la drogas, bajo condiciones razonables (baja humedad) retienen entre el 70 y el 80% de la potencia hasta 2 años, después de abierto

el envase original, luego de la fecha de vencimiento(48).

El Departamento de Defensa de los Estados Unidos y la Administración de Alimentos y Drogas (FDA = Food and Drug Administration) de dicho país tienen un programa conocido como programa de extensión de la vida de almacenamiento (SLEP = Shelf Life Extension Program) cuya finalidad es investigar la estabilidad de los medicamento luego de la fecha de vencimiento. En el año 2002 se presentó un resumen sobre el estudio de 96 productos farmacéuticos diferentes en 1122 lotes y determinaron que se podía extender la fecha de vencimiento del 84% de los lotes estudiados por 57 meses adicionales, mientras que sólo 10 productos eran inestables una vez vencidos(47).

Existen más reportes donde se demuestra la estabilidad de los principios activos varios años después de su fecha de vencimiento. Regenthal y colaboradores determinan teofilina en tabletas y encuentran un 90% del principio activo del medicamento 30 años después de la fecha de vencimiento(38); por otro lado la amantadina y la rimantadina son estables hasta 25 años si se conservan a 20°C(41), mientras que el flurazepam, almacenado por 15 años, tiene el mismo espectro infrarrojo y de Raman que el estándar de referencia de la farmacopea de EE.UU.(34), lo que quiere decir que no hubo degradación. Fyllingen y colaboradores estudiaron ampollas de diazepam que tenían 10 años de antigüedad y encontraron que el porcentaje de degradación de las mismas no superaban el 1,5%(15).

Con lo expuesto anteriormente, si bien no se puede generalizar, podemos decir que para muchos compuestos se podría extender la fecha de vencimiento ya que ha sido demostrada su estabilidad.

#### **BOX 1**

##### **Pautas publicadas para garantizar la calidad y reproducibilidad de los ensayos de estabilidad**

Todos los requerimientos para realizar los estudios de estabilidad y predecir correctamente la fecha de vencimiento de los fármacos se encuentran dentro de las pautas establecidas por la FDA, las normas GMP (*Good Manufacturing Practices*) y la ICH (*International Conference for Harmonization* = conferencia internacional sobre armonización de requerimientos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano). Estas pautas son adoptadas por las farmacopeas (la de Argentina, la de EE.UU. y la de la Comunidad Europea) y deben garantizar una buena calidad y reproducibilidad de los ensayos de estabilidad, de los cuales salen las fechas de vencimiento de los medicamentos(51).

**Pautas de la FDA.** Este organismo brinda recomendaciones para el diseño de estudios de estabilidad destinados a establecer períodos apropiados de fechas de vencimiento y requerimientos para el almacenamiento de los productos. Estas pautas representan un marco de trabajo para el diseño experimental y el análisis de datos y el tipo de documentación necesaria para cubrir los requerimientos reguladores en el proceso de desarrollo de drogas ([www.fda.gov/cder/guidance/1714fnl.htm](http://www.fda.gov/cder/guidance/1714fnl.htm)).

**Normas GMP.** Estas buenas prácticas de fabricación establecen que debe existir un programa de prueba, escrito e ideado para evaluar las características de estabilidad de los productos farmacéuticos, los cuales deben ser utilizados para estimar la fecha de vencimiento de los mismos. ([www.fda.gov/cder/gmp/gmp2004/GMP\\_finalreport2004.htm](http://www.fda.gov/cder/gmp/gmp2004/GMP_finalreport2004.htm)).

**ICH.** La conferencia internacional sobre armonización de requerimientos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano reúne a las autoridades expertas en normas y a los integrantes de la industria farmacéutica que desarrollan sus actividades en áreas relacionadas con la estabilidad de los fármacos. Estas conferencias, que comenzaron en 1991 en Bruselas, se realizan periódicamente y generan foros abiertos donde se discuten pautas relacionadas con la seguridad, calidad y eficacia de los productos farmacéuticos ([www.ich.org](http://www.ich.org)). Estas pautas consensuadas brindan información sobre los requerimientos para las pruebas de estabilidad las cuales fueron adoptadas por varios organismos, entre los cuales se encuentra la FDA y los responsables de la realización de la 7ª edición de la Farmacopea Argentina.

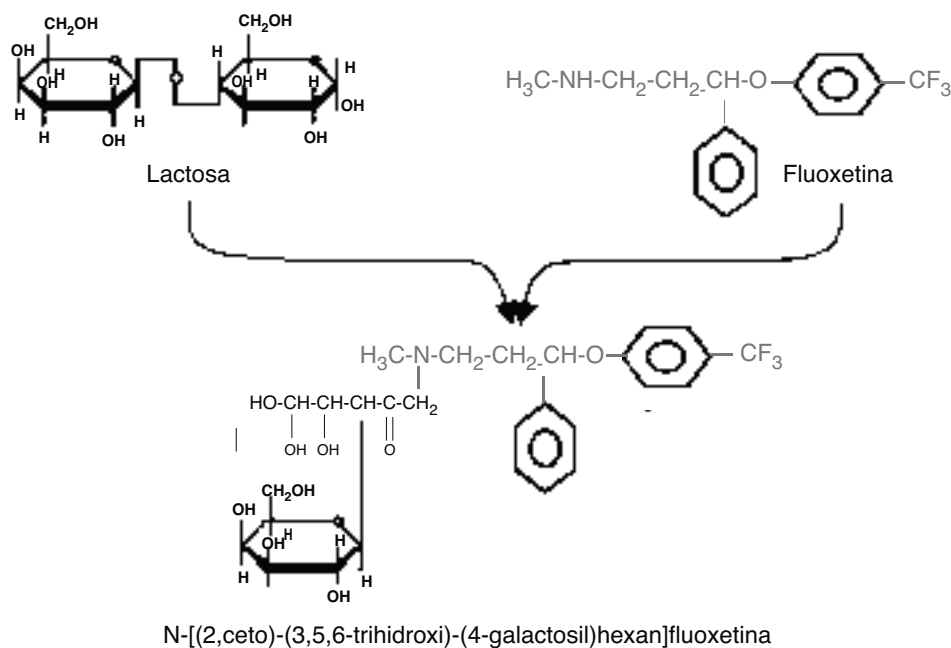
#### **La estabilidad de un producto farmacéutico**

La estabilidad se puede definir como la capacidad de una fórmula farmacéutica, para mantener las mismas propiedades que poseía al momento de su fabricación, en un sistema específico de envase y cierre, las cuales aseguran su identidad, potencia, calidad y pureza.

Otra definición toma en cuenta la actividad química o biológica del medicamento a lo largo del tiempo. Denomina estable un preparado cuya potencia rotulada y características físicas no han cambiado en forma apreciable o deletérea(51). A pesar de algunas excepciones, el 90% de la potencia del producto se reconoce como el nivel de potencia mínimo aceptable.

La estabilidad puede ser afectada por varios factores entre los cuales podemos nombrar la luz, la humedad, la temperatura, la interacción con el envase primario y con excipientes, entre otros.

La Farmacopea Argentina basándose en pautas precisas (ver Box 1) exige que se demuestre la estabilidad del producto farmacéutico en su envase primario mediante el empleo de un procedimiento analítico apropiado. Para ello se deben utilizar tres lotes pilotos de la misma formulación y concentración(13).

**Figura 1**

**Formación del producto de degradación de la fluoxetina. La lactosa reacciona con el antidepresivo y se forma el producto de Amadori conocido como N-[(2-ceto)-(3,5,6-trihidroxi)-(4-galactosil)hexan]fluoxetina. La reacción que da origen a este compuesto es independiente de la presencia de enzimas y se la conoce como "reacción de Maillard".**

### Ensayos de estabilidad

El propósito de un estudio de estabilidad es definir la fecha de vencimiento antes de la cual las propiedades del producto farmacéutico se mantienen dentro de las especificaciones. Es importante que en estos estudios se tengan en cuenta las características físicas, químicas y microbiológicas, además del mantenimiento de la concentración del principio activo y la eficacia de los conservantes.

La farmacopea Argentina nombra tres tipos de ensayos de estabilidad: los acelerados, los adicionales en condiciones intermedias y los de larga duración(13). Los dos primeros son optativos, mientras que el tercero es obligatorio.

Los estudios acelerados son diseñados para aumentar la velocidad de degradación química o cambios en las propiedades físicas del producto farmacéutico, empleando condiciones de almacenamiento extremas (40°C de temperatura con una humedad de 75% durante 6 meses como mínimo). Cuando se producen cambios significativos en las condiciones antes mencionadas se deben realizar los estudios adicionales en condiciones intermedias, por ejemplo a 30°C y 60% de humedad. Por último tenemos los de larga duración que se realizan durante por lo menos 12 meses a una temperatura de 25°C con una humedad de 60%. Las condiciones de los ensayos de larga duración deben ser las correspondientes a la zona climática a la que se va a destinar el fármaco. Es importante destacar que el mundo está dividido en 4 regiones climáticas y nuestro país se encuentra en lo que se denomina zona II(13).

### Productos de degradación

La degradación de los compuestos es sólo una de las variables que afectan la estabilidad. Por lo tanto, aunque a veces se lo use indistintamente para referirse a la estabilidad, es importante diferenciarlos. La degradación es una modificación de la molécula del fármaco o de los excipientes del preparado, mientras que la estabilidad tiene una acepción más amplia, en la que se incluye la degradación y toda otra modificación que pueda alterar la liberación, la absorción y la efectividad de un fármaco en el organismo(30). Una aplicación al caso de la carbamazepina permite ver la diferencia entre ambos conceptos. Cuando este compuesto se hidrata disminuye su disolución y por lo tanto la cantidad absorbida del fármaco es pequeña. Esto puede llevar a un menor efecto terapéutico por disminución del fármaco biodisponible sin que se detecte una disminución de la concentración del principio activo o de sus excipientes(48).

Antiguamente, era muy difícil distinguir si un compuesto detectado al momento de la fecha de vencimiento del fármaco era un producto de degradación o una impureza que fue arrastrada desde la materia prima del principio activo o de los excipientes. Sin embargo, este problema se resolvió desde el momento que la industria farmacéutica adoptó un estricto control de los compuestos que van a formar parte del medicamento final (desde los excipientes hasta el principio activo) en el preciso momento que ingresan al laboratorio o previo a ser usados (en el caso que se almacenen por períodos largos de tiempo antes de utilizarse). Si a esto le sumamos la rigurosa limpieza de los aparatos necesarios para

elaborar el producto, casi podemos decir que la mayoría de las impurezas que encontramos a la fecha de vencimiento son productos de degradación del principio activo durante el proceso de manufacturación o almacenaje del medicamento terminado.

Por otro lado, las farmacopeas nombran y ponen límites de concentración en el fármaco terminado para ciertos productos, de los cuales algunos de ellos son impurezas que se arrastran de la síntesis y purificación del principio activo y otros son productos que se obtienen por degradación durante el proceso de manufacturación o almacenamiento. Sin embargo, las farmacopeas engloban bajo el título de impurezas a cualquier compuesto extraño presente en el medicamento final, sin importar si procede de la síntesis o de la degradación posterior.

En la tabla 1 se muestran algunas impurezas que están presentes en los psicofármacos; muchas de ellas son productos de degradación, mientras otras como la metoxitirosina y la L-tirosina (en la levodopa) o el iminodibenzilo (en la imipramina) son contaminaciones del principio activo(9).

Un caso aparte ocurre con el N-[(2-ceto)-(3,5,6-trihidróxi)-(4-galactosil)hexano]fluoxetina que es un producto de degradación de la fluoxetina que surge de la reacción entre el principio activo y la lactosa utilizada como excipiente(53). La reacción ocurre cuando la amina secundaria de la fluoxetina se une al grupo hidróxilo de la lactosa para generar un compuesto intermediario que luego de una reorganización estructural va a dar origen al producto de degradación (ver Figura 1).

Otro ejemplo distinto es el ácido metanosulfónico presente en la bromocriptina. Dicho compuesto potencialmente tóxico, no es un producto de degradación sino que es el anión de la sal de metanosulfonato de bromocriptina (principio activo). La farmacopea de los EE.UU. pone un límite de detección de este compuesto por encima del cual el medicamento no puede ser liberado al mercado.

En general, los ésteres del ácido sulfónico, como el metanosulfonato, son considerados potenciales agentes alquilantes de las cadenas del ADN y por lo tanto tienen efectos citotóxicos, mutagénicos(16) al punto que son utilizados para inducir cáncer en animales de experimentación. Bignami y colaboradores consideran las posibles consecuencias para una célula humana de la exposición crónica a bajos niveles de un agente metilante. Tal exposición puede aumentar la probabilidad de que se genere un desajuste en la reparación del ADN la cual predispone a la célula a la inducción de mutación, por errores no corregidos de replicación(2).



Dentro de los productos de degradación podemos encontrar aquellos que son el resultado de procesos de óxido reducción (N-óxido de fentanilo a partir del fentanilo), por hidrólisis (ácido salicílico a partir del ácido acetil salicílico) y por dimerización (dímero de alprazolam), entre otros.

Cuando ocurre la degradación de un principio activo podemos tener un producto que tenga las mismas propiedades farmacológicas (con igual, menor o mayor potencia), que sea inactivo, que posea una propiedad farmacológica distinta a la del principio activo o que resulte tóxico.

Cualquiera sea el producto de degradación, el laboratorio farmacéutico debe garantizar que a la fecha de vencimiento la cantidad de éste debe estar dentro de lo especificado en la monografía aprobada por el ente regulador apropiado.

#### ***Productos de degradación con propiedades farmacológicas similares al principio activo***

El ácido salicílico es un ejemplo de un compuesto de degradación con actividad farmacológica similar al

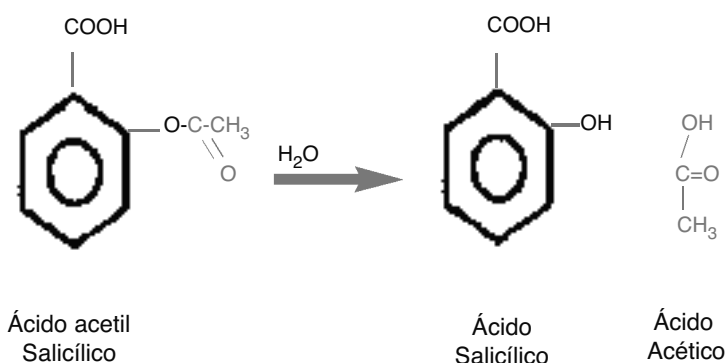
**Tabla 1**  
**Impurezas presentes en algunos de los fármacos con acción a nivel del sistema nervioso central comercializados en la Argentina**

Fármaco	Impureza
Alfentanilo <sup>3, 12</sup>	N-óxido de alfentanilo en configuración cis# N-óxido del alfentanilo en configuración trans# N-[4-(metoximetil)piperidin-4-il]-N-fenilpropanamida* 1-etil-1,4-dihidro-4-[2-[[4-(metoximetil-4-fenilamino)-piperidin-1-il]etil]-5H-tetrazol-5-ona* N-[1-(2-hidroxietil)-4-(metoximetil)piperidin-4-il]-N-fenilpropanamida*
Alprazolam <sup>3, 12</sup>	5-cloro-2-(3-hidroximetil-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-4-il) benzofenona Dímero de alprazolam originado por condensación 2-amino-5-clorobenzofenona Otros derivados de benzofenonas
Amitriptilina <sup>3, 11, 12, 39</sup>	Ciclobenzaprina Dibenzosuberona 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ilidene)-N-metilpropilamina
Bromazepam <sup>3, 12, 37</sup>	2-amino-5-bromofenil pirid-2-il cetona* N-[4-bromo-2-(pirid-2-ilcarbonil)fenil-2-cloroacetamida*
Bromocriptina <sup>50</sup>	Ácido metanosulfónico
Bupropion <sup>50</sup>	Ácido m-clorobenzoico
Carbidopa <sup>3, 12, 50</sup>	Hidrazina* Metildopa
Clordiazepoxido <sup>12, 21, 50, 54</sup>	2-amino-5-cloro benzofenona* 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-one-4-óxido#
Clorprotixeno <sup>3, 12</sup>	2-clorotioxantona* El isómero "E"
Clomipramina <sup>3, 50</sup>	Desipramina Imipramina 3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina
Clonazepam <sup>12, 44</sup>	2-amino-2'-cloro-5-nitrobenzofenona* 3-amino-4-(2-clorofenil)-6-nitro-1H-quinolin-2-ona 3-amino-4-(2-clorofenil)-6-nitro-carbostirilo
Clorazepato <sup>7, 12, 50</sup>	2-amino-5-clorobenzofenona* Nordazepam#
Desipramina <sup>50</sup>	Iminodibenzilo
Diazepam <sup>15, 50</sup>	3-amino-6-cloro-1-metil-4-fenil carbostirilo Nordazepam 2-metil-amino-5-clorobenzofenona
Ethosuximida <sup>50</sup>	Ácido 2-etil-2-metilsuccinico
Fentanilo <sup>3, 12, 27</sup>	N-óxido de fentanilo# N-fenil-N-(piperidin-4-il)propanamida N-fenil-N-[1-(2-feniletil)piperidin-4-il]amina
Flumazenil <sup>3</sup>	Ácido 8-fluor-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazol[1,5-a][1,4]dibenzodiazepina-3-carboxílico*
Fluoxetina <sup>3, 12, 53</sup>	3-metilamino-1-fenilpropan-1-ol* Metil(3-fenilpropil)amina N-[(2-ceto)-(3,5,6-trihidroxi)-(4-galactosil)hexan]fluoxetina

Flufenazina <sup>3, 12</sup>	S-oxide de Flufenazina#
Flurazepam <sup>3, 12, 34</sup>	5-cloro-2-(2-dietilaminoetilamino)-2'-fluorbenzofenona* 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
Haloperidol <sup>12, 50</sup>	4,4'-bis[4-(p-clorofenil)-4-hidroxipiperidino]-butirofenona
Imipramina <sup>9, 12, 50</sup>	Iminodibenzilo Desipramina
Levodopa <sup>12, 50</sup>	3-metoxitirosina L-Tirosina
Lorazepam <sup>3, 12, 29</sup>	2-amino-2',5-diclorobenzofenona 2-amino-2'-cloro-5-nitro benzofenona* 3-acetiloxi-7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
Mianserina <sup>3, 12</sup>	1-[(2-hidroximetil)fenil]-4-metil-2-fenilpiperazina
Midazolam <sup>3, 12</sup>	Ácido 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazol[1,5-a][1,4]benzodiazepina-3-carboxílico 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidro-1-metil-4H-imidazol[1,5-a][1,4]benzodiazepina 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-6H-imidazol[1,5-a][1,4]benzodiazepina
Naloxona <sup>4, 50</sup>	Noroximorfona 2,2'-bisnalmefeno
Nitrazepam <sup>3, 6, 12</sup>	3-amino-6-nitro-4-fenilquinolol-2-ona 2-amino-5-nitrobenzofenona*
Nortriptilina <sup>3, 12</sup>	Dibenzosuberona Norciclobenzaprina 10,11-dihidro-5-[3-(metilamino)propiliden]-5H-dibenzo[a,b]ciclohepten-10-ol
Fenelzina <sup>50</sup>	Hidrazina*
Fenitoina <sup>3, 50</sup>	Benzofenona Benzilo
Selegilina <sup>3, 5, 50</sup>	Metanfetamina Desmetilselegilina Fenilpropanolamina Isómero "S" de la selegilina
Sulpirida <sup>1, 3, 12</sup>	2-aminometil-1-etilpirrolidina* 5-sulfamoil-2-metoxibenzamida* Ácido 5-sulfamoil-2-metoxibenzoico Etil 5-sulfamoil-2-metoxibenzoato Metil 5-sulfamoil-2-metoxibenzoato N-óxido de sulpirida#
Temazepam <sup>3</sup>	5-cloro-2-metilaminobenzofenona
Trazodone <sup>3</sup>	N-óxido de trazodone#
Trifluoperazina <sup>8</sup>	S-óxido de trifluoperazina#
Vigabatrin <sup>3</sup>	5-vinil-2-pirrolidona Zolpidem10 Dimetilamina* Ácido 6-metil-2-(4-metilfenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-acético*
Zopiclona <sup>3, 12</sup>	6-(5-cloropirid-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]pirazin-5-ona Óxido de zopiclona#

Referencias: \* = Producto de hidrólisis. # = Producto de oxidación.



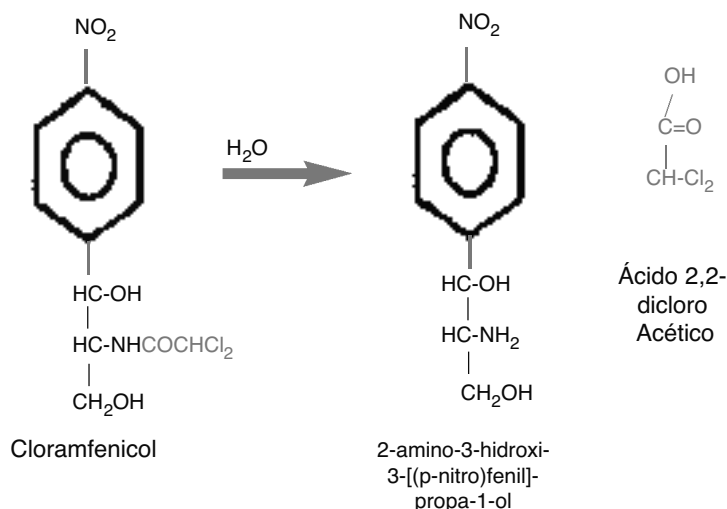
**Figura 2**

**Hidrólisis del ácido acetilsalicílico. Cuando el ácido acetilsalicílico está expuesto al agua puede sufrir hidrólisis generando como productos de degradación al ácido salicílico y el ácido acético**

principio activo (el ácido acetilsalicílico), el cual es un compuesto fácilmente hidrolizable. Cuando ello sucede se generan ácido salicílico y ácido acético como productos de degradación(40). El ácido salicílico tiene propiedades antiinflamatorias similares al principio activo (ver Figura 2).

#### **Productos de degradación sin propiedades farmacológicas**

El cloramfenicol (antibiótico) sufre ruptura por hidrólisis de su unión amida generándose el compuesto inactivo conocido como el 2-amino-3-hidroxi-3-[(p-nitro)fenil]-propan-1-ol (ver Figura 3).

**Figura 3**

**Hidrólisis del cloramfenicol. Cuando el cloramfenicol es atacado por el agua se produce la hidrólisis generando como productos de degradación al 2-amino-3-hidroxi-3-[(p-nitro)fenil]-propan-1-ol y al ácido 2,2-dicloro acético**

#### **Productos de degradación con propiedades farmacológicas distintas**

La fenitoína es un anticonvulsivante que tiene como producto de degradación a la benzofenona, la cual tiene leve actividad estrogénica, actividad trófica sobre el útero y efectos antiandrogénico(31, 32, 45) (ver Figura 4).

Si bien la benzofenona tiene una actividad estrogénica débil, muchos de sus derivados hidroxilados poseen una alta capacidad de desencadenar una respuesta similar al estradiol(45). Esto es importante de mencionar porque dentro de este grupo encontramos a la 4-hidroxibenzofenona (ver Figura 5) que es un metabolito de la benzofenona producido por la acción del citocromo P450 con alta actividad estrogénica(33, 46). La incorporación de un grupo

“metoxi” a uno de los anillos de benceno o la eliminación de uno de los anillo anula dicha actividad(45). Por otro lado, tanto la benzofenona como su metabolito 4-hidroxibenzofenona tienen propiedades antiandrogénicas en cultivos de células(45), mientras que este efecto no ha sido confirmado *in vivo*.

A pesar de que se han investigado la actividad estrogénica y antiandrogénica de más de 17 derivados hidroxilados de la benzofenona, no hay estudios sobre los efectos de compuestos amino o cloro derivados de benzofenonas, por lo tanto no se puede establecer si los productos de degradación de las benzodiazepinas tienen la actividad de sus similares hidroxilados.

Por otro lado, algunos derivados de la benzofenona, como el ketoprofeno (ver Figura 5) tienen propiedades antiinflamatorias por inhibir a las ciclooxigenasas (subtipo I y II). En la literatura encontramos varios ejemplos de compuesto con estructura de benzofenona sustituida que tienen propiedades antiinflamatorias(26, 35, 36). Sin embargo, los productos de degradación y las impurezas de las benzodiazepinas que son derivados de la benzofenona no han sido estudiados. En la Figura 5 se muestra un producto de hidrólisis del flurazepam para comparar estructuralmente con otros derivados de las benzofenonas con propiedades farmacológicas.

La fenitoína tiene otro producto de degradación que es el benzilo, el cual es un inhibidor de la carboxiltransferasa 1 humana(14, 52) y un activador de la epóxido hidrolasa microsomal(42, 43). La carboxiltransferasa 1 humana es una de las enzimas responsables del procesamiento de los xenobióticos y del metabolismo de endobióticos. El benzilo la inhibe es-

pecíficamente sin afectar, a dos enzimas estructuralmente similares, la acetilcolinesterasa o la butirilcolinesterasa(52). Hay más de 30 derivados del benzilo estudiados, pero ninguno de ellos es el iminodibenzilo (producto de degradación de imipramina y desipramina), por lo tanto, no sabemos si el producto de degradación de estos antidepresivos tiene efecto inhibitorio sobre la enzima.

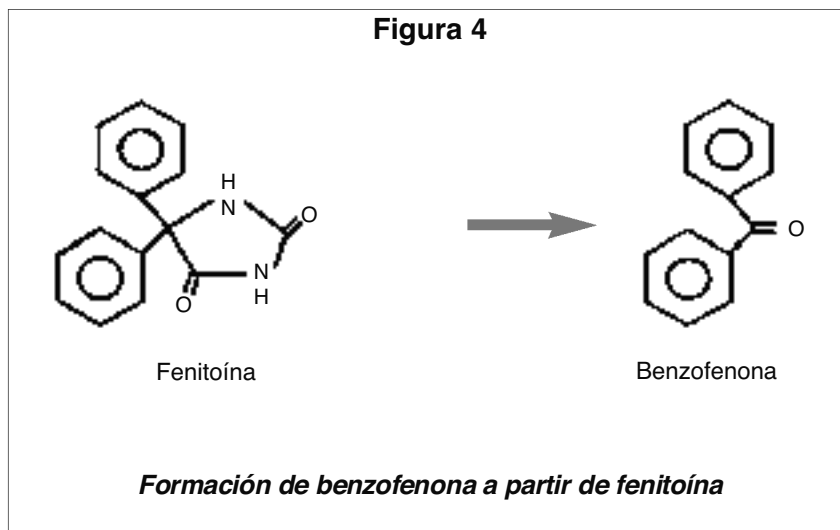
### Productos de degradación tóxicos

Existen varios fármacos que tienen productos de degradación que pueden llegar a ser tóxicos, pero es importante aclarar que a la concentración que los podemos encontrar en un medicamento que está dentro del período en que se puede utilizar (antes de la fecha de vencimiento) no van a ejercer toxicidad. De hecho las concentraciones a las que provocan algún efecto deletéreo son muy superiores a las que se detectan como producto de degradación.

A pesar de esto, hay que tener en cuenta dos factores que hasta ahora no hemos mencionado. El primero es el efecto acumulativo del compuesto tóxico de degradación en aquellos pacientes que tienen que tomar la droga en forma crónica, mientras que el segundo corresponde a la sensibilidad que pueden presentar algunos pacientes frente a dicho producto. A modo de ejemplo analizaremos a la metaanfetamina, que es un producto de degradación tóxico de la selegilina, un inhibidor de la monoaminooxidasa utilizado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Las concentraciones de metaanfetamina que podemos encontrar en un comprimido de selegilina son menores a las que se necesitan para la aparición de un efecto tóxico en un individuo normal (~10 mg). A pesar de esto, hay que considerar la posibilidad de que se induzca la enfermedad de Parkinson en personas predispuestas que tienen un tratamiento crónico con el fármaco.

Se ha demostrado que el consumo de metaanfetamina lleva al deterioro de las neuronas dopaminérgicas por inhibir la función mitocondrial y aumentar los radicales libres, entre otras alteraciones. Estos efectos fueron observados en individuos consumidores de metaanfetamina como droga de abuso (en una dosis diaria muy superior a la que puede contener un comprimido de selegilina). Sin embargo, no hay estudios donde se observe qué podría suceder con los pacientes que reciben tratamiento crónico con el fármaco y que, por lo tanto, ya padecen la enfermedad. En relación a esto, se sabe que hay pacientes que son susceptibles a la enfermedad de Parkinson, como por ejemplo aquellos que tienen el gen de parkin mutado o los que están expuestos a tóxicos ambientales (monóxido de carbono, pesticidas, sol-

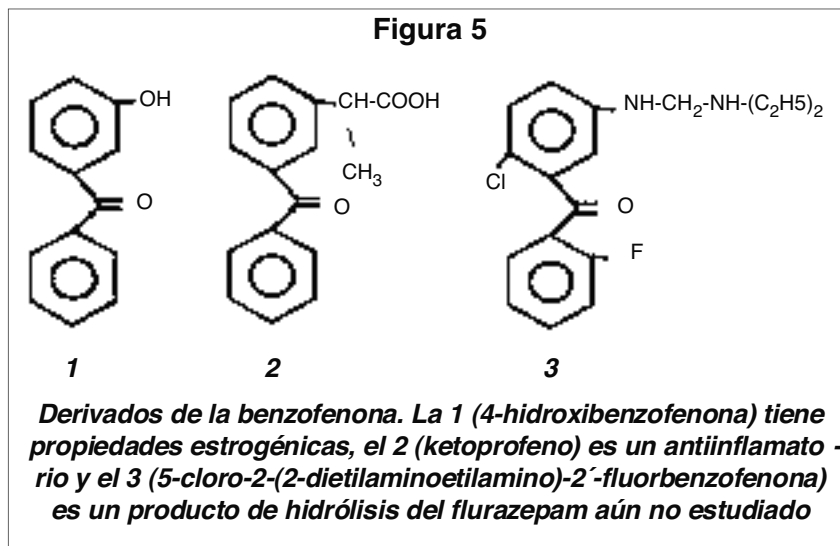


ventes, metales pesados) que dañan las neuronas dopaminérgicas(17, 18, 19, 20, 24). Entonces la pregunta que queda por responder es; ¿Podría haber un agravamiento de la enfermedad como resultado de la ingesta prolongada de selegilina con su producto de degradación?

Por otro lado, la fenitoína, como ya mencionamos, tiene a la benzofenona como producto de degradación, la cual tendría efectos tóxicos. Además, cuando es metabolizada por el citocromo P450 genera dos metabolitos que son el benzidrol y la 4-hidroxibenzofenona (ver Figura 5) que son geno y hepatotóxico(46). Es importante aclarar que la benzofenona y sus derivados se encuentran en algunos alimentos, y además son utilizados como excipientes de cosméticos. Por lo tanto, a la benzofenona aportada por el fármaco (que no sería tóxica a esas concentraciones), debemos sumarle la presente en los alimentos y la que se puede absorber de los productos cosméticos.

Otro ejemplo son la carbidopa y la fenelzina que tienen como producto de degradación a la hidrazina, a la que se le adjudican efectos genotóxicos, citotóxicos, carcinogénicos y necrogénicos, entre otros(22, 23, 25, 28).

La hidrazina induce toxicidad por aumentar la producción de radicales libres del oxígeno, depletar el glutatión reducido y disminuir la actividad de las catalasas(22), ade-





más de aumentar la apoptosis(23) en cultivos de hepatocitos.

Si bien el mecanismo por el cual produce toxicidad aún no está del todo esclarecido, se sabe que una dosis aguda de hidrazina causa depleción de ATP y acumulación de triacilglicerol en el hígado de animales de experimentación(25), mientras que la exposición crónica provoca daño hepático, neurodegeneración y cáncer(22, 23).

### Conclusiones

La estabilidad de un medicamento es lo que nos asegura que a la fecha de vencimiento no hay disminución del efecto terapéutico ni productos tóxicos del mismo. Dicha fecha, para algunos medicamentos, podría ser muy superior a las que están en vigencia. Esto hace que haya una mayor seguridad de que a la fecha de la toma del fármaco tendremos las concentraciones apropiadas y que no habrá productos indeseables.

Por otro lado, algunos medicamentos poseen productos de degradación tóxicos, pero a la dosis en que los encontramos no deberían producir ningún efecto deletéreo para el organismo. El problema se puede presentar cuando debemos ingerirlos en forma crónica y con relación a esto se necesitan más estudios para poder determinar qué ocurre con la pequeña acumulación y, por otro lado, qué consecuencias podrían traer en individuos sensibles ■

### Referencias bibliográficas

1. Agbaba D, Miljkovic T, Marinkovic V, Zivanov-Stakic D, Vladimirov S. Quantitative analysis of sulphiride and impurities of 2-aminomethyl-1-ethylpyrrolidine and methyl-5-sulphamoyl-2-methoxybenzoate in pharmaceuticals by high-performance thin-layer chromatography and scanning densitometry. *JAOAC Int.* 1999, 82(4), 825-829.
2. Bignami M, O'Driscoll M, Aquilina G, Karran P. Unmasking a killer: DNA O(6)-methylguanine and the cytotoxicity of methylating agents. *Mutat Res.* 2000, 462(2-3), 71-82.
3. British Pharmacopoeia. 1999, London. United Kingdom.
4. Brittain HG, Lafferty L, Bousserski P, Diegnan G, Lessor R, Small C, Pejaver S. Stability of Revex, nalmefene hydrochloride injection. *PDA J Pharm Sci Technol.* 1996, 50(1), 35-39.
5. Chafetz L, Desai MP, Sukonik L. Trace decomposition of selegiline. Use of worst-case kinetics for a stable drug. *J Pharm Sci.* 1994, 83, 1250-1252.
6. Davidson A, Li H. Difference spectrophotometric assay of nitrzepam in tablet formulation. *J. Pharm. Pharmacol.* 1989, 41(1), 63-65.
7. El-Bayoumi AA, Amer SM, Moustafa NM, Tawakkol MS. Spectroscopic determination of clorazepate dipotassium, primidone and chlorzoxazone each in presence of its degradation product. *J Pharm Biomed Anal.* 1999, 20(5), 727-735.
8. El-Gindy A, El-Zeany B, Awad T, Shabana M. Derivative spectrophotometric, thin layer chromatographic-densitometric and high performance liquid chromatographic determination of trifluoperazine hydrochloride in presence of its hydrogen peroxide induced-degradation product. *J Pharm Biomed Anal.* 2002, 27(1-2), 9-18.
9. El-Zeany BA, Moustafa AA, Farid NF. Determination of imipramine in presence of iminodibenzyl and in pharmaceutical dosage form. *J Pharm Biomed Anal.* 2003a, 33(4), 775-782.
10. El-Zeany B, Moustafa A, Farid N. Determination of zolpidem hemitartrate by quantitative HPTLC and LC. *J Pharm Biomed Anal.* 2003b, 33(3), 393-401.
11. Enever R, Li Wan Po A, Millard B, Shotton E. Decomposition of amitriptyline hydrochloride in aqueous solution: identification of decomposition products. *J Pharm Sci.* 1975, 64(9), 1497-1499.
12. *European Pharmacopoeia.* 3er edition. 1997, Strasbourg. Francia.

13. *Farmacopea Argentina*. 7ma edición. 2003, Buenos Aires. Argentina.
14. Fleming CD, Bencharit S, Edwards CC, Hyatt JL, Tsurkan L, Bai F, Fraga C, Morton CL, Howard-Williams EL, Potter PM, Redinbo MR. Structural insights into drug processing by human carboxylesterase 1: tamoxifen, mevastatin, and inhibition by benzil. *J Mol Biol*. 2005, 352(1), 165-177.
15. Fyllingen G, Kristiansen F, Roksvaag PO. Long-term stability of diazepam injections. *PharmActa Helv*. 1991, 66(2), 44-46.
16. Glowienke S, Friauff W, Allmendinger T, Martus HJ, Suter W, Mueller L. Structure-activity considerations and in vitro approaches to assess the genotoxicity of 19 methane-, benzene- and toluenesulfonic acid esters. *Mutat Res*. 2005, 581(1-2), 23-34.
17. Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL, Kortsha GX, Brown GG, Richardson RJ. Occupational exposures to metals as risk factors for Parkinson's disease. *Neurology*, 1997, 48(3), 650-658.
18. Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL, Richardson RJ. The risk of Parkinson's disease with exposure to pesticides, farming, well water, and rural living. *Neurology*, 1998, 50(5), 1346-1350.
19. Gorell JM, Rybicki BA, Johnson CC, Peterson EL. Smoking and Parkinson's disease: a dose-response relationship. *Neurology*, 1999, 52(1), 115-119.
20. Greenamyre JT, Hastings TG. Biomedicine. Parkinson's--divergent causes, convergent mechanisms. *Science*, 2004, 304, 1120-1122.
21. Han WW, Yakatan GJ, Maness DD. Kinetics and mechanisms of hydrolysis of 1,4-benzodiazepines I: chlordiazepoxide and demoxepam. *J Pharm Sci*. 1976, 65(8), 1198-1204.
22. Hussain SM, Frazier JM. Cellular toxicity of hydrazine in primary rat hepatocytes. I. 2002, 69(2), 424-432.
23. Hussain SM, Frazier JM. Involvement of apoptosis in hydrazine induced toxicity in rat primary hepatocytes. *Toxicol In Vitro*, 2003, 17(3), 343-355.
24. Hyun D, Lee M, Hattori N, Kubo S, Mizuno Y, Halliwell B, Jenner P. Effect of wild-type or mutant Parkin on oxidative damage, nitric oxide, antioxidant defenses, and the proteasome. *J Biol Chem*. 2002, 277(32), 28572-28577.
25. Jenner AM, Timbrell JA. Influence of inducers and inhibitors of cytochrome P450 on the hepatotoxicity of hydrazine in vivo. *Arch Toxicol*. 1994, 68(6), 349-357.
26. Khanum S, Shashikanth S, Deepak A. Synthesis and anti-inflammatory activity of benzophenone analogues. *Bioorganic Chemistry*, 2004, 32, 211-222.
27. Lambropoulos J, Spanos GA, Lazaridis NV, Ingallinera TS, Rodriguez VK. Development and validation of an HPLC assay for fentanyl and related substances in fentanyl citrate injection, USP. *J Pharm Biomed Anal*. 1999, 20(4), 705-716.
28. Leakakos T, Shank RC. Hydrazine genotoxicity in the neonatal rat. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1994, 126(2), 295-300.
29. Levasseur F, Caille G, Elie R, Vezina M, Larivière L. Electron-capture gas chromatographic determination of lorazepam in plasma and a pharmacokinetic application. *Biopharm. Drug Dispos*. 1985, 6(4), 381-387.
30. Lorez Arnaiz J, Torriani H, Lamdan S. *Farmacología I*. Eudeba, 1976. Buenos Aires, Argentina.
31. Nakagawa Y, Tayama K. Benzophenone-induced estrogenic potency in ovariectomized rats. *Arch Toxicol*. 2002, 76(12), 727-731.
32. Nakagawa Y, Tayama K. Estrogenic potency of benzophenone and its metabolites in juvenile female rats. *Arch Toxicol*. 2001, 75(2), 74-79.
33. Nakagawa Y, Suzuki T, Tayama S. Metabolism and toxicity of benzophenone in isolated rat hepatocytes and estrogenic activity of its metabolites in MCF-7 cells. *Toxicology*. 2000, 156(1), 27-36.
34. Neville G, Becktead H, Black D, Dawson B, Shurvell H. Vibrational and NMR spectroscopic study of aged flurazepam mono- and dihydrochloride salt for content identity. *J Pharm. Sci*. 1994, 83(9), 1274-1279.
35. Ottosen E, Sørensen M, Bjorkling F, Skak-Nielsen T, Fjording M, Aaes H, Binderup L. Synthesis and Structure-Activity Relationship of Aminobenzophenones. A Novel Class of p38 MAP Kinase Inhibitors with High Antiinflammatory Activity. *J. Med. Chem*. 2003, 46, 5651-5662.
36. Palomer A, Pascual J, Cabre M, Borra's L, Gonzalez G, Aparici M, Carabaza A, Cabre F, Garcia M, Mauleon D. Structure-Based Design of Cyclooxygenase-2 Selectivity into Ketoprofen. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2002, 12, 533-537.
37. Panderi I, Archontaki H, Gikas E, Parissi-Poulou M. Acidic hydrolysis of bromazepam studied by high performance liquid chromatography. Isolation and identification of its degradation products. *J Pharm Biomed Anal*. 1998, 17(2), 327-335.
38. Regenthal R, Stefanovic D, Albert T, Trauer H, Wolf T. The pharmacologic stability of 35-year old theophylline. *Hum. Exp. Toxicol.*, 2002, 21(6), 343-346.
39. Roman R, Cohen E, Christy M, Hagerman W. Stability of amitriptyline hydrochloride in a commercial aqueous solution. *J Pharm Sci*. 1979, 68(10), 1329-1330.
40. Salako Q, Fadiran E, Thomas W. Detection and determination of salicylic acid impurity in aspirin tablet formulations' by high performance liquid chromatography. *Afr J Med Med Sci*. 1989, 18, 215-218.
41. Scholtissek C, Webster R. Long-term stability of the anti-influenza A compounds: amantadine and rimantadine. *Anti-viral Research*, 1998, 38, 213-215.
42. Seidegard J, DePierre JW. Benzil, a potent activator of microsomal epoxide hydrolase in vitro. *Eur J Biochem*. 1980, 112(3), 643-648.
43. Seidegard J, DePierre JW. Benzil, a selective inducer and a potent in vitro activator of microsomal epoxide hydrolase. *Adv Exp Med Biol*. 1981, 136, 717-728.
44. Spell JC, Stewart JT. Analysis of clonazepam in a tablet dosage form using smallbore HPLC. *J Pharm Biomed Anal*. 1998, 18(3), 453-460.
45. Suzuki T, Kitamura S, Khota R, Sugihara K, Fujimoto N, Ohta S. Estrogenic and antiandrogenic activities of 17 benzophenone derivatives used as UV stabilizers and sunscreens. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005, 203(1), 9-17.
46. Takemoto K, Yamazaki H, Nakajima M, Yokoi T. Genotoxic activation of benzophenone and its two metabolites by human cytochrome P450s in SOS/umu assay. *Mutat Res*. 2002, 519(1-2), 199-204.
47. Taylor J, Lyon R, Prasana H, Hussain A. Stability profiles of drugs products extended beyond labelled expiration dates. *FDA science forum*, 2002, abstract Board AC-08.
48. The Medical Letter. Drugs past their expiration date. *The Medical Letter*, 1999, 38(979), 65-66.
49. The Medical Letter. Drugs past their expiration date. *The Medical Letter*, 2002, 44(1142), 93-94.
50. *United States Pharmacopeia*. 22th edition. 1990, Maryland, USA.
51. Vadas E. *Estabilidad de los productos farmacéuticos*. Remington, farmacia. Panamericana, 1998. Buenos Aires, Argentina.
52. Wadkins RM, Hyatt JL, Wei X, Yoon KJ, Wierdl M, Edwards CC, Morton CL, Obenauer JC, Damodaran K, Beroza P, Danks MK, Potter PM. Identification and characterization of novel benzil (diphenylethane-1,2-dione) analogues as inhibitors of mammalian carboxylesterases. *J Med Chem*. 2005, 48(8), 2906-2915.
53. Wirth D, Baertschi S, Johnson R, Maple S, Miller M, Hallenbeck D, Gregg S. Maillard reaction of lactose and fluoxetine hydrochloride, a secondary amine. *J Pharm Sci*. 1998, 87, 31-39.
54. Yuen SM, Lehr G. Liquid chromatographic determination of clidinium bromide and clidinium bromide-chlordiazepoxide hydrochloride combinations in capsules. *J Assoc Off Anal Chem*. 1991, 74(3), 461-464.

#### Agradecimiento:

El autor agradece a la farmacéutica Elina Ise (departamento de inspecciones, INAME-ANMAT), al farmacéutico Hugo Nieto (división aseguramiento de la calidad Laboratorios Bayer) y a la Dra. Rosario Alonso (IQUINEFA, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA), ya que sin la colaboración de estos profesionales el trabajo no se hubiese podido realizar

# Consideraciones sobre la regulación de medicamentos vigente en la Argentina

Inés M.I. Bignone

Médica Farmacóloga y Toxicóloga. Jefe de trabajos prácticos de la 2da. Cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina. UBA. Jefa del Departamento de Farmacovigilancia de Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología médica. ANMAT

Los medicamentos se componen de uno o varios principios activos y excipientes. Los principios activos son conocidos por su nombre genérico, denominación común internacional (DCI) o *International non Proprietary Name* (INN). Los excipientes son en general sustancias inertes (talco, lactosa, propilcelulosa, colorantes, etc.) necesarios para lograr una preparación galénica de fácil administración según la vía por la que se administren (por ej. oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, endovenosa) y la forma farmacéutica acorde (comprimidos de liberación inmediata, o modificada, líquidos orales [jarabes entre otros], inyectables solución o suspensión). Con respecto a los excipientes debe recordarse especialmente que algunos colorantes (por ej., tartrazina, eritrosina) pueden ser alérgicos.

Las tres primeras características son controladas en nuestro país por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), organismo descentralizado dependiente del Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación. La accesibilidad a los medicamentos es un tema con aristas complejas del cual se encargan un mayor número de actores, tanto de los diferentes niveles de la Administración Pública como también organizaciones de la sociedad civil. A los efectos de este trabajo nos centraremos en las atribuciones y regulaciones de la ANMAT(4).

Las principales funciones de una Agencia Regulatoria Nacional (ANMAT en Argentina, FDA en EE.UU, ANVI-

SA en Brasil, AGEMED en España) consisten en el control y la fiscalización de los productos farmacéuticos. Dependiendo de las diferencias en las estructuras organizativas de cada país, en las competencias de estas agencias pueden estar incluidas tareas de fiscalización relacionadas con alimentos, dispositivos médicos, productos de uso veterinario, etc.(2). La ANMAT fue creada en el año 1992 por el Decreto Presidencial Nº 1490, en el cual se establecen sus atribuciones y competencias(1).

Para darse una primera idea del mercado farmacéutico en Argentina, puede decirse que la cantidad de medicamentos registrados (ante ANMAT) y comercializados al año 2005 es de aproximadamente 4000 (según composición, sin incluir todas las formas farmacéuticas, concentraciones y presentaciones). El número aproximado de principios activos que se comercializa es de 1200(8). Analizaremos ahora qué se entiende por las tres primeras características antes mencionadas (eficacia, seguridad y calidad) y cómo se vela por ellas.

La *eficacia* de un medicamento, considerada como su capacidad terapéutica, es estudiada durante las fases II y III del desarrollo de un medicamento. Las empresas farmacéuticas multinacionales son las que habitualmente realizan estas investigaciones y dado que durante la fase III se requieren estudios multicéntricos, muchos de éstos son ejecutados en nuestro país. Posiblemente debido al desarrollo de pautas para la aprobación, control y fiscalización implementado por la ANMAT, a través de

---

## Resumen

En el presente trabajo se describen las principales funciones y atribuciones de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en el control y la fiscalización de los diferentes productos farmacéuticos. Se detallan las cuatro propiedades (eficacia, seguridad, calidad y accesibilidad) que deben reunir los medicamentos, describiendo el rol del ANMAT en relación al cumplimiento de cada una de ellas. Se desarrollan los diferentes tipos de criterios implementados para clasificar a los medicamentos que se comercializan en Argentina con autorización de la agencia regulatoria, para finalmente hacer una referencia a aquellos productos que se comercializan sin estar registrados ante esta agencia.

**Palabras clave:** Propiedades de los medicamentos – Nombre genérico – Agencia regulatoria en Argentina – Comercialización

## ISSUES REGARDING THE LEGAL REGULATION OF DRUGS IN ARGENTINA

### Summary

This work describes the main functions and attributions of the National Administration of Medicines, Food and Medical Technology (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, ANMAT) of Argentina in the control and supervision of pharmaceutical products. The four properties that a medicine must fulfill (efficacy, safety, quality and accessibility) are described, and the role of ANMAT with regard to each one is specified. Criteria employed in the classification of pharmaceutical products marketed in Argentina with the regulatory agency permission are specified, and a reference to pharmaceutical products not registered before the Agency is also included.

**Key words:** Pharmaceutical product properties – Generic – Regulatory agency in Argentina – Pharmaceutical marketing

la Comisión de Ensayos Clínicos, así como el dictado de la disposición sobre buenas prácticas clínicas, la cantidad de estos ensayos que se llevan adelante en el país ha ido en aumento en los últimos años(3).

Los resultados de todos los estudios realizados por las compañías farmacéuticas internacionales en los distintos países son presentados ante las agencias regulatorias de países centrales con el fin de registrar el nuevo producto en tales países.

Vale aclarar que para registrar en nuestro país un producto que contiene como principio activo una molécula nueva, se requiere que el mismo haya sido previamente aprobado para el consumo interno de los denominados países del Anexo I del Decreto 150/92(2), o sea aquellos considerados como referencia por su alta vigilancia farmacológica\*. Otros productos que contengan la misma molécula podrán ser registrados por "similitud" con el "original"(7).

La *seguridad* de un producto que contiene una nueva molécula, es también estudiada tanto en las fases preclínica como clínica. Sin embargo, en estos casos, los estudios de efectos adversos deben seguir haciéndose durante la fase de post-comercialización o farmacovigilancia. Las empresas multinacionales deben actualmente presentar los efectos adversos graves y/o inesperados así como informes periódicos de actualización de seguridad del producto ante las Agencias reguladoras de países centrales. En nuestro país también las compañías farmacéuticas deben notificar al Departamento de Farmacovigilancia de ANMAT los eventos adversos graves y/o inesperados ocurridos con cada uno de sus productos farmacéuticos. El Sistema Nacional de Farmacovigilancia está constituido por un efector central (ANMAT) y 40 efectores periféricos (Universidad, Centros Hospitalarios, Colegio de Farmacéuticos, etc.) y recibe notificaciones tanto de los laboratorios como de los efectores periféricos o de profesionales de la salud en forma particular(11).

La *calidad* de los productos farmacéuticos ha ido aumentando a lo largo de los años y actualmente es fundamental que los laboratorios productores sigan las denominadas buenas prácticas de fabricación y control (*Good Manufactured Practice - GMP*) emitidas por la OMS, siendo las últimas publicadas en el año 2002. El Instituto Nacional del Medicamento (INAME) realiza continuamente inspecciones a los laboratorios para fiscalizar y controlar si las Buenas Prácticas de Fabricación y Control son cumplidas por los mismos (actualmente hay aproximadamente 250 laboratorios nacionales y multinacionales habilitados para elaborar medicamentos). En última instancia y desde una lectura médica se controlan todos los procesos necesarios que deben realizarse para lograr que el principio activo se libere de su forma farmacéutica, llegue en concentraciones adecuadas al lugar de acción y, además, que la calidad de la droga sea tal que produzca los efectos esperados. Farmacovigilancia también recibe y operativiza las notificaciones de posibles desvíos de calidad.

Actualmente dentro del concepto de calidad se inclu-

\* Los países que integran el denominado Anexo I del decreto 150/92 fueron elegidos como países de referencia por su "alta vigilancia farmacológica", a saber: Canadá, EE.UU., Japón, Israel, y varios de la comunidad europea (Reino Unido, Suecia, Austria, Bélgica, Países Bajos, Dinamarca, Confederación Helvética, Francia, Alemania, España, Italia).

ye también la calidad de la información que acompaña al producto (rótulo y prospecto). En el área médica que aprueba medicamentos se evalúa el contenido de cada prospecto.

Si quisiéramos realizar una clasificación de los diferentes tipos de medicamentos que se comercializan en Argentina con autorización de la ANMAT podríamos adoptar diferentes criterios de acuerdo al fin de la exposición que nos ocupe. A continuación se expondrán los más relevantes. Más tarde nos referiremos a aquellos medicamentos que se comercializan sin estar registrados ante la agencia regulatoria.

#### a. Según su origen

Puede tratarse de medicamentos originales, similares (con marca o sin marca) o genéricos\*\*. Tomando por caso los medicamentos que contienen paroxetina como principio activo (ya sea de 10m, 20mg, como liberación inmediata o modificada, en presentaciones de 10, 30 comprimidos), éstos ascienden a 12 (según Manual Farmacéutico en marzo de 2006). Uno de ellos es el del laboratorio que "descubrió" la droga (paroxetina) y los demás productos son "similares" que han demostrado equivalencia farmacéutica con el original. La inmensa mayoría de los laboratorios nacionales elabora medicamentos importando la materia prima (principios activos y excipientes), es decir que no son laboratorios de síntesis de drogas(10).

En general los "originales" son de laboratorios transnacionales y los "similares" son de laboratorios de capital nacional. Respecto a si el laboratorio elige denominarlos con una "marca comercial" o solo llamarlos por su nombre genérico acompañado del nombre del laboratorio, esto es una elección de la propia empresa farmacéutica, según sus prácticas comerciales.

En el ejemplo anterior, en el caso de los productos que contienen paroxetina en nuestro país no hay hasta el momento ninguno al cual el laboratorio haya elegido denominarlo con el nombre genérico y el del laboratorio, por ej. Paroxetina Fulanex.

El precio de los medicamentos en nuestro país está "regulado" por las leyes del mercado, lo que significa en la práctica que, por ejemplo, el producto de paroxetina de 20mg por 30 comprimidos, del laboratorio original cuesta en general un 20-50% más que los similares que

\*\* Genérico, es una palabra que lleva a la confusión. En caso de la ley de prescripción por nombre genérico, el médico debe colocar el nombre genérico del principio activo con la forma farmacéutica, la concentración y la presentación que intenta recetar pudiendo colocar abajo o entre paréntesis el producto que prefiere que su paciente ingiera o se aplique.

En países donde la ley de patentes se aplica desde hace tiempo (por ej. EE.UU.), los denominados medicamentos genéricos son aquellos que luego de perdida la patente, se pueden comercializar habiendo demostrado que son bioequivalentes con el original. Esto se basa en el hecho de que un productor que no debe desarrollar una droga, sino sólo realizar ciertos estudios para demostrar la bioequivalencia de su producto con el de referencia, tendrá un medicamento cuyo costo deberá ser menor que el original dado que la inversión que debe recuperar será muchísimo menor.

En nuestro país conocemos por genérico a los medicamentos que se llaman por su nombre genérico, de laboratorios que suelen vender por licitación y por lo tanto son mucho más baratos que los de "marca".



—en principio— rondan todos el mismo precio. En caso de que existiera un producto que se denomina por su nombre genérico o DCI acompañado por el nombre del laboratorio productor, éstos suelen ser de menor precio, y al que en nuestro país denominan genérico (de una manera genérica).

**b. Según su condición de venta**

El decreto reglamentario de la ley de Medicamentos define cuatro condiciones de expendio, a saber: productos de venta bajo receta, bajo receta archivada, bajo recetario oficial y venta libre. En el caso de los psicofármacos y estupefacientes existen leyes especiales en las que se listan los principios activos que deben ser indicados en cada tipo de receta. En la provincia de Buenos Aires, además, existen recetarios especiales para la prescripción de psicofármacos de “venta bajo receta archivada”(5, 6).

**c. Según su lugar de fabricación: laboratorios**

**en el país o en el exterior**

Las distintas especialidades medicinales pueden ser de elaboración nacional (tanto de un laboratorio transnacional como de uno de capital nacional) o de elaboración extranjera en su totalidad o en partes (en su amplia mayoría éstos son de compañías extranjeras.)

**d. Según su composición: monodroga o asociados**

Según este criterio, las especialidades medicinales pueden ser monodroga (contienen un solo principio activo) o asociaciones (contienen más de uno). En el caso de psicofármacos no son muchos los productos asociados a dosis fija, y la mayoría han sido aprobados según el régimen del Decreto 150/92(2), lo cual garantiza que, salvo contadas excepciones, tienen un similar en alguno de los países denominados de “alta vigilancia farmacológica”.

**e. Según los mecanismos necesarios para su aprobación**

La norma básica que regula el registro de medicamentos en Argentina es el Decreto 150/92(2). Según lo estipulado en éste, existen tres tipos de procedimiento de registro. Los medicamentos importados como producto terminado que cuentan con una autorización de comercialización en un país de alta vigilancia sanitaria, se ajustan a lo estipulado en el artículo 4° y cuentan con un trámite reducido de registro. Las especialidades medicinales elaboradas en el país que cuentan con un producto similar autorizado para su comercialización en Argentina o en un país de alta vigilancia farmacológica se registran de acuerdo a las prescrip-

ciones del art. 3° de la mencionada norma. Por último, los medicamentos que no se encuadran en alguna de las tipificaciones previas se registran como “novedad terapéutica” según el art. 5° y el laboratorio aspirante al registro debe presentar toda la información referente a la seguridad y eficacia del producto (datos clínicos y pre-clínicos).

**f. Según el tipo de sustancia que contienen**

Éstos pueden ser sustancias químicas definidas obtenidas por síntesis, semi-síntesis, bioingeniería y otras “naturales”. En general, estas últimas no tienen una fórmula definida y son derivadas de plantas. En nuestro país las plantas medicinales, muchas de ellas pulverizadas y/o estandarizadas, se aprueban como medicamento fitoterapéutico, siguiendo las pautas anteriormente citadas. Es importante que quede claro que hasta el momento ninguno de los derivados estandarizados de plantas ha logrado demostrar, siguiendo ensayos clíni-

cos controlados, los efectos terapéuticos que “tradicionalmente” se le atribuyen. Por ejemplo en el caso de la “*hypericum*” o *hierba de San Juan* la capacidad antidepresiva que se le atribuye a uno de sus componentes estandarizados, la hipericina, aún no ha sido comprobada. Pese a no tener demostrado efecto terapéutico pueden poseer efectos adversos e incluso interactuar con otro tipo de medicamento.

### Otros medicamentos que se comercializan en el país sin registro ante la ANMAT

#### *a. Elaborados en los laboratorios de farmacias*

Las farmacias OFICINALES?? (que tienen aprobados, por ley, laboratorios de preparación de medicamentos) pueden vender algunos medicamentos que figuran en farmacopea (por ejemplo alcohol etílico, solución fisiológica, ciertas cremas, etc.) y otros que se elaboren frente a la receta de un médico donde figuran los principios activos con sus correspondientes cantidades. Estos son los llamados *preparados magistrales* y en general no pueden “fabricarse” a escala industrial, sino para un paciente determinado. En estos productos no figura ni el número de lote ni la fecha de vencimiento y, por supuesto, no poseen un número de certificado emitido por autoridad sanitaria alguna. La regulación de los mismos es fundamentalmente realizada por el área de “ejercicio profesional” de los ministerios de Salud provinciales y en el caso de la Ciudad de Buenos Aires por el Ministerio de Salud de la Nación bajo el supuesto de que han sido elaborados por un farmacéutico en un laboratorio dentro de la farmacia, como se realizaba antiguamente, cuando aún no existía el desarrollo de técnicas de fabricación actual que ha permitido mejorar sustancialmente la “calidad” de los productos medicinales.

#### *b. Ingresados al país por donación o por programas tipo Remediar*

Se trata de medicamentos que son comprados por licitación por el Ministerio de Salud siguiendo las pautas impuestas por aquellos países que “prestan” el dinero para su compra. En muy pocos casos estos productos pueden no haber sido registrados en nuestro país, sin embargo antes de ser entregados son controlados por ANMAT.

#### *c. Medicamentos fabricados en laboratorios que poseen habilitación provincial*

Estos pueden ser vendidos en el ámbito de la provincia habilitante pero no están autorizados para la comercialización interprovincial

#### *d. Medicamentos ilegítimos*

Ingresados al país a través de la frontera norte, robados y vendidos con fechas cercanas al vencimiento, o directamente vencidos o falsificados. Estos últimos son medicamentos fabricados en laboratorios no habilitados por ninguna autoridad sanitaria, que intentan lograr el mayor parecido posible con un producto registrado que está a la venta. En general se trata de “productos” que entran fácilmente a la cadena de comercialización, por ej. los de venta libre o aquellos con mucha salida(11) ■

---

### Referencias bibliográficas

- Decreto 1490/92: Creación de Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.
- Decreto 150/92, texto ordenado de acuerdo a las modificaciones de los decretos N° 1.890/92 y 177/93. Resolución conjunta (ME y OSP) N° 988 y (MS y AS) N° 748 – 1993 – Registro de Medicamentos.
- Disposición ANMAT 5330/96 y modificatorias. Buenas Prácticas en ensayos clínicos.
- Ley 16.463. Medicamentos, reglamentada por Decreto 9.763/64 y modificatorias.
- Ley 17.818 año 1968 y modificatorias. Estupefacientes.
- Ley 19.303 año 1971 y modificatorias. Psicotrópicos.
- Ley 25.649. Especialidades Medicinales: Promoción de la utilización de medicamentos por su nombre genérico. Resolución del MS N° 362/02
- Manual Farmacéutico. Publicación mensual. Año XLV, enero de 2006. Editorial Alfa Beta.
- Memoria Anual 2003, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación, 2004.
- Resolución MS y AS N° 297/96 y Disposición ANMAT N° 1.535/02: Comisión Permanente de la Farmacopea Argentina. Farmacopea Argentina. Codex Medicamentarius Argentino, Ministerio de Salud. ANMAT. 7ma. Ed. Vol.1. 2003.
- Resolución MS y AS N° 706/93. Creación Sistema Nacional de Farmacovigilancia.



# Farmacovigilancia

Pedro Saúl Lipszyc

Profesor Titular de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA.

La farmacovigilancia (Fase IV de la Farmacología clínica) es el conjunto de actividades que tienen por objeto la detección y la evaluación sistemática de los eventos adversos que se observan en la población general durante la utilización de un medicamento a dosis habituales, ya sea que se expendan con o sin receta. Entendemos por evento adverso a aquellas respuestas no deseadas como reacciones adversas, falta de eficacia o eficacia disminuida del medicamento.

Por el bajo número de personas que reciben el fármaco en estudios anteriores a su lanzamiento (alrededor de 5000 a 10000), comparada con el caudal de pacientes que va a recibirlo una vez comercializado, es que se tiene un conocimiento muy limitado del perfil de los efectos indeseados, así como de su frecuencia. Por este motivo, la farmacovigilancia es una actividad de la farmacología clínica que estudia los fármacos existentes en el mercado.

El principal objetivo de la farmacovigilancia es tener información veraz sobre la realidad de los medicamentos comercializados, a través de:

- Detección temprana de las reacciones adversas e interacciones medicamentosas tanto conocidas como desconocidas hasta ese momento.
- Detección de falta de eficacia o eficacia disminuida en los medicamentos en uso.
- Detección de la frecuencia de reacciones adversas conocidas.
- Identificación de los factores de riesgo y posibles mecanismos involucrados en las reacciones adversas.
- Proponer medidas de salud pública tendientes a reducir la incidencia de eventos adversos.
- Informar a los prescriptores, a otros profesionales de la salud, a las autoridades sanitarias y al público en general.

Dentro de los casos a reportar podemos encontrar:

1. Eventos adversos conocidos o desconocidos.
2. Eficacia disminuida.
3. Falla de calidad de elaboración.
4. Falta de eficacia.

Respecto a la falta de eficacia, podemos definirla como

## La información mínima necesaria es:

- Iniciales del/la paciente.
- Edad o fecha de nacimiento del/la paciente.
- Descripción del evento adverso.
- Nombre genérico y comercial del medicamento, el número de lote y fecha de vencimiento (no imprescindibles).
- Dosis.
- Fechas (aparición del evento adverso, cese, etc.)

la administración de un medicamento en dosis e indicaciones reconocidas que no produce el efecto deseado. Este hecho se encuentra relacionado con la calidad de fabricación y, en menor medida, con cuestiones biológicas.

La farmacovigilancia puede ser:

- Espontánea, cuando los médicos notifican voluntariamente las reacciones adversas observadas o sospechadas en sus pacientes.

- Intensiva, cuando se aplican técnicas epidemiológicas que permiten obtener sistemáticamente datos de diversas fuentes: hospitales, centros médicos y otros. Ésta, a su vez, puede ser prospectiva o retrospectiva.

De las características de la farmacovigilancia surge que para el éxito de la misma, el médico asistencial, juega un rol fundamental, tanto en los consultorios, como en la sala de internación. Es importante que el médico conozca los efectos adversos de los medicamentos que utiliza y que siempre piense que a veces un síntoma puede ser debido tanto a una enfermedad como a un efecto adverso.

La detección y posterior comunicación de las reacciones adversas es un derecho que, como tal, debe ser ejercitado con responsabilidad (veracidad de los hechos) y sin temores ya que la comunicación es confidencial. Los datos suministrados no implican violación alguna del secreto profesional, pues no supone la divulgación de los datos filiatorios del paciente. Tampoco trae aparejada una evaluación del accionar del médico. En definitiva, es una parte más de la función médica diaria y a favor de toda la comunidad.

Esta 1a Cátedra de Farmacología actúa como un nodo periférico de recepción de reportes dependiente de la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología médica), por lo que el reporte presentado por el médico es inmediatamente remitido a esa entidad nacional, lo que garantiza el registro y posterior evaluación ■

## ¿Cómo remitir una comunicación de evento adverso?

Las opciones son múltiples, usted se puede comunicar en forma totalmente gratuita a:

I Cátedra de Farmacología - Facultad de Medicina - U.B.A.

Tel. 0800-444-0540

E-mail: 1catf@fmed.uba.ar

En el horario de 10-18 hs. de lunes a viernes, su llamado será atendido por un profesional que recopilará los datos del caso; o puede dejar un mensaje, enviar un fax o e-mail, que se comunicarán con usted.

**Tenga en cuenta que reportar es una manera de cuidar a nuestros pacientes y compartir nuestras experiencias**

*el rescate y la memoria*



# El descubrimiento de las propiedades terapéuticas del litio

*Por John Frederick Joseph Cade \**



\* Senior Medical Officer, Victorian Department of Mental Higiene

**J**ohn F. J. Cade nació en 1912, en el pequeño poblado de Murtoa, Australia. Se graduó de médico con las máximas calificaciones a los 21 años de edad en la Universidad de Melbourne e inmediatamente comenzó a trabajar en el St Vincent's Hospital y, más tarde, en el Royal Children's Hospital. En 1941 se enroló en las fuerzas australianas que participaron de la Segunda Guerra Mundial. Retornó a su país luego de cuatro años, cuya mayor parte pasó como prisionero de los japoneses en el Changi Camp. Después de la guerra volvió a la práctica de la medicina en Bundoora Repatriation Mental Hospital. En 1949 describió en un célebre, aunque poco difundido artículo publicado en el *Medical Journal of Australia* que reproducimos a continuación, los efectos del litio en el tratamiento de pacientes maníacos. Cade suscribía la idea de que todas las afecciones mentales se correspondían con una alteración orgánica. Según su hipótesis, en analogía con las enfermedades tiroideas, las diferentes fases de la psicosis maníaco depresiva se deberían al exceso (manía) o defecto (depresión) de una determinada sustancia. En un precario laboratorio puesto en marcha por su propia iniciativa, utilizó como materia de estudio la orina de los pacientes maníacos. La elección de la orina no fue casual: se trataba del fluido orgánico más accesible y manipulable en una época en la que obviamente no estaban desarrolladas las actuales técnicas de investigación bioquímica. En su investigación, tratándose de enfermos maníacos, la orina sería rica en ese producto orgánico desconocido cuyas fluctuaciones marcaban las fases de la enfermedad.

El experimento que llevó a cabo consistía en inyectar intraperitonealmente orina de enfermos maníacos a conejillos de la India. Cade observó que para los cobayos la orina era muy tóxica y pensó que esto demostraba la existencia de la sustancia patógena. Más adelante, comprobó que la urea aislada producía los mismos efectos. Para graduar su acción ensayó con otros productos nitrogenados, como el ácido úrico. Ahora bien, este producto es insoluble en agua, por lo que utilizó su sal más hidrosoluble: el urato de litio. Para su sorpresa, la inyección conjunta de este último con urea atenuaba los efectos nocivos de la urea, lo que sugería un efecto protector del litio. Administró después litio aislado en los cobayos, y observó que los animales se mostraban tranquilos, con una sedación no letárgica. Animado por el descubrimiento ensayó el litio (en forma de carbonato o de citrato) en enfermos maníacos, con resultados espectaculares, que no se dieron en pacientes con esquizofrenia o melancolía, lo que sugería una acción específica en la manía.

El trabajo de Cade no tuvo mucha resonancia, a lo que contribuyó, probablemente, que se haya publicado en una revista australiana, en el mismo año en que una publicación norteamericana daba a conocer los catastróficos efectos de las sales de litio como alternativa al cloruro sódico en las dietas hiposódicas. Cade abandonó, según se dice, el uso del litio ante el fallecimiento de algunos de sus pacientes, pero la utilidad de la droga fue reivindicada en los años '60 por los psiquiatras daneses M. Schou y P. C. Baastrup. Sin embargo, debido a los temores que despertaba este elemento por su toxicidad, fue recién en 1970, que la Food and Drug Administration (FDA) aprobó su uso en los Estados Unidos. Durante los últimos veinticinco años de su ejercicio profesional Cade ocupó el puesto de Superintendente del Royal Park Psychiatric Hospital y, simultáneamente, fue Decano de su Escuela de Medicina. John Cade falleció de un carcinoma de esófago en 1980 ■

J. C. Stagnaro

# Las sales de litio en el tratamiento de la excitación psicótica\*

Las sales de litio tuvieron su auge en la última mitad del siglo pasado cuando, introducidas por Garrod, fueron descritas como curativas para la gota, así también como para una multitud de llamadas manifestaciones reumáticas de la gota.

Esto se deduce de la demostración de que el urato de litio era el más soluble de los uratos. Se demostró que si partes de cartilago con depósitos de urato eran sumergidas en sendas soluciones de sodio, potasio y carbonato de litio el urato se disolvía primero en la solución de carbonato de litio.

A medida que pasaba el tiempo y los comprimidos de litio eran consumidos en una escala creciente, para una cada vez mayor variedad de enfermedades, los efectos tóxicos y depresivos fueron de más en más visibles.

Garrod (1859) escribió del carbonato de litio lo siguiente: “cuando se da en dosis de uno a cuatro granos disueltos en agua, dos a tres veces al día, no produce síntomas psicológicos directos... su uso parece no tener ninguna consecuencia dañina”. Y, desde luego, en esa dosis no debería aparecer ningún síntoma tóxico.

Pero, aproximadamente cinco años más tarde fueron reportados casos de “depresión cardíaca y hasta de dilatación del corazón como resultado de un excesivo y continuado uso de pastillas de litio” (*The Practitioner*, 1907).

“Depresión cardíaca y hasta dilatación del corazón” fue, quizá, una descripción fisiológicamente muy imprecisa, pero el tono de advertencia era claro, así como la declaración aparecida en el *Companion to the British Pharmacopoeia* de Squires donde se afirmaba que las “sales de litio” afectaban al estómago con facilidad” (*The Practitioner*, 1909).

Con la amenaza de una hipotética depresión cardíaca y mental, las náuseas y mareos, la inutilidad del litio en casi todas las condiciones médicas en las que fue prescrito y el hecho de que hubiera otro tratamiento más eficaz para la única enfermedad en la que se había demostrado que éste tuviera validez, no es de extrañar que las sales de litio hayan caído en desgracia.

Culbreth (1927) dijo del bromuro de litio que era el más hipnótico de los bromuros. La dosis establecida era bastante importante: de diez a treinta granos. No se estipuló con qué repetición esta enorme dosis debía ser tomada en el día, pero se supone que en la forma tradicional de dos a tres veces. Squires también afirmó que “en la epilepsia es el mejor de los bromuros”; y estableció una dosis, más prudente, de cinco a quince granos.

Es importante señalar que la acción hipnótica del bromuro de litio se pensó como resultante del hecho de que el peso atómico del litio, peso por peso, era muy pequeño; en consecuencia el bromuro de litio debe contener más ión bromuro que cualquier otro bromuro.

No existe evidencia de que el ión litio posea una acción sedante superior a la del bromuro.

Quince granos de bromuro de litio suministrados tres veces al día conducirían rápidamente a una peligrosa intoxicación por litio. No sorprende el hecho de que nunca haya sido utilizado en el tratamiento de la epilepsia. Esto es una pena, ya que, usado de la manera adecuada, podría ser de un importante recurso en el arsenal terapéutico anticonvulsivo.

En el curso de algunas investigaciones del autor con respecto a la toxicidad de la urea inyectada intraperitonealmente en el conejillo de la India, se demostró que el ácido úrico aumentaba la toxicidad. La gran dificultad era la poca solubilidad en agua del ácido úrico, y por ello la sal de litio fue elegida como el urato más soluble.

Cuando se inyectaba una solución acuosa del 8% de urea saturada con urato de litio la toxicidad era bastante menor a la esperada. Parecía como que el ión litio estuviera provocando una acción protectora. Se realizaron más observaciones para probar este efecto utilizando carbonato en lugar de urato de litio.

Una solución acuosa del 8% de urea, inyectada intraperitonealmente en dosis de 1-25 mililitros por onza de masa corporal, mataba a cinco de cada diez conejillos de la India. Cuando se inyectaba intraperitonealmente con la misma dosis, 0.5% de carbonato de litio en la misma solución acuosa de urea al 8%, los diez animales sobrevivían; esto sugería la idea de una función protectora al ión litio contra el tipo de muerte convulsiva provocada por la dosis de urea tóxica.

Para determinar si las sales de litio tenían algún efecto *per se* en conejillos de la India, éstos fueron inyectados intraperitonealmente con dosis del 0.5% de solución acuosa de carbonato de litio. El notable resultado fue que, después de un período de aproximadamente dos horas, los animales, aunque completamente conscientes, se volvieron extremadamente letárgicos y no respondían a estímulos durante una a dos horas hasta que volvían a la normalidad.

Parecía casi imposible la relación entre el letargo de los conejillos de la India por un lado y la excitación de los psicóticos por otro. Pero como esta investigación comenzó como un intento de demostrar la toxina excretada en la orina de pacientes maníacos, la asociación de ideas es explicable.

En vista de estos resultados, valía la pena probar las sales de litio en el tratamiento de dos claros trastornos: la manía, por su efecto sedante, y la epilepsia, por su acción anticonvulsiva. Este artículo no trata este último efecto.

Henderson y Gillespie (1944) observan en su estudio sobre la historia de la psiquiatría que las aguas de ciertas fuentes eran consideradas poseedoras de una virtud especial en el tratamiento de la enfermedad mental, y mencionan algunas de las más famosas de las Islas Bri-

\* Medical Journal of Australia 1949; 2:349-352

tánicas. Es muy probable que su supuesta eficacia sea verdadera y directamente proporcional al contenido de litio en esas aguas.

En el tratamiento de la manía, un trastorno que es tan limitado en sí mismo, el investigador terapéutico debe estar siempre en guardia. Si éste u otro tratamiento tienen algún valor, debería ser cuidadosamente estudiado desde todos los ángulos posibles. Con un trastorno episódico de este tipo, la eficacia de un tratamiento específico ha de ser juzgada por uno o más de los siguientes criterios:

La mayor cantidad de puntos satisfactorios corresponderá a una mayor posibilidad de que sea un tratamiento de un valor verdadero y no supuesto.

1. La mejoría debe avanzar *pari passu* con el tratamiento.

2. Los casos crónicos tienen un valor especial en la valoración general del estudio debido a que en ellos es menos probable que aparezca una remisión espontánea en un corto tiempo como ocurre en casos recientes.

3. Datos relevantes pueden provenir del tratamiento de la excitación no maníaca.

4. Lo ideal es un método de observación controlada de un suficiente número de pacientes tratados y no tratados. La desventaja de este esquema ideal es que la manía no es un trastorno psicótico tan común como se piensa y le llevaría a cualquier estudioso de cualquier hospital psiquiátrico probablemente años para llegar a acumular una cantidad suficiente de datos que sean estadísticamente significativos.

Aunque los tres primeros criterios sean insuficientes para una prueba formal, dan una evidencia circunstancial clara a favor o en contra de la eficacia.

Hasta ahora han sido tratados diez pacientes maníacos, de los cuales tres sufren un trastorno crónico y los restantes de manía recurrente. Sumados a éstos, se aplicó un tratamiento similar a seis pacientes con demencia precoz y a tres melancólicos.

## Historiales clínicos

### Caso I

W.B., es un hombre de 51 años de edad que ha sufrido un estado de excitación maníaca crónica durante 5 años, inquieto, destructivo y dañino, ha sido considerado durante mucho tiempo como el paciente más problemático de la Sala. Su reacción al tratamiento fue altamente gratificante. Desde el comienzo del mismo, el 29 de marzo de 1948, con citrato de litio, se estabilizó y, en tres semanas, ya disfrutaba de los alrededores de la Sala de convalecientes. Como este paciente había estado enfermo y confinado a esta "Sala de crónicos" durante tanto tiempo, encontró extraños, al principio, tanto los alrededores comunes como la libertad de movimiento. Tanto por esto como por la necesidad de determinar una dosis de mantenimiento satisfactoria, fue puesto en observación durante dos meses. Reaccionó perfectamente y salió de alta del hospital el 9 de julio de 1948, con instrucciones de tomar una dosis de carbonato de litio de 5 granos dos veces al día. El carbonato fue sustituido por citrato ya que sufrió intolerancia a este último, quejándose

de náuseas severas. Pronto retornó a su antiguo trabajo, con el tiempo se tornó refractario a su tratamiento y, finalmente, lo abandonó. Sus familiares informaron que el paciente no había tomado su medicina durante, al menos, 6 semanas antes de su readmisión el 30 de enero de 1949, y estaba volviéndose más irritable e irregular en su comportamiento. Dejó el trabajo antes de la Navidad.

En su readmisión al hospital fue inmediatamente tratado con carbonato de litio, 10 granos 3 veces al día, y en dos semanas su estado se había normalizado. La dosis de carbonato fue entonces reducida a 5 granos 3 veces al día y en dos semanas más se redujo a 5 granos dos veces al día; sólo ahora, el 28 de febrero de 1949 está preparado para volver a su casa y al trabajo.

### Caso II

E.A., es un hombre de 46 años de edad que ha sufrido un estado de manía crónica durante 5 años. El 5 de mayo de 1948 comenzó tomando citrato de litio, 20 granos 3 veces al día. En dos semanas se había normalizado, y en una semana fue transferido a la sala de convalecencia. Un mes más tarde se le dio el alta aunque siguiendo con un tratamiento de citrato de litio de 10 granos 3 veces al día. En un mes esto se redujo a 10 granos una vez al día.


Hasta la fecha, 13 de febrero de 1949 permanece estable y con un trabajo que ha durado ya tres meses.

### Caso III

P.B., es un hombre de 40 años de edad que sufría de una segunda crisis maníaca que había durado 5 meses y no mostraba signos de recuperarse. El 5 de abril de 1948 comenzó con citrato de litio, 20 granos 3 veces al día, y en una semana estaba preparado para pasar a la Sala de Convalecencia. Durante semanas su estado siguió mejorando y se normalizó. El 31 de enero de 1949 se presentó para un control. Continuó estable y ha estado trabajando por más de tres meses, permaneciendo con una dosis de carbonato de litio de 5 granos dos veces al día. Se le aconsejó continuar con una dosis de 5 granos una vez al día.

### Caso IV

T. F., es un hombre de 63 años de edad que sufría de una manía crónica durante más de dos años. Presentaba un importante historial de alcoholismo con presencia de debilitamiento senil. Se mostraba locuaz, inquieto, irritable y eufórico a la vez. El 15 de junio de 1948 comenzó tomando 20 granos tres veces al día de citrato de litio y automáticamente comenzó a tranquilizarse y aunque el 28 de junio de 1948 hubo que suspender el suministro de citrato debido a náuseas y malestares, para el 30 de junio de 1948 el paciente se mostraba tranquilo y relajado y capaz de mantener una conversación racional. Su euforia y



- Comunidad Virtual de psicoanalistas
- Cursos y libros virtuales
- Directorios internacionales
- Contenidos y servicios especializados

excitación fueron desapareciendo dejando paso a un hombre irritable y crédulo. El paciente retomó el tratamiento con citrato de litio, 10 granos 3 veces al día, pero, en vista de un constante dolor abdominal, el carbonato fue reducido a 5 granos 3 veces al día el 8 de julio de 1948. Como el malestar persistía y aún no maníaco seguía siendo un hombre debilitado e irritable; no parecía valer la pena la continuidad del tratamiento y el 10 de Agosto de 1948 éste se suspendió. En dos semanas había vuelto a su previo estado maníaco.

#### **Caso V**

B.D., es un hombre de 44 años de edad que sufría un episodio maníaco recurrente. El último ataque sufrido había durado 2 meses y medio y no mostraba signos de querer desaparecer. El paciente se mostraba eufórico, inquieto y muy distraído. El 30 de julio de 1948 comenzó con el tratamiento de citrato de litio, 20 granos tres veces al día. En la primera semana ya se veía una mejoría. Continuó estable por dos semanas en las que su estado se normalizó. El 27 de agosto de 1948, la dosis de citrato se redujo a 10 granos 3 veces al día durante una semana con instrucciones para que el paciente, un hombre inteligente que pronto dejaría el hospital, tomara una dosis de 10 granos dos veces al día durante una semana y continuara indefinidamente con una dosis de 10 granos sólo a la noche. Permaneció estable.

#### **Caso VI**

A.M., es un hombre de 60 años que sufre una enfermedad maníaco depresiva asociada a un problema de alcoholismo. Sus ataques anteriores habían sido depresivos, pero había sufrido una fase maníaca durante 5 meses hacía dos años. El 17 de noviembre de 1948 había desarrollado en una semana una fase maníaca que iba empeorando. Se mostraba inquieto y agresivo. Comenzó tomando citrato de litio 20 granos 3 veces al día. En una semana su estado se estabilizó pero en las dos semanas siguientes hubo que suspender el tratamiento ya que se detectaron síntomas tóxicos, temblores y problemas en el habla. En cuatro días los síntomas tóxicos habían desaparecido, la administración de citrato, por tanto fue reducida a 10 granos 3 veces al día. Para este entonces se había estabilizado completamente. La toma de citrato de litio fue suspendida durante 7 semanas el 14 de febrero de 1949 donde comenzó a desestabilizarse y perder peso. Retomó la dosis de 20 granos 3 veces al día y en cuatro días se estabilizó; la dosis se redujo cuando al final de la semana había aumentado 3 libras.

#### **Caso VII**

M.C., es un hombre de 40 años que sufría de manía recurrente. Durante más de dos meses se mostró excitado, inquieto y violento y hubo que confinarlo a una habitación individual durante el día. El 7 de febrero de 1949 comenzó la toma de citrato de litio 20 granos 3 veces al día. En cuatro días ya se lo veía tranquilo y para el 13 de Febrero de 1949 prácticamente se había normalizado. Continuó bien, y el 20 de febrero de 1949 la dosis de citrato fue reducida a 10 granos 3 veces al día. Dejó el hospital el 27 de Febrero de 1949 con instrucciones de continuar con una dosis de 10 granos 3 veces al día durante una semana, 10 granos 2 veces al día por dos semanas más y finalmente 10 granos a la noche indefinidamente.

#### **Caso VIII**

W.M., es un hombre de 50 años que sufría de un ataque de manía recurrente, el primero de los cuales ocurrió a los 20 años. El último ataque duró dos meses y sin signos de que éste fuera a desaparecer. El 11 de Febrero, antes de comenzar con el citrato de litio, se mostraba eufórico e inquieto, y dos días más tarde ya se lo veía más tranquilo. En nueve días ya se notaba una mejora importante y ya el décimo día empezó a trabajar en su jardín. Dos semanas más tarde el paciente estaba prácticamente estabilizado, tranquilo, racional y con capacidad de entendimiento de su anterior condición. Se apreciaba un claro contraste con las dos semanas anteriores en las que tuvo que ser encerrado con una medicación sobre la base de un hipnótico y en las que se mostraba demasiado inquieto como para poder compartir la hora de la comida con los otros pacientes.

#### **Caso IX**

W.S., es un hombre fornido de 47 años que sufría desde los 25 años de fases maníacas recurrentes. El último alta fue dado el 31 de agosto de 1948 después de 7 meses de estar internado. Aunque con un estado hipomaníaco permanecía estable hasta que el 11 de febrero de 1949 fue readmitido con un estado típico de excitación maníaca. Afortunadamente, y a pesar de su contextura fornida era amigable y nunca se tornaba violento. El 11 de febrero de 1949 comenzó a tratarse con citrato de litio 3 veces al día. Esto lo tranquilizó ya al segundo día en que comenzó a desarrollar labores en la cocina, y al noveno día su estado estaba prácticamente normalizado. El 27 de Febrero de 1949 como su estado continuaba estable, la dosis fue reducida a 10 granos 3 veces al día. El 1 de marzo de 1949 empezó a quejarse de malestares leves y dolores abdominales, por lo que el suministro de droga se suspendió por tres días después de los cuales retomó la dosis de 10 granos de citrato de litio 2 veces al día.

Un íntimo amigo del paciente asegura que nunca lo había visto tan bien como en ese momento.

#### **Caso X**

R.T., es un hombre de 61 años que presenta un cuadro interesante. Ha sufrido durante 28 años de episodios maníacos que duran de 3 a 10 meses. El 5 de enero de 1949 es readmitido al hospital en su estado usual de excitación. Un grado de excitación tan alto que es imposible determinar si se debe a alucinaciones o delirios. El 28 de enero de 1949 comenzó tomando 20 granos de citrato de litio 3 veces al día. El 3 de febrero ya se había calmado, aunque presentaba leves síntomas tóxicos: mareos, náuseas. El suministro de citrato de litio se suspende 4 días más tarde cuando desaparecen los síntomas tóxicos y el paciente se recupera. Ahí comienza con una toma de 10 granos de carbonato de litio 3 veces al día. Doce días más tarde era evidente que su estado de excitación estaba desapareciendo, aunque también era obvio que sufría de constantes alucinaciones y delirios, en los que hablaba para sí mientras se comunicaba "telepáticamente" con otras personas. Este estado de excitación se controló con litio, no así el estado delirante.

Puede haber importantes diferencias de opinión en que este caso sea considerado como uno de verdadera manía.

Sumados a estos 10 pacientes, 6 pacientes más que sufren de demencia precoz fueron tratados con citrato

de litio con dosis de 20 granos 3 veces al día durante 3-4 semanas. Una característica importante fue que, aunque no se detectó una mejoría específica en ninguno de los pacientes, tres de ellos, que normalmente se mostraban inquietos y desvariaban, se tranquilizaron por primera vez en años, como el paciente del Caso X.

La toma de un hipnótico a la noche era rutinaria y pudo ser suspendida durante el tratamiento. Con la suspensión del litio volvieron a su antiguo estado.

Sería natural suponer que así como las sales de litio disminuyen los síntomas de manía, una dosis continua podría derivar en un episodio depresivo en pacientes predispuestos.

Aunque hasta el momento no existe ninguna evidencia, a tres pacientes que sufrían de una psicosis depresiva crónica les fue prescrita durante varias semanas la misma dosis de citrato de litio dada a pacientes de manía; no hubo mejora pero tampoco hubo un empeoramiento en la depresión.

### Dosis, sobredosis, dosis de mantenimiento

La farmacopea británica establece una dosis de 2 a 5 granos de carbonato de litio y de 5 a 10 granos de citrato de litio respectivamente; pero dichas cifras contienen poco valor informativo en terapéutica en relación a la cantidad de veces en el día que dicha dosis ha de ser administrada, así como a la posibilidad de suspensión.

Culbreth (1927) es más liberal al respecto y establece una dosis de 5 a 15 granos de carbonato de litio y de 10 a 30 granos de citrato de litio.

En la práctica, algunos pacientes pueden tolerar 20 granos de citrato de litio 3 veces al día durante semanas sin mostrar ningún síntoma tóxico.

Se recomienda mantener al paciente con una dosis máxima –20 granos de citrato de litio 3 veces al día ó 10 granos de carbonato de litio 3 veces al día– mientras el mismo continúe mejorando. Una vez que se alcanza un estado emocional normal, la dosis es progresivamente reducida: de 10 granos de citrato de litio 3 veces al día durante una o dos semanas, a 10 granos dos veces al día durante una o dos semanas más y finalmente una dosis de mantenimiento por tiempo indefinido de 10 granos después de la cena.

La dosis de carbonato de litio correspondiente es la mitad de la de citrato.

En vista de la tendencia de las sales de litio a producir malestar gástrico, se deben dar después de las comidas.

La razón de que se utilicen dos preparaciones alternativas es que el citrato es muy soluble y parece ser absorbi-

do más fácilmente que el carbonato, en tanto que el carbonato es suspendido en mucílago o se da en cápsulas. De todas formas, el carbonato tiene la ventaja de ser mejor tolerado por algunos pacientes y tiende a producir menos malestares gástricos y síntomas tóxicos.

Los síntomas de una sobredosis se observan principalmente en el aparato digestivo y el sistema nervioso. Pueden aparecer dolores abdominales, anorexia, náuseas y vómitos, y ocasionalmente leve diarrea. Los síntomas nerviosos son vértigos, temblor, ataxia, disartria, mioclonías, astenia y depresión. A menos que estos síntomas desaparezcan con la suspensión inmediata de la medicación, es muy probable que resulten en un desenlace fatal.

Por lo tanto, es imprescindible que cuando un paciente se encuentra bajo máxima dosis deba ser controlado diariamente y las enfermeras deben ser instruidas para detectar cualquier síntoma tóxico inicial.

Los síntomas tóxicos desaparecen rápidamente con la suspensión completa de la droga, ya que la misma es eliminada en dos a cuatro días; entonces el tratamiento se retoma con una dosis menor o, si se desea continuar con una dosis mayor, se debe sustituir el citrato por el carbonato de litio.

### Discusión

No hay dudas de que en manía la mejoría de los pacientes es estrechamente paralela al tratamiento, y que este criterio ha sido realizado satisfactoriamente en los casos crónicos y en los subagudos.

El efecto relajante en la agitación psicótica no maníaca es una clara evidencia de la eficacia de las sales de litio, especialmente porque la misma reaparece cuando el tratamiento es suspendido.

Las sales de litio no tienen un claro efecto hipnótico; el resultado es puramente sedante. El efecto en pacientes con excitación psicótica durante verdaderos ataques maníacos es tan específico que lleva inevitablemente a especular sobre la posible importancia etiológica de una deficiencia de ión litio en la génesis del trastorno. El litio puede ser un oligoelemento esencial. Ha sido detectado en agua de mar y en muchos ríos y fuentes y en restos de plantas y de animales.

La leucotomía pre-frontal ha sido realizada recientemente en débiles mentales (Mackay, 1948; Engler 1948) en el intento de controlar impulsos, agitación y temperamento incontrolables. Es probable que la medicación con litio sea efectiva en dichos casos y preferible a la leucotomía ■

### Bibliografía

Culbreth, D. M. R. (1927), "Materia Medica and Pharmacology" Seventh Edition, page 743.  
Engler, M. (1948), "Prefrontal Leucotomy in Mental Defectives", *The Journal of Mental Science*, Volume XCIV, page 844.  
Garrod, A. (1859), "Gout and Rheumatic Gout", page 438.  
Henderson, D.K., and Gillespie, R. D. (1944), "Textbook of Psychiatry", Sixth Edition, page 3.

Mackay, G. H. (1948), "Leucotomy in the Treatment of Psychopathic Feebled-Minded Patients in a State Mental Institution", *The Journal of Mental Science*. Volume XCIV, page 834.  
*The Practitioner* (1907), Volume I, page 166, quoted in Squire's "Companion to British Pharmacopeia".  
*The Practitioner* (1909), Volume II, page 130, quoted by Squire's, loco citato



# El cuerpo y la salud del psicoanalista en la relación consigo mismo, con sus pacientes y con sus pares

**Elsa Wolfberg**

*Médica Psiquiatra y Psicoanalista. Miembro Titular Didacta de la Asociación Psicoanalítica Argentina (APA). Vice-Presidente del Capítulo de Psiquiatría Preventiva de la Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA). Docente de la Carrera de Médico Especialista en Psiquiatría (UBA). Miembro de la CD de IAN-IA (Internacional Attachment Network Iberoamericana) Lafinur 2991, 13 "C" (1425) Ciudad de Buenos Aires. E-mail: psico@feedback.net.ar*

## Introducción

La problemática acerca del cuerpo y la salud del psicoanalista es de una importante significación en psicoanálisis, pero curiosamente está muy poco estudiada, por ende casi todo está por investigarse.

La percepción del soma, no sólo por parte del paciente sino también del analista (A), forma parte del *enfoque psicósomático*, tema infrecuente en un campo de trabajo que privilegia el discurso y, a lo sumo, el cuerpo del analizando, pero casi nunca el cuerpo del A, aunque el vínculo es bipersonal.

Con esta afirmación anunciamos ya una toma de posición: no consideramos al A como una pantalla y sí como miembro de una relación bipersonal, cosa que no deja de tener consecuencias en ambos.

Al ser renegado el cuerpo del A, éste sostiene un meta-mensaje de invulnerabilidad e inmortalidad,

frente a sí mismo, al paciente y a los pares, como si estuviera blindado. Una de las consecuencias es que esa conducta le entorpece al A cuidar su salud, contar con la ayuda de sus colegas, ampararse en una mutual si lo necesita, poder hablar de lo que le pasa sin tener que pasar a sentirse un minusválido narcisista, y ponerse en riesgo de no recibir derivación de pacientes. Esta conducta revela la existencia de un imaginario que estigmatiza al que se enferma, cosa que se intenta evitar, y que forma parte, y pesa en forma invisible, en la cultura de nuestras asociaciones psicoanalíticas.

Estas limitaciones contravienen uno de los hechos ampliamente investigados en medicina psicósomática, y es que la trama de sostén emocional y social es un elemento de gran importancia en el mantenimiento de la salud y también en la evolución de una enfermedad. El aislamiento es un factor de riesgo, y

---

## Resumen

Ha sido poco estudiado qué pasa en el cuerpo del analista cuando hay altos impactos emocionales que por supuesto se traducen en alteraciones somáticas. También se considera la dificultad de los analistas en investigar la temática de su enfermar y las repercusiones generadas en sí mismos, los colegas y los pacientes. Se sugiere implementarse dispositivos de prevención tanto personales como institucionales.

**Palabras clave:** Cuerpo – Renegación – Emociones – Grupos de intervisión

## PSYCHOANALIST' HEALTH: IN THE LINK WITH HIMSELF AND WITH HIS PEER

### Summary

It has been little studied what happens in the analyst's body when he receives a high emotional impact which, of course, is translated into somatic activations. This work also brings into consideration the level of difficulty the analyst faces when investigating the issue of his illness and the consequences generated in himself, his colleagues and his patients. The present paper suggests prevention mechanisms, for the individual sphere as well as for the institutional sphere.

**Key words:** Body – Renegation – Emotions – Inter-vision group

---



se llega a él silenciando un padecimiento que requeriría ayuda(19).

Este trabajo está pensado desde la óptica de la prevención(22) cuyo primer paso es conocer el problema.

Tomaré dos ángulos de mira y un esbozo de respuesta:

1. Qué le pasa al A en su contratransferencia, tanto emocional como corporal.
2. Qué le pasa al A que enferma y cómo lo encara con sus pacientes y con sus pares.
3. Recursos preventivos:
  - a. A nivel individual
  - b. A nivel grupal: "Grupos de Inter-visión" con pares elegidos, no institucionales.
  - c. A nivel institucional: Grupo consultor amistoso, grupo en disponibilidad institucional.

### 1. ¿Qué le pasa al A en su contratransferencia, tanto emocional como corporal?

Entre paciente y A se intercambian saludos, gestos, miradas, tonos de voz, etc. ¿A quien pertenecen? ¿Al A o al paciente? Searles responde: [...] *las expresiones faciales de cada uno de los dos participantes, "pertenecen" en un sentido, tanto al otro como a uno mismo [...]* "... sólo cuando ambos participantes pueden aceptar parte de la responsabilidad por estos fenómenos, puede la emocionalidad previamente y ampliamente dissociada del paciente hacerse auténticamente propia y el analista sentirá de nuevo su rostro y sus expresiones plenamente suyos..."(18). Este sutil campo compartido permite entender que los estados anímicos y de salud del A no son ajenos al paciente, las corrientes son bidireccionales.

Greenacre afirma que un individuo aún maduro, necesita mirar y poder hablar con otra persona para sentirse seguro en su propia identidad, o sea que hay un reforzamiento continuo del sentido del *self* a través de incluir a otro, sin el cual el sujeto aislado siente una disminución de su sentido de sí y de su identidad(9). Esto opera sobre el paciente y el A en distintos grados.

El lenguaje no verbal es el *lenguaje de las emociones* y es eficaz porque discurre de inconsciente a inconsciente. Ese lenguaje transita a través de la sensorialidad: posturas, mímica, cadencias de la voz, prosodia, sensaciones...(21).

Los hallazgos neurocientíficos de Damasio(4) indican que la comunicación no verbal puede jugar un papel tan importante como la comunicación verbal, influyéndose recíprocamente a través de claves no verbales de emoción, sensaciones corporales, imágenes, pensamientos, conductas (expresiones faciales,

gestos, posturas) y cambios del sistema nervioso autónomo como, por ejemplo: rubor, sequedad bucal, palpitaciones, sudoración, etc.

Esto ocurre entre el A y el paciente. Rara vez se registra y aún más raramente se menciona cuánto interviene el cuerpo y sus resonancias neuroendócrinas desde los distintos órganos efectores de la emoción y como, en caso de situaciones angustiantes y sostenidas, éstas pueden repercutir en la salud del A.

Searles relata en una sesión su "*enésimo ataque de ansiedad aguda con palpitaciones, transpiración y todo el resto*", frente a un paciente que desplegó fotos travestido y en poses excitantes, en una primera entrevista. Él se exigió no acusar el impacto y en ese momento tuvo un acceso de ansiedad(18). O sea que hay, por momentos, un correlato emocional fuerte que puede devenir desgastante en su expresión somática, aun cuando el A tenga capacidades de procesamiento de los contenidos mentales; pero nada es tan exacto e inmediato siempre: al tener que controlar sus emociones el A queda con su sistema de respuesta emocional activado y sin poder procesarlo en ese momento.

Freud dijo en 1913: "*No tolero permanecer bajo la mirada fija de otro, ocho horas o más por día*"(8). No sólo tuvo noción de que el ser mirado afectaría su libertad contratransferencial o la libertad transferencial del paciente, sino que tal vez tuvo en claro también su barrera de tolerancia corporal.

Las emociones se sienten en y con el cuerpo.

Toni Negri, en su libro "El exilio" reflexiona: "*En realidad ya no es posible imaginar la producción de las riquezas y de los saberes si no es a través de la producción de subjetividad y por tanto la reproducción general de los procesos vitales. Y los procesos vitales están ligados al cuerpo y a los afectos*". [...] "*El cuerpo no se expresa simplemente en formas racionales o seudorracionales o incluso en imágenes: se expresa además a través de potencias, potencias de vida, lo que llamamos afectos. La vida afectiva se vuelve pues una de las expresiones de la herramienta de trabajo encarnada en el interior del cuerpo*"(15).

¡Esta idea es central, especialmente para los psicoanalistas que trabajamos con nuestro cuerpo y afectos en, con y para los cuerpos y mentes de los otros!

El afecto, la empatía, son herramientas encarnadas de trabajo, un capital para el trabajo a administrar y cuidar.

Diversos estudios de neurociencias(11) dan cuenta de que la función de la emoción es coordinar la mente y el cuerpo. La emoción organiza la percepción, los pensamientos, la memoria, la fisiología, la conducta y la interacción social. También desencadena recursos para afrontar la situación que ella misma genera, que suelen incluir a otro y, por lo tanto, tam-



bién conecta cuerpos entre sí: por ejemplo, el llanto como expresión de pena que alerta a otro para que acuda en ayuda. La emoción es procesada independientemente del pensamiento conciente, es no conciente en el sentido neurológico y también puede serlo en el sentido psicoanalítico.

Hay dos circuitos por los que los estímulos emocionales pueden transitar tras su evaluación en la amígdala pasando, o no, por la corteza orbitofrontal y el hipocampo. Si toman el primer circuito serán concientes, si no, serán no concientes. Ambos circuitos envían mensajes colaterales al hipotálamo y a la base del cerebro que a su vez activan los cambios corporales de la emoción: respuestas endócrinas (FSH, ACTH), autónomas (frecuencia cardíaca, motilidad gástrica, vasodilatación, etc.), conductas músculoesqueléticas (expresión facial, gestos, posturas, etc.) y prosodia vocal (tono, cualidad, ritmo del habla). Estos cambios a su vez vuelven al cerebro y quedan representados como parte de la experiencia. No se sabe aún qué estímulos van por una vía o por otra. El hipocampo no sólo ejerce un rol en la memoria conciente, también regula la activación emocional. Los cambios corporales que acompañan a la emoción

son los que le dan su particular cualidad. El cerebro los percibe como sensaciones. La memoria no declarativa, implícita es la memoria para aquellos aspectos de la experiencia que no son concientemente procesados; esto quiere decir *que pueden ser almacenadas experiencias que el sujeto no sabe que ha tenido* (circuito no conciente). Allí pueden quedar alojados restos de experiencias emocionales experimentadas con pacientes, no procesados concientemente, pero *activando ansiedad o síntomas corporales inespecíficos tales como cefaleas, fatiga, trastornos gastrointestinales, etc.*

Hay sucesos en la vida diaria que no son causa de estrés y, sin embargo, influyen adversamente sobre el cuerpo. Se afectan los sistemas alostáticos: sistema inmune, cardiocirculatorio y cerebro(15). Si se sobreactivan en forma sostenida los sistemas que regulan los cambios corporales para mantener la estabilidad a través del sistema nervioso autónomo y el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, se presentan trastornos cardiovasculares y del sistema inmunitario, además de ansiedad y disminución de la memoria conciente por lesión del hipocampo. Sabemos que a menor memoria, menores recursos, además de que la ansiedad sostenida desconecta los

centros superiores orbitofrontales y se funciona con un cerebro que sólo atina a huir, pelear o paralizarse (*fight, flight, freeze*).

*No somos concientes del precio de la adaptación.* El cerebro es un blanco del estrés; cuando los sistemas alostáticos fallan, funcionan los engramas del estrés sostenido: aumenta la secreción de cortisol, se tiende a la atrofia del hipocampo, hay incremento de la adrenalina, los aminoácidos excitantes y la ansiedad. Esto vuelve al A vulnerable.

Trabajar con personas con trauma(3) o que amenazan suicidarse, o violentas, o con psicosis agudas, supone exponerse a golpes de tensión y ansiedad, a emociones cuya caja de resonancia y efector expresivo es la interioridad del cuerpo del A que, además, está privado de un sector de respuestas por su neutralidad analítica y su estar sentado para atender la escucha de lo que el paciente expresa.

El análisis de estos temas, de por sí poco investigados arroja interrogantes tales como: *¿Qué efectos corporales sufre el A en sus vínculos con los pacientes? ¿Puede afectarlo? ¿Cuánto? ¿Cómo? ¿Porqué?*

De lo antedicho se desprende que *la contratransferencia es un hecho psicosomático* y su vertiente somática, que hasta ahora rara vez se tuvo en cuenta, debe estudiarse. Además, *todo* el cuerpo es nuestra herramienta de trabajo, no sólo nuestro cerebro... y/o nuestro "corazón"...

Algunos analistas definen la *contratransferencia* como la respuesta neurótica del A al paciente, otros como la respuesta total del A a la transferencia del paciente. La *contratransferencia* no sólo es inevitable y necesaria, sino que analizada adecuadamente puede llevar a una mayor libertad al Yo del A para ocuparse de sus propias necesidades, así como generar respuestas más empáticas a la transferencia del paciente.

E. Racker dice: *"La función del analista dentro del proceso psicoanalítico es doble. Primero el analista es el intérprete de los sucesos inconcientes y, segundo, es el objeto de estos mismos sucesos".* [...] *"La contratransferencia es el conjunto de imágenes, sentimientos e impulsos del analista hacia el paciente, determinados por su pasado";* y agrega, *"Parece que entre los temas analíticos la contratransferencia se trata un poco como un niño del que los padres se avergüenzan."* A esa vergüenza la define como *"una expresión superficial de las causas de las resistencias contra el hacerse conciente de la contratransferencia"* [...] *"Detrás están todos los temores y defensas inherentes a su neurosis, la situación profesional sólo reviste con nuevos términos a anti-güenzas, imágenes y angustias"*(16).

Mi hipótesis es que la renegación del cuerpo y de su vulnerabilidad por parte del A en el ejercicio de su trabajo, sería expresión de la *"resistencia contra el hacerse conciente de la contratransferencia"* de un modo

integrado. Lo que nos conduce a la pregunta *¿Es el Yo ideal de los A el que se esconde en la renegación de la faz somática de la contratransferencia?*

El ser vulnerable y pasible de enfermar no cabe en un Yo ideal *¿Es un narcisismo infantil que sostiene una suerte de cartesianismo ya anacrónico?*

Racker menciona los aspectos de la labor del psicoanalista: usar su intelecto para concebir concientemente lo que su inconciente sintió, y abrir su sensibilidad y su intuición haciendo de su inconciente un "cuerpo de resonancia" para el inconciente del paciente. Esto no es metafórico, la resonancia no ocurre sólo en su mente, ocurre en todo su cuerpo.

Racker da un ejemplo de un A que enferma tras angustiarse y desgastarse por su sometimiento masoquista a una paciente ávida cuyo "hambre" no podía satisfacer. Dice Racker: *"él sabía que su enfermedad estaba relacionada con el análisis de esta paciente"*. Sin embargo no teorizó sobre ese aspecto del problema: nos corresponde a nosotros continuar la reflexión.

*¿Cuánto de la sobrecarga emocional en un momento de vulnerabilidad y de ruptura de "la barrera antiestímulo" no hace temer, realmente, efectos desfavorables en la salud del A? Así lo ilustra, por ejemplo, la actitud adoptada por Little quien, en 1967, describe que tras sufrir un infarto de miocardio, tenía miedo de que la agresión de una paciente lo llevara a un nuevo episodio cardíaco, por lo cual le interpretaba fuera del aquí ahora, acerca de la rabia de la paciente a su madre y no a él(12).* *¿Esta preocupación es sólo una fantasía? ¿Cuánto se "estampa" en el cuerpo del A una identificación proyectiva violenta del paciente? ¿Acaso las emociones no se traducen en activaciones fisiológicas diversas? ¿Cuán frecuente es la respuesta silenciadora del A por temor al impacto?*

*La pérdida de la fantasía de que el propio análisis inmuniza contra las enfermedades, hace sensible al análisis a las reacciones frente a su enfermedad.*

## 2. ¿Que pasa cuando el A se enferma y como lo encara con sus pacientes y con sus pares?

En el transcurso de su carrera el A atraviesa crisis.

Durante la fase de formación, la incertidumbre por armar su campo de trabajo con pacientes, de convivir con las dudas sobre su competencia y capacidad clínica, de no deprimirse al advertir que la tarea es más difícil de lo que él pensaba, de ver si puede vivir de su trabajo, etc., el futuro A no hace más que pasar por situaciones críticas. *La inseguridad laboral y las dificultades económicas(24)* de la población le repercuten y angustian casi del mismo modo que a sus pacientes. Un terapeuta se constituye como tal

cuando tiene pacientes, todas las competencias que haya alcanzado con su formación se vuelven relativas si no tiene con quién ejercerlas.

El paciente aporta a su identidad y autoestima. Desconocemos el grado de desocupación en nuestra población de A, aún de los colegas prestigiosos, y tampoco sabemos hasta qué punto pueden vivir de su profesión o deben dedicarse a otras cosas, ni cómo sostienen su identidad profesional.

La competitividad profesional se incrementa, llevando a luchas por el poder entre distintas corrientes teóricas y a silenciar padecimientos físicos o emocionales y dificultades, para mostrarse bien equilibrados frente a sus pares. Eso lleva al *aislamiento* al que también contribuye el hecho de trabajar solos en consultorios, no moverse durante los 50 minutos de sesión, no comunicarse con el exterior, excepto telefónicamente, a veces durante buena parte del día, tener pocos intervalos en el trabajo y esperando, encerrados y en soledad la llegada de cada paciente. Comenta Juan H. Elizade(7) que permanecer durante horas con el cuerpo inmóvil, recibiendo la descarga emocional de los pacientes, aislado del exterior y con horarios extensos para responder a los horarios de trabajo de sus pacientes, hace que se entere de lo que pasa afuera –hasta de la temperatura ambiente– por ellos. Pero además, *esa inactividad física trae aparejados trastornos en la región lumbar, aumento de peso, hipertensión y enfermedades coronarias*, según los hallazgos de Bellak en 1981. El control emocional a su vez es una fuente importante de estrés asociado a la tarea terapéutica.

Una investigación da cuenta del efecto negativo de este trabajo sobre la relación matrimonial y familiar del A: siendo un trabajo emocionalmente extenuante puede ocurrir que, luego de pasar un día atendiendo pacientes perturbados, los A pueden sentirse exhaustos y consumidos y les resulte difícil escuchar las preocupaciones personales de sus allegados. Para ilustrarlo Elizade evoca un chiste: “le preguntaron al hijo de un terapeuta qué quería ser de grande y el niño respondió: quiero ser un paciente así puedo hablar con mi papá”. Investigaciones hechas en los EE.UU., en 1963 y 1980, dan cuenta que los A tuvieron discusiones y fracasos matrimoniales en una medida igual o mayor que la población en general.

El carácter reservado, el control emocional, la intimitad unilateral y la actitud interpretativa pueden resultar en tendencias lesivas en sus otros vínculos. La vida misma con sus etapas hace atravesar crisis: matrimonio, paternidad, embarazo, muerte de seres queridos, envejecimiento, etc. Estas problemáticas pueden coincidir con las de algún paciente y puede hacer más riesgoso y ansioso el trabajo.

Rodrigué en su libro “El paciente de las 50.000 horas”, donde se plantea el efecto tóxico sobre el A de una relación intensa y tormentosa, transcribe un diálogo con Marie Langer en el que él comenta “*Llama la atención que sean relativamente pocos los analistas que revientan*”, a lo que ella responde: “*No estoy tan segura que sean pocos. Muchos analistas se vuelven locos, pero mantienen la fachada, el cascarón cuerdo*”; a lo que Rodrigué pregunta “*¿Pero locos, locos, Mimi?*” y ella afirma: “*No, los que revientan no se vuelven locos furios. Se alienan, se vuelven dogmáticos*”

### **Implicaciones clínicas del enfermarse del A**

Hay menos de diez trabajos publicados en toda la literatura psicoanalítica y psiquiátrica que investiguen sobre el tema. Sin embargo todos arriban a un consenso sobre el significado de esto: *es una expresión de la renegación y evitación del terapeuta cuando se enfrenta con la ansiedad, vulnerabilidad y culpa que siente ante una enfermedad incapacitante.*

Searles escribió sobre la *culpa del A* como parte de su antigua raíz vocacional de no haber podido reparar a sus figuras primarias afectadas. También la menciona como parte de la omnipotencia y como efecto de la proyección sobre los pacientes de la propia hostilidad y crítica, que lo hace sentir culposo y en deuda. La neutralidad prohíbe manifestar los sentimientos negativos al paciente, es un tabú que a veces se paga con culpa. Esta “prohíbe” enfermarse ¡cómo se le va a fallar al paciente! Esto presupone que si bien en lo conciente el A trabaja con el paciente en pos de su maduración, en el inconciente lo coloca en un lugar suficientemente regresivo como para ser él una suerte de Dios inalterable.

La contratransferencia perturbadora y las ambigüedades técnicas llevan a suprimir el estudio clínico de esta situación. A excepción del reporte del *Hombre de los lobos* del encuentro con el doliente Freud, no hay menciones específicas, en los primeros 50 años de psicoanálisis, acerca del impacto en la sesión psicoanalítica de la enfermedad del A.

¿Será una tradición heredada de Freud quien nunca hizo hincapié en su enfermedad? En los últimos 16 años de su vida el creador del psicoanálisis sufrió 33 operaciones quirúrgicas por su cáncer de maxilar, tuvo dificultades del habla y dolores intensos e incluso una sordera parcial. Tal vez no hizo hincapié en ese sufrimiento porque tenía que construir el edificio psicoanalítico y conservar su liderazgo. Tampoco sus biógrafos (Jones, Schur) han hecho mayor mención de su obvia discapacidad.

Pero ahora ¿Es sólo el “*imaginario social*” que requiere un analista “*Rambo*” frente a los achaques de la vida?

*¿Es el propio narcisismo omnipotente de los analistas? ¿Es una defensa grupal, al modo de la renegación de los obreros de la construcción, que viven omitiendo pensar en los altos riesgos de los andamiajes desnudos de los edificios que construyen y no usan casco porque si no, no podrían trabajar?(5) ¿Es todo ello junto?*

En 1982 el analista estadounidense P. Dewald contrajo una meningoencefalitis con trombosis del seno cavernoso que, al comienzo, pareció tener un pronóstico benigno, lo cual lo llevó a citar a sus pacientes una semana después, a través de su secretaria. Cuando supo que se trataba de un proceso más severo, decidió informarles brevemente acerca de lo que padecía, a fin de evitar que se enteraran por rumores, cosa que les acarrearía mucha ansiedad. Dewald recomienda dar toda la información en casos de psicoterapia, *moderada cantidad* a pacientes de comienzos de análisis, *menos información* a los que están por la mitad y *ninguna* a pacientes antiguos, evidentemente confiando en la fortaleza psíquica en orden creciente(6). Otro analista, S. Abend sostiene que no se debe dar ninguna información, al igual que del resto de la vida del analista, a fin de poder analizar las fantasías(1).

Cree que no decir aumenta la libertad transferencial pero recarga la capacidad adaptativa del paciente en ausencia de análisis. Tras una cirugía de tórax informó que había tenido un problema médico ya resuelto. De todos modos, *el reconocimiento y la tolerancia a la fragilidad humana, agregan una dimensión a la relación analítica.*

### **Lo que se comunica al paciente es un tema polémico**

El "de esto no se habla" aísla y, además de privarnos de soportes clínicos y humanos, puede afectar el vínculo terapéutico y falsearlo, o exponer al paciente a situaciones indeseables, sea por mucha información o por ninguna.

La enfermedad del A es un *hecho compartido*, ambos participantes saben que uno de ellos está enfermo físicamente, ambos tienen poderosas fantasías acerca de esto. La cualidad no metafórica del hecho liga a los participantes en una reificación de las defensas y el paciente puede retirarse de las arenas peligrosas de la fantasía e intentar compartir en lo concreto la experiencia. Esto puede convertirse en el paciente o en una somatización (identificación con la enfermedad) o en un *acting* abandonando el tratamiento.

También ocurre *cuando el paciente tiene una enfermedad severa* (otro campo no muy estudiado), aunque el que le ocurra al A es un hecho particular.

Harvey Schwartz(16), sostiene, a semejanza de Abend, que es mejor no decirle al paciente acerca de

la enfermedad para no cargarlo con la propia desdicha y para conservarle intacto el campo analítico. Esto debe servir para que la ausencia y la enfermedad sean usadas transferencialmente para re-trabajar el pasado y las más profundas fantasías inconcientes.

Hayes, Gelo y otros(10), en un trabajo de 1991, sobre 33 expertos psicoanalistas, dan cuenta de las características del analista que ayudan a manejar mejor la contratransferencia: 1) *saber manejar la ansiedad*, 2) tener habilidad empática, 3) tener *insight*, 4) tener integración del *self*, 5) tener habilidades terapéuticas. Luego agregan el estudio de otros 93 A, con resultados semejantes.

*¿Tenemos los analistas entrenamiento para saber manejar la ansiedad? ¿Estamos exentos de tener que aprenderlo?*

Si los problemas de salud del A son graves, el paciente debe tener la opción de no depender y en ese caso debe tener la información completa. Se entiende que es necesario ser flexible y ver cada paciente: *al paciente más regresivo decirle para que pueda afrontar la situación, el de mejor funcionamiento necesita menos. Ambos tienden a negar, hay una separación de por medio, es difícil. Pero también, como es una música de a dos, si uno desafina esa música no suena bien.*

*¿No necesitará el A enfermo una afinación reparatoria, bajo la forma de un soporte terapéutico en ese período?*

### **¿Qué le pasa al analista consigo mismo?**

En las encuestas acerca de la *vocación médica*, se observa que la misma para muchos es una suerte de "seguro anti catástrofes". Esta noción no conciente no facilita que el que cuida, se cuide. Muchos racionalizan renegando de los síntomas de la enfermedad por ser médicos y creer que saben y eso lleva a diagnósticos tardíos de afecciones que ya son graves cuando son evidentes. Otros tienen enfermedades graves en la infancia y transforman en la adultez la impotencia en omnipotencia, otros estudian por el deseo de curar a alguien de su familia, y también transforman la impotencia en omnipotencia.

Los analistas tienden a renegar del malestar, trabajan igual, supuestamente por el bien de los pacientes, cuando no es porque dependen del ingreso que estos proporcionan. Además pueden padecer *burnout* si trabajan en un medio hospitalario o mutualizado, con sobrecarga de pacientes en un ambiente laboral insalubre y muy competitivo.

Los que atienden aunque se sienten mal, se sienten por encima de las debilidades de la carne y eso les da una secreta superioridad moral.

A menudo la renegación individual de la enfermedad es sostenida por el clima ambiental de aproba-

---

---

ción por aparecer saludable en todo momento. La renegación y la desaprobación de la vulnerabilidad pueden equivaler al miedo a desastres financieros si se demuestra poca salud.

Definimos aquí *renegación* en los mismos términos que Octave Mannoni(12): “rechazar el desmentido que la realidad hace a una creencia. Esto puede ser no sólo una defensa individual, puede ser ambiental, alude a creencias”.

Forma parte inadvertidamente de una cultura institucional, como ya se mencionó, donde se rechaza la desmentida que la realidad hace a una creencia narcisista, cuya consecuencia es dejar a los profesionales expuestos a una mayor vulnerabilidad y aislamiento.

Cuando el A se enfrenta con su propia mortalidad, por mejor analizado que esté, trata de guardar la ilusión de inmortalidad y racionaliza de que es a favor del paciente, quien necesita un A indestructible que sobreviva a las transferencias negativas: “ya lo sé, pero aun así”..., diría Mannoni, hablando de renegación.

Valga como ejemplo el caso de una analista norteamericana, Rita W. Clark(2) quien relata que al hacerse una mamografía, se encontró que tenía un tumor. Durante los sucesivos pasos de sus estudios clínicos diagnósticos suspendió por plazos breves su consultorio, como quien está “muy ocupado” para tener lo que resultó ser un cáncer. En ese período Clark relata el vínculo con uno de sus pacientes, quien tiene inhibiciones y dificultades de expresión afectiva, y cuya madre murió de metástasis en hígado y cerebro, 25 años después de una cirugía de tumor mamario. Ella se preguntaba todo el tiempo si él sabía del cáncer de ella o no. Los colegas con los que compartía un grupo de técnica le decían que el tema no era que el paciente supiera, sino que ella se enterara de que tenía un cáncer.

La A tuvo que recibir una extirpación ganglionar y radiaciones y, en cada indicación, minimizó sus necesidades de cuidado y las molestias que le podían deparar y citó a los pacientes antes de tiempo, debiendo diferir cada vez el retorno al trabajo.

A ella le preocupaba y le daba culpa tener lo mismo que la madre del paciente, y temía que desertara del tratamiento. Los colegas del grupo de técnica le dijeron que, en realidad, era ella la que no toleraba oír la mención de la gravedad y muerte de la madre del paciente, que la asustaba y contravenía su necesidad de pensar que estaba curada del cáncer. En realidad era ella la que hubiera preferido, inconscientemente, que el paciente se fuera. También se fastidiaba con el oncólogo quien le decía que debía darse cuenta que era una paciente que había portado un cáncer y que necesitaría chequeos periódicos por el resto de su vida.

Cuando entendió su propia evitación, entendió la

del paciente (que antes nunca había faltado pero cuando retomó, faltó una semana por un resfrío).

El paciente siempre había fantaseado que su mala conducta había matado a la madre. Cuando faltaba se protegía y protegía a la analista de gérmenes... La analista no le dijo que tuvo cáncer porque pensó que no debía proporcionarle una “puesta en acto” de lo ya vivido por él, con una incertidumbre a largo plazo. Ese tratamiento prosperó.

El grupo de colegas le había ofrecido una colaboración colectiva para afrontar realidades adversas juntos, como soporte, lo cual no es frecuente. ¡En general, el A enfermo trabaja en más aislamiento que el habitual e incluso es evitado por sus colegas! Muy a menudo él los evita, como si el enfermarse fuera un estigma que no debe mostrarse.

A modo de indicador de las respuestas que dan las instituciones psicoanalíticas a esta problemática sabemos que a pesar de contar con la información de la Mutual de la Asociación Psicoanalítica Argentina, que ha relevado el número de socios enfermos y fallecidos en los últimos años, no se produjo ninguna investigación hasta el presente. El hecho de que sólo la Mutual se ocupe de nuestra salud y que este tipo de datos no tengan elaboración ni eco académico es, posiblemente, una forma de escisión institucional que opera en la mayoría de las asociaciones psicoanalíticas desde hace mucho tiempo, a juzgar por la casi inexistencia de trabajos a ese respecto.

### 3. Algunas propuestas de prevención

#### a. A nivel individual

Tanto en la fase aguda de una enfermedad como al recobrase de la misma, el Yo del A está absorbido por los efectos de la misma, restándole atención y habilidades clínicas. Es necesario que el A enfermo pida *ayuda terapéutica* de otro analista para tener una perspectiva que ni la familia ni los colegas le pueden dar porque también están afectados. Esa ayuda será parte de una cobertura de salud y servirá para recuperar la capacidad analítica. Debiera ser una *rutina*, igual a la de tomar medicación para su enfermedad. Esto es beneficioso por lo nutritivo, por que permite liberar ansiedad, para sentirse cuidado, para aliviar los inevitables traumas de la situación y poder operar positivamente también sobre la afección clínica.

Es necesario también que el A revise cómo regula habitualmente su tiempo y sus hábitos: actividad corporal, sueño, alimentación, actividades creativas, recreativas, consumo de tóxicos (tabaco, alcohol, etc.). La necesidad de descansos regulares para permitir cierta actividad física es fundamental.

También es bueno limitar el número de pacientes difíciles. Y desarrollar una perspectiva sobre la propia vida. Por ejemplo Pichon Rivière, citado por Elizade, decía: “Personalmente considero que mis contactos con la cultura guaraní, mi conocimiento de los quilombos y la vida nocturna de Buenos Aires, como mis estudios sobre Lautréamont y Artaud y mi amistad con Roberto Arlt, por ejemplo, me han sido muchas veces tan útiles para enfrentar la enfermedad como mis conocimientos sobre Freud o la medicina en general”(7).

### b. A nivel grupal

El otro recurso que quiero plantear es el que denominamos *Grupo de intermisión*. Este es un grupo extra-institucional (conformado por colegas selectivamente elegidos entre sí para que sea *afín y confiable*) que realiza reuniones habituales y periódicas, con el cual el analista pueda procesar dificultades en su trabajo, sea con pacientes, con la teoría, con la institución, con algún aspecto de su experiencia vital co-

nectado con un paciente, con temas de su propia salud, con interrogantes técnicos, etc.

Es bueno tener la interacción, el apoyo mutuo y el consejo de los colegas.

*Un grupo de estas características opera a modo de barrera antiestímulo al ser una microred que contiene aspectos angustiantes de la tarea, red en los dos sentidos: para no caer en el vacío y para contener. También provee reconocimiento, que es un ingrediente necesario para la identidad(22).*

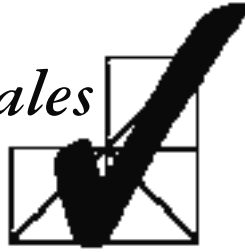
### c. A nivel institucional

Sería útil que hubiera *un grupo voluntario, institucionalmente formalizado, que oficie como consultor y esté disponible para los colegas que al estar enfermos, sigan recibiendo de su institución cuidados y pertenencia y que no resulte que un analista enfermo sea un anónimo ausente y lo que es peor, un desaparecido para la institución. Porque si no lo hacemos nosotros ¿quién lo hará? Y si no lo hacemos ahora ¿cuándo se hará? ■*

## Referencias bibliográficas

1. Abend SM. Serious illness in the analyst: countertransference considerations. *J Amer Psychoan Assoc*, N° 30, 1982.
2. Clark RW. The pope's confessor: a metaphor relating to illness in the analyst. *J Amer Psychoan Assoc*, vol 43, 1, 1995.
3. Dalenberg CJ. *Countertransference and the treatment of trauma*, Washington, American Psychological Association, 2000.
4. Damasio A. *Descartes error. Emotion, reason and the human brain*, New York, Grosset/Putnam, 1994.
5. Dejours Ch. *Trabajo y desgaste mental*. Buenos Aires, Ed. Humanitas, 1990.
6. Dewald PA. The life cycle of the analyst: pregnancy, illness, and disability. *J Amer Psychoan Assoc*, vol 41, N°, 1993.
7. Elizade H.J. *Las crisis del terapeuta*, Uruguay, Ed. Psicolibros, 2001.
8. Freud S. *La iniciación del tratamiento* [1913]. O.C.T. II, Biblioteca Nueva, Madrid, 1973.
9. Greenacre P. Early physical determinants in the development of the sense of identity. *Journal Am Psychoanal Association*, 1958. 6: 612-627
10. Hayes JA, Gelo CJ et.al. Managing countertransference: what the experts think. *Psychological Reports*, 1991, 69, 138-148.
11. LeDoux J. *El cerebro emocional*, Barcelona, Ariel Planeta, 1999.
12. Little R. Transference, countertransference and survival reactions following an analyst's heart attack. *Psych Forum*, 1967, N° 2.
13. Mannoni O. *La otra escena*, Buenos Aires, Amorrortu, 1973.
14. Mc. Ewen P. *The end of stress as we know it*. Washington. D.C., Joseph Henry Press, 2002.
15. Negri T. *El exilio*, Barcelona, Ed. El Viejo Topo, 1998.
16. Racker H. *Estudios sobre técnica psicoanalítica*, Buenos Aires, Paidós, 1960.
17. Schwartz H.J. Illness in the doctor: implications for the psychoanalytic process. *J Amer Psychoan Assoc*, 1987, Nro 35.
18. Searles H. *El papel de las expresiones faciales del analista en psicoanálisis y terapia psicoanalítica*. Londres, Jason Aronson Inc., 1986.
19. Sluzki C. *La red social: frontera de la práctica sistémica*, Buenos Aires, Gedisa, 1996.
20. Winnicott D. *El proceso de maduración en el niño*, Barcelona, Laia, 1965.
21. Wolfberg E. Cuerpo, memoria emocional y biografía: ¿cuál historia “recuerda” el cuerpo? *Vertex, Rev Arg Psiq*, 2000, 11, 42: 5-12.
22. Wolfberg E. y col. *Prevención en Salud Mental. Escenarios actuales*. Buenos Aires, Ed. Lugar, 2002.
23. Wolfberg E. Crisis y desgaste ocupacional de los profesionales de salud, alertas y recursos. *Vertex, Rev Arg Psiq*, 2003, 14, 54.
24. Wolfberg E. y col. Problemas y recursos de médico de planta, residentes y enfermeros en el ejercicio de su trabajo hospitalario. *Vertex, Rev Arg Psiq*, 2005; 16, 59.

# lecturas y señales



## SEÑALES

SAPsi

**Sociedad Argentina  
de Psicotrauma**

**IV Congreso Mundial de  
Estrés Traumático**

*“Trauma y Comunidad.  
Perspectivas y Respuestas  
globales”*

Ciudad de Buenos Aires  
21 al 24 de Junio de 2006

*Se realizará en el  
Panamericano Hotel & Resort,  
Carlos Pellegrini 551*

Más información en  
[www.4tswc.org](http://www.4tswc.org)

**V Jornada del Departa-  
mento de Salud Mental  
“Salud Mental en Medicina”**

Ciudad de Buenos Aires  
24 de Junio de 2006

*Mesas redondas: “Diálogo con  
especialistas en Medicina de Adul-  
tos” y “Diálogo con especialistas  
en Medicina Infanto-Juvenil y Fa-  
milia”.*

*Presidente de Honor:* Profesor Dr.  
Alfredo Bussi. *Presidente de la Jor-  
nada:* Prof. Dra. Amelia Musacchio  
de Zan. *Coordinadora:* Prof. Dra.  
Clelia Manfredi.

*Comisión Organizadora:* Dra. Ali-  
cia Kabanchik, Lic. Silvina Raggi,  
Dra. Diana Zalzman, Lic. Claudia  
Gómez Prieto, Dr. Teodoro Devoto  
y Lic. Ester Beker.

Se realizará el 24 de Junio, de  
8:30 a 15:30 hs. en el Salón del  
Consejo Directivo de la Facultad  
de Medicina (UBA). Paraguay  
2155, 1º piso.

*Informes e Inscripción:* Tel. 4508-  
3753  
[jornadassaludmental@yahoo.com.ar](mailto:jornadassaludmental@yahoo.com.ar)

WPA

**1º Encuentro Regional de  
la Sección de Trastornos  
de Ansiedad y TOC**

**IV Seminario Anual Intensi-  
vo de la AATA**

Ciudad de Buenos Aires  
29 y 30 de Junio de 2006  
Hotel Sheraton Libertador

*Presidente:* Prof. Dr. Joseph Zo-  
har. *Coordinación General:* Dr.  
Alfredo Cía. *Organizan:* Anxiety  
Disorders and OCD Section – World  
Psychiatric Association, Asociación  
Argentina de Trastornos de Ansie-  
dad – AATA.

*Temas:* Terapias Cognitivo-conduc-  
tuales; Neurobiología; Genética;  
Comorbilidad con Depresión; Tras-  
torno Bipolar, Psicosis; Trastornos  
de Personalidad; Psicofarmacología;  
Tratamiento de casos resistentes y  
Neuroimágenes, entre otros.

*Informes e inscripción:*  
Tel. 4832-8830  
[www.ansiedad-aata.org](http://www.ansiedad-aata.org),  
[info@ansiedadwpa2006.org](mailto:info@ansiedadwpa2006.org)



### **CONVOCATORIA de TOPIA: “RECORDAR ES UN DEBER” PETITORIO PARA UNA PLACA EN MEMORIA DE LOS TRABAJADORES DE SALUD MENTAL DETENIDOS-DESAPARECIDOS**

Topia convoca a reunir firmas para solicitar a la Legislatura de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, la imposición de una placa con los nombres de los profesionales y trabajadores de la salud mental desaparecidos, en el lapso del 24/03/76 al 10/12/83. Proponen que dicha placa sea colocada en el lugar emblemático donde funcionaron la “Coordinadora de Trabajadores de Salud Mental” y el “Centro de Docencia e Investigación”, en la calle Thames 2472, del barrio de Palermo.

Adhiera con su firma a esta propuesta.  
*Información:* <http://www.topia.com.ar>





Instituto de Neurociencias y Humanidades Médicas  
de la Universidad Nacional de Cuyo

## VI CONGRESO MUNDIAL DE ESTADOS DEPRESIVOS

### *"Simposium Internacional de Desórdenes Adictivos"*

27 al 30 de Septiembre de 2006,  
Hotel Aconcagua, San Lorenzo 545;  
Hotel Hyatt, Chile 1124;  
Auditorio Angel Bustillo, Virgen del Carmen 620, Barrio Cívico  
Mendoza. Argentina

#### **Comité Ejecutivo Organizador:**

*Presidente:* Jorge Nazar

*Vicepresidente:* Benigno Gutiérrez

*Secretaría General:* Silvia Salzman de Cirasino y Gloria Jebe de Nazar

*Secretaría de Publicaciones:* Juan Carlos Bacha, Roberto Guembe

*Secretaría de Finanzas:* Fernando Linares

*Secretaría de Relaciones Profesionales:* Jaime Smolovich, Juan José Vilapriño, Rodolfo Fahrer, Guillermo Tórtora, Alberto Bertoldo y Ana Clara Nazar

*Comité Científico:* Ricardo Sardi, Norberto Espinoza, Ramón Piéis, Eduardo Rodríguez Echandía, Manuel Suárez Richards, Roger Montenegro, Gonzalo Viale, Roberto Fernández Cabriola, Héctor Padrón, Amelia Musachio de Zan y Graciela Nazar

*Coordinación Administrativa:* Ana María Festa

**Informes:** [www.mendoza2006.org](http://www.mendoza2006.org) / Tel.: (0261)4295662/4311209  
Fax: (0261)4294264