

VERTEX

REVISTA ARGENTINA DE PSIQUIATRIA

51



MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS PSICOFÁRMACOS

Cereseto / de Erausquin / Ferrero

Lista Varela / Saidón

Zorrilla Zubilete / Wikinski

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

Volumen XIV - N° 51 Marzo – Abril – Mayo 2003

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, M. A. Matterazzi, A. Monchablon Espinoza, R. Montenegro, J. Nazar, E. Olivera, D. J. Rapela, L. Ricón, S. L. Rojtenberg, D. Rabinovich, E. Rodríguez Echandía, L. Salvarezza, C. Solomonoff, 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. Baremblit, H. Pelegrina Cetrán. **FRANCIA:** J. Bergeret, F. Caroli, G. Lanteri-Laura, H. Lôo, P. Noël, J. Postel, S. Resnik, B. Samuel-Lajeunesse, T. Tremine, E. Zarifian. **ITALIA:** F. Rotelli. **PERU:** M. Hernández. **URUGUAY:** A. Lista, E. Probst.

Comité Editorial

Martín Agrest, Norberto Aldo Conti, Pablo Gabay, Aníbal Goldchluk, Gabriela Silvia Jufe, Eduardo Leiderman, Daniel Matusевич, 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, H. López, 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:** G. Bazán. **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:** J. Giménez Avello, A. Berenstein, M. A. Díaz. **EE.UU.:** G. de Erausquin; R. Hidalgo; P. Pizarro; D. Mirsky; C. Toppelberg (Cambridge); A. Yaryura Tobías (Nueva York). **FRANCIA:** D. Kamienny. **INGLATERRA:** C. Bronstein. **ITALIA:** M. Soboleosky. **ISRAEL:** L. Mauas. **MÉXICO:** M. Krassoievitch; S. Villaseñor Bayardo. **SUECIA:** U. Penayo. **SUIZA:** N. Feldman. **URUGUAY:** M. Viñar.

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:
Servicio Integral Gráfico
Córdoba 2875. 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. XIV N° 51, MARZO – ABRIL – MAYO 2003

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
trimestral:
marzo, junio,
setiembre y
diciembre de cada
año, con
dos Suplementos
anuales.

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

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

Ilustración de tapa
Héctor J. Medici
Imago Mundi
Técnica mixta sobre tela
1,20 m x 0,90 m

REVISTA DE EXPERIENCIAS CLINICAS Y NEUROCIENCIAS

- **Propuesta para América Latina de un algoritmo para el manejo de pacientes agitados con olanzapina y su transición a la vía oral,** J. Tamayo, S. David, A. Pacheco, F. Lugo, L. Solórzano pág. 5
- **Pánico y agorafobia: las conceptualizaciones freudianas y el DSM IV,** C. Manfredi de Poderoso, L. Linetzky pág. 16

DOSSIER

MECANISMOS DE ACCION DE LOS PSICOFARMACOS

- **Serotonina y tratamientos antidepresivos: nuevas consideraciones sobre el mecanismo de acción terapéutica,** A. Lista Varela pág. 25
- **El mecanismo de acción de los antidepresivos a la luz de la teoría genómica de la depresión,** M. Cereseto, A. Ferrero pág. 30
- **Mecanismo de Acción Molecular de los Neurolépticos,** G. A. de Erasquin pág. 36
- **Mecanismo de acción del litio: Caminos de señalización intracelular,** M. Zorrilla Zubilete pág. 45
- **Mecanismo de Acción de las Drogas Antiepilépticas,** P. Saidón pág. 53
- **¿Qué sabemos acerca del mecanismo de acción del placebo?** S. I. Wikinski pág. 59

EL RESCATE Y LA MEMORIA

- **Algunos aspectos de la morfología submicroscópica de la sinapsis en ranas y lombrices,** Por Eduardo D. P. De Robertis y H. Stanley Bennet pág. 65

CONFRONTACIONES

- **Definición de treinta indicadores de calidad para sistemas locales de Salud Mental en el sector privado,** M. Agrest, M. Nemirovsky pág. 72

SEÑALES

- **Lecturas** pág. 78
- **Índice acumulativo.** Año 2002, Tomo XIII pág. 79

EDITORIAL**A**

*Al entrar este número de Vertex en imprenta nuestro mundo se encuentra conmovido por el sordo fragor de las explosiones de los misiles que se abaten sobre las ciudades de Irak y el clamor de los pueblos exigiendo paz, justicia y solidaridad entre los hombres. Como trabajadores de la Salud Mental nos sentimos conmovidos por estos acontecimientos y adherimos a la “**Declaración de la Asociación Mundial de Psiquiatría acerca de los problemas de***

Salud Mental, en caso de guerra en Irak” emitida poco antes del comienzo de la invasión que hoy se lleva a cabo en la zona del Golfo Pérsico:

“El Comité Ejecutivo de la Asociación Mundial de Psiquiatría, expresa su profunda preocupación, en vistas de la posibilidad de una guerra contra el pueblo de Irak. Las consecuencias humanitarias, así como también de salud que acarrearía esa guerra, no deben ser subestimadas, respecto de su efecto devastador sobre la población de la región, sobre las relaciones internacionales, y sobre las perspectivas de un futuro pacífico para nuestro planeta. Como psiquiatras estamos comprometidos con el bienestar mental de todos los pueblos del mundo, sin discriminación de raza, religión, color de piel o género. La gravedad de una guerra en la región, que tendría enormes y trágicas consecuencias para la vida, la salud y la seguridad de todos los involucrados, localmente y en todo el mundo, debería ser tenida en cuenta.

Un informe de la ONU, del 10 de diciembre de 2002, en relación con los probables escenarios humanitarios que seguirían a una guerra contra el Irak, indica que habría destrucción masiva de la infraestructura: “Los daños a la red eléctrica, redundarían en disminución de la capacidad de todos los sectores, particularmente los relativos a la provisión de agua potable, sanitarios, y de salud en general. Emergencias médicas y víctimas directas o indirectas, se estiman en cientos de miles; la población vulnerable, está estimada en 5.210.000 personas, incluyendo la mayoría de las embarazadas, madres y niños lactantes. Puede preverse que los grupos de riesgo que necesitarán programas de rehabilitación, incluirán miles de personas necesitadas de institucionalización, incluyendo niños huérfanos, minusválidos severos, viejos, menores abandonados, y 2.000.000 de refugiados, nómades internos, la mayoría de los cuales (nuevamente) serían las mujeres, los niños, los viejos y los discapacitados. Traumas de guerra y desarraigo, serán sólo algunos pocos de los sucesos vitales que esperan a los ciudadanos de un país con 26.500.000 habitantes.” La asistencia en salud mental, a través de instituciones estatales, probablemente dejará lugar a otros servicios que sean considerados de mayor prioridad vital. El Comité Ejecutivo de la Asociación Mundial de Psiquiatría hace un urgente llamado a todas sus sociedades miembros, para que realicen sus mayores esfuerzos y contactos a fin de prevenir la guerra y resolver el conflicto en forma pacífica, bajo el liderazgo de las Naciones Unidas y sus estructuras competentes. Enfrentar las necesidades en salud de los grupos más vulnerables de todo el mundo, ya es, de por sí, un desafío enorme. Nuestra misión, ya es difícil. Debemos hacer todo lo posible para prevenir este trauma personal y psicológico, tanto a nivel regional, como mundial”.

Dramático llamado que, como tantos otros, no fue escuchado por los responsables de la actual invasión al Irak, pero que no debe silenciarse sino actualizarse en nuevos reclamos y movilizaciones para imponer la paz ■

J. C. Stagnaro – D. Wintrebert

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

- 1) Los artículos deben enviarse a la redacción: **Vertex**, Revista Argentina de Psiquiatría. Moreno 1785, 5° piso (C1093ABG) Buenos Aires, Argentina.
- 2) Los artículos que se envíen deben ser inéditos, redactados en castellano y presentados en diskette (en Microsoft Word o Word Office) acompañado de su respectiva copia en papel por triplicado. El título debe ser breve y preciso. Los originales incluirán apellido y nombre del/los autor/es, títulos profesionales, funciones institucionales en el caso de tenerlas, dirección postal, teléfono, fax y E-mail. Deberá acompañarse, en hoja aparte, de 4 ó 5 palabras clave y un resumen en castellano y otro en inglés que no excedan 150 palabras cada uno. El texto total del artículo deberá abarcar un máximo de 12 a 15 páginas tamaño carta, dactilografiadas a doble espacio a razón de 28 líneas por página, lo cual equivale aproximadamente a 1620 caracteres por página, tipografía Arial, cuerpo 12, en caso de utilizar procesador de texto.
- 3) Las referencias bibliográficas se ordenarán por orden alfabético al final del trabajo, luego se numerarán en orden creciente y el número que corresponde a cada una de ellas será incluido en el correspondiente lugar del texto. Ej.:
Texto: El trabajo que habla de la esquizofrenia en jóvenes(4) fue revisado por autores posteriores(1).
Bibliografía: 1. Adams, J., ...
4. De López, P., ...
 - a) Cuando se trate de artículos de publicaciones periódicas: apellido e iniciales de los nombres del autor, título del artículo, nombre de la publicación en que apareció, año, volumen, número, página inicial y terminal del artículo.
 - b) Cuando se trate de libros: apellido e iniciales de los nombres del autor, título del libro, ciudad de edición, editor y año de aparición de la edición.
- 4) Las notas explicativas al pie de página se señalarán en el texto con asterisco y se entregarán en página suplementaria inmediata siguiente a la página del texto a que se refiere la nota.
- 5) Gráficos y tablas se presentarán aparte, con su respectivo texto, cuidadosamente numerados y en forma tal que permitan una reducción proporcionada cuando fuese necesario.
- 6) El artículo será leído por, al menos dos miembros del Comité Científico quienes permanecerán anónimos, quedando el autor del artículo también anónimo para ellos. Ellos informarán a la Redacción sobre la conveniencia o no de la publicación del artículo concernido y recomendarán eventuales modificaciones para su aceptación.
- 7) La revista no se hace responsable de los artículos que aparecen firmados ni de las opiniones vertidas por personas entrevistadas.
- 8) Los artículos, aceptados o no, no serán devueltos.
- 9) Todo artículo aceptado por la Redacción debe ser original y no puede ser reproducido en otra revista o publicación sin previo acuerdo de la redacción.

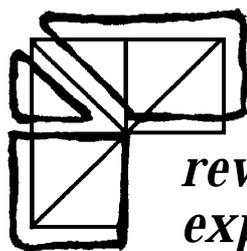
INSTRUCTIONS FOR PUBLICATION

- 1) Articles for publication must be sent to **Vertex**, Revista Argentina de Psiquiatría, Moreno 1785, 5° piso, (C1093ABG), Buenos Aires, Argentina.
- 2) Articles submitted for publication must be original material. The author must send to the attention of the Editorial Board three printed copies of the article and one copy in PC, 3.5" DS/HD diskette, indicating the software program used and the file name of the document. The title of submitted article must be short and precise and must include the following: author/s name/s, academic titles, institutional position titles and affiliations, postal address, telephone and facsimile number and electronic mail address (e-mail). The article must be accompanied by a one page summary with the title in English. This summary must be written in Spanish and English languages, and consists of up to 150 words and should include 4/5 key words. The text itself must have a length of up to 15 pages, (approx. 1620 characters each page).
- 3) Bibliographical references shall be listed in alphabetical order and with ascending numbers at the end of the article. The corresponding number of each references must be included in the text. Example:
Text: "The work on schizophrenia in young people (4) has been reviewed by others authors (1).
Bibliography: 1. Adams, J., ...
4. De López, P.,

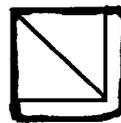
- a) Journals and Periodicals publications: author/s surname name/s, initials of first and second name/e, title, name and year of publication, indicating volume number, issue number, and first and last page of the article.
 - b) Books: surname of author/s, initials of first and second name/s, title of the book, city of edition, editor's name, year of publication.
- 4) Other notes (explicative, etc.) must be indicated with an asterisk in the text and must be presented in only one page.
 - 5) Tables and graphics shall be presented each in a single page including its corresponding text and must be carefully numbered. They would be presented in such a way to allow print reduction if necessary.
 - 6) At list two members of the Scientific Committee, that will remain anonymous, must read the article for reviewing purposes. The author shall remain anonymous to them. Reviewers must inform the Editorial Board about the convenience or not of publishing the article and, should it be deemed advisable, they will suggest changes in order to publish the article.
 - 7) The views expressed by the authors are not necessarily endorsed by the Editors, neither the opinions of persons expressed in interviews.
 - 8) The Editorial Board will not return the printed articles.
 - 9) All articles accepted by the Editorial Board cannot be reproduced in other magazine or publication without the authorization of Vertex editorship.

RÈGLEMENT DE PUBLICATIONS

- 1) Les articles doivent être adressés à la rédaction: **Vertex**, Revista Argentina de Psiquiatría. Moreno 1785, 5° piso (C1093ABG) Buenos Aires, Argentina.
 - 2) Les articles doivent être originaux. Ils doivent être présentés sur disquette (préciser le logiciel et la version utilisée, le nom du document) et accompagnés d'une version papier en 3 exemplaires. Le titre doit être court et précis. Les articles comportent, les noms et prénoms des auteurs, la profession, si cela est le cas, les fonctions institutionnelles, l'adresse, les numéros de téléphone et de fax, le courrier électronique. Sur une feuille à part, doivent figurer : 4 ou 5 mots-clé, les résumés, en espagnol et en anglais, qui ne peuvent excéder 150 mots, le titre de l'article en anglais. Le texte complet de l'article ne doit pas dépasser 12 à 15 pages (format 21X29,7), et comprendre approximativement 1620 signes par pages.
 - 3) Les références bibliographiques sont classées par ordre alphabétique en fin de texte, puis numérotées par ordre croissant. C'est le numéro qui correspond à chaque référence qui sera indiqué entre parenthèses dans le texte. Exemple :
Texte : le travail qui mentionne la schizophrénie chez les jeunes(4) a été revu par des auteurs postérieurs(1).
Bibliographie: 1. Adams, J.,...
4. De López, P.,...
 - a) s'il s'agit d'un article, citer : les noms et les initiales des prénoms des auteurs, le titre de l'article, le nom de la revue, l'année de parution, le volume, le numéro, la pagination, première et dernière page.
 - b) S'il s'agit d'un livre : noms et initiales des prénoms des auteurs, le titre du livre, la ville d'implantation de l'éditeur, le nom de l'éditeur, l'année de parution.
- 4) Les notes en bas de page sont signalées dans le texte par un astérisque* et consignées sur une feuille à part, qui suit immédiatement la page du texte auquel se réfère la note.
 - 5) Les graphiques et les tableaux sont référencés dans le texte, présentés en annexe et soigneusement numérotés afin de faciliter une éventuelle réduction.
 - 6) L'article sera lu par, au moins, deux membres du Comité scientifique – sous couvert de l'anonymat des auteurs et des lecteurs. Ces derniers informeront le Comité de rédaction de leur décision : article accepté ou refusé, demande de changements.
 - 7) La revue n'est pas tenue pour responsable du contenu et des opinions énoncées dans les articles signés, qui n'engagent que leurs auteurs.
 - 8) Les exemplaires des articles reçus par Vertex, ne sont pas restitués.
 - 9) Les auteurs s'engagent à ne publier, dans une autre revue ou publication, un article accepté qu'après accord du Comité de rédaction.



*revista de
experiencias
clínicas y neurociencias*



Propuesta para América Latina de un algoritmo para el manejo de pacientes agitados con olanzapina y su transición a la vía oral

Jorge Tamayo

MD, PharmS1, Gerente de Investigaciones Clínicas en Neurociencias – Región de la Cuenca del Caribe, Eli Lilly & co, Puerto Rico; Profesor Asociado de Psicofarmacología de la Universidad de Puerto Rico

Stacy David

PhD2, Directora del Capítulo para Pacientes Agudos, Eli Lilly & Co, Indianapolis

Antonio Pacheco

MD4, Profesor de la Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela y Presidente del Colegio Latinoamericano de Neuropsicofarmacología

Fabio Lugo

MD, Profesor Asistente de Psiquiatría de la Escuela de Medicina de Ponce - Puerto Rico

Lilia Solórzano

MSc5. Profesora de la Universidad de Costa Rica y la Universidad de Iberoamérica, San José, Costa Rica

Resumen

Las emergencias del comportamiento son un problema común y serio. Sin embargo, en parte debido a los peligros inherentes de esta situación, hay poca investigación para guiar las respuestas clínicas a este desafío. El tratamiento tradicionalmente aceptado para tales pacientes involucra el uso de un antipsicótico típico y de una benzodiacepina. Más allá del perfil de efectos secundarios de los antipsicóticos atípicos, la utilidad de estos medicamentos en el control de la agitación ha sido relativamente inexplorada. La reciente disponibilidad de tabletas de disolución rápida y de preparaciones intramusculares de algunos agentes atípicos, ha proporcionado alternativas útiles en algunos casos. No menos importante es la transición a los períodos de continuación y mantenimiento. El riesgo creciente de recaídas durante la transición del tratamiento agudo al de continuación es una de las razones más comunes del uso prolongado de dosis altas de típicos, y es también un factor limitante para dar de alta al paciente hospitalizado. Esas dosis más altas exponen al paciente a potenciales efectos secundarios como la distonía aguda, la acatisia, la ataxia, la hipotensión ortostática y las arritmias cardíacas. Este artículo propone un algoritmo de tratamiento para el control de pacientes agitados con diversas preparaciones de olanzapina en América latina, siguiendo las recomendaciones del grupo de consultores latinoamericanos de Eli Lilly y tras una revisión detallada de la literatura y de los datos en archivo de esa compañía sobre el uso de olanzapina en el control de pacientes agitados y su transición a la fase del mantenimiento.

Palabras clave: Agitación – Algoritmo – Esquizofrenia – Trastorno Bipolar – Demencia.

MANAGEMENT OF AGITATED PATIENTS WITH OLANZAPINE AND ITS SWITCH TO ORAL ADMINISTRATION: AN ALGORITHM FOR LATIN AMERICA

Summary

Behavioral emergencies are a common and serious problem. However, partly because of the inherent dangers of this situation, there is little research to guide the clinical responses to this challenge. The traditionally accepted treatment for such patients involves the use of a typical antipsychotic and a benzodiazepine. Beside the atypical antipsychotics side-effects profile, the utility of this medications in the emergency setting has been relatively unexplored. The recent availability of rapidly dissolving tablets and intramuscular preparations of some atypical agents has provided useful alternatives in some cases. Not less important is the transition to the continuation and maintenance periods. The increased risk of relapses during the transition from acute treatment is one of the most common reasons for the prolonged use of higher doses of typical antipsychotics during the management of the acute episode, and is also a very important limiting factor to release the patient from the institutional (inpatient) services. Those higher doses expose the patient to potential dangerous side effects like acute dystonia, akathisia, ataxia, ortostatic hypotension and cardiac arhythms. This article proposed an algorithm for the control of agitated patients with different preparations of olanzapine in Latin America, following the recommendations of the Eli Lilly Latin America Advisory Board and an extensive review of the literature and data on file of such company about olanzapine in the control of agitated patients and their transition to the maintenance phase.

Key Words: Agitation – Algorithm – Schizophrenia – Bipolar Disorder – Dementia.

Introducción

Las emergencias por alteraciones del comportamiento son un problema común y serio para los pacientes, sus comunidades y las instituciones de cuidado de la salud. En parte, debido a los peligros inherentes a esta situación, son pocas las investigaciones para guiar el manejo de estos pacientes por parte de los proveedores de salud. Un número significativo de muertes de pacientes internados en salas de emergencia ha llevado a que los gobiernos y los organismos reguladores se concentren en estos asuntos, pero entre la comunidad de proveedores aún no ha habido un consenso sobre los elementos clave en el manejo de emergencias por alteraciones del comportamiento(1).

No menos importante es la transición al tratamiento oral y al período de mantenimiento. Algunos estudios sugieren que los agentes antipsicóticos convencionales son superiores al placebo en la terapia de mantenimiento de las esquizofrenias(22). Sin embargo, otras publicaciones demuestran que los agentes antipsicóticos convencionales poseen una eficacia limitada en la terapia de mantenimiento de las esquizofrenias (es decir, respuesta parcial) y en la prevención de recurrencias cuando se comparan directamente con otros antipsicóticos(10, 13, 40, 41). Además, algunos eventos adversos de tipo extrapiramidal y el riesgo de discinesia tardía, pueden comprometer la adherencia del paciente al tratamiento y la duración del mismo.

Antecedentes históricos del manejo de la agitación

Antes del descubrimiento de los efectos "tranquilizantes" de los medicamentos antipsicóticos, los clínicos sólo contaban con recursos limitados e ineficaces para controlar a los pacientes severamente agitados. La silla tranquilizante diseñada por Benjamin Rush (fundador de la psiquiatría americana), la restricción física, la camisa de fuerza o métodos como la silla/cama giratoria, cadenas, confinamiento solitario o el uso de agua fría, eran métodos muy usados durante el siglo XIX y las primeras décadas del siglo XX.

Durante los años '30, se usaron tratamientos no menos riesgosos para el paciente como el coma insulínico, la terapia cardiozólica, la lobotomía o ablación de los lóbulos frontales y choques eléctricos, en un intento por lograr el control de los pacientes agitados.

Luego, un cirujano francés, Henri Laborit, que usaba la prometazina para disminuir la ansiedad preoperatoria y el estrés quirúrgico, observó en 1949 que la prometazina inducía en sus pacientes efectos como hipotermia, sedación, indiferencia, relajamiento y tranquilidad. Laborit compartió su experiencia con Delay y Deniker, quienes en 1952 usaron con éxito la clorpromazina en ocho pacientes psicóticos agitados (el primero de ellos con sintomatología maniforme)(9, 16).

Durante la década de los '50 y los '60, se propuso el control de pacientes agitados con el uso de dosis altas de antipsicóticos sedantes (fenotiazinas alifáticas). Esta práctica produjo varios casos de hipotensión ortostática, arritmias cardíacas y muerte súbita.

El empleo de dosis altas fraccionadas de haloperidol hasta lograr el control y la sedación del paciente

también fue común(19). Este método era usualmente seguido por un alto número de efectos distónicos y síntomas extrapiramidales, más notorios en pacientes con trastornos afectivos, quienes parecen ser altamente susceptibles a los efectos secundarios de tipo extrapiramidal(23).

En la década de los años ochenta, la "tranquilización rápida" fue considerada un método seguro y eficaz en el control de pacientes agitados, violentos o psicóticos. La misma se basaba en la administración intramuscular (IM) de medicamentos antipsicóticos en "dosis de carga"(18).

Agitación y manejo actual

La agitación es descrita como la presencia de actividad motora o verbal excesiva, por lo general no productiva y repetitiva. Los síntomas psiquiátricos medulares incluyen hostilidad, tensión, excitación, falta de cooperación y pobre control de los impulsos. La fenomenología de la agitación es relativamente constante e independiente de su etiología: depresión, manía, trastorno de pánico, demencia, delirium, agitación inducida por sustancias, psicosis aguda o acatisia son trastornos usualmente asociados a la agitación(28).

En algunos casos, la severidad de la agitación demanda una rápida decisión en términos del tratamiento (usualmente en una sala de emergencia general o psiquiátrica). La administración de un tratamiento eficaz y confiable en el control de la agitación mientras se maximiza la seguridad del paciente, es crucial.

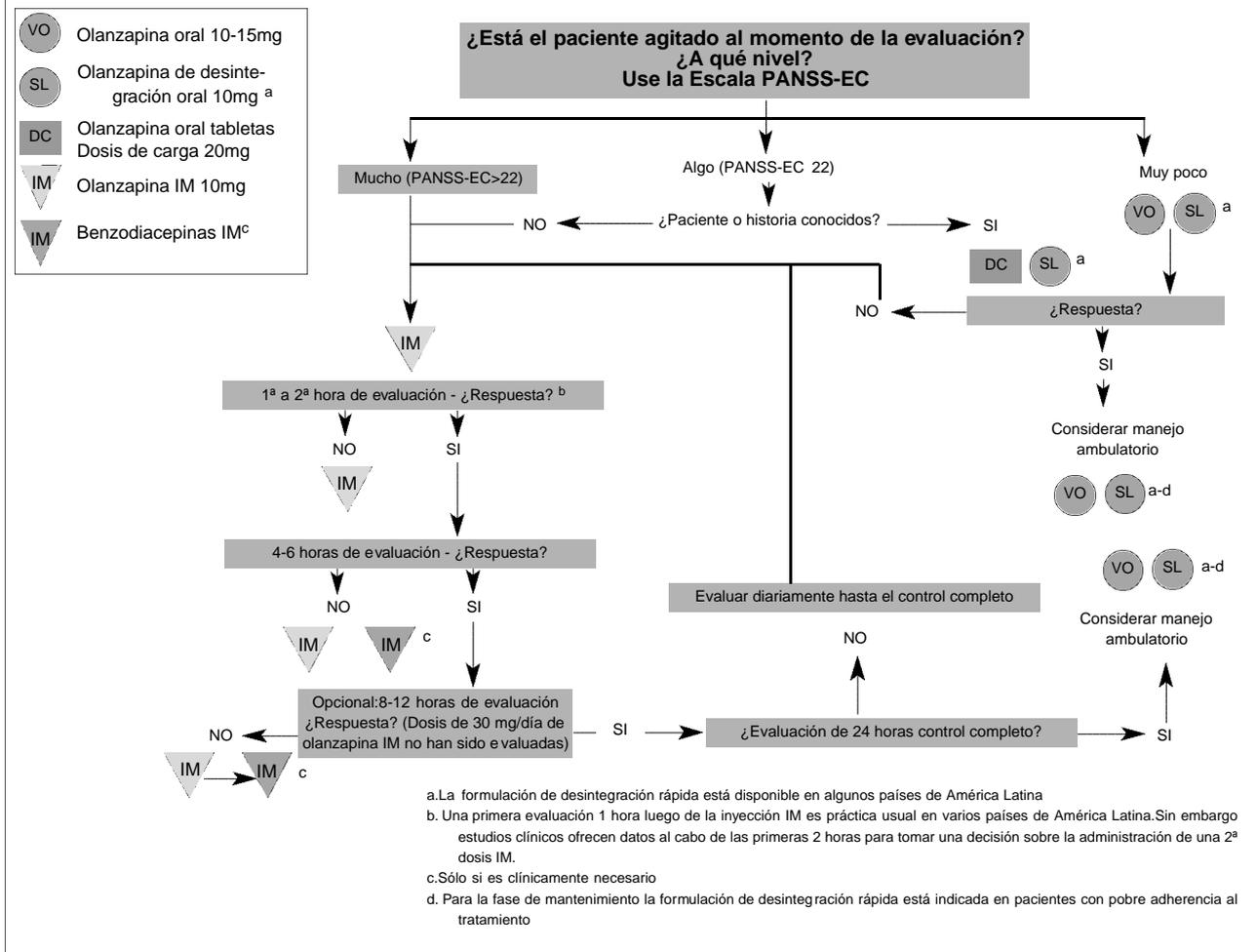
El nivel de agitación determinará el tipo de tratamiento. Muchos algoritmos para el control de pacientes agitados con olanzapina han sido propuestos en diversas partes del mundo. Estos sugieren el uso de presentaciones orales para el control de cierto tipo de pacientes agitados(13), por lo que se propone considerar la presentación IM sólo para aquellos pacientes severamente agitados o con un bajo nivel de cooperación.

El uso de un antipsicótico por vía IM (para pacientes con agitación severa y/o bajo nivel de cooperación), debe proveer:

- Control rápido de los síntomas minimizando el uso de recursos terapéuticos en la sala de emergencia.
- Respuesta eficaz desde la primera dosis con efecto sostenido, disminuyendo el número y la frecuencia de las inyecciones subsiguientes y el tiempo empleado por el personal clínico en la sala.
- Perfil favorable de efectos secundarios: baja incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) como distonía aguda y ausencia de anormalidades electrocardiográficas como la prolongación del intervalo QT corregido (QTc).
- Efecto calmante sin sedación excesiva que permita mantener el contacto con el paciente y hacer un seguimiento más detallado de su estado clínico/psiquiátrico.
- Pocos requerimientos de uso de medicamentos concomitantes como anticolinérgicos.
- Transición de terapia IM a terapia oral sin complicaciones, minimizando el riesgo de recaídas durante el tratamiento intermedio y de largo plazo.

Figura 1

Algoritmo para el manejo de pacientes agitados en América Latina con olanzapina(24)



El uso de fenotiazinas intramusculares como la levomepromazina, clorpromazina o prometazina u otros antipsicóticos convencionales como droperidol IM o zuclopentixol IM, ha sido la opción de primera línea en algunos países latinoamericano para el control de pacientes agitados; por lo general en niveles no especializados como salas de emergencia de hospitales generales.

El uso de antipsicóticos IM suele acompañarse de efectos adversos importantes como hipotensión- (17)(clorpromazina, levomepromazina), sedación excesiva (zuclopentixol(20)), arritmias cardíacas (32)(clorpromazina, levomepromazina, tioridazina, droperidol, haloperidol IV(42)) y SEP (haloperidol(3)).

Recientemente fue introducida en algunos países la presentación IM de ziprasidona. Estudios realizados con esta presentación muestran una correlación entre la dosis administrada y el nivel de control de la agitación(14, 27). Igualmente, se ha observado una correlación directa entre la dosis de ziprasidona IM y el nivel de prolongación del QTc (4.6 msec con 20 mg *versus* 12.8 msec con 30 mg)(31).

En países donde está disponible el lorazepam de administración parenteral se prefiere su combinación con haloperidol por vía IM. Otras benzodiacepinas como el midazolam IM son usadas también debido a su disponibilidad en el mercado.

El objetivo principal de la combinación de benzodiacepinas y haloperidol es la reducción en las dosis del antipsicótico y por ende, en las tasas de SEP observados con el uso de haloperidol parenteral como monoterapia (20% a 50%), especialmente distonía aguda(12). Las dosis usuales son 2 a 5 mg de haloperidol IM y 2 mg de lorazepam IM en una misma inyección cada hora (máximo 3 inyecciones/día)(21). Sin embargo, el uso de lorazepam tiene riesgos adicionales: 1) depresión respiratoria en pacientes que reciben dosis altas o repetidas, uso concomitante de alcohol o que presentan una condición pulmonar y 2) hostilidad paradójica(12).

Métodos

Este artículo no pretende servir como un estándar de la asistencia médica para los pacientes agitados en América Latina. Estos parámetros solamente deben ser considerados como pautas propuestas para el tratamiento de esos pacientes. El Grupo de Consultores Latinoamericanos de Eli Lilly para Neurociencias (GCLN) sugiere el siguiente algoritmo para el manejo de un paciente agitado y su transición al tratamiento oral y de mantenimiento, basado en las diversas experiencias de los países latinoamericanos, y en los ensa-

yos clínicos con la formulación IM de olanzapina(33). Dentro del artículo, el lector será informado de cuándo los datos son parte de las recomendaciones del GCLN y de cuándo estos datos provienen de ensayos clínicos. Este algoritmo ofrece recomendaciones de tratamiento para ayudar al clínico en el desarrollo de los planes de tratamiento de pacientes agitados. El algoritmo se ha desarrollado bajo el auspicio de Eli Lilly e incluye los estudios que esta compañía ha llevado a cabo con olanzapina en el control de pacientes agudos agitados. Una búsqueda de literatura adicional fue llevada a cabo a través de MEDLINE y PsycINFO para el período entre 1965 y el 2002.

Resultados

Cada paso en el algoritmo presentado en la Figura 1 se basa en la información de varios estudios clínicos con olanzapina y las recomendaciones del GCLN. Los mismos serán descritos durante el desarrollo del artículo:

1. Pacientes con nivel bajo o moderado de agitación e historial clínico conocido por el equipo terapéutico

El nivel de la agitación de un paciente es fácil y adecuadamente evaluado al usar el Componente de Excitación de la Escala de PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) (PANSS-EC). Los pacientes con un nivel bajo o moderado de agitación podrían ser tratados usando formulaciones orales o sublinguales debido a su nivel de cooperación.

Aunque las características clínicas de la agitación son similares para todos los tipos de etiologías, algunas variables fisiológicas como la capacidad de tragar tabletas. Una tasa de absorción más rápida, la absorción intestinal, el funcionamiento hepático y el nivel de conciencia podrían ser importantes al elegir una presentación oral o parenteral de tratamiento.

El GCLN sugiere considerar la opción IM de olanzapina si el primer intento con la presentación oral a dosis apropiadas, no produce un cambio mínimo en el cuadro clínico de la agitación en el período del tiempo recomendado por el algoritmo de tratamiento propuesto.

Un estudio aleatorio, doble-ciego, con 148 pacientes agitados hospitalizados con diagnóstico de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, esquizofreniforme o bipolar I y un puntaje mayor de 20 en la escala PANSS-EC, comparó la titulación oral rápida de las dosis de olanzapina (entre 20 a 40 mg/día; llamado RIDE por sus siglas en inglés) durante los primeros cuatro días del tratamiento con la práctica clínica usual de olanzapina 10 mg/día más lorazepam oral a necesidad (grupo UCP por sus siglas en inglés). En ambos grupos de tratamiento se observó una reducción significativa en el puntaje de la PANSS-EC al cabo de las primeras 4 horas ($p < .019$). El grupo RIDE mostró una diferencia estadísticamente significativa comparada con el grupo UCP desde el primer día de tratamiento ($p = 0.04$). Además, no se observaron diferencias significativas en términos de eventos adversos entre ambos grupos de tratamiento(2). Esto sugiere que en el tratamien-

to de pacientes agitados los clínicos pueden explorar el uso de dosis mayores de olanzapina a las convencionalmente usadas en las fases de continuación y mantenimiento.

Componente de Excitación de la PANSS (P ANSS-EC)

La escala PANSS es una escala de jerarquía validada y de amplio uso en el estudio del efecto terapéutico de los antipsicóticos en trastornos psicóticos(24). La escala PANSS-EC fue extractada del análisis de factores de la escala PANSS. Cada uno de los cinco criterios que la componen se califican en un rango de 1 (ausente) a 7 (severidad extrema). La escala PANSS-EC puede ser calificada mediante observación clínica en diversas poblaciones de pacientes y entornos clínicos. Los cinco criterios que la conforman son:

- **Pobre Control de Impulsos:** pobre regulación y control en los impulsos internos, da por resultado una repentina, no modulada, arbitraria, o mal dirigida descarga de la tensión y de las emociones sin consideración de las consecuencias.
- **Tensión:** Manifestaciones físicas de miedo, ansiedad y agitación, tales como rigidez, temblor, sudoración profusa e inquietud.
- **Hostilidad:** Expresiones verbales y no verbales de cólera, incluyendo el sarcasmo, el comportamiento pasivo-agresivo y la agresión verbal.
- **Pobre Cooperación:** Rechazo activo a seguir las órdenes de personas significativas para el paciente, incluyendo el entrevistador, el personal del hospital o la familia, que puede ser asociado a desconfianza, postura defensiva, terquedad, negativismo, rechazo de la autoridad, hostilidad, o beligerancia.
- **Excitación:** Hiperactividad como consecuencia de un comportamiento motor acelerado, elevada sensibilidad a los estímulos, hipervigilancia o excesiva labilidad emocional.

Olanzapina oral en pacientes agitados

En un análisis *post-hoc* de un estudio realizado en varios centros en el que participaron 1996 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y trastorno esquizofreniforme(13), los efectos de la farmacoterapia en el comportamiento agitado y los síntomas positivos fueron evaluados durante la fase aguda de 6 semanas en aquellos pacientes con un puntaje mayor o igual a 14 en la PANSS-EC y al menos un punto de los cinco que componen esta escala, mayor o igual a 4. Durante los primeros tres días de tratamiento oral no se observaron diferencias entre los grupos tratados con olanzapina ($n = 50$; dosis media = 15 ± 2.5 mg/día) y aquellos tratados con haloperidol ($n = 36$; dosis media = 15 ± 5 mg/día) ($p = .6168$).

Se evaluó el nivel de la agitación semanalmente en todos los pacientes con las puntuaciones del componente de excitación de la PANSS. Ambos grupos mostraron reducciones similares en las puntuaciones de agitación durante el período de 6 semanas de terapia como se muestra en la figura 2, indicando que olanzapina oral puede ser considerada como una primera línea de tratamiento para los pacientes esquizofrénicos con un episodio psicótico agudo (datos en archivo, Eli Lilly & Co.).

Olanzapina de rápida desintegración oral como alternativa en pacientes esquizofrénicos agudos que no cumplen con la terapia

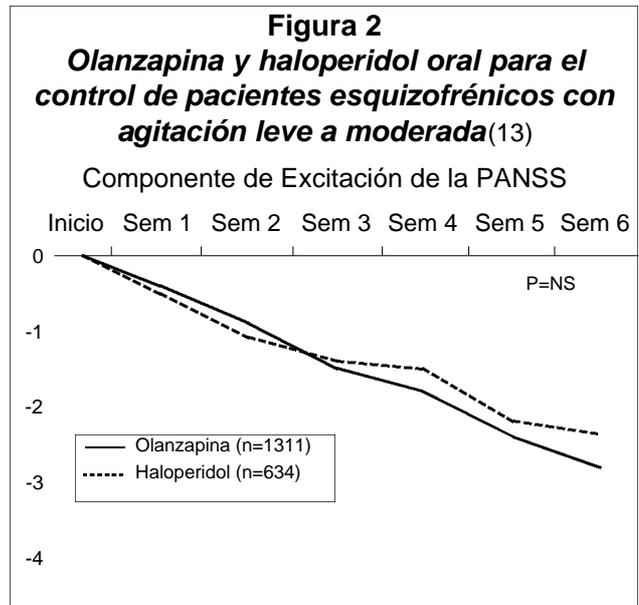
La presentación sublingual de olanzapina es una alternativa para los pacientes con agitación leve o moderada. Esta formulación de olanzapina toma de 5 a 15 segundos para su desintegración inicial. Puede ser diluida en líquidos (agua, leche, jugos, café, excepto colas) y permanecer estable por 6 horas cuando es almacenada a temperatura ambiente o por 24-48 horas cuando es refrigerada (datos en archivo, Eli Lilly & Co.).

Ochenta y cinco pacientes con síntomas psicóticos agudos y diagnóstico de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o trastorno esquizofreniforme, que además reunían criterios de incumplimiento de la terapia (rechazo activo o pasivo a tomar el medicamento manifestado como “esconder la tableta en la boca”, “escupir la tableta”, o “incapacidad para tragar la tableta”), recibieron olanzapina sublingual con etiqueta descubierta (10-20mg/día) hasta por 6 semanas(25). No se requirió que los pacientes en este estudio mostraran un nivel determinado de agitación al inicio para participar en el estudio. Sin embargo, presentaban síntomas psicóticos severos y tenían el potencial de exhibir síntomas de agitación. Los análisis post-hoc de la escala PANSS-EC demuestran una mejoría significativa a partir de la línea de base, observada desde la primera semana hasta el final del estudio. La mejoría también fue demostrada en el total de la escala PANSS y en las subescalas positiva, negativa y cognoscitiva de la escala PANSS ($p < 0.001$ en cada una de ellas respecto a la medición inicial).

2. Pacientes con nivel moderado o severo de agitación (sin historial conocido)

Perfil farmacocinético de la olanzapina IM

El conocimiento de los datos farmacocinéticos que comparan la presentación oral de olanzapina y la nueva formulación IM puede ser útil en la toma de decisiones respecto al tratamiento y dosificación de



la olanzapina IM. Un estudio en el que participaron 18 sujetos sanos fue hecho para evaluar el perfil farmacocinético de la olanzapina IM. Este estudio muestra que la olanzapina IM tiene(15):

- Un pico de concentración plasmática máxima (tmax) de 15 a 45 min en comparación con 3 a 6 horas para la formulación oral.
- Una tasa de absorción más rápida con niveles plasmáticos máximos (Cmax) aproximadamente cinco veces más elevados que la oral, pero con niveles plasmáticos en estado de equilibrio similares a los observados tras la administración diaria de olanzapina oral.
- Características farmacocinéticas similares a olanzapina oral, incluyendo sus perfiles metabólicos.
- Similar vida media (t1/2), aclaramiento y volumen de distribución.
- Una farmacocinética lineal.

La tabla 1 presenta las características farmacocinéticas de la presentación IM.

Tabla 1
Perfil farmacocinético de olanzapina intramuscular (IM)

Variable farmacocinética	(Unidades)	Olanzapina oral una dosis de 10 mg		Olanzapina intramuscular dos dosis de 5 mg separadas 4 horas entre sí	
		promedio	(rango)	promedio	(rango)
Cmax	(ng/ml)	15.1	(6.6 a 22.4)	23.7	(13.1 a 43.2)
Tmax	(hr)	3.75	(2 a 8)	3.0	(0.25 a 5.0)
AUC 0-	(ng x hr/mL)	499	(287 a 838)	522	(353 a 792)
CLp	(L/hr)	22.1	(11.9 a 34.8)	20.2	(12.6 a 28.3)
t1/2	(hr)	31.0	(20.0 a 44.2)	30.4	(20.4 a 39.1)
Vd	(L/kg)	12.2	(7.4 a 23.5)	11.1	(7.3 a 16.3)

Cmax = Concentración plasmática máxima; T max = Tiempo para alcanzar el Cmax; AUC = Área bajo la curva; CLp = Aclaramiento; t1/2 = Vida media de eliminación; Vd = Volumen de distribución

Tabla 2
Cambio promedio a las dos horas usando el Componente de Excitación de la PANSS desde el Inicio hasta el primer período de evaluación tras la inyección IM (LOCF) Estudios de EZ, BIP, DEM(29-32)

Estudio	IM Olz 2.5 mg	IM Olz 5 mg	IM Olz 7.5 mg	IM Olz 10 mg	IM Hal 7.5 mg	IM Lzp	Placebo
EZ (1)	-	-	-	-8.0*	-7.8*	-	-3.7
EZ (2)	-5.5*	-8.1*	-8.6*	-9.3*	-7.5*	-	-2.9
BIP	-	-	-	-9.5*,§	-	-6.8	-4.8
DEM	-7.9*	-8.7*	-	-	-	-8.5*	-5.5

*p<.05 vs placebo;§p<.05 vs lorazepam

Puntajes iniciales de la PANSS-EC: EZ(1) = 18.3; EZ(2) = 19; BIP = 17.8; DEM = 19.8

EZ(1)= Estudio doble-ciego en pacientes con esquizofrenia con 3 brazos de tratamiento (olanzapina IM 10 mg (n=131); haloperidol IM 7.5 mg (n=126); placebo IM (n=54)).

EZ(2)= Estudio doble-ciego en pacientes con esquizofrenia con 6 brazos de tratamiento (olanzapina IM 2.5 mg (n=48), 5.0 mg (n=45), 7.5 mg (n=46), 10 mg (n=46); haloperidol IM 7.5 mg (n=40); placebo IM (n=45)).

BIP= Estudio doble-ciego en pacientes bipolares con manía con 3 brazos de tratamiento (olanzapina IM 10 mg (n=99); lorazepam IM 2.0 mg (n=51); placebo IM (n=51)).

DEM= Estudio doble-ciego en pacientes con demencia y alteraciones comportamentales con 4 brazos de tratamiento (olanzapina IM 2.5mg (n=71), 5.0 mg (n=66); lorazepam IM 1.0 mg (n=68); placebo IM (n=67)).

Olanzapina IM en pacientes agitados usando la escala PANSS-EC durante las primeras 2 horas (11, 29, 30, 43):

Cuatro estudios fueron llevados a cabo para evaluar la eficacia y seguridad de la olanzapina IM (tabla 2). Se utilizó la escala PANSS-EC para evaluar el nivel de control de la agitación durante las primeras 2 horas.

- **Estudios en esquizofrenia (EZ)** Se utilizaron dos estudios, uno con dosis variables(43) y otro con dosis fijas(11), para determinar la eficacia de la olanzapina IM en el control de la agitación en pacientes con esquizofrenia. En el estudio de dosis fijas, trescientos once pacientes con esquizofrenia aguda fueron asignados aleatoriamente a recibir hasta 3 inyecciones de olanzapina (10 mg), haloperidol (7.5 mg) o placebo en el transcurso de 24 horas. En el estudio de dosis variables, doscientos setenta pacientes esquizofrénicos con agitación aguda fueron asignados aleatoriamente a recibir hasta 3 inyecciones de olanzapina (2.5, 5, 7.5, ó 10mg), haloperidol (7.5mg) o placebo en 24 horas. **Resultados:**La olanzapina IM mostró una reducción de la agitación con todas las dosis (5, 7.5 y 10 mg), aunque la magnitud de la misma fue dosis-dependiente, comparada con el placebo (p<.001). Olanzapina IM también demostró una eficacia superior a la del haloperidol IM en el primer punto de evaluación (15 minutos) y al cabo de 30 y 45 minutos después de la primera inyección IM. Las tasas de respuesta (una disminución de al menos un 40% en la PANSS-EC al cabo de 2 horas luego de la primera inyección IM respecto al puntaje inicial) fueron mayores en todos los grupos de olanzapina y haloperidol que las observadas con placebo. El GCLN propone una segunda evaluación media hora o una hora después de la primera administración de olanzapina IM, como sucede usualmente en la práctica real. En acuerdo con esta práctica, los estudios clínicos muestran que una hora es requerida para observar la máxima respuesta en el control de la agitación, la cual es mantenida durante las próximas 24 horas.

- **Estudio en Manía-Bipolar (BIP)(29):** Doscientos un pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir hasta 3 inyecciones intramusculares en 24 horas: ya fuera de olanzapina (10 mg, primeras 2 inyecciones; 5 mg, tercera inyección; n=99), lorazepam (2 mg, primeras 2 inyecciones; 1 mg, tercera inyección; n=51), o placebo (placebo, primeras 2 inyecciones; olanzapina, 10 mg, tercera inyección; n=51). **Resultados:**Los pacientes tratados con olanzapina IM mejoraron significativamente en comparación con los que recibieron lorazepam y placebo en todas las escalas de eficacia 2 horas después de la primera inyección. El inicio de acción fue rápido; la olanzapina mostró mejoría significativa en comparación con el lorazepam (p<0.01) y el placebo (p<0.01) durante los primeros 30 minutos después de la primera inyección. El alivio de la agitación se mantuvo durante 24 horas y la olanzapina mostró una superioridad numérica al lorazepam y mantuvo superioridad estadística en comparación con el placebo. Los pacientes tratados con olanzapina (80.6%) tuvieron una tasa de respuesta mayor (reducción de 40% en la escala PANSS-EC a las 2 horas después de la primera inyección) en comparación con los pacientes tratados con lorazepam IM (64.7%) y placebo IM (44.0%).

- **Estudio en Demencia (DEM)(30):** Doscientos setenta y dos pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir hasta 3 inyecciones intramusculares en 24 horas: ya fuera de olanzapina (5 mg, primeras 2 inyecciones; 2.5 mg, tercera inyección; n=71), 5 mg de olanzapina (2.5 mg, primeras 2 inyecciones; 1.25 mg, tercera inyección; n=66), 1 mg de lorazepam (1 mg, primeras 2 inyecciones; 0.5 mg, tercera inyección; n=68), o placebo (placebo, primeras 2 inyecciones; olanzapina, 5 mg, tercera inyección; n=67). **Resultados:**Dos horas después de la primera inyección, tanto las dosis de olanzapina como las de lorazepam mejoraron las puntuaciones significativamente más que el placebo en la PANSS-EC. A las 24 horas, los dos grupos de olanzapina mantenían una superioridad

Tabla 3
Dosis diaria promedio de benzodiazepinas usadas en el estudio de dosis fijas de pacientes con esquizofrenia. Se incluyen sólo los pacientes a quienes se les administraron benzodiazepinas (30)

	IM Olz 2.5mg	IM Olz 5 mg	IM Olz 7.5 mg	IM Olz 10 mg	Placebo
Dosis (mg)	3.2±1.1	2.0	3.0±1.4	3.5±1.0	3.4±1.1
n	55	1	2	4	16

No hubo diferencia significativa en las dosis de benzodiazepinas entre los cuatro grupos de tratamiento y el grupo placebo. Más pacientes tratados con placebo (35.5%) requirieron benzodiazepinas concomitantes que aquellos tratados con olanzapina (4.3 – 10.4%).

estadística sobre el placebo en la escala PANSS-EC, pero no así el lorazepam.

Número de inyecciones:

El 64-76% de los pacientes esquizofrénicos aleatorizados a alguno de los 6 brazos del estudio de dosis variables de olanzapina, fueron tratados con 5, 7.5 y 10 mg (n=137) de olanzapina IM y no requirieron la segunda o tercera inyección opcional. Esto fue comparable con el porcentaje de pacientes tratados con haloperidol IM (n=40)(75%) que sólo recibieron una inyección. Sin embargo, más pacientes tratados con haloperidol IM (7.5%) recibieron una tercera inyección en comparación con los grupos de pacientes tratados con 5, 7.5 y 10 mg de olanzapina IM (2.22%, 2.17% y 2.17% respectivamente). En contraste, 46.7% de los pacientes tratados con placebo IM (n=45) recibieron una tercera inyección. Diferencias estadísticamente significativas fueron observadas entre todas las dosis de olanzapina y placebo (p<.001). Estas diferencias estadísticas fueron también observadas entre haloperidol 7.5 mg/día y placebo(43).

3. Evaluaciones intermedias (4-6 horas y 8-12 horas). Cuándo usar benzodiazepinas concomitantemente

El uso de benzodiazepinas fue permitido en aquellos pacientes que requirieron 2 o más inyecciones.

Uso de benzodiazepinas:

Indicando una eficacia superior de los medicamentos activos en el control de los síntomas de la agitación, en los estudios de dosificación para esquizofrenia, el uso de benzodiazepinas en todos los grupos de tratamiento de olanzapina IM fue significativa y estadísticamente menor que en el grupo de tratamiento con placebo IM. El protocolo permitió la administración de una primera dosis de benzodiazepinas *sólo una hora después de la segunda inyección* del medicamento del estudio. Se permitía una *segunda dosis* de benzodiazepinas *sólo si se administraba una tercera inyección del medicamento del estudio* y una vez más, se permitía su administración *sólo una hora después* de haberse administrado la tercera inyección.

La tabla 3 muestra la dosis promedio diaria de benzodiazepinas, incluyendo sólo los pacientes a quienes se les administraron las mismas (en mg/día equivalentes a lorazepam). Más pacientes tratados con placebo (35.5%) requirieron benzodiazepinas

concomitantes que aquellos tratados con olanzapina (4.3 – 10.4%)(11).

No se han evaluado dosis mayores a 30 mg/día de olanzapina IM en pacientes con esquizofrenia o manía. Este paso se propone sólo para aquellos pacientes que han recibido menos de 20 mg/día en las primeras 8-12 horas. En pacientes con demencia, tampoco se han evaluado dosis mayores a 12.5 mg/día (divididas en tres inyecciones). Si algún paciente llega a los 30 mg/día de olanzapina IM sin un control satisfactorio de la agitación luego de las primeras 8 a 12 horas, se sugiere considerar el uso de otras alternativas terapéuticas acompañado de una reevaluación de la etiología propuesta en primera instancia.

4. Evaluación del control del nivel de agitación a las 24 horas. Transición de terapia IM a terapia oral

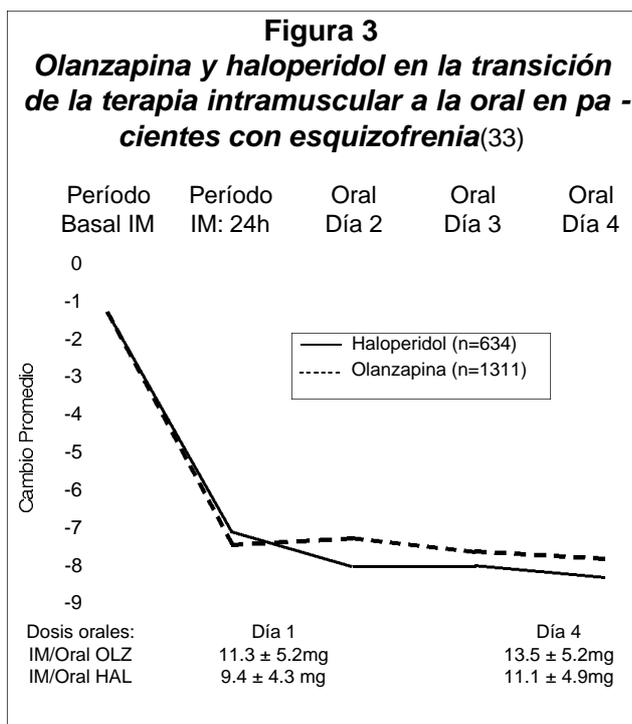
Finalmente, una vez que se administra un tratamiento para el control de la agitación, el objetivo principal es la transición sin complicaciones de la terapia IM a la terapia oral minimizando el riesgo de recaída durante el tratamiento intermedio y de largo plazo. Se propone como objetivo lograr el “control completo” de la sintomatología del paciente con la presentación oral antes de darle el alta.

Transición de terapia IM a terapia oral (prevención de recaída):

Uno de los tópicos más relevantes a considerar cuando un paciente requiere un apropiado control de su agitación es el de la fase de continuación con la presentación oral del antipsicótico. Para el GCLN, una transición rápida de la administración IM a la oral es crucial para asegurar la cooperación del paciente, una corta duración de la hospitalización, reducir los riesgos asociados a las inyecciones y esperar una mejor alianza terapéutica entre el paciente y el equipo terapéutico.

Cuando la transición de la terapia IM a la terapia oral fue evaluada usando la escala PANSS-EC en el estudio de dosis fijas de esquizofrenia, fue observada una respuesta sostenida tanto en el grupo de tratamiento de olanzapina IM 10 mg como en el de haloperidol IM 7.5 mg, sin ninguna diferencia estadística significativa entre ambos grupos.

La primera dosis del tratamiento oral quedó a discreción del investigador (el protocolo establecía un rango de dosificación entre 5 y 20 mg/día para olanzapina y haloperidol). En el grupo de tratamiento de



olanzapina IM, la primera dosis oral promedio administrada de olanzapina fue de 11.3 ± 5.2 mg/día ($n=121$). En el grupo de tratamiento de haloperidol IM, la primera dosis oral promedio administrada fue de 9.4 ± 4.3 ($n=116$) (figura 3)(44).

Sin embargo, fue observada una diferencia significativa entre ambos grupos activos de tratamiento en relación a la incidencia de SEP. Más pacientes tratados con haloperidol presentaron acatisia que aquellos tratados con olanzapina (18% vs 6% respectivamente; $p < .0015$). Treinta y tres por ciento de los pacientes tratados con haloperidol requirieron un medicamento anticolinérgico (dosis promedio= 2.18 ± 1.92 mg/día), *versus* sólo 2.5% de los pacientes tratados con olanzapina (dosis promedio= 0.58 ± 0.38 mg/día) ($p < .001$).

Las ventajas de la transición de olanzapina IM a olanzapina oral en pacientes con esquizofrenia no sólo se basan en los resultados anteriores, sino también en muchos otros estudios que apoyan la eficacia y seguridad de la olanzapina oral en la esquizofrenia con la administración a corto plazo(4-7, 35, 37, 39) y a largo plazo(5, 8, 36, 38, 39).

En 1996, un consenso de expertos en esquizofrenias recomendó los siguientes períodos de tratamiento para prevenir las recaídas(34):

- 2 años= primer episodio
- > 5 años= varios episodios
- permanente= comportamiento violento, respuesta parcial, resistencia al tratamiento.

En términos del tratamiento a largo plazo para esquizofrenia, algunos antipsicóticos atípicos, incluyendo olanzapina, han sido aprobados por diferentes entidades regulatorias para la fase de mantenimiento. Doscientos veinticuatro pacientes ambulatorios esquizofrénicos clínicamente estables fueron asignados aleatoriamente a un grupo de tratamiento con olanzapina oral, 10-20 mg/día y fueron comparados con 102 pacientes aleatorizados al grupo placebo por un período de 1 año(8). El criterio de recaída se basó

en un aumento 4 puntos en cualquiera de los criterios que evalúan síntomas positivos de la BPRS (en una escala de 1 a 7) y en uno de los dos siguientes criterios: 1) un aumento de por lo menos 2 puntos en ese criterio desde la aleatorización, o 2) un aumento de por lo menos 4 puntos en la subescala positiva de la BPRS desde la aleatorización. La recaída fue definida en términos de hospitalizaciones debidas a la presencia de síntomas psicóticos positivos.

La olanzapina demostró ser eficaz y segura a largo plazo a diferencia del placebo, lo que obligó a la terminación temprana del estudio por razones éticas. Según el análisis de Kaplan-Meier, la tasa de recaída acumulativa de 6 meses para la olanzapina fue de 5.5% en comparación con la tasa de 55.2% para el placebo ($p = 3.61 \times 10^{-13}$). Ningún evento adverso emergente del tratamiento tuvo una incidencia mayor del 10% en el grupo de tratamiento de olanzapina y no se observaron diferencias significativas con el grupo placebo en ninguno de ellos.

Para pacientes con un nivel bajo de cumplimiento y adherencia al tratamiento a largo plazo, la presentación de rápida desintegración oral de olanzapina podría ser una alternativa. En un esfuerzo por medir el nivel de cumplimiento con el tratamiento antipsicótico, la olanzapina oral de rápida desintegración fue evaluada en un grupo de pacientes que no cumplían con la terapia prescrita(25). Se utilizaron tres escalas: Evaluación de Enfermería sobre Aceptación del Medicamento (NAMA, por sus siglas en inglés), Clasificación de Influencias del Medicamento (ROMI, por sus siglas en inglés) e Índice de Cumplimiento con el Tratamiento (TCI, por sus siglas en inglés). La eficacia del tratamiento con olanzapina oral de rápida desintegración fue demostrada por la mejoría significativa del paciente al compararse la línea de base con cada una de las medidas ($p < 0.001$).

5. Eventos adversos con olanzapina intramuscular

Ningún evento adverso se presentó con una frecuencia mayor al 7% en ninguno de los grupos de tratamiento del estudio de esquizofrenia con dosis fijas. La hipotensión fue el evento adverso más comúnmente reportado entre los grupos de olanzapina (<4%), pero no se observó diferencia estadística alguna versus el grupo de haloperidol o el de placebo. La distonía aguda fue reportada sólo en el grupo de tratamiento con haloperidol (5%) en forma significativamente diferente a los grupos de olanzapina y placebo. La ansiedad fue el evento adverso más significativamente reportado en el grupo placebo (6.7%)(43).

En el estudio de dosis variables con pacientes esquizofrénicos, el insomnio, la ansiedad y la agitación fueron reportados más frecuentemente en el grupo placebo IM que en los grupos de olanzapina IM y haloperidol IM, mientras la somnolencia fue mayor en los grupos activos que en el de placebo IM, aunque sin valor estadístico. No hubo reportes en este estudio de distonía aguda con olanzapina IM. Este evento adverso fue reportado, sin embargo, en el 7.1% de los pacientes tratados con haloperidol IM. Se informó una incidencia significativamente menor de SEP en pacientes esquizofrénicos tratados con olanzapina IM en comparación con haloperidol IM. Además, se

requirió un uso menor de anticolinérgicos en pacientes esquizofrénicos tratados con olanzapina IM (n=6; dosis promedio= 2.00 ± 1.09 mg/día) en comparación con haloperidol IM (n=26; dosis promedio= 2.70 ± 1.94 mg/día)(p < 0.001). Por otro lado, no se observaron diferencias clínicamente significativas en los intervalos QTc o en los valores de laboratorio entre el grupo de olanzapina, el de haloperidol y el de placebo en pacientes esquizofrénicos(11).

Los eventos adversos más comunes (> 5%) en pacientes maníacos fueron somnolencia (13.1%) y mareo (9.1%) con olanzapina IM; y mareo (13.7%), somnolencia (9.8%), náusea (7.8%) y vómitos (5.9%) con lorazepam IM. El único evento adverso en pacientes tratados con placebo IM, con una incidencia mayor al 5%, fue somnolencia(29).

El evento adverso más común (> 5%) en pacientes con demencia fue somnolencia (10.3%) con lorazepam IM. Ningún paciente de los que recibieron olanzapina (2.5 mg/día o 5.0 mg/día) o placebo mostró eventos adversos en una incidencia mayor al 5%(30).

Finalmente, todos los cuatro estudios con olanzapina IM mencionados en este artículo emplearon la Escala de Evaluación de Agitación-Control (ACES por sus siglas en inglés), una escala de 9 puntos desarrollada por Lilly para diferenciar los estados de agitación, control y sedación de los pacientes. Esta escala fue diseñada para asegurar que los niveles de sedación pudieran ser cuidadosamente monitoreados y asegurarse que las reducciones en los niveles de agitación no fueran consecuencia de una excesiva sedación.

De los 270 pacientes esquizofrénicos ingresados en el estudio de dosis fijas de olanzapina IM, sólo 4 de ellos tuvieron un puntaje en la ACES de 8 (equivalente a sedación profunda y despertar sólo a través de estímulos físicos y/o verbales vigorosos), mientras ninguno de ellos llegó al puntaje de 9 (sedación profunda sin respuesta a estímulos físicos y/o verbales). El nivel de sedación promedio para los pacientes que recibieron 5, 7.5 y 10 mg/día de olanzapina en este estudio fue ubicado entre 4 (niveles de actividad física normal) y 5 (calmado(a)). Este nivel alcanzado es estadísticamente significativo en relación al grupo de pacientes que recibió placebo IM (puntaje promedio de 3, agitación leve) para todas las dosis mencionadas (p<.05) y en relación al grupo que recibió haloperidol IM (puntaje promedio <4) para la dosis de 10 mg/día (p<.05)(43).

Signos Vitales:

Infrecuentemente, disminuciones en la presión arterial pueden acompañarse de disminuciones en la frecuencia cardíaca. Algún grado de disminución de la presión arterial en reposo diferencia a olanzapina IM del haloperidol IM en los estudios mencionados, pero no se observan diferencias significativas en eventos clínicos relevantes como mareos o síncope, o en la tasa de discontinuación o presencia de eventos adversos serios. En forma similar, la comparación de olanzapina IM y lorazepam IM no muestra diferencias sustanciales en el número y magnitud de dichos eventos adversos. Los cambios observados en la prueba de tolerancia ortostática fueron aún menores que los observados en reposo. En estos estudios, fue observado algún grado de dis-

minución en la presión arterial en reposo en voluntarios normales.

Eventos adversos observados con la transición de los preparados intramusculares a los orales:

Los pacientes esquizofrénicos con agitación aguda tuvieron beneficios significativos de seguridad cuando el tratamiento inicial con olanzapina IM dio paso a la forma oral de olanzapina, en comparación con los pacientes cambiados de haloperidol IM a haloperidol oral(44). Los pacientes tratados con haloperidol IM y oral presentaron más síntomas extrapiramidales de distonía aguda y acatisia. Durante los períodos de tratamiento intramuscular y oral combinados, el 11% de los pacientes tratados con haloperidol presentó distonía aguda, mientras que ningún paciente tratado con olanzapina presentó este efecto secundario. Además, un 9.5% de los pacientes tratados con haloperidol presentó acatisia en comparación con el 1.5% de los pacientes tratados con olanzapina.

Conclusiones

El nivel de agitación en pacientes con trastornos psiquiátricos es variable dependiendo de varios aspectos como el tipo de diagnóstico, el soporte familiar y social, las facilidades disponibles y el nivel de conocimiento de la población por parte de los médicos tratantes para ofrecer un tratamiento oportuno a estos pacientes.

Para pacientes con agitación moderada, las tabletas orales y la formulación oral de desintegración rápida de olanzapina pueden ofrecer un control apropiado de la agitación evitando, en algunos casos, la remisión del paciente a salas de emergencias o de hospitalización. La eficacia de la olanzapina oral en este tipo de pacientes ha sido demostrada en varios estudios clínicos en combinación con lorazepam o como monoterapia en dosis variables(2, 13). De la misma manera, la formulación oral de desintegración rápida de olanzapina es también eficaz en el control de la agitación en pacientes con agitación leve a moderada (especialmente si la cooperación para deglutir tabletas orales no está presente)(25).

Finalmente, la eficacia de la olanzapina IM en el tratamiento de la agitación fue establecida en los cuatro estudios sometidos a la FDA para su aprobación(11, 29, 30, 43). Sobre la base del Componente de Excitación de la escala PANSS, la dosis eficaz mínima establecida fue de 2.5 mg/día de olanzapina IM. Aunque hubo una respuesta con todas las dosis de olanzapina IM, el efecto de 2.5 mg/día de olanzapina IM fue algo menor que el de las dosis de 5.0, 7.5, y 10 mg/día de olanzapina IM. La mayoría de los pacientes tratados con olanzapina IM requirieron sólo 1 inyección en las primeras 24 horas.

Los resultados de los estudios con pacientes esquizofrénicos, mostraron que la olanzapina IM de 10 mg redujo el nivel de agitación tan eficazmente como el haloperidol IM 7.5 mg durante las primeras 24 horas de tratamiento, aunque más rápidamente. La olanzapina IM mostró una mejoría más significativa en el control de la agitación que la alcanzada con el haloperidol 15, 30 y 45 minutos después de la prime-

ra inyección. El control de la agitación se mantuvo durante los siguientes cuatro días de tratamiento tras el cambio a las presentaciones orales en ambos grupos de tratamiento. La escala ACES mostró que los pacientes esquizofrénicos que recibieron 5, 7.5 y 10 mg/día de olanzapina IM exhibieron niveles normales de actividad física sin sedación extrema. El hecho de que el control de la agitación con olanzapina se acompañe usualmente de una sedación leve, podría permitir el diálogo temprano con el paciente, establecer un diagnóstico apropiado desde el inicio mismo del tratamiento y mejorar la alianza terapéutica entre el paciente y el equipo terapéutico.

Además, no se informó ningún caso de distonía aguda en pacientes tratados con olanzapina IM; se informó una incidencia significativamente menor de SEP en pacientes tratados con olanzapina IM en comparación con haloperidol IM y se requirieron significativamente menos medicamentos anticolinérgicos con olanzapina IM en comparación con haloperidol IM(11, 43).

No se observaron diferencias clínicamente significativas en los signos vitales, los intervalos QTc o los valores de laboratorio entre los tres grupos de tratamiento (10 mg/día de olanzapina IM, 7.5 mg/día de haloperidol IM y placebo IM)(43). Los pacientes con manía o demencia tampoco experimentaron efectos adversos significativos con ninguna de las dosis de olanzapina IM en comparación a aquellos que recibieron lorazepam IM o placebo IM.

Más allá del control de la agitación, la transición oportuna a las presentaciones orales es una de las decisiones más relevantes que el equipo terapéutico debe tomar. El uso de formulaciones intramusculares o intravenosas después del manejo del paciente en la sala de emergencias podría ser perjudicial, en términos de la cooperación del paciente, la duración de la hospitalización y la alianza terapéutica necesaria para el tratamiento a largo plazo, requerido en la mayoría de los trastornos psiquiátricos. En el estudio de dosis fijas con pacientes esquizofrénicos, el momento para la transición al tratamiento oral fue decidido por el investigador. Una respuesta sostenida fue observada para ambos grupos de tratamiento (olanzapina y haloperidol). Sin embargo, durante el período

oral de 4 días, significativamente, más pacientes tratados con haloperidol experimentaron acatisia y requirieron más medicamentos anticolinérgicos que los tratados con olanzapina(44).

En lo que concierne al tratamiento de mantenimiento, la olanzapina tiene un amplio perfil de eficacia en el mantenimiento y es un agente eficaz en la prevención de recaídas durante al menos los primeros 6 meses. Los pacientes tratados con placebo tuvieron una probabilidad aproximadamente 10 veces más alta de recaída en un periodo de 6 meses en comparación con los pacientes tratados con olanzapina. La olanzapina fue segura y bien tolerada con dosis de 10, 15, ó 20 mg/día (dosis modal promedio de 13.4 mg/día)(8).

Basado en los hallazgos presentados, el grupo de especialistas en psiquiatría de la Junta Asesora de Lilly para América Latina propone un algoritmo en el que se sugiere el uso de la PANSS-EC (Compuesto de Excitación de la escala PANSS) para determinar el nivel de agitación del paciente. Esta escala ha sido validada y ampliamente utilizada y contiene las características centrales mencionadas en otras escalas de agitación con la ventaja de poder ser rápidamente implementada en diferentes tipos de poblaciones (a través de la observación y la respuesta no verbal de los pacientes), y en diferentes entornos (consulta ambulatoria, salas de emergencia y servicios de hospitalización). La misma tiene un rango de calificación de 5 a 35. El GCLN ha propuesto los siguientes rangos de calificación para determinar la severidad del paciente y el tipo de tratamiento adecuado: 14-21 para agitación moderada, 22-28 para agitación severa y 29-35 para agitación extrema. Si el nivel de agitación es leve o moderado, es recomendado el uso de la presentación oral y de desintegración rápida de olanzapina, pero si es severo o el paciente no colabora con el tratamiento, la presentación IM es propuesta como una primera opción respecto a los tratamientos con antipsicóticos típicos hasta ahora existentes(33).

De igual manera, la transición a la vía oral y a la terapia de mantenimiento es considerada en el algoritmo por cuanto el manejo del paciente agitado no se circunscribe únicamente al control de la agitación ■

Referencias bibliográficas

- Allen MH, Currier GW, Hughes DH, Reyes-Harde M, Docherty JP. The Expert Consensus Guideline Series. Treatment of behavioral emergencies. *Postgrad Med* 2001 May; 1-88.
- Baker RW, Kinon BJ, Liu H, Richey A, Hill AL, Bergstrom RF, Schuh LM. Olanzapine Rapid Dose Escalation vs Usual Clinical Practice in the Treatment of Agitation. Presented at: *US Psychiatric Congress* Nov 15-18, 2001; Boston, Massachusetts.
- Battaglia L, Moss S, Rush J, Kang J, Mendoza R, Leedom L, Dubin W, McGlynn C, Goodman L. Haloperidol, lorazepam, or both for psychotic agitation? A multicenter, prospective, double-blind, emergency department study. *Am J Emerg Med* 1997; 15:335-340.
- Beasley CM Jr, Sanger T, Satterlee W, Tollefson G, Tran P, Hamilton S. Olanzapine versus placebo: results of a double-blind, fixed-dose olanzapine trial. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 124:159-167.
- Beasley CM Jr, Tollefson GD, Tran PV. Efficacy of olanzapine: an overview of pivotal clinical trials. *J Clin Psychiatry*.

- 1997; 58 (Suppl 10):7-12.
6. Beasley CM Jr, Tollefson GD, Tran PV. Safety of olanzapine. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (Suppl 10):13-17.
7. Beasley CM Jr, Hamilton SH, Crawford AM, Dellva MA, Tollefson GD, Tran PV, Blin O, Beuzen JN. Olanzapine versus haloperidol: acute phase results of the international double-blind olanzapine trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997; 7:125-137.
8. Beasley CM Jr, Hamilton SH, Dossenbach M, Tollefson GD, Sutton VK, Bykowski DK. Relapse Prevention of Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. Presented as a poster at: *Congress of Colegium Internationale NeuroPsychopharmacologia cum (CINP)*, July 9-13, 2000; Brussels, Belgium.
9. Bennett MR. Monoaminergic synapses and schizophrenia: 45 years of neuroleptics. *J Psychopharmacol* 1998; 12:289-304.
10. Bhana N, Foster RH, Olney R, Plosker GL. Olanzapine: an updated review of its use in the management of schizophrenia. *Drugs* 2001; 61:111-161.
11. Breier A, Meehan K, Birkett M, David S, Ferchland I, Sutton V, Taylor CC, Palmer R, Dossenbach M, Kiesler G, Brook S, Wright P. A double-blind, placebo-controlled dose-response comparison of intramuscular olanzapine and haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:441-448.
12. Committee on Safety of Medicines/Medicines Control Agency. Drug-induced extrapyramidal reactions. *Current Problems* 1994; 20:15-16.
13. Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R. A Comparison of Risperidone and Haloperidol for the Prevention of Relapse in Patients with Schizophrenia. *The New England Journal of Medicine* 2002; 346:16-22.
14. Daniel DG, Potkin SG, Reeves KR, Swift RH, Harrigan EP. Intramuscular (IM) ziprasidone 20 mg is effective in reducing acute agitation associated with psychosis: a double-blind, randomized trial. *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 155:128-134.
15. David SR, Bergstrom RF, Bruner V, Mitchell MI. PK. IM Olanzapine: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile. Presented at: *The American College of Neuropsychopharmacology 40th Annual Meeting*, Dec 9-13, 2001; Waikoloa, Hawaii.
16. Deniker P. [Eulogy of Jean Delay (1907-1987)]. *Bull Acad Natl Med* 1988; 172:557-566.
17. DiGiacomo J. Cardiovascular effects of psychotropic drugs. *Cardiovasc Rev Rep* 1989; 10:31-32, 39-41, and 47.
18. Dubin WR, Feld JA. Rapid tranquilization of the violent patient. *Am J Emerg Med* 1989; 7:313-320.
19. Extein I. Psychopharmacology in psychiatric emergencies. *Int J Psychiatry Med* 1980-81; 10:189-204.
20. Heikkila L, Eliander H, Vartiainen H, Turunen M, Pedersen V. Zuclopenthixol and haloperidol in patients with acute psychotic states. A double-blind, multi-centre study. *Curr Med Res Opin* 1992; 12:594-603.
21. Hillard, JR. *Manual of Clinical Emergency Psychiatry*. Washington, DC: APA Press; 1990:40
22. Hogarty GE. Prevention of relapse in chronic schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1993; 54 (Suppl):18-23.
23. Kane JM. The role of neuroleptics in manic-depressive illness. *J Clin Psychiatry* 1988; 49(Suppl):12-14.
24. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13:261-76.
25. Kinon BJ, Hill AL, Lin L. Zyprexa Zydis in the Treatment of Acutely Ill, Non-Compliant Schizophrenic Patients. Presented at: *US Psych Congress*, Nov 16-19, 2000; San Diego, California.
26. Kinon BJ, Roychowdhury SM, Milton DR, Hill AL. Effective Resolution of Acute Presentation of Behavioral Agitation and Positive Psychotic Symptoms in Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl 2):17-21.
27. Lesem MD, Zajecka JM, Swift RH, Reeves KR, Harrigan EP. Intramuscular ziprasidone, 2 mg versus 10 mg, in the short-term management of agitated psychotic patients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:12-18.
28. Lindenmayer JP. The pathophysiology of agitation. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(suppl 14):5-10.
29. Meehan K, Zhang F, David S, Tohen M, Janicak P, Small J, Koch M, Rizk R, Walker D, Tran P, Breier A. A double-blind, randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam, or placebo in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21:389-397.
30. Meehan KM, Wang H, David SR, Nisivocchia JR, Jones B, Beasley CM Jr, Feldman PD, Mintzer JE, Beckett LM, Breier A. Comparison of rapidly acting intramuscular olanzapine, lorazepam, and placebo: a double-blind, randomized study in acutely agitated patients with dementia. *Neuropsychopharmacology* 2002; 26:494-504.
31. Micelli JJ et al. Presented at 155th *Annual Meeting of the American Psychiatric Association*, May 18-23, 2002; Philadelphia, PA.
32. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000; 355: 1048-1052.
33. The Eli Lilly Latin American Advisory Board for Neuroscience (GCLN) Meeting. Working Session on Acute Patient Management Algorithm. San Juan, Puerto Rico. November 2001.
34. The Expert Consensus Panel for Schizophrenia. Treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(Suppl 12B):3-58.
35. Tollefson GD, Beasley CM Jr, Tran PV, Street JS, Krueger JA, Tamura RN, Graffeo KA, Thieme ME. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry* 1997; 154:457-465.
36. Tollefson GD, Beasley CM Jr, Tamura RN, Tran PV, Potvin JH. Double-Blind, controlled, long-term study of the comparative incidence of treatment-emergent tardive dyskinesia with olanzapine or haloperidol. *Am J Psychiatry* 1997; 154:1248-1254.
37. Tran PV, Dellva MA, Tollefson GD, Beasley CM Jr, Potvin JH, Kiesler GM. Extrapyramidal symptoms and tolerability of olanzapine versus haloperidol in the acute treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1997; 58:205-211.
38. Tran PV, Dellva MA, Tollefson GD, Wentley AL, Beasley CM Jr. Oral olanzapine versus oral haloperidol in the maintenance treatment of schizophrenia and related psychoses. *Br J Psychiatry* 1998; 172:499-505.
39. Tran PV, Tollefson GD, Sanger TM, Lu Y, Berg PH, Beasley CM Jr. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizoaffective disorder. Acute and long-term therapy. *Br J Psychiatry*. 1999 Jan; 174:15-22.
40. Volavka, Czobor, P, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy JP, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA. Clozapine, Olanzapine, Risperidone, and Haloperidol in the Treatment of Patients With Chronic Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159:255-262.
41. Weiden P, Aquila R, Standard J. Atypical antipsychotic drugs and long-term outcome in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (Suppl 11):53-60.
42. Wilt JL, Minnema AM, Johnson RF, Rosenblum AM. Torsade de pointes associated with the use of intravenous haloperidol. *Ann Intern Med* 1993; 119: 391-4.
43. Wright P, Birkett M, David SR, Meehan K, Ferchland, I, Alaka KJ, Saunders JC, Krueger J, Bradley P, San L, Bernardo M, Reinstein M, Breier A. Double-blind, placebo-controlled comparison of intramuscular olanzapine and intramuscular haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1149-1151.
44. Wright P, Meehan K, Birkett M, David SR, Taylor CC, Morris P, Breier A. Smooth and safe transition from intramuscular to oral olanzapine. *Eur Psychiatry* 2002; 17(Suppl 1):104.

Agradecimientos

Agradecemos a los doctores Andrea López Mato, MD, Jorge Té Ilez, MD, Ricardo Colin, MD, Alberto Fernández, MD, MS, Hernán Silva, MD y Helena Calil, MD por sus útiles sugerencias durante la preparación de este documento. También apreciamos las recomendaciones de Karla Alaka, Ajay Vaishnav y Barry Jones en la revisión final del manuscrito.

Pánico y agorafobia: las conceptualizaciones freudianas y el DSM IV

Clelia Manfredi de Poderoso

Médica Psicoanalista. Especialista en Psiquiatría. Prof. Adjunta del Departamento de Salud Mental de la Facultad de Medicina de la UBA. Miembro de Apdeba. S de Bustamante 1628 PB "C" (1425) Buenos Aires Tel/fax: 4827-1046. E-mail: cmanfredi@fmed.uba.ar

Leonardo Linetzky

Médico Psicoanalista. Especialista en Psiquiatría. Jefe de Trabajos Prácticos del Departamento de Salud Mental de la Facultad de Medicina de la UBA. Miembro de Apdeba. Larrea 1080 6to. "D" (1117). Buenos Aires. Tel: 4821- 9813. E-mail: leonardo@einstein.com.ar

Introducción

Uno de los campos del conocimiento que se ha vuelto cada vez más polémico es el de la interfase entre el psicoanálisis y la psiquiatría.

El uso de conceptos comunes a ambos, la utilización de diagnósticos similares en contextos teóricos diferentes, la decisión de diagnosticar o no, el tipo de terapéutica a aplicar, el conflicto entre concepciones etiológicas y descriptivas, la pertenencia o no a la medicina, son algunos de los puntos en los que, a veces, se generan discusiones productivas, pero en general, la mayor parte del tiempo predominan posiciones cerradas donde cada disciplina sustenta a sus usuarios, psiquiatras o psicoanalistas, en actitudes basadas en posturas afectivas poco estimulantes para el desarrollo de las ideas.

Los aportes del psicoanálisis, como teoría psicopatológica, contribuyeron tanto conceptualmente como en la práctica clínica a la construcción de la "Psiquiatría Dinámica". Sin embargo, observamos que la psiquiatría actual se ha transformado en una nueva "Neuropsiquiatría" y se hace evidente que parece cada vez menos interesada en el psicoanálisis y cada vez más en las neurociencias, como sustento teórico, así como la psicofarmacología se constituye en el recurso terapéutico por excelencia.

Si nos interrogamos acerca de cuáles son los en-

tre cruzamientos posibles entre la fisiopatología y la subjetividad, no resulta fácil encontrar alguna respuesta.

Cada disciplina recorta los fenómenos a investigar y las preguntas que se plantea en distintos y diversos niveles de organización y en forma independiente una de otra.

En este trabajo queremos abordar esta problemática desde las llamadas "patologías actuales", en particular lo que hoy se denomina "Trastorno por Pánico" y "Agorafobia", considerando la interrelación entre angustia (pánico) y agorafobia, desde estas dos perspectivas disciplinarias diferentes.

Consideraremos específicamente al *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales** (1) como referente desde la psiquiatría; y desde el psicoanálisis abordaremos el problema planteado a partir del cuerpo teórico freudiano

El punto de vista psiquiátrico (DSM IV)

Cabe destacar que el Manual diferencia claramente el "ataque de pánico" (crisis de angustia que pue-

* El mismo representa la nosografía oficial de la Asociación Norteamericana de Psiquiatría

Resumen

En este trabajo presentamos la problemática de la relación entre angustia y agorafobia, considerando el "Trastorno por Pánico" y la "Agorafobia", desde la divergencia entre dos disciplinas diferentes: el Psicoanálisis, desde el punto de vista freudiano, y la Psiquiatría (DSM IV). El psicoanálisis considera la agorafobia como una organización defensiva al servicio de la evitación de la angustia, desligada del conflicto original, pero ligada ahora a una representación sustitutiva; es la exposición al espacio (su significado inconsciente), lo que genera la crisis de angustia. Para la segunda, la agorafobia es consecuencia de los reiterados ataques de pánico y no tiene significado en sí misma. La etiología se investiga desde complejos mecanismos neurofisiológicos. Los autores revisan las hipótesis de D Klein y las teorías de la angustia en Freud, en particular su conceptualización de la "Neurosis de Angustia", siguiendo una línea especulativa que se aproxima a la concepción del DSM IV.

Palabras clave: Trastorno por pánico – Agorafobia – Angustia – Neurosis actuales.

PANIC DISORDERS AND AGORAPHOBIA: FREUDIAN CONCEPTS AND DSMIV

Summary

This paper refers to the relationship between panic and agoraphobia, regarding "Panic Disorder" and "Agoraphobia" (DSM IV), from two different points of view coming from Psychoanalysis and Psychiatry. Psychoanalysis (S. Freud) considers "agoraphobia" as a defensive organization to avoid anxiety, not bound to the original conflict, but to a substitutive formation. The exposure to space (its unconscious significance) provokes panic attack. The psychiatric approach considers agoraphobia, meaningless by its own, as a consequence of spontaneous panic attacks. The etiology is referred to neurophysiological mechanisms. The authors reviewed D Klein's hypothesis about "panic", and Freud's theories on anxiety, particularly "Anxiety Neurosis"

Key words: Panic disorder – Agoraphobia – Anxiety – Actual neurosis.

de aparecer en variados cuadros psicopatológicos) del "Trastorno por pánico". Este último aparece como concepto con categoría de entidad nosológica y características clínicas específicas en el DSM III del año 1980.

Trastorno por Pánico (Trastorno de Angustia)

Se caracteriza por:

1. Aparición de ataques de pánico inesperados y recidivantes (sin factor desencadenante aparente).
2. Temor a la aparición de una nueva crisis, preocupación por las implicancias o consecuencias de los ataques, y cambio significativo del comportamiento relacionado con los ataques.
3. Las crisis no se deben a los efectos fisiológicos directos de alguna sustancia o enfermedad médica.
4. Puede presentarse con o sin agorafobia.

En la clínica lo más frecuente es que los pacientes presenten agorafobia en un 95% de los casos.

Desde la psiquiatría biológica, auxiliada por las más recientes investigaciones en las neurociencias, se nos plantean varias hipótesis que involucran una compleja interrelación de mecanismos biológicos(2). Entre otras, mencionamos las siguientes:

1. Un mayor tono del Sistema Nervioso Simpático.
2. Una disregulación noradrenérgica, a nivel del Locus Cœruleus, núcleo de neuronas noradrenérgicas del Sistema Nervioso Central, cuya descarga de noradrenalina determina la sintomatología somática de la angustia ligada al sistema nervioso autónomo: taquicardia, sudoración, oleadas de frío y calor, disnea, opresión precordial, etc. Dicho centro es considerado la sede biológica de la angustia tanto en el hombre como en los primates.
3. Un funcionamiento anormal de los receptores GABA, hipótesis basada en la indudable eficacia terapéutica de las benzodiacepinas.
4. Disregulación serotoninérgica al nivel de las neuronas del núcleo del Rafe, que explicaría la acción terapéutica de los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.
5. Un componente genético, ya que se observa una mayor concordancia en gemelos monocigotas.
6. Inducción de las crisis por infusión de lactato de sodio en forma experimental, en los pacientes, pero no en los grupos control.

Sin embargo estos mecanismos neurofisiológicos parecerían estar mediados por variables psicológicas, por ejemplo la existencia de experiencias traumáticas infantiles(7, 9), y el déficit en la simbolización (10, 11), que han sido señaladas por estos autores como factores patogénicos, en estos pacientes.

Últimamente se ha considerado que la exposición a situaciones traumáticas tiene capacidad potencial para alterar los neurotransmisores, así como algunos investigadores(12) piensan que el vínculo mediatizado por la palabra, puede restaurar y modificar las alteraciones presentes a nivel de los mismos.

Agorafobia

Comenzaremos por recordar que el uso habitual y tradicional del término "agorafobia" es el temor irracional a los espacios abiertos. El origen etimológico

de la palabra nos remonta a las plazas del mercado en la antigüedad, en las cuales la muchedumbre se reunía para comerciar y socializar. De modo que agorafobia significa "miedo a la plaza del mercado"

Clásicamente, estamos habituados a comprender, tanto la agorafobia como la claustrofobia como conceptos referidos a fobias al espacio, con elementos sintomáticos específicos: sensaciones de flojedad, lipotimia, vértigo, vivencia de una gran distancia a franquear en el primer caso e intolerancia a los espacios cerrados, sensaciones y fantasías de ahogo y asfixia, o a ser aplastado o encerrado vivo en la segunda.

Sin embargo, en una concepción bastante diferente, la definición estipulada desde el DSM IV(1) es la siguiente:

Criterio A: Aparición de ansiedad al encontrarse en lugares o situaciones donde escapar puede resultar difícil (o embarazoso) o donde, en el caso de aparecer una crisis de angustia inesperada o síntomas similares a la angustia, puede no disponerse de ayuda.

Los temores agorafóbicos suelen estar relacionados con un conjunto de situaciones características, entre las que se incluyen estar solo fuera de casa; mezclarse con la gente o hacer cola; pasar por un puente, o viajar en autobús, tren o automóvil;

Criterio B: Estas situaciones se evitan, se resisten a costa de un malestar o ansiedad significativos por temor a que aparezca una crisis de angustia o síntomas similares a la angustia, o se hace indispensable la presencia de un conocido para soportarlas;

Criterio C: Esta ansiedad o comportamiento de evitación no puede explicarse mejor por la presencia de otro trastorno mental.

Vemos entonces que desde el punto de vista del DSM este concepto adquiere características particulares y diferenciadas totalmente del que se usa habitualmente en psicoanálisis o aún en forma corriente.

En el DSM IV la agorafobia es referida al temor a quedar expuesto a situaciones en las cuales se podría repetir la crisis de angustia y el paciente podría no tener acceso a algún tipo de ayuda, el miedo es al miedo mismo, a la angustia, a "eso" –así es como suelen describir los pacientes al ataque de pánico– que se desarrolla en las crisis.

Quedan incluidas aquí situaciones que podrían anteriormente ser consideradas como claustrofóbicas: teatros llenos de gente, autopistas congestionadas, lugares en que el paciente suele colocarse cerca de la salida a fin de poder solicitar ayuda.

Dentro de esta concepción, la secuencia es tal que la crisis de angustia resulta ser la causante de la agorafobia. Esta no tendría en si misma significación alguna, sino que es consecuencia de los sucesivos ataques de pánico. Nos vemos empujados siguiendo esta línea de pensamiento a considerarla un temor real a los ataques de pánico.

De modo que, si se bloquea el pánico farmacológicamente este no progresaría hacia la Agorafobia

Dentro de esta apretada síntesis, deseamos rescatar uno de los primeros trabajos sobre esta problemática. Se trata de la investigación efectuada por Donald Klein intentando reconceptualizar la angustia.

Ansiedad Reconceptualizada

Revisando los trabajos de Donald Klein, psiquiatra norteamericano que investigó la angustia y la neurosis de angustia a partir de la década del 60, vemos que efectúa un análisis interesante sobre esta problemática. En su clásico trabajo del año 1980 "*Anxiety Reconceptualized*" (8), formula el concepto de "Pánico" y a partir de lo que él llama la disección farmacológica, separa las aguas de dos tipos de afectos diferentes en estos casos: *la ansiedad anticipatoria y el pánico (angustia)*.

Administró, en un ensayo clínico piloto, la droga Imipramina (antidepresivo tricíclico de uso muy generalizado hasta hace algunos años) a pacientes con pánico y agorafobia severa. Observó que el fármaco actuaba terapéuticamente sobre los ataques de pánico, pero no sobre el temor a padecer un nuevo ataque (ansiedad anticipatoria crónica).

Se preguntó cómo es posible que los fármacos eficaces sobre la forma más severa de la ansiedad (pánico) no lo sean sobre la forma más leve (ansiedad anticipatoria); concluye entonces, que no se trataría de una cuestión cuantitativa, sino que habría una discontinuidad cualitativa y en realidad se trataría de dos fenómenos diferentes:

1. *la ansiedad anticipatoria crónica*, que tiene que ver con el sentimiento de anticipación, una expectativa ansiosa de una situación futura en la que el sujeto podría experimentar angustia, desamparo o humillación (lo que teme es tener un ataque de pánico en una situación de desamparo), que no responde a los fármacos antidepresivos, y

2. *el ataque de pánico* el cual implica una descarga somática y violenta con intenso miedo a morir, que determina la conducta evitativa del paciente (agorafobia), que sí responde a los antidepresivos.

Ejemplifica la situación tomando el modelo médico de la "neumonía" y el "resfrío". Ambas son enfermedades que involucran al aparato respiratorio, sin embargo son fisiopatológicamente (cualitativamente) diferentes. La penicilina actúa terapéuticamente en el primer caso y no lo hace en el segundo, o sea que no son simples variantes cuantitativas de lo mismo, sino enfermedades diferentes.

A partir de estas observaciones cuestiona las teorías freudianas sobre la angustia, puntualizando que si bien las descripciones de Freud, en su clásico trabajo sobre la *Neurosis de Angustia* (3), señalan la diferencia entre ataque de angustia y ansiedad crónica, sostienen la suposición implícita de que el ataque de angustia es una extensión cuantitativa de la ansiedad crónica. Siendo esta última el núcleo de la neurosis.

Critica, entonces, que Freud no distingue cualitativamente entre ataque de pánico y ansiedad anticipatoria crónica; por lo tanto no considera que el pánico es el antecedente habitual del desarrollo de la ansiedad crónica, y más aún, según el pensamiento freudiano el ataque de pánico sólo podría ocurrir luego de un período creciente de ansiedad anticipatoria, cuando lo que se observa en los pacientes es exactamente lo contrario: la ansiedad crónica se desarrolla después de la abrupta e inesperada aparición del ataque de pánico.

Concluye que la brecha entre esta aproximación teórica (la de Freud) y la clínica es demasiado grande.

Esta discusión de D. Klein con Freud nos llevó a repensar algunas ideas freudianas respecto de la angustia y la agorafobia.

Conceptualizaciones freudianas

Consideremos el punto de vista freudiano.

Sabemos que el psicoanálisis vincula la etiología de los síntomas de la vida psíquica al desarrollo libidinal del sujeto (incluyendo en esto a la agorafobia).

Desde este punto de vista la crisis de pánico, debida a la situación agorafóbica, se produciría por una falla en el sistema defensivo habitual (represión, retorno de lo reprimido, desplazamiento, proyección, evitación, etc.).

La palabra sistema hace referencia a un equilibrio entre diferentes tipos de significaciones en la vida mental, estando estas significaciones vinculadas a la estructuración edípica del sujeto.

En el pensamiento clásico psicoanalítico la causa de la crisis de angustia se refiere a que los espacios abiertos alteran el equilibrio inconsciente de fuerzas siendo en este caso la agorafobia primaria respecto a las crisis. El agorafóbico evitaría el espacio abierto debido a que ese lugar puede provocarle una crisis de angustia (angustia de castración).

Freud en *Inhibición, Síntoma y Angustia* (1926), plantea que su concepción de las zoofobias infantiles (*caso Juanito*) es válida para la comprensión de las fobias del adulto y precisamente pone como ejemplo a un joven agorafóbico:

"El agorafóbico impone una limitación a su yo para sustraerse de un peligro pulsional. Este último es la tentación de ceder a sus concupiscencias eróticas, lo que le haría convocar, como en la infancia, el peligro de la castración. A guisa de ejemplo, menciono el caso de un joven que se volvió agorafóbico porque temía ceder a los atractivos de las prostitutas y recibir como castigo la sífilis" (4).

La agorafobia es así considerada una organización neurótica defensiva al servicio de la evitación de la angustia, desligada del conflicto original, pero ligada ahora a una representación sustitutiva. Lo evitado es un espacio tridimensional en el cual se proyectan y desplazan distintas significaciones de la vida mental, relacionadas con un universo simbólico de representaciones que nos remite a la estructuración y conflictiva edípica. Es la exposición al espacio (su significado inconsciente) lo que genera la crisis de angustia; el sentido del síntoma puede ser develado a través del método psicoanalítico (6).

Sin embargo el genial creador del psicoanálisis ya había abordado en 1894 el tema de la angustia y la vinculación con el síntoma agorafobia pero en una forma radicalmente distinta.

En su trabajo "*Sobre la justificación de separar de la neurostenia un determinado síndrome en calidad de Neurosis de Angustia*" (3), (donde coincide en forma sorprendente tanto en la descripción de la crisis de angustia como en la de la agorafobia, con las propues-

tas por el DSM IV), denomina "Neurosis de Angustia" a la siguiente agrupación sintomática:

- A. irritabilidad general;
- B. expectativa angustiada;
- C. ataque de angustia, en donde encontramos algunos de los siguientes:
 1. palpitations, taquicardia, pseudoangina pectoris.
 2. disnea nerviosa.
 3. oleadas de sudor.
 4. temblores, estremecimientos.
 5. hambre y vértigos.
 6. diarreas.
 7. vértigo locomotor y agorafobia como consecuencia.
 8. neurastenia vasomotriz.
 9. parestesias.

Incluye también como típicos la "espera angustiosa" y la agorafobia; vinculando la etiología a una dificultad "actual" (*coitus interruptus*) para procesar psicológicamente la tensión sexual somática.

En este trabajo, que el movimiento psicoanalítico ha condenado a un supuesto período "presicoanalítico", plantea sobre la agorafobia:

"[...] en las fobias de las neurosis de angustia [...] esta no proviene de una representación reprimida, sino que al análisis psicológico se revela no susceptible de ulterior reducción, así como *no es atacable mediante psicoterapia* (3) (las itálicas son nuestras).

Asimismo cuando relaciona la agorafobia al vértigo locomotor dice:

"[...] se desarrollan dos grupos de fobias típicas [...] el segundo se refiere a la locomoción [...] contiene la agorafobia, con todas sus variedades colaterales, caracterizadas en su conjunto por su referencia a la locomoción. Es frecuente que exista en este caso un ataque precedente de vértigo como fundamento de la fobia [...]"(3).

Esta descripción parecería acercarse a la del DSM IV en la que habría una crisis de angustia por motivos no psicógenos. Esta crisis aparece con un síntoma periférico de angustia "vértigo" (uno de los síntomas del ataque de pánico) que afecta a la locomoción y que fundamenta la agorafobia, como forma de evitar la aparición de la angustia. *No es la agorafobia la que causa la aparición de los síntomas.*

Sabemos que Freud estaba elaborando, en ese momento, su teoría acerca de la etiología sexual de las neurosis. Dice al respecto:

"[...] todos los indicios favorecen la expectativa de que el mecanismo de las neurosis de angustia haya de buscarse en ser desviada de la vida psíquica la excitación sexual somática y recibir, a causa de ello, un empleo anormal [...]".

"[...] llevan a la neurosis de angustia todos los factores que estorban el procesamiento psíquico de la excitación sexual somática [...]".

"[...] resalta en primer término entre las causas de la neurosis de angustia, el *coitus interruptus* [...]".

"[...] la angustia que está en la base de los fenómenos de esta neurosis no admite ninguna derivación psíquica [...]"(3).

Destacamos especialmente dos de los conceptos sostenidos en este trabajo(11):

1. Se trataría de una Neurosis Actual, *no histórica*. Sus síntomas no están anclados en el pasado del paciente. Proviene de una dificultad actual para procesar psicológicamente la tensión sexual somática, tensión que, al no poder convertirse en proceso psíquico, es descargada en forma de síntomas somáticos de la crisis de angustia (sin contenido, sin dimensión simbólica, con significación posible sólo en forma secundaria). La etiología estaría enraizada profundamente en la biología.

Freud, en este momento de su obra, coincide con lo postulado por la Psiquiatría biológica actual: se trata de una descarga somática.

2. Secundariamente a las crisis aparece la agorafobia, anticipándose a la emergencia de las nuevas crisis, siendo el temor a la repetición de la crisis de angustia el único contenido posible de hallar en el temor a los espacios abiertos.

Esta forma de concebir la angustia en la agorafobia deja excluidas a las explicaciones metapsicológicas.

Aquí también, Freud coincide con la idea de agorafobia que nos aproxima el DSM, donde el temor es una especie de espera angustiosa a que la crisis se produzca en algún lugar en que no pueda ser prontamente auxiliado y por eso el paciente evita alejarse de su hogar (miedo al miedo dicen nuestros pacientes).

Hay un tercer elemento que quisiéramos subrayar:

"[...] todos los indicios favorecen la expectativa de que el mecanismo de las neurosis de angustia haya de buscarse en ser desviada de la vida psíquica la excitación sexual somática y recibir, a causa de ello, un empleo anormal. [...]"(3).

En esta frase la sexualidad se representa como un vector que se dirige desde el cuerpo sexual y que requiere ser procesada como vida psíquica, si la tensión sexual somática es aceptada en la psiquis, se transforma en libido y si, por algún motivo, ese pasaje está impedido, la tensión somática se descarga en una sintomatología orgánica, angustia, que no tiene significación psíquica determinante.

En *Inhibición, Síntoma y Angustia* (1926) vuelve a abordar el tema de las neurosis sin historia:

"[...] hallé que determinadas prácticas sexuales (como el *coitus interruptus*, la excitación frustrada, la abstinencia forzada) provocan estallidos de angustia y un aporte angustiado general; ello sucede, pues, siempre que la excitación sexual es inhibida, detenida o desviada en su decurso hacia la satisfacción. Y puesto que la excitación sexual es la expresión de mociones pulsionales libidinosas, no parecía osado suponer que la libido se mudaba en angustia, por la injerencia de esas perturbaciones. Ahora bien, esa observación sigue siendo válida hoy [...]"(4).

Considerando la obra freudiana en su totalidad,

vemos que a pesar de los cambios en su teoría de la angustia, (se aceptan tradicionalmente dos concepciones de la misma, una previa y otra a partir de 1926) persiste y queda claramente reconocida, una teoría de daño sexual somático como causal de la angustia en las Neurosis Actuales (1894-1932), que es diferente de la teoría y de la clínica de las Psiconeurosis.

Es en esta primerísima teoría de la angustia, que hemos desarrollado, perteneciente al período considerado prepsicoanalítico, teoría nunca abandonada por Freud, donde se postula al trastorno somático como causal de angustia.

Angustia que se acompaña de un *descenso de la libido*, dado que *la tensión sexual somática no puede ser procesada por la vida psíquica*.

Subrayamos esto, dado que nos parece interesante señalar que, pese a que en ese momento estaba desarrollándose el modelo económico cuantitativo –en el que la angustia aparece vinculada a una concepción acumulativa de la libido– queda claramente delineada la idea de otra cualidad de angustia, vinculada directamente a lo somático y no por acumulación de un *quantumpsíquico*.

La cuestión de la cantidad y de la cualidad es muy compleja en la teoría freudiana.

¿Podríamos pensar –siguiendo el modelo médico del resfrío y la pulmonía que aporta el psiquiatra D. Klein– que hay distintos tipos de angustia, otorgando en este caso un sentido de cualidad a la misma?

Freud mismo pareciera no terminar de dar cuenta dentro del cuerpo de su teoría del problema de la cualidad de la angustia en "las Neurosis de Angustia", tal como refiere en la conferencia del año 1932 sosteniendo hasta el final de su obra la vigencia de su teoría de la angustia en las neurosis actuales:

"[...] sólo las represiones más tardías muestran el mecanismo que hemos descrito, en que la angustia es despertada como señal de una situación anterior de peligro; las primeras y originarias nacen directamente a raíz del encuentro del yo con una exigencia libidinal hipertrófica proveniente de factores traumáticos; ella crea su angustia como algo nuevo es verdad que según el arquetipo del nacimiento, *acaso lo mismo valga para el desarrollo de angustia que en la neurosis de angustia se produce por daño somático de la función sexual* [...]"(5) (las itálicas son nuestras).

Consideraciones finales

En primer lugar destacamos que la descripción del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales no es atórica, como sus autores proponen.

Detrás de esta supuesta ateoricidad descriptiva, encontramos una teoría determinada que lleva a prácticas terapéuticas determinadas. En este sentido queremos destacar el hecho de que las teorías con que trabajamos no son inocuas para nuestros pacientes, y nos llevan a distintas prácticas clínicas. No es lo mismo dar sólo medicación, corregir los síntomas con entrenamientos, hacer ejercicios, sensibilización, relajación, dar significado a aquello

que no lo tiene o interpretar erróneamente a un paciente con Trastorno por pánico (como lo haríamos con un fóbico).

La agorafobia no tiene sentido en sí misma sin la referencia a la angustia.

A modo de síntesis, resumiendo y simplificando la diferencia entre la concepción psicoanalítica y la psiquiátrica podemos hacer el siguiente esquema:

Psicoanálisis
Agorafobia **Crisis de angustia**

Psiquiatría
Crisis de angustia **Agorafobia**
(Miedo al miedo)

La primera da preeminencia al complejo juego de representaciones inconscientes, donde una pléthora de simbolismos, por medio de mecanismos de proyección y desplazamiento, provocarían un estado de evitación, cuyas verdaderas motivaciones permanecen ocultas tras una cortina de racionalizaciones. Dentro del desarrollo teórico de las "psiconeurosis", se considera que la agorafobia proviene de complejos mecanismos defensivos y representacionales, dinámicamente interrelacionados, entendiéndola como estructura sintomática centrada en la conflictiva edípica del sujeto (angustia de castración). En caso de alterarse el equilibrio se producen estallidos de angustia.

En este caso la cadena de elementos asociativos que conduce a las verdaderas fuentes de la angustia es más o menos visible; desde el método propuesto por el psicoanálisis, podemos sostener la *"vía del le-vare"*.

En cambio para la segunda, lo que se evita es la emergencia de la angustia en sí misma. En este caso la angustia no tendría un origen vinculado a las representaciones inconscientes.

En la agorafobia tal como se presenta en el Trastorno por pánico, el miedo al espacio (estar fuera de la casa) se basa en el temor a ser sorprendido por un ataque de pánico con sensación de muerte inminente lejos del hogar, sin poder recibir auxilio alguno, en una situación de desamparo. Esta perspectiva, coloca a la agorafobia en la situación de un miedo real, una ansiedad anticipatoria crónicamente vinculada a la emergencia de una primer crisis de angustia. La etiología de esta primer crisis se investiga habitualmente no desde lo inconsciente, sino desde complejos mecanismos neurofisiológicos. La agorafobia en estos casos no es lo primario, sino que es secundaria al ataque de angustia y no se articula en una cadena asociativa, es una agorafobia "vacía" de representaciones. En consecuencia no sería abordable por el método psicoanalítico.

Planteamos entonces que la vinculación que hace la psiquiatría entre ambos fenómenos es teóricamente divergente de la concepción psicoanalítica desarrollada por Freud, luego de 1894-1895.

Sin embargo, como vimos anteriormente, parece también tener cabida en el cuerpo teórico freudiano a través del concepto de Neurosis Actuales, de modo que el síntoma es actual, no simbólico y desligado del conflicto infantil (Freud nunca dejó de lado esta

primerísima posición teórica y es sabido que rara vez descartó un desarrollo teórico aunque uno posterior lo contradijera).

Freud sustentaba una hipótesis biológica sobre la Neurosis de Angustia (Trastorno por pánico), que se asemeja a la que sostiene la psiquiatría biológica actual: "excitación somática" que no es procesada psicológicamente, no es elaborada psíquicamente y se descarga en forma de síntomas somáticos, angustia.

La posible emergencia del ataque de angustia es lo que genera la agorafobia. No hay un universo simbólico de representaciones reprimidas, ni mecanismos defensivos de sustitución.

Hemos intentado transmitir nuestras reflexiones sobre esta problemática vinculada a la clínica "actual", desde los obstáculos, interrogantes y supuestos teóricos que se nos plantean, en nuestra cada vez más compleja práctica contemporánea ■

Referencias bibliográficas

1. American Psychiatric Association "Manual Diagnostico y Estadístico de los Trastornos Mentales", ed., Masson S.A., Barcelona, 1995
2. American Psychiatric Press, Inc "Panic Anxiety and its Treatment". Report of the World Psychiatric Association Edited by Klerman G, Hirschfeld R, Weissman M, Washington, London, 1993
3. Freud, S. "Sobre la justificación de separar de la neurastenia un determinado síndrome en calidad de Neurosis de Angustia" (1894). En: *Obras Completas*, Tomo 3, Buenos Aires, Amorrortu Editores, 1984
4. Freud, S. "Inhibición, síntoma y angustia". (1926). En: *Obras Completas*, Tomo 20, Buenos Aires, Amorrortu editores, 1984
5. Freud, S. "Nuevas Conferencias de Introducción al Psicoanálisis (1932-1933). Conferencia 32, Angustia y Vida Pulsional". En: *Obras Completas* Tomo 22, Buenos Aires, Amorrortu Editores, 1984.
6. Freud, S. "Análisis de la fobia de un niño de 5 años" (1909). *Obras Completas*, Tomo 10, Buenos Aires, Amorrortu Editores, 1984.
7. Kendler K, Neale M, Kessler R, et al. "Childhood parental loss and adult psychopathology in women. A twin study perspective" *Arch. Gen. Psychiatr.* 1992, 49:109-106,
8. Klein, D. F. "Anxiety Reconceptualized". *Comp. Psychiatr.* 1980, 21:411-427.
9. Manfredi C, Linetzky L, Poderoso J. "Experiencias infantiles vinculadas a la muerte y la enfermedad en los pacientes con trastorno por pánico". *Vertex. Rev. Arg. de Psiquiatría* 1997, 8:92-95.
10. Manfredi C, Linetzky L. "Trastorno por pánico. Una aproximación psicoanalítica". *Vertex. Rev. Arg. de Psiquiatría*. 1996,7:90-94.
11. Manfredi C, Linetzky L. "Algunas observaciones acerca del Trastorno por Pánico y su relación con la historia infantil del sujeto". *Psicoanálisis APdeBA* 2000, 22: 755-772.
12. "Neuropsicofarmacología Clínica" Colección de Farmacología 2ª Ed. Buenos Aires, Editor Director Prof. Dr. Luis M Zieher, 1999.

Alquilo consultorios en Caballito

COLPAYO Y RIVADAVIA (alt. 5300)
1 cuadra Subte "A"

HORA - MÓDULO
*Equipados, luminosos, amplios
silenciosos, muy buena ubicación
Con secretaria*

Aptos para Psicología, Psiquiatría, Psicoanálisis,
Psicopedagogía, Fonoaudiología

Informes de 16 a 21 hs.
Tel. 4902-5675

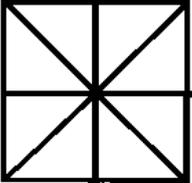
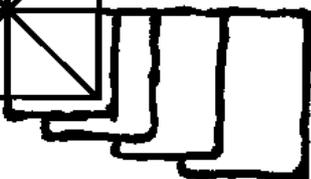
Psicodiagnóstico de Szondi

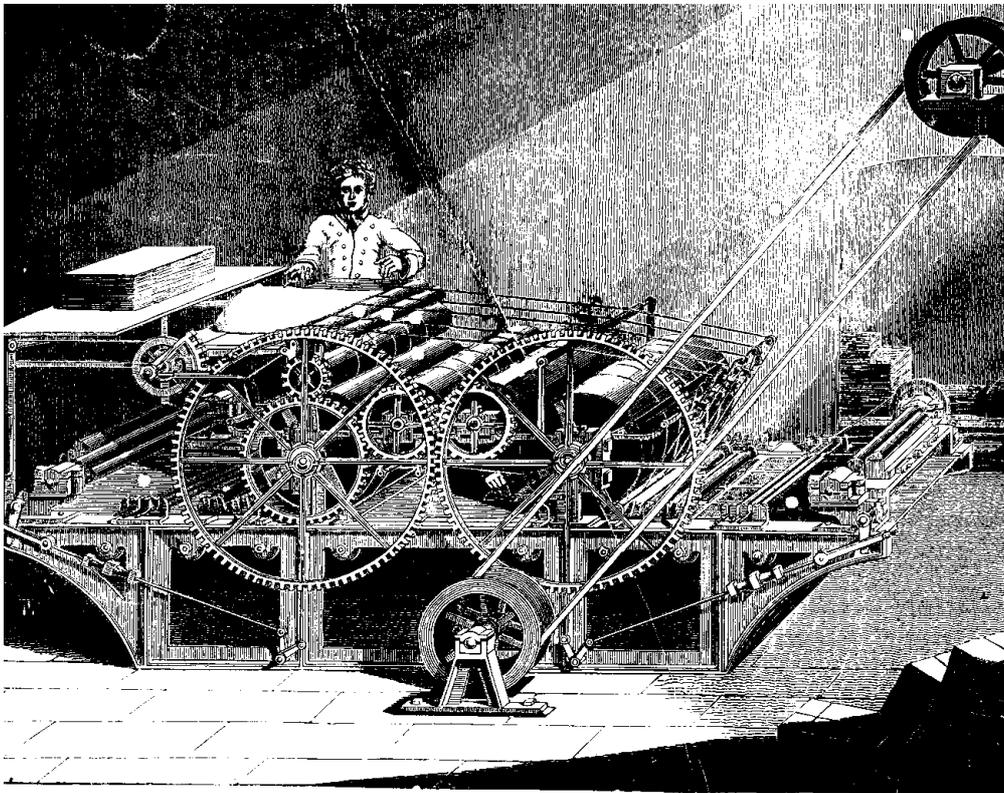
*Una técnica y una teoría
para descifrar el sufrimiento mental*

- Adiestramiento clínico y capacitación
- Utilización de mapas mentales para la focalización del tratamiento
- Incorporación al equipo asistencial

Círculo Szondi de Buenos Aires

Informes e Inscripción: Tel.4704-7016
E-Mail:mapasmentales@ciudad.com.ar
Foro Szondi en Internet (sede en Suecia):www.szondiforum.com

 *dossier*




Mecanismos de acción de los psicofármacos

Coordinación:
Martín Nemirovsky
Silvia Wikinski

¿Para qué sirve conocer los mecanismos de acción de los psicofármacos?

Luis M. Zieher *

La introducción de los psicofármacos a mediados del siglo XX conforma una verdadera "revolución" en el tratamiento y, por medios indirectos, en el diagnóstico y clasificación de las enfermedades mentales. Los mecanismos de acción de los medios farmacológicos que se introdujeron inicialmente: litio, neurolépticos y antidepresivos (IMAO y tricíclicos) fueron concebidos a la luz de los datos bioquímicos, estructurales y fisiológicos que se conocían y desarrollaban, aceleradamente, por esos años. Los descubrimientos de la estructura fina de la sinapsis, la biología de las aminas catecol e indolaminérgicas, el descubrimiento por Axelrod de la captación neuronal, la actividad de la MAO como otro de los mecanismos de terminación de acción de la noradrenalina, los métodos de fluorescencia en la caracterización bioquímica y estructural de los transmisores aminérgicos y sus vías, la caracterización de la transmisión dopaminérgica que inicia el primer enfoque racional para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, son todos hitos fundamentales en la historia moderna de la psicofarmacología.

Los conceptos derivados de esos conocimientos iniciales siguen teniendo validez y fueron esenciales para el desarrollo de nuevas moléculas que se incorporaron progresivamente al arsenal terapéutico hasta fines de la década del '80. La caracterización de los sitios receptores para los ligandos endógenos y las vías de señalización intracelular que median tanto los efectos agudos como los cambios adaptativos generados por el tratamiento crónico, cambian el panorama en la evolución de los conceptos vinculados tanto a la fisiopatología de las enfermedades cerebrales como a los mecanismos de acción de los tratamientos aplicados a dichas patologías.

La ciencia argentina brilla en esos años con luz propia, tanto en los descubrimientos estructurales (la dilucidación de la estructura y función de la sinapsis) como en los bioquímicos y farmacológicos (el descubrimiento de los receptores presinápticos que modulan la transmisión del impulso nervioso y son sitio de acción de psicofármacos como la mirtazapina). Este Dossier pretende reflejar esa historia.

La Psicofarmacología con base en la neurociencia conforma su desarrollo en enfoques multidisciplinarios. Si los eventos bioquímicos por un lado (derivados de la caracterización de los neurotransmisores y sus receptores) y clínicos por el otro, conformaron en el siglo XX las bases de la psicofarmacología hasta bien entrada la década del

* Profesor Regular Titular de Farmacología. Facultad de Medicina, U.B.A. Investigador Principal, CONICET. Director de la Maestría en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro. Presidente del Comité Independiente de Ética para ensayos en Farmacología Clínica. E-mail: lzieher@fmed.uba.ar

'80, hoy, la medicina molecular y la neurociencia de sistemas buscan comprender y entender los sistemas neuronales involucrados en la función normal del cerebro y sus roles en la patogénesis de las enfermedades neuropsiquiátricas.

La academia sueca al otorgar el premio Nobel a tres científicos pioneros en la neurociencia sistémica (Carlsson, Kandel y Greengard) ha tenido la virtud de señalar el camino de manera contundente. Esto ha generado réplicas y críticas molestas de parte de los involucrados en las ciencias genético-moleculares acostumbrados a recibir premios a desarrollos técnicos que si bien son altamente valiosos (la secuenciación del genoma humano) no por ello dejan de representar solamente uno de los niveles de procesamiento, el más elemental, de los organismos adaptativos complejos.

Al reduccionismo de lo puramente clínico de un lado y al de los dogmas genético-moleculares del otro, se opone la neurociencia de sistemas permitiendo la integración racional del uno con el otro. Como muy bien lo indica el editor de *Neuron* en el año 2001 "los diálogos cruzados entre disciplinas permiten a las nuevas generaciones acceder igualmente y con la misma facilidad a las aproximaciones sistémicas y a las genético-moleculares". Necesitamos comprender las bases de las disfunciones neurales para diseñar tratamientos racionales y efectivos para las mal llamadas "enfermedades mentales" y los trastornos neurodegenerativos del SNC.

Los desafíos de la neurociencia para el siglo XXI involucran desarrollos diversos: métodos concretos de diagnóstico, como los de la imagenología funcional; el desarrollo de nuevos y más efectivos tratamientos con menores efectos adversos; conseguir el acceso al SNC por caminos directos e indirectos de citoquinas y moduladores de la función neuro-inmune-endócrina; intervenciones tempranas que detengan el avance de las enfermedades neurodegenerativas permitiendo a través de procesos de neuroplasticidad una mayor supervivencia y una mejor función de las estructuras nerviosas. Para ello es fundamental entender las características distributivas de estas enfermedades a lo largo de múltiples escalas temporales y espaciales en la función del sistema nervioso.

La comprensión de la neurobiología de las funciones normales y alteradas del sistema nervioso permite ingresar a la patogénesis de las enfermedades a través de aproximaciones básicas que iluminan la función del cerebro, desarrollando y correlacionando estructura y función en los diferentes sistemas cerebrales tanto en el neurodesarrollo como en los estados cognitivos, afectivos, de envejecimiento, etc. Así, los procesos que se afectan en las enfermedades neurodegenerativas son los mismos que operaron en la migración neuronal en el desarrollo, en la diferenciación de las líneas neuronales y gliales a partir de las "stem cells" y en la adquisición por procesos de aprendizaje y memoria de las funciones nerviosas superiores. Los procesos de plasticidad aparecen involucrados en ambas situaciones: las ge-

neradoras de la estructura y función normales como en los cambios que operan en las enfermedades de base afectiva, cognitiva o neurodegenerativa. Necesitamos elucidar los componentes genéticos, epigenéticos y ambientales que llevan al desarrollo de las enfermedades neuropsiquiátricas complejas, las bases neurobiológicas de los síntomas mentales sobre la base de la disfunción de los sistemas cognitivos y emotivo/motivacionales. Todo ello para permitir dilucidar el mecanismo por el cual los tratamientos farmacológicos y las terapias cognitivo/conductuales son capaces tanto de mejorar la signo/sintomatología como de retardar la progresión de las enfermedades, aún las de base genética sólida.

El uso racional de los psicofármacos ya iniciado el siglo XXI, implica un cambio fundamental respecto de las posiciones, prácticas, interpretaciones y doctrinas que imperaron desde su introducción como grupo terapéutico en la década del '50. Los primeros psicofármacos (neurolépticos, antidepresivos tricíclicos, IMAO, litio) fueron descubiertos en buena medida por casualidad (serendipity), como efectos colaterales de medicaciones utilizadas con otros propósitos (antihistamínicos, tuberculostáticos). A partir de mediados de la década del '80, dejan paso a nuevos productos obtenidos por "diseño molecular" en los que se caracteriza en primer término el target molecular al que el fármaco se deberá fijar (binding). Luego de la obtención de gran cantidad de compuestos por química combinatorial y su "tamizado" por procesos de separación de alta eficiencia (HTSS), se definen compuestos "líderes" para luego caracterizar su acción (agonista, agonista parcial, antagonista competitivo o no competitivo) así como los efectos derivados de la acción, tanto a corto como a largo plazo en modelos simples (estructuras subcelulares, células, tejidos, órganos y sistemas) y en organismos complejos (animales, en la farmacología preclínica, y seres humanos, en la farmacología clínica).

En buena medida, la búsqueda de recursos terapéuticos para el tratamiento de las enfermedades mentales se asocia con los avances espectaculares de las disciplinas neurobiológicas y psicológicas que permiten una mejor comprensión de los mecanismos por los cuales el Sistema Nervioso Central (SNC) controla la conducta.

¿Qué se vislumbra para el futuro cercano?

- El desarrollo de recursos farmacológicos que actuando en sitios específicos de las vías de señalización que intervienen en el procesamiento de señales para los distintos tipos de ligandos endógenos, puedan modificar o revertir los cambios adaptativos plásticos que subyacen en las enfermedades mentales: depresión, esquizofrenia, trastorno bipolar y
- La caracterización de los cambios que ocurren a nivel del genoma, del transcriptoma y/o del proteoma, tanto en las enfermedades de base genética como en los cambios adaptativos que generan la interacción entre mente, cuerpo y entorno (naturaleza-nutritiva).

Sin duda, se avizora un futuro brillante ■

Serotonina y tratamientos antidepresivos: nuevas consideraciones sobre el mecanismo de acción terapéutica

Alvaro Lista Varela

Ex Profesor Agregado de Farmacología. Br. España 2841/303. Montevideo CP 11300. Uruguay. Tel.: 598-2-707 77 28 y 598-2-707 45 48. E-mail: alista@chasque.net

Introducción

Desde hace más de 50 años conocemos la importancia de la neurotransmisión serotoninérgica en la depresión. Por azar se descubrieron los primeros fármacos con acción antidepresiva; poco tiempo después se relaciona su acción a la interacción con los sistemas monoaminérgicos cerebrales. Más recientemente, los trabajos del grupo del Prof. Claude de Montigny en Canadá, luego de tres décadas de investigación, demuestran que el aumento de la actividad serotoninérgica cerebral, y más particularmente a nivel de los receptores 5HT1A, es la vía final común de todas las estrategias antidepresivas, desde el electroshock a la privación de sueño, pasando por supuesto por los distintos fármacos, incluso los que tienen como blanco primario el sistema noradrenérgico.

Esta fascinante historia del conocimiento psicofarmacológico ha sido recientemente revisada en español(6).

Sin embargo, hay aspectos nuevos sobre la acción fisiológica de la serotonina, su perturbación en la depresión y la acción farmacológica, que consideramos necesario revisar para comprender más profundamente lo que está sucediendo en el cerebro de un sujeto con depresión y las modificaciones que logramos con la administración de fármacos con acción antidepresiva. Esta revisión estará focalizada en la función trófica

de la serotonina, su participación en la sinaptogénesis y neurogénesis en el cerebro adulto, y la importancia de estos fenómenos en el mecanismo de acción de los tratamientos biológicos antidepresivos.

Sistemas serotoninérgicos, neuroplasticidad y homeostasis estructural en el sistema nervioso central

La serotonina y los sistemas serotoninérgicos acompañan a los seres vivos desde los primeros organismos unicelulares hasta el cerebro de hombre. Primero como molécula informativa vehiculizando información intracelular desde el primitivo ambiente químico donde surge la vida, hasta los complejos sistemas neuronales del cerebro de los mamíferos que utilizan serotonina como neurotransmisor principal.

No hay ninguna parte del sistema nervioso central de un mamífero sin serotonina. Incluso en áreas cerebrales de evolución más reciente, como el cortex de los primates (incluido el hombre), la concentración de serotonina y la ramificación axónica serotoninérgica hace que las neuronas intrínsecas de esta región y las conexiones aferentes estén bañadas por serotonina. A pesar de esta distribución difusa y universal, los sistemas serotoninérgicos vehiculizan información altamente discriminada.

Resumen

El mecanismo de acción principal de todas las aproximaciones terapéuticas biológicas para el tratamiento de la depresión involucran a la neurotransmisión serotoninérgica. Conocimientos recientes fortalecen aún más el rol de la serotonina en la depresión y en la respuesta terapéutica. La serotonina desempeña un rol funcional como factor trófico participando en la homeostasis adaptativa del tejido neural. Esto lo hace directa e indirectamente participando en la modulación de la sinaptogénesis, la neurogénesis y la apoptosis. Las alteraciones estructurales en el sistema nervioso de sujetos con depresión pueden ser revertidas total o parcialmente por los tratamientos antidepresivos a través de la potenciación de la actividad serotoninérgica en su rol de factor trófico cerebral.

Palabras clave: Serotonina – Depresión – Neuroplasticidad – Neurogénesis – Mecanismo de acción.

SEROTONIN AND ANTIDEPRESSANT TREATMENTS: NEW ISSUES ABOUT THE THERAPEUTIC MECHANISM OF ACTION

Summary

The main mechanism of action of biological therapeutic approaches in the treatment of depression involve the serotonin neurotransmission. Recent data even strong the rol of serotonin in depression and in the therapeutic response. The serotonin works as a trophic factor, participating in the neural tissue homeostasis. This is done directly and indirectly participating the serotonin in the modulation of synaptogenesis, the neurogenesis and in the apoptosis. The structural changes within the central nervous system of depressed patients can be reverted, total o partially, by the antidepressant treatments, through the potentiation of the serotonin activity in their rol as a trophic factor.

Key words: Serotonin – Depression – Neuroplasticity – Neurogenesis – Mechanism of action

Esta discriminación está dada por su compleja anatomía, su neurofisiología, y, fundamentalmente, por la diversidad de moléculas proteicas (genes) dedicadas a decodificar la información transmitida por una molécula tan simple como la serotonina.

Se han aislado 14 genes para proteínas receptoras de serotonina; estos genes tienen polimorfismos variados y, a su vez, las proteínas receptoras están acopladas a múltiples sistemas de transducción dependiendo de las regiones neuronales donde se encuentren y del fenotipo neuronal en cuestión. Es decir, la complejidad molecular en la decodificación e integración biológica de la información que vehiculiza la serotonina es enorme. Esto fue evidente ya en el comienzo de la investigación sobre este sistema de neurotransmisión, llevando a los primeros investigadores a proponer a la serotonina como una molécula esencial al funcionamiento cerebral y mental.

Hoy sabemos que las neuronas serotonérgicas son tremendamente plásticas y responden a una variedad enorme de influencias neuronales y no-neuronales. Es decir, los sistemas serotonérgicos evolucionaron como sistemas regulatorios respondiendo a estímulos externos a través de una modificación (plasticidad) continua de ellos mismos. Las fluctuaciones en la actividad serotonérgica cerebral funcionan como un integrador y estabilizador de la función y estructura del sistema nervioso(1).

En suma, los sistemas serotonérgicos están integrados por neuronas de gran plasticidad y conforman una interfase neural entre el mundo externo y la organización (funcional y estructural) del sistema nervioso.

De lo anteriormente expuesto se desprende fácilmente la importancia de la serotonina y de los fármacos que modifican su función en neuropsiquiatría. Y esto podría explicarse por el papel de la serotonina como neurotransmisor y sus funciones clásicas. Sin embargo, recientemente –en paralelo con los avances en el conocimiento en la homeostasis estructural en el sistema nervioso (sinaptogénesis, neurogénesis, apoptosis, etc.)– se puso de manifiesto un nuevo rol de la serotonina. Esta molécula participa activamente en la regulación estructural del sistema nervioso adulto(1, 4). Es decir, las neuronas serotonérgicas son tremendamente plásticas y, además, tienen un rol principal en la neuroplasticidad cerebral, a través de su rol como *factor trófico* en las neuronas que tienen la maquinaria molecular para esta función de la serotonina.

Estudios *in vitro* e *in vivo* muestran que la serotonina se comporta como un factor diferenciador (hacia fenotipos neuronales) y estimulante de la producción neuronal (aumento de la neurogénesis).

En el cerebro adulto, la disminución experimental de serotonina resulta en una disminución (pérdida) de sinapsis y de la producción de nuevas neuronas (en zonas específicas, como el hipocampo y la corteza frontal). La restitución de serotonina tiene el efecto contrario, restableciendo los parámetros previos a la disminución del neurotransmisor. Los efectos serotonérgicos sobre la homeostasis estructural (sinapsis, neurogénesis) son mediados por la regulación de la producción astrocitaria de S-100b.

Esta proteína astrocitaria, con su síntesis estimulada por la serotonina, funciona como un estabilizador

de los microtúbulos, permitiendo el desarrollo y permanencia de las arborizaciones dendríticas (sinapsis) y el patrón estructural en las neuronas adultas(1).

La serotonina, como factor trófico, regula la maduración neuronal directamente, vía receptores 5HT_{1A}, e indirectamente produciendo la liberación astrocitaria de la proteína S100b.

En conclusión, la serotonina suma a su rol como neurotransmisor su función como factor trófico, interviniendo en las capacidades adaptativas del sistema nervioso, tanto en lo funcional como en lo estructural. Y se convierte en uno de los sistemas biológicos centrales en la regulación de la evolución del sistema nervioso de los mamíferos.

Estrés y plasticidad neural: impacto en la serotonina y en la fisiopatología de la depresión

En los últimos años hemos descubierto que el cerebro adulto es más plástico que lo que las viejas doctrinas neurobiológicas proponían. En realidad, los nuevos conocimientos muestran que el sistema nervioso cambia constantemente, remodelando sus conexiones sinápticas, y produciendo, en ciertas zonas, neuronas nuevas que formarán neuronas funcionales. Estos cambios son más pronunciados en zonas del sistema nervioso cuyas funciones intrínsecas tienen que ver con la evolución y adaptación del individuo. Una de esas zonas, tremendamente plástica, es el hipocampo. Esta estructura cerebral, implicada en la memoria declarativa y espacial, y en el control de funciones autonómicas y vegetativas, es una de las más activas en la producción de nuevas neuronas durante la vida adulta(4, 10). En el giro dentado del hipocampo se forman entre 50 y 60.000 neuronas por día. Muchas de ellas migrarán en el hipocampo y darán neuronas funcionales en CA1, CA3 y otras zonas de esta estructura. Otro de los procesos plásticos de gran actividad en el hipocampo es la formación de sinapsis, principalmente a nivel de los frondosos árboles dendríticos de las neuronas piramidales en CA1, CA3.

Ambos procesos, la neurogénesis y la sinaptogénesis, son regulados por aferencias nerviosas, hormonas y otras señales moleculares.

De las aferencias nerviosas se destacan, las conexiones glutamatérgicas cortico-hipocámpicas y las aferencias serotonérgicas de los núcleos del rafe. Entre las hormonas se destacan el cortisol y el estrógeno. La serotonina, activando receptores 5HT_{1A}, estimula la neuro y sinaptogénesis en el hipocampo(10).

El estrés, particularmente cuando es prolongado, produce cambios dramáticos en el hipocampo: disminución, “supresión”, de la neurogénesis y pérdida masiva de sinapsis (espinas dendríticas) en las neuronas piramidales en CA1, CA3 y en las neuronas granulares de giro dentado(10). Los estudios experimentales muestran que estos cambios en la estructura del hipocampo son mediados por el aumento de la actividad glutamatérgica, a nivel de los receptores NMDA y AMPA, potenciado por el aumento de la actividad glucocorticoidea (cortisona en los roedores, cortisol en los primates). Otro de los cambios bioquímicos dramáticos en el hipocampo, en la base de las alteraciones es-

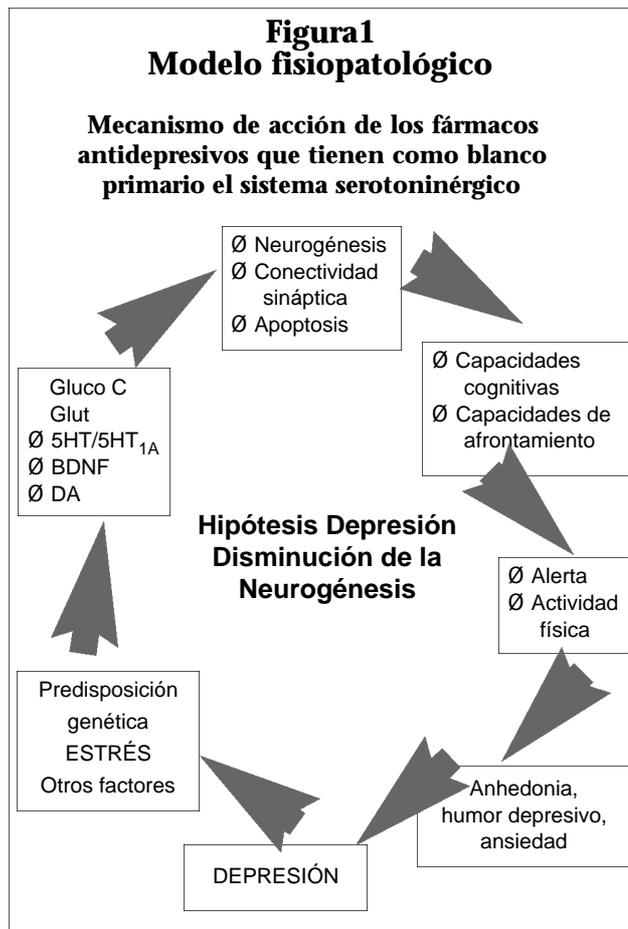
estructurales post estrés, es la disminución de la actividad serotoninérgica: una inhibición de la síntesis y liberación de serotonina y por una disminución de la expresión del gen para los receptores 5HT_{1A}, con un desdoblamiento de estos receptores en las sinapsis hipocámpicas(7, 10). La serotonina juega un rol central en este proceso, ya que la restitución de la actividad serotoninérgica, mediante manipulaciones farmacológicas (ISRS, agonistas 5HT_{1A}) revierte completamente las consecuencias estructurales, bioquímicas y funcionales del estrés prolongado, incluso cuando la fuente de estrés sigue estando activa(4, 10).

Todas las evidencias demuestran el rol fundamental de la serotonina en las alteraciones –estructurales y funcionales– del hipocampo inducidas por el estrés crónico así como en la reversión de las mismas farmacológicamente. Se demuestra así que el rol de factor trófico de la serotonina es fundamental para mantener la homeostasis estructural y funcional en el hipocampo frente a agresiones y desafíos adaptativos como el estrés crónico.

Otras alteraciones bioquímicas, que participan en la caída en la neurogénesis y la sinaptogénesis en el hipocampo post estrés, como la disminución de la expresión de genes de neurotrofinas (como BDNF y NT-3), son también mediadas por la serotonina. El pretratamiento con fármacos que aumentan la actividad serotoninérgica, previene la caída de estas neurotrofinas en el hipocampo post estrés(10).

Las evidencias clínicas demuestran una reducción del volumen del hipocampo en la depresión (y otras patologías donde el estrés está siempre asociado). Esta disminución al comienzo de la enfermedad es debida principalmente a una reducción dramática del volumen del neuropilo (sinapsis), pero luego se suma la muerte neuronal(5, 7, 10, 11). Múltiples autores plantean que estos cambios estructurales y la disminución en la neuroplasticidad y funciones que conllevan, son el verdadero sustrato cerebral que produce la depresión. Los mecanismos neurobiológicos implicados son los revisados anteriormente, es decir, la suma de eventos que producen un enorme desafío adaptativo a las neuronas implicadas. Como la hiperactividad glutamatérgica –con el consiguiente aumento de la concentración intraneuronal del calcio– llevando directamente a cambios en el funcionamiento celular (estrés oxidativo, activación de caspasas, etc.) que, de prolongarse en el tiempo, pasa de la atrofia a la muerte neuronal.

A este evento mayor se suman las alteraciones neuroendócrinas, como el aumento del cortisol que directa –a nivel genómico– e indirectamente –potenciando la exitotoxicidad por glutamato– ponen a las neuronas con receptores para cortisol en un *set point* favorable para la muerte celular. Este escenario negativo se ve aún incrementado por la caída de la actividad trófica serotoninérgica y de neurotrofinas como BDNF y NT-3. Es decir, el estrés prolongado y la depresión se caracterizan por cambios bioquímicos y estructurales en el sistema nervioso que disminuyen dramáticamente la neuroplasticidad (y las capacidades funcionales asociadas) y la capacidad de recuperación celular (*celular resiliency*). Los sistemas serotoninérgicos desempeñan un rol fundamental en ambos fenómenos –en su fisiología, en su fisiopatología,



y en la respuesta terapéutica– al mediar los efectos clínicos de la mayoría de las estrategias de tratamiento biológicas disponibles y exitosas.

Modelo fisiopatológico para explicar la neurobiología de la depresión

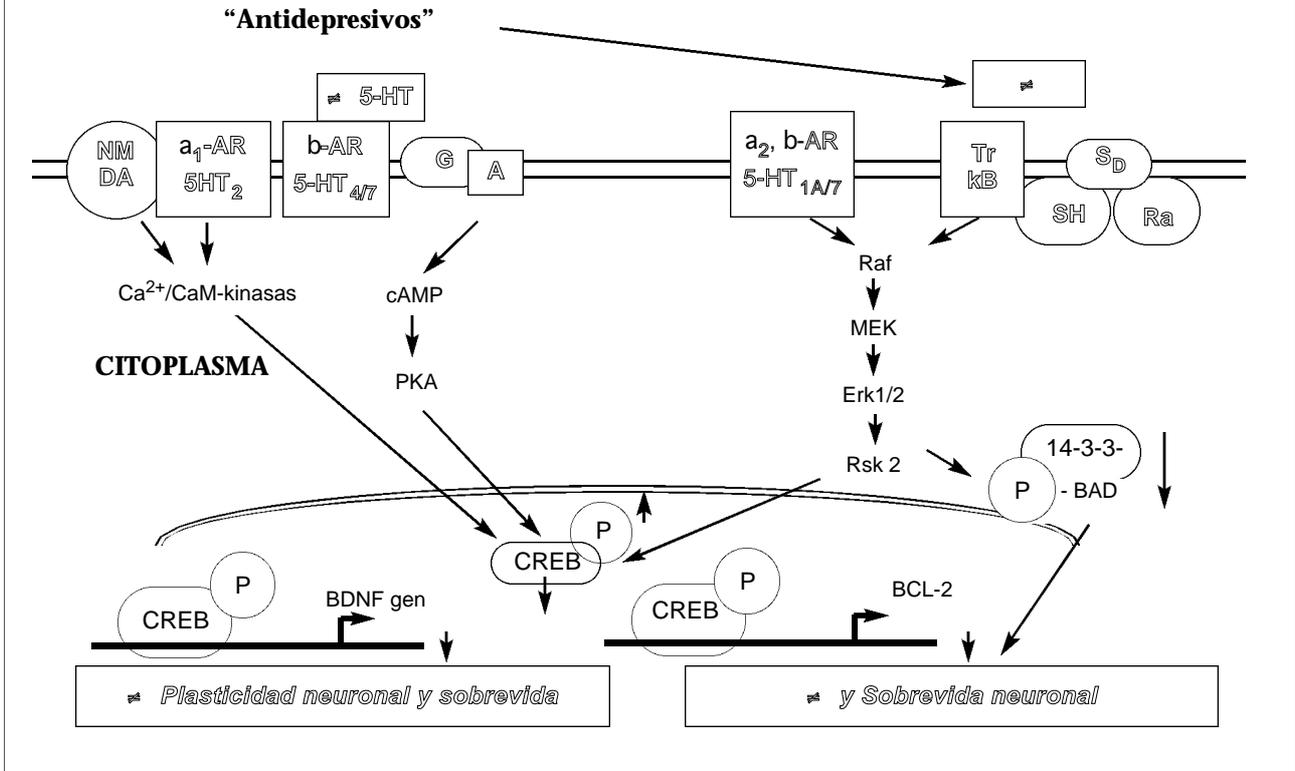
Basado en los conceptos que acabamos de revisar, proponemos el siguiente modelo explicativo para entender la neurobiología de la depresión. El mismo, ilustrado en la figura 1, cambia el foco de atención de las alteraciones bioquímicas a los cambios estructurales del sistema nervioso como centro de los fenómenos que conducen a la enfermedad depresiva. Este cambio no es menor. Por una parte nos permite reconceptualizar el mecanismo de acción de los fármacos con acción antidepresiva (ver más adelante), pero, fundamentalmente, abre nuevas avenidas de investigación para el desarrollo de estrategias terapéuticas y fármacos que, interactuando con blancos interneuronales nos provean de otras oportunidades clínicas en el control de la depresión; y, sobre todo, en la estabilización a largo plazo en la respuesta al tratamiento, disminuyendo la recurrencia y las alteraciones estructurales y sus consecuencias cognitivas.

Como afirmábamos en la introducción, el sistema serotoninérgico es la vía final común de las estrategias terapéuticas antidepresivas de mayor uso clínico(1).

Los fármacos más usados hoy en el tratamiento de la depresión son los ISRS, con su blanco de acción primaria en el transportador de serotonina, a nivel de la propia neurona serotoninérgica.

Figura 2
(Ver referencia 3)

Mecanismo de acción de los fármacos antidepresivos que tienen como blanco primario el sistema serotoninérgico



Otros fármacos de uso corriente –como la mirtazapina y la nefazodona– tienen indirectamente como blanco primario el sistema serotoninérgico.

Datos recientes muestran también que otros fármacos, como el bupropión, aumentan en forma indirecta la neurotransmisión serotoninérgica(2).

El aumento de la actividad serotoninérgica inducido por fármacos antidepresivos tiene consecuencias intraneuronales en vías de señalización que regulan la expresión génica e impactan directamente en la neuroplasticidad y en la *celular resiliency*.

La administración prolongada de ISRS, y otros antidepresivos, aumenta la señalización en la vía cAMP: aumenta la actividad de la adenil ciclasa, aumenta los niveles de cAMP, aumenta la actividad de la enzima PKA (proteín quinasa A), y aumenta los niveles del factor de transcripción CREB (*cAMP response element-binding protein*)(13,14).

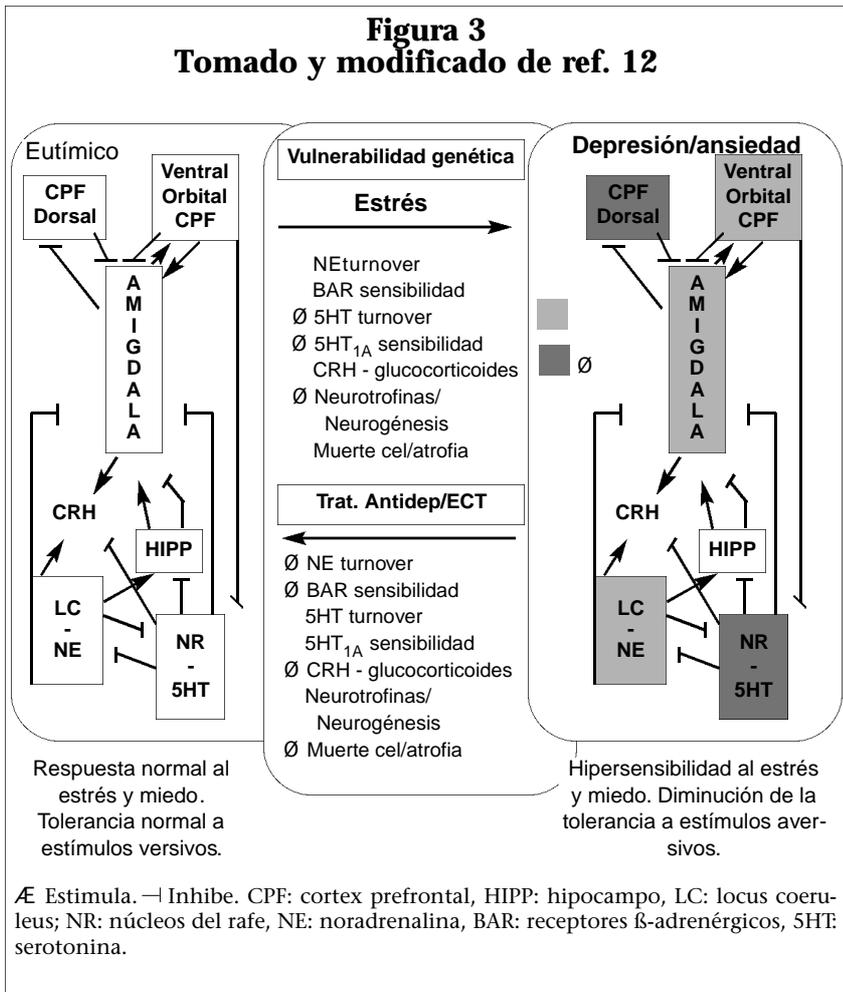
Todos los datos disponibles soportan robustamente el concepto de que el aumento de CREB es una vía final común intraneuronal de los tratamientos antidepresivos. El aumento de CREB y su fosforilación inducido por los antidepresivos, aumenta la transcripción de los genes que poseen en su sector regulador el receptor CRE (*CREB response element*). Llamativamente, el aumento de CREB se correlaciona con la inducción (y aumento en la producción) del gen de BDNF y *bcl-2*. Como habíamos revisado, la caída de BDNF se constata en las zonas del sistema nervioso implicadas en la depresión y su disminución se correlaciona con las alteraciones en la sinapto y neurogénesis descritas.

El gen *bcl-2* (y la proteína homónima) participan en la vida neuronal regulando el ciclo celular y protegiendo a la célula de estímulos apoptóticos.

El aumento de *bcl-2* tiene marcados efectos neuroprotectores, poniendo a la neurona en un *set-point* que favorece la vida celular y aumenta la resistencia a la apoptosis. Estos datos aumentan nuestro conocimiento sobre el mecanismo de acción de los fármacos antidepresivos y cambian el foco a los eventos intraneuronales, vías de señalización y regulación génica, que impactan en la supervivencia neuronal y en la capacidad adaptativa estructural del sistema nervioso (*celular resiliency*)(8,9). Estos datos también explican la latencia al efecto clínico antidepresivo y la resistencia a su efecto terapéutico cuando, por la recurrencia, se afecta la maquinaria molecular que medía estos cambios y no se obtiene la respuesta deseada. La figura 2 muestra un esquema explicativo de los mecanismos intracelulares implicados (modificado de 3).

Como se aprecia en la figura 2, diversos caminos intraneuronales concluyen en la fosforilación de CREB. Es interesante destacar que la serotonina (fisiológicamente y aumentada por los fármacos antidepresivos), por dos vías de señalización distintas, aumenta CREB. La vía del receptor $5-HT_{1A}$, a través de RSK-2 (ribosomal s kinase), no solamente aumenta CREB, sino que al mismo tiempo reduce la proteína BAD. Esta proteína tiene el efecto contrario a la proteína *bcl-2*, es decir es pro-apoptótica. En síntesis, el efecto intraneuronal desencadenado por el aumento de la actividad serotoninérgica que sigue a la administración prolongada de antidepresivos, implica la

Figura 3
Tomado y modificado de ref. 12



Conclusión: modelo explicativo de la respuesta antidepresiva (12)

Como se observa en la figura 3 la armonía funcional característica del estado eutímico, con una respuesta normal al estrés y estímulos aversivos, depende del interjuego de sistemas excitatorios (glutamatérgicos, CRHérgicos y noradrenérgicos) e inhibitorios (gabaérgicos y serotoninérgicos). Frente a una vulnerabilidad genética (fenotipo vulnerable) o a situaciones de estrés prolongado, se producen alteraciones bioquímicas y estructurales que desplazan el equilibrio del estado eutímico, al “modo” depresión/ansiedad. Este desequilibrio se produce por un aumento de los sistemas excitatorios y una disminución concomitante de los sistemas inhibitorios. El uso de fármacos con acción antidepresiva o ECT, revierte la situación, volviendo los sistemas al “modo” eutímico. Como se señala en la figura, y se destaca en la presente revisión, las alteraciones estructurales desempeñan un rol central en la fisiopatología de la depresión/ansiedad y en el mecanismo de acción de los antidepresivos ■

regulación de genes que participan en la sinaptogénesis, neurogénesis y en la protección neuronal.

Referencias bibliográficas

1. Azmitia EC. Serotonin neurons, neuroplasticity and homeostasis of neural tissue. *Neuropsychopharmacology* 1999, 21:335-455.
2. Blier P, Haddjeri N, Szabo ST and Dong J. Enhancement of serotonergic function. A sometimes insufficient cause of antidepressant action. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2001, 16:23-27.
3. D'Sa C and Duman RS. Antidepressant and neuroplasticity. *Bipolar Disord* 2002, 4:193-194.
4. Gould E. Serotonin and hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacology* 1999, 21:465-515.
5. Kempermann G. Regulation of adult hippocampal neurogenesis: implication for novel theories of major depression. *Bipolar Disord* 2002, 4:17-33.
6. Lista A. Participación de los sistemas serotoninérgicos en la neurobiología de la depresión. En: Rojtenberg S. *Depresiones y Antidepresivos*. Buenos Aires, Panamericana 2001.
7. Manji HK, Moore GJ, Rajkowsda G and Chen G. Neuroplasticity and cellular resilience in mood disorders. *Molecular Psychiatry* 2000, 5:578-593.
8. Manji HK and Zarate CA. Molecular and cellular mechanisms underlying mood stabilization in bipolar disorder. *Molecular Psychiatry* 2002, 7:51-57.
9. Manji HK and Chen G. PKC, MAP kinases and the bcl-2 family of proteins as long-term targets for mood stabilizers. *Molecular Psychiatry* 2002, 7:546-556.
10. McEwen BS and Magariños AM. Stress and hippocampal plasticity: implications for the pathophysiology of affective disorders. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2001, 16: 57-519.
11. Miguel Hidalgo JJ and Rajlowska G. Morphological brain changes in depression. *CNS Drugs* 2002, 16:361-372.
12. Ressler KJ and Nemeroff CB. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depression and Anxiety* 2000, 12(51)2-19.
13. Sporn J and Charney. Monoamine and neuropeptide related function: prospects for novel therapeutics of depression. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2001, 2:217-232.
14. Thone J, Henn FA and Duman R. Cyclic AMP response element binding protein and depression. *Exp Rev Neurotherapeutics* 2002, 3:347-354.

El mecanismo de acción de los antidepresivos a la luz de la teoría genómica de la depresión

M. Cereseto

Bioquímica. Becaria CONICET. ININFA, Junín 956, 5to piso. 1113 Capital. E-mail: mcereset@ffyb.uba.ar

A. Ferrero

Farmacéutico. Becario UBA. Junín 956, 5to piso. 1113 Capital.

Introducción

La depresión es una enfermedad psiquiátrica que afecta a proporciones significativas de la población adulta con una incidencia del 7 al 10%, y se presenta en comorbilidad con prácticamente todos los trastornos de ansiedad. Su etiología es aún motivo de controversia, a pesar de los muchos esfuerzos realizados para aclararla. Sin duda la complejidad y heterogeneidad del fenómeno son obstáculos para su dilucidación.

Una manera, ya clásica, de pensar el problema consiste en hipotetizar que las drogas usadas en su tratamiento revierten las alteraciones propias de la enfermedad. Así, si se logra saber cuáles son los eventos intracelulares desencadenados por el uso de los antidepresivos, se hallarán (por inferencia) las alteraciones neurobiológicas subyacentes.

Luego del descubrimiento casual de la acción antidepresiva de la iproniazida y la imipramina, se comenzaron a buscar los blancos farmacológicos de estas drogas y las consecuencias neurobiológicas de la interacción de éstas con diversos componentes

neuronales. Así se supo que las drogas con probada eficacia antidepresiva actuaban inhibiendo la recaptación neuronal de monoaminas o inhibiendo su degradación enzimática. Ejemplos de moléculas con la primera acción son los antidepresivos tricíclicos (imipramina, amitriptilina, clomipramina, entre otros), o los más nuevos inhibidores específicos de la recaptación ya sea de serotonina (fluoxetina, citalopram, paroxetina, sertralina o fluvoxamina) o de noradrenalina (reboxetina). Entre los pertenecientes al segundo grupo –inhibidores de la monoaminoxidasa– se hallarían la tranilcipromina y más tarde la moclobemida.

Estos mecanismos de acción resultaron insuficientes para explicar la latencia de efecto que se observa en el tratamiento de los pacientes deprimidos. Se ensayaron entonces otras teorías que vinculaban tanto a la depresión como al efecto antidepresivo de los fármacos con cambios en la sensibilidad de receptores -adrenérgicos, con el glutamato (sus efectos neurotóxicos y su receptor NMDA), con la dopamina (DA), con la hormona liberadora de tirotrifinas (TRH), con péptidos como la oxitocina, el neuropé-

Resumen

La depresión es una enfermedad psiquiátrica que afecta a un porcentaje importante de la población adulta. La investigación del mecanismo de acción de las drogas antidepresivas es una herramienta fundamental para la comprensión de su etiopatogenia. Las primeras formulaciones teóricas acerca de la neurobiología de la depresión ponían el acento en los cambios monoaminérgicos inducidos por los antidepresivos. Sin embargo estos cambios no se pudieron correlacionar con la aparición tardía de los efectos clínicos. Fue recién a partir del año 1997, con la aparición de la teoría genómica, que se pudieron integrar algunas de las viejas teorías con los efectos moleculares y celulares del tratamiento antidepresivo, y por lo tanto, con las bases biológicas de la depresión. El objetivo de este artículo es revisar esta última teoría y los trabajos científicos que le dan sustento, aunque también se señalan los hallazgos científicos que la contradicen. Se menciona en especial el papel del CREB en la respuesta antidepresiva, el efecto trófico del BDNF (factor neurotrófico derivado de cerebro o *Brain-Derived Neurotrophic Factor*) y sus cascadas de señalización intracelular, sitios que pueden constituirse en posibles blancos moleculares para el desarrollo de nuevos fármacos.

Palabras clave: Depresión – Trosfismo y antidepresivos – BDNF – CREB – Teoría genómica de la depresión

NEW PERSPECTIVES OF THE MECHANISM OF ACTION OF ANTIDEPRESSANTS ARISED FROM GENOMIC THEORY OF DEPRESSION

Summary

Depression is a highly prevalent condition in adult population. Research on the mechanism of action of antidepressant drugs is also expected to allow a better comprehension about its etiopathogenesis. First theories about neurobiology of depression pointed out the monoaminergic modifications elicited by antidepressants. However, these changes could not be correlated with the latency of action observed in their clinical use. In 1997, with the formulation of genomic theory of depression, old theories and new knowledge about cellular and molecular effects of antidepressant treatment became congruent. The main goal of this paper is to review this theory and the scientific papers in which it is supported. Scientific evidences against genomic theory of antidepressant action are also mentioned. CREB's participation in antidepressant response, as well as BDNF trophic effect and their intracellular signaling pathways are described, as many of these molecules could become targets for the action of new antidepressants.

Key words: Depression – Trophic action of antidepressants – BDNF – CREB – Genomic theory of depression.

tido Y y la sustancia P y con la regulación del eje Hipotálamo-Pituitario-Adrenal (HPA).

Los cambios encontrados a nivel extracelular y/o de membrana dieron origen a distintas hipótesis, todas ellas parciales, acerca del posible mecanismo de acción involucrado.

De todas maneras nunca pudieron ser satisfactoriamente relacionadas, para explicar con un modelo convincente, las bases de la terapia antidepresiva; sobre todo porque muchas de las modificaciones neuroquímicas observadas no coincidían, como ya se dijo, con el comienzo de la acción terapéutica.

Aunque se han hecho progresos en el desarrollo de drogas con acciones más específicas y con menos efectos adversos, el desafío más importante en este campo aún no ha sido resuelto. Nos referimos al aumento de la eficacia y a la disminución del tiempo necesario para que se manifieste la acción clínica. A pesar de la amplia variedad de drogas que se encuentran actualmente en el mercado, y aún cuando poseen diferentes efectos farmacológicos, la respuesta favorable se observa sólo en el 60-70% de los casos y el comienzo de acción tiene una latencia de entre 2 y 6 semanas(13).

Dado el estado actual del conocimiento acerca de las drogas antidepresivas, una teoría alternativa –la teoría genómica que surgió en el año 1997 con Duman y colaboradores– ha centrado el interés de los investigadores durante los últimos años.

Teoría genómica

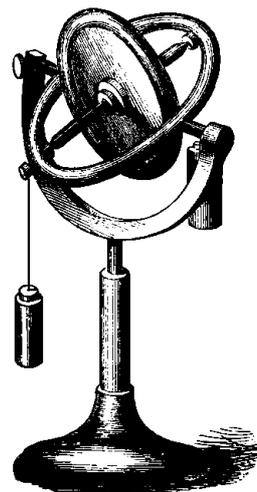
La teoría genómica o de las bases celulares y moleculares de la depresión, sostiene que los mecanismos más relevantes inducidos por los antidepresivos, se encontrarían “corriente abajo” de todos los neurotransmisores y receptores estudiados hasta este momento; es decir, que actuarían a nivel de la expresión genética.

Para comprender cabalmente esta teoría debemos comenzar por señalar que actualmente se considera a la depresión como una patología del trofismo neuronal. Muchos autores sostienen que la exposición repetida a estímulos estresantes produce una retracción o atrofia de las terminaciones nerviosas (dendritas y/o axones). Agentes causales mediatores de esta atrofia serían los glucocorticoides y los aminoácidos excitatorios, como el glutamato, cuyas concentraciones se hallan elevadas durante el estrés(19).

Según esta teoría, los antidepresivos, modificando los niveles endógenos de diferentes neurotransmisores (noradrenalina, 5-HT, DA, glutamato) y receptores (-adrenérgicos, 5-HT_{1A}, NMDA), activarían distintas cascadas de señalización intracelular, las que producirían fenómenos adaptativos (a largo plazo) relacionados con cambios en el perfil de expresión de diversos genes.

Una expresión celular de dichos cambios sería la neurogénesis y la remodelación de neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas atrofiadas como resultado de la exposición crónica a estímulos estresantes o a neurotoxinas.

Dicho de otro modo, los antidepresivos estimularían la expresión de genes que participan en la replicación neuronal o en la formación de prolongacio-



nes (dendritas o axones) que se hallan atrofiadas. De esta manera, se regenerarían circuitos neuronales y conexiones sinápticas.

La mediación de distintos factores neurotróficos sería clave en este proceso. El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) es el más estudiado y se ha demostrado su participación directa en la promoción de la diferenciación y supervivencia neuronal no sólo en cultivos neuronales o durante el desarrollo, sino también en el cerebro adulto(22, 27, 34).

Lo innovador de la teoría de Duman fue proponer al gen de la proteína CREB (*cAMP response element binding protein*) como el blanco común y más importante en la terapia antidepresiva(7, 8). En particular demostró su *up-regulation* lo que es de gran relevancia, ya que CREB es la proteína encargada de modular los niveles endógenos del BDNF.

Según su teoría, para que se obtenga un efecto antidepresivo se debe activar el CREB. Esto consiste en la fosforilación de la serina en posición 133 de la proteína, lo que sería suficiente para su unión a un sitio promotor del ADN.

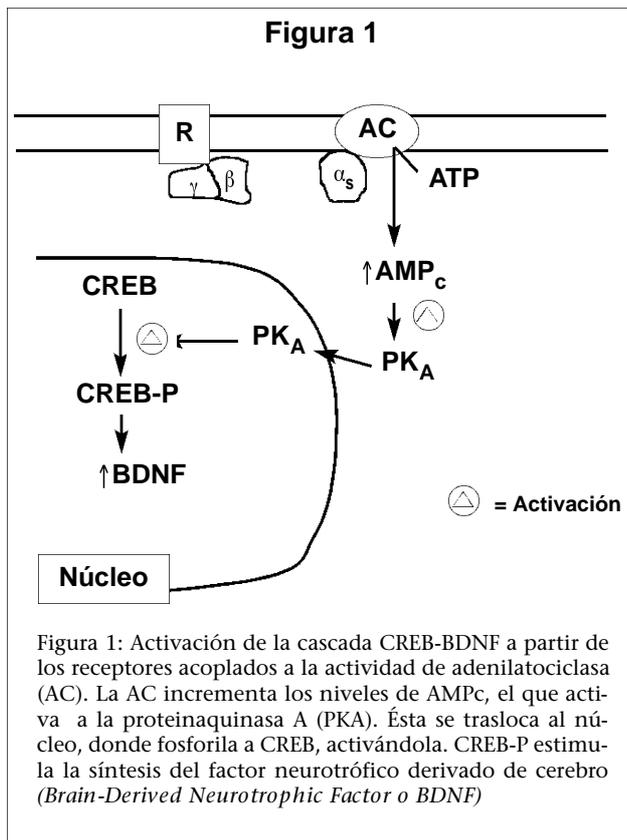
Una vez que el CREB fosforilado (CREB-P) se ha unido al promotor en el ADN activará una serie de genes, entre los cuales se encuentra el del BDNF.

Evidencias experimentales que apoyan esta teoría

Factores neurotróficos-trofismo y depresión

Estudios realizados en animales demuestran que el estrés crónico (principal disparador de la depresión) y los niveles elevados de glucocorticoides (modelo farmacológico de depresión) producen una disminución de la expresión del BDNF en distintas áreas hipocámpales(33). Además, y en respuesta compensatoria a esta disminución, aumentan los niveles de su receptor, el TrkB(26).

Por otro lado, al mismo tiempo que suceden estos cambios bioquímicos, se observa atrofia de las den-



dritas apicales de células piramidales del área CA3 del hipocampo(2,19), junto con una disminución de la neurogénesis y de la sobrevivida neuronal(12).

Análisis de imágenes (estudios por resonancia magnética) de pacientes deprimidos y estudios post-mortem, revelan cambios patológicos en distintas regiones del cerebro, sobre todo en hipocampo, amígdala y corteza, regiones directamente implicadas en los trastornos afectivos y cognitivos que se manifiestan durante la depresión(21). Particularmente, Sheline y col. encuentran que estos pacientes presentan un volumen hipocampal disminuido(31, 4, 23).

Debido al hecho de que en estudios post-mortem de suicidas se observan niveles disminuidos de BDNF, se especula que la disponibilidad reducida de este factor neurotrófico sería la responsable de las alteraciones en el trofismo neuronal con la consecuente atrofia y disminución del volumen(9).

Factores neurotróficos-trofismo y antidepresivos

En 1995, Duman y colaboradores describen que el tratamiento crónico con diferentes clases de antidepresivos y el shock electroconvulsivo aumentan los niveles hipocampales del ARNm del BDNF y de su receptor(24, 25). Además, dichos tratamientos previenen la disminución de este factor neurotrófico inducida por el estrés en las mismas áreas cerebrales(24).

Posteriormente, Siuciak y colaboradores, infundiendo BDNF en el cerebro medio de ratas, reportan la reversión de la conducta observada en un modelo experimental de depresión, la desesperanza aprendida, y en el test de nado forzado(32).

Un poco más tarde se comenzó a investigar el rol de la proteína CREB en el efecto antidepresivo. Hoy se sabe, como se mencionó más arriba, que el CREB

es el factor de transcripción que, luego de unirse al ADN, favorece la síntesis del BDNF.

Duman y colaboradores demuestran la existencia de un correlato temporal entre el aumento de CREB y el de BDNF en el hipocampo, tanto luego del tratamiento crónico con antidepresivos como del shock electroconvulsivo(6, 24, 25). Otros investigadores encuentran que la capacidad de unión del CREB al ADN, así como la transcripción y la fosforilación de la proteína, están aumentadas en corteza e hipocampo(11, 35, 15).

Todo los eventos intracelulares mencionados producen un aumento de la actividad del CREB lo que, entre otras cosas, puede inducir un aumento del BDNF en las mismas áreas cerebrales.

Por otro lado –y se cree que como consecuencia de los efectos antes mencionados– estos tratamientos favorecen la proliferación de neuronas hipocampales (en la circunvolución dentada) en ratas. Dicho de otra manera, el BDNF produce un aumento en el número de neuronas hipocampales(20, 18). Por su parte, la infusión intracerebroventricular de BDNF provoca un aumento de la neurogénesis en el bulbo olfatorio(37) y aumenta la diferenciación y sobrevivida en cultivos neuronales(27).

Duman concluye que el aumento del BDNF sería el factor fundamental para el remodelado neuronal necesario para la manifestación del efecto antidepresivo, lo que equivale a decir que el BDNF sería el responsable de la reversión de la atrofia observada en la depresión.

A pesar de todas las evidencias a favor de la teoría genómica, se han detectado algunas inconsistencias. Un trabajo realizado por el grupo de McEwen, encuentra que la tianeptina, un antidepresivo que no aumenta los niveles de BDNF, previene la atrofia de las dendritas apicales del área CA3 del hipocampo producidas por el estrés crónico o los glucocorticoides(5). Además, y aún pese a la imposibilidad de sintetizar CREB (y por lo tanto BDNF), un grupo de ratones mutantes (*knockout*) manifiestan respuestas conductuales y endócrinas consistentes con un efecto antidepresivo al ser tratados con desipramina(3).

Antidepresivos y cambios plásticos

Si bien los cambios tróficos (citoarquitectónicos) producidos por los antidepresivos son de suma importancia, los cambios plásticos (conectividad neuronal) que estas drogas puedan ocasionar –fundamentalmente a nivel hipocampal– podrían ser los responsables de las mejoras cognitivas, en particular las relacionadas con la formación de la memoria(29).

Algunos autores proponen que la capacidad de un antidepresivo para modificar la plasticidad sináptica, sería la propiedad que mejor explicaría su efectividad clínica, aún por encima de su capacidad para aumentar la sobrevivida neuronal(28).

Los cambios a nivel de la conectividad sináptica pueden ser evaluados solamente por medio de técnicas electrofisiológicas. En este contexto dos fenómenos neurofisiológicos conocidos como LTP (*potenciación a largo plazo* o *long term potentiation*) y LTD (*depresión a largo plazo* o *long term depression*) hacen referencia al aumento en la conectividad sináptica y a su disminución, respectivamente.

Los resultados publicados hasta el momento apoyan la teoría de Duman e indican que el estrés crónico y los glucocorticoides elevados disminuyen LTP e inducen LTD, obteniéndose como resultado una disminución en la conectividad sináptica(36, 29).

Si bien los efectos observados en el tratamiento prolongado con distintos grupos farmacológicos de antidepresivos no son constantes, se sabe que el BDNF participa de diversas maneras(30) en fenómenos plásticos que culminan en la inducción del LTP(16) y en la supresión del LTD(14).

Nuevos blancos farmacológicos

Si consideramos que el evento final en la teoría propuesta por Duman es el aumento del BDNF, la administración directa de este factor neurotrófico debería ser eficaz para corregir la sintomatología asociada a la depresión. Como ya se mencionó, estudios en animales de experimentación, demostraron que la infusión de BDNF en el cerebro medio revierte la conducta observada en modelos experimentales.

En cuanto al tratamiento en humanos, dado que el BDNF es una molécula larga y lipofóbica, cuando la misma se administra por vía periférica no atraviesa la barrera hematoencefálica. Es importante, entonces, conocer las vías a través de las cuales se activa la transcripción del CREB, y posteriormente la de BDNF, dado que a partir de ellas podríamos acceder a blancos específicos que aumenten la producción endógena de este factor de crecimiento, con el consecuente efecto antidepresivo.

Las vías que activan al CREB son varias. Entre ellas podemos mencionar la de la adenilato ciclasa (AC)/AMPC, la Ca^{++} /calcio-calmodulina quinasa II (CAMKII), Ca^{++} /proteína quinasa C (PKC), y la de las MAP quinasas (MAPK), activadas por el BDNF.

Vía del AMPc

Los receptores α -adrenérgicos y serotoninérgicos, particularmente los 5-HT₄, 6 y 7, vía proteína Gs, activan a la AC, la que genera AMPc a partir de ATP.

El AMPc es el responsable de la activación de la proteína quinasa A (PKA), quien se transloca al núcleo y activa al CREB, fosforilando la serina 133 (Ver figura 1).

El CREB-P, se une a un sitio CRE (CREB response element), que se encuentra en el promotor del gen de BDNF, lo que induce su síntesis. Este último sería el responsable del efecto antidepresivo.

Además de fosforilar al CREB, la PKA interviene en la fosforilación y regulación de MAP2 (proteína asociada a microtúbulos-2 o *Microtubule-Associated Protein2*). Esta proteína, cuando está fosforilada, inhibe el ensamblaje de microtúbulos de actina que forman parte del citoesqueleto neuronal. Es interesante señalar que todos los trabajos que se propusieron demostrar cambios en MAP2, en modelos experimentales de depresión, vieron frustrados sus objetivos. Sin embargo se ha propuesto que este efecto participaría en los cambios plásticos necesarios para el remodelado sináptico y que, además, podría representar un paso modulador en el transporte de la información hacia el núcleo, ya que la trasloca-

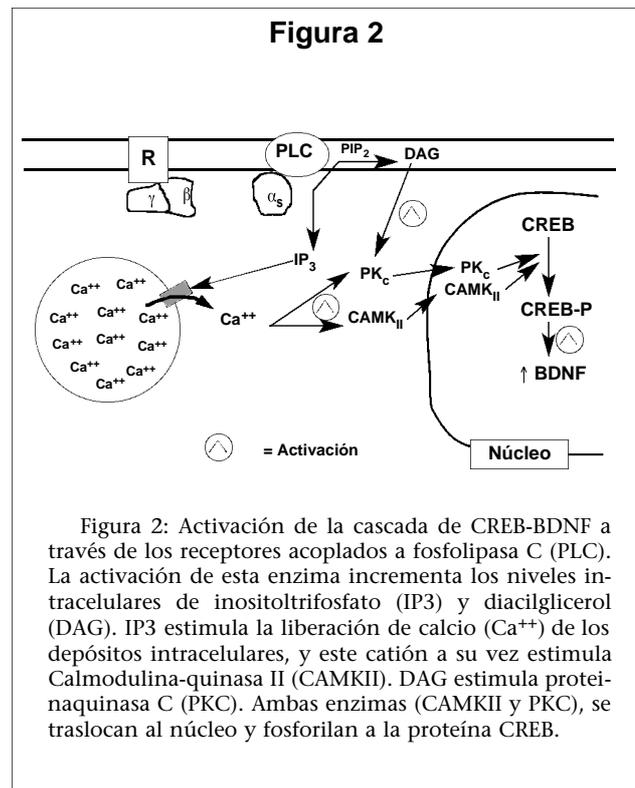


Figura 2: Activación de la cascada de CREB-BDNF a través de los receptores acoplados a fosfolipasa C (PLC). La activación de esta enzima incrementa los niveles intracelulares de inositoltrifosfato (IP₃) y diacilglicerol (DAG). IP₃ estimula la liberación de calcio (Ca⁺⁺) de los depósitos intracelulares, y este catión a su vez estimula Calmodulina-quinasa II (CAMKII). DAG estimula proteínaquinasa C (PKC). Ambas enzimas (CAMKII y PKC), se traslocan al núcleo y fosforilan a la proteína CREB.

ción de la PKA (al núcleo) es microtúbulo dependiente¹.

La información disponible sobre este tema indica que la vía del AMPc se encuentra disminuida en la depresión, lo que apoya la hipótesis de que los antidepresivos actuarían regulando hacia arriba (*up-regulation*) esta cascada y reestableciendo la homeostasis celular.

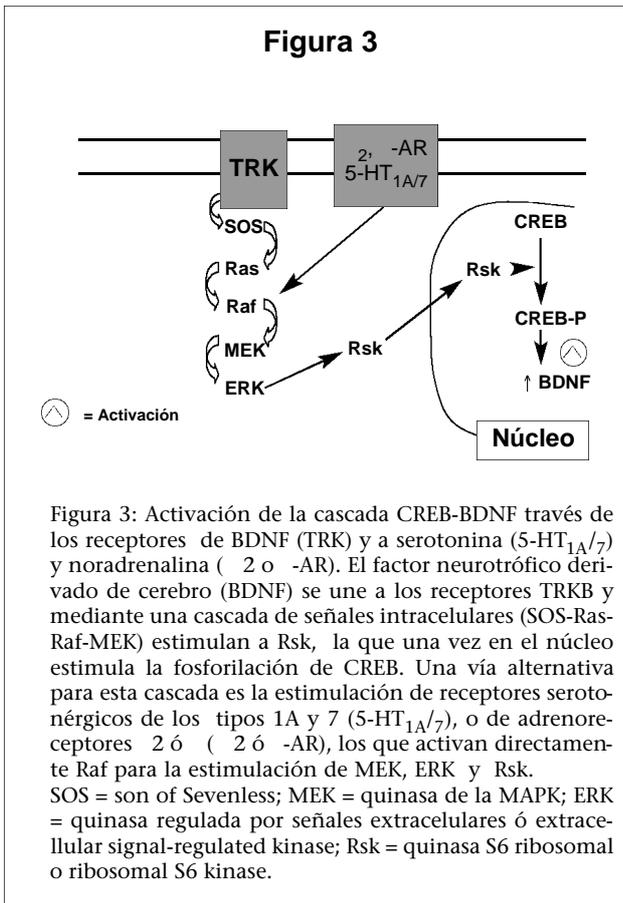
Así, el aumento de noradrenalina (NA) (teoría noradrenérgica de la depresión de 1965) y de serotonina (teoría serotoninérgica de la depresión de 1974) en la biofase (efecto agudo del tratamiento antidepresivo) llevaría a una activación de esta cascada, con el consecuente aumento, a largo plazo, del BDNF.

Duman y colaboradores demostraron la participación de esta vía en el tratamiento antidepresivo. Ellos observaron que luego de la administración crónica de inhibidores de fosfodiesterasas (PDE), enzimas que degradan el AMPc –como el rolipram o la papaverina– aumentan los niveles de BDNF y de su receptor. También vieron que la co-administración de rolipram e imipramina lleva a una inducción más rápida de la expresión de CREB(25).

Vía del Calcio

Los receptores α 1-adrenérgicos y los 5-HT₂, vía proteína G_q, activan a la PLC- (fosfolipasa C- o Phospholipase C-), la que da como segundos mensajeros al diacilglicerol (DAG) y al inositoltrifosfato (IP₃). Este último permite la salida de calcio desde los reservorios intracelulares hacia el citosol. El calcio ac-

1. Téngase en cuenta que los microtúbulos son estructuras subcelulares fundamentales para que se lleve a cabo el transporte de sustancias de un sitio a otro de la neurona.



tiva a proteínas quinasas dependientes del catión. Entre ellas podemos mencionar a la PKc y la CAMK_{II} (Calcio-calmodulina quinasa II).

Una vez activadas pueden translocarse al núcleo y fosforilar al CREB en la serina 133, con la consecuente activación.

Como ya se mencionó anteriormente, el aumento de las aminas biógenas en la biofase, luego del tratamiento antidepresivo, podría activar esta cascada y elevar los niveles de BDNF (Ver fig. 2).

Vía de las MAPK

El BDNF, uno de los productos finales de la activación del CREB, puede, por retroalimentación positiva, fosforilarlo. Esto explicaría el hecho de que aún cuando en los tratamientos prolongados sucede *down-regulation* de los receptores de las monoaminas, los niveles de CREB-P se mantienen altos (Ver fig. 3).

El BDNF se une a su receptor TRK B y estimulando a una cascada de proteínas [Ras/ERK(MAPK)] activa a Rsk (Ribosomal S6 kinase ó quinasa S6 ribosomal), quien al translocarse al núcleo fosforila al CREB ejerciendo una retroalimentación positiva por producto final.

Además, estudios en cultivos neuronales han demostrado que la NA vía receptores 2 y -adrenérgicos y la serotonina vía receptores 5HT_{1A} y/o 5HT₇ pueden activar esta cascada(17, 10).

El recambio neuronal forma parte del funcionamiento normal del cerebro. Se han descrito las bases moleculares de este recambio, en las que participan proteínas que favorecen la muerte celular pro-

gramada (apoptosis) y otras que la inhiben. Entre las primeras cabe mencionar a la proteína BAD y entre las segundas a la BCL-2. La activación de la vía de la MAPK media los efectos inhibidores de la apoptosis inducidos por el BDNF a través de la proteína Rsk. Esta proteína desempeña un papel fundamental ya que inactiva a la proteína proapoptótica BAD, favorece la fosforilación de CREB y aumenta la expresión de la proteína antiapoptótica BCL-2 (la presencia de un sitio CRE en el gen de esta proteína mediaría el efecto de CREB)(30).

Por otro lado, y apoyando lo anteriormente expuesto, se sabe que la inhibición de la fosforilación de CREB, dispara la apoptosis.

Conclusión

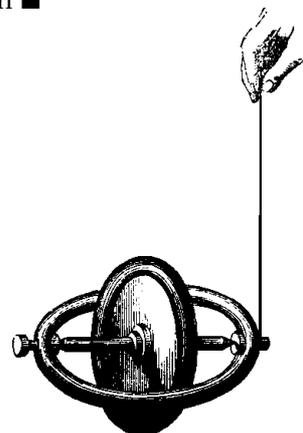
El diseño de drogas que –actuando selectivamente en algún punto de las cascadas anteriormente mencionadas– puedan aumentar los niveles endógenos de neurotrofinas sería una estrategia novedosa en el tratamiento de la depresión. Sobre todo es muy interesante la especulación de que cuanto más alejado esté ese blanco respecto del receptor de membrana, menor sería la latencia para observar el efecto antidepresivo. Esto sería de gran importancia en el tratamiento de pacientes con riesgo suicida y en los pacientes resistentes a los tratamientos convencionales(1).

Actualmente no hay aplicación clínica de estos nuevos conocimientos surgidos de la teoría genómica. Esto se debe a que no se cuenta con drogas seguras y lo suficientemente selectivas para poder poner a prueba posibles blancos farmacológicos en el ser humano.

Perspectivas

Luego de más de cuatro décadas de estudios en el tema, éste parecería ser un modelo satisfactorio que compatibiliza varias teorías propuestas para explicar el mecanismo de acción de los antidepresivos. Sin embargo, como ya vimos, no son pocas las inconsistencias y por lo tanto no se pueden descartar caminos alternativos y/o paralelos a través de los cuales estas drogas ejercen sus efectos.

Estos conocimientos, además, iluminan aspectos hasta ahora desconocidos de la neurobiología de la depresión ■



Referencias bibliográficas

1. Altar CA. (1999) Neurotrophins and depression. *Trends in Pharmacological Science* 20:59-61
2. Bisagno V, Ferrini M, Ríos H, Zieher LM and Wikinski S. (2000) Chronic treatment with corticosterone impairs passive avoidance learning in rats. *Pharmacol, Biochem and Behav*; 66(2):235-240
3. Conti AC, Cryan JF, Dalvi A, Lucky I and Blendy J. (2002) cAMP Response Element Binding Protein is essential for the upregulation of brain-derived neurotrophic factor transcription, but not the behavioral or endocrine responses to antidepressant drugs. *J Neurosci*; 22 (8):3262-3268
4. Cotter D, Mackay D, Landau S, Kerwin R, Everall I. (2001) Reduced glial cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*; 58:545-553
5. Czeh B, Michaelis T, Watanabe T, Frahm J, Biurrun G, van Kampen M, Bar-tolomucci A, Fuchs E. (2001) Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *PNAS USA*; 98:12796-12801
6. Duman RS. (1998) Novel therapeutic approaches beyond the 5-HT receptor. *Biol Psychiatry*; 44:324-335
7. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. (1997) A Molecular and Cellular Theory of Depression. *Arch Gen Psychiatry*; 54:597-606
8. D'Sa C, Duman RS. (2002) Antidepressant and neuroplasticity. *Bipolar Disorders*; 4:183-194
9. Dwivedi Y, Rizavi HS, Roberts RC, Conley RC, Tamminga CA, Pandey GN. (2001) Reduced activation and expression of ERK1/2 MAP kinase in the post-mortem brain of the depressed suicide subjects. *Journal of Neurochemistry*; 77:916-928
10. Errico M, Crozier RA, Plummer MR, Cowen DS. (2001) 5-HT (7) receptors activate the mitogen activated protein kinase extracellular signal related kinase in cultured rat hippocampal neurons. *Neuroscience*; 102:361-367
11. Frechilla D, Otano A, Del Río J. (1998) Effect of chronic antidepressant treatment on transcription factor binding activity in rat hippocampus and frontal cortex. *Progr Neuropsychopharm Biol Psychiat*; 22:787-802
12. Gould E, Tanapat P, McEwen B, Flugge G, Fuchs E. (1998) Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *PNAS USA*; 95:3168-3171
13. Holsboer F. (2001) Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *Journal of Affective Disorders*; 62:77-91
14. Ikegaya Y, Ishizaka Y, Matsuki N. (2002) BDNF attenuates hippocampal LTD via activation of phospholipase C: implications for a vertical shift in the frequency-response curve of synaptic plasticity. *Eur J Neuroscience*; 16:145-148
15. Impy S, Mark M, Villacres EC, Poser S, Chavkin C, Strom DR. (1996) Induction of CRE-mediated gene expression by stimuli that generate long-lasting LTP in area CA1 of the hippocampus. *Neuron*; 16:973-982
16. Kovalchuk Y, Hanse E, Kafitz K, Konnerth A. (2002) Postsynaptic induction of BDNF-mediated long-term potentiation. *Science*; 295:1729-1734
17. Luttrell L M, Ferguson SS, Daaka Y, Miller WE, Maudsley S, Della Rocca GJ, Lin F, Kawakatsu H, Owada K, Luttrell DK, Caron MG, Lefkowitz RJ. (1999) Beta-arrestin-dependent formation of beta2 adrenergic receptor-Src protein kinase complexes. *Science*; 283:655-661
18. Madsen TM, Treschow A, Bengzon J, Bolwig TG, Lindvall O, Tingstrom A. (2000) Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry*; 47:1043-1049
19. Magarinos AM, McEwen BS, Flugge G, Fuchs E. (1996) Chronic psychosocial stress causes apical dendritic atrophy of hippocampal CA3 pyramidal neurons in subordinate tree shrews. *J Neurosci*; 16:3534-3540
20. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. (2000) Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult hippocampus. *J Neurosci*; 20:9104-9110
21. Manji HK, Drevets WC, Charney DS. (2001) The cellular neurobiology of depression. *Nat Med*; 7:541-547
22. Memberg SP and Hall AK. (1995) Proliferation, differentiation and survival of rat sensory neuron precursors in vitro require specific trophic factors. *Mol Cell Neurosci*; 6:323-325
23. Mervaala E, Fohr J, Kononen M, Valkonen-Korhonen M, Vainio P, Partanen A, Partanen J, Tiihonen J, Viinamaki H, Karjalainen AK, Lehtonen J. (2000) Quantitative MRI of the hippocampus and amygdala in severe depression. *Psychol Med*; 30:117-125
24. Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. (1995) Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci*; 15:7539-7547
25. Nibuya M., Nestler EJ, Duman RS. (1996) Chronic Antidepressant Administration Increases the Expression of cAMP Response Element Binding Protein (CREB) in Rat Hippocampus. *J Neurosci*; 16(7):2365-2372
26. Nibuya M, Takahashi M, Russell DS, Duman RS. (1999) Chronic stress increases catalytic TrkB mRNA in rat hippocampus. *Neurosci Letts*; 267:81-84
27. Palmer TD, Takahashi J, Gage FH. (1997) The adult rat hippocampus contains primordial neuronal stem cells. *Mol Cell Neurosci*; 8:389-404
28. Petrie RX, Reid IC and Stewart CA. (2000) The NMDA receptor, synaptic plasticity and depressive disorder: a critical review. *Pharmacology and Therapeutics*; 87:11-25
29. Reid IC and Stewart CA. (2001) How antidepressants work. *British Journal of Psychiatry*; 178:299-303
30. Reinés A, Ferrero A, Cereseto M. (2003) *Factores neurotróficos en el sistema nervioso central. Colección de Farmacología L.M. Zieher* (ed) Editorial Ursino Buenos Aires. Argentina. En prensa
31. Sheline Y, Wang P, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW. (1996) Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *PNAS USA*; 93:3908-3913
32. Siuciak JA, Lewis DR, Wiegand SJ, Lindsay R. (1996) Antidepressant-like effect of brain derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmacol Biochem Behav*; 56:131-137
33. Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM. (1995) Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J Neurosci*; 15:1768-1777
34. Takahashi J, Palmer TD, Gage FH. (1998) Retinoic acid and neurotrophins collaborate to regulate neurogenesis in adult-derived neural cell cultures. *J Neurobiol*; 38:65-81
35. Thome J, Sakai N, Shin K, Steffen C, Zhang YJ, Impy S, Storm D, Duman RS. (2000) cAMP response element-mediated gene transcription is upregulated by chronic antidepressant treatment. *J Neurosci*; 20:4030-4036
36. Xu L, Anwyl R, Roman MJ. (1997) Behavioral stress facilitates the induction of long-term depression in the hippocampus. *Nature*; 387:497-500
37. Zigova T, Pencea V, Wiegand SJ, Luskin MB. (1998) Intraventricular administration of BDNF increases the number of newly generated neurons in the adult olfactory bulb. *Mol Cell Neurosci*; 11:234-245

Mecanismo de Acción Molecular de los Neurolepticos

Gabriel A. de Erausquin

*Departments of Psychiatry and Neurology. Center for Study of Nervous System Injury. Washington University School of Medicine.
E-mail: erausquin@neuro.wustl.edu*

Historia

El descubrimiento de que la dopamina cumple funciones de neurotransmisor en el sistema nervioso central(17, 18) abrió el capítulo de la teoría más exitosa sobre el tratamiento farmacológico de las psicosis en la década del 50. Los estudios del mecanismo de acción de los efectos de la reserpina sobre el comportamiento(32, 60), que inauguraron la moderna neurofarmacología, habían recibido mucha atención en los primeros años de esa década y llevaron inicialmente al descubrimiento de que el principio activo de la rawolfia serpentina antagonizaba los efectos farmacológicos del potente alucinógeno LSD mediante la depleción del contenido cerebral de serotoni-

na(15, 92, 93). Los experimentos del laboratorio de Brodie sobre la reserpina establecieron firmemente el concepto de neurotransmisión (hasta el momento se consideraba que toda comunicación entre neuronas dependía de transmisión eléctrica). Simultáneamente se describió el efecto antipsicótico de la clorpromazina en pacientes hospitalizados que sufrían agitación(67, 31), y la especificidad de la nueva droga para reducir las alucinaciones y la severidad del delirio paranoide, fue rápidamente confirmada por investigadores en varios países(50, 70, 107), y validada en ensayos clínicos controlados(21, 22, 42). La clorpromazina potenciaba los efectos de la reserpina sobre el comportamiento en animales de laboratorio(14). Entre 1956 y 1958 Carlsson descubrió que la sedación y la hipokinesia induci-

Resumen

El descubrimiento de que la dopamina cumple funciones de neurotransmisor en el sistema nervioso central abrió el capítulo de la teoría más exitosa sobre el tratamiento farmacológico de las psicosis. Se acepta como hecho general que la acción antipsicótica de los neurolepticos es mediada por el antagonismo del receptor D2, en parte porque todos los neurolepticos clínicamente útiles poseen tal acción, y más aún porque existe una correlación entre la afinidad de los fármacos por el receptor y su potencia o dosis clínicamente efectiva. El efecto diferencial de los neurolepticos atípicos puede correlacionarse con la diferencia entre la afinidad de cada fármaco por los receptores D2 y 5HT2A, pero no con la afinidad por uno de estos dos receptores considerados individualmente. Alternativamente, la ausencia de síntomas extrapiramidales podría deberse a la velocidad de disociación del antagonista y el receptor D2. Sin embargo, es evidente que la acción de bloqueo del receptor D2 en la membrana neuronal no puede de por sí explicar los efectos clínicos que se observan luego de semanas o meses, y por lo tanto la relación entre acción farmacológica y eficacia clínica debe depender de fenómenos de plasticidad más complejos y con constantes de tiempo de otro orden de magnitud. El tratamiento crónico con neurolepticos típicos causa modificaciones ultraestructurales en el estriado que se correlacionan con cambios en la expresión de factores de transcripción, segundos mensajeros, receptores y transmisores peptidérgicos y que se distinguen diferencialmente de los efectos de los neurolepticos atípicos.

Palabras clave: Neurolepticos – Esquizofrenia – Receptores – Factores de transcripción – Psicosis.

MECHANISM OF MOLECULAR ACTION OF NEUROLEPTICS

Summary

The discovery of the neurotransmitter function of dopamine in the central nervous system opened the most successful chapter in the pharmacological treatment of psychosis. It is a generally accepted fact that the antipsychotic action of neuroleptics depends upon blockade of D2 receptors, in part because all of currently used neuroleptics share that action, and in part because for all typical neuroleptics there is a tight correlation between D2 receptor affinity and clinical potency. The differential effect of atypical neuroleptics has been correlated with the ratio of affinities of for the D2 and the 5HT2A receptors. Alternatively, it has been proposed that the lack of motor side effects is due to fast dissociation of the ligand from the D2 receptor. Regardless of the receptor interaction involved, it is evident that ligand-receptor interactions, occurring over milliseconds, cannot fully account for clinical effects observed over weeks or months. Chronic neuroleptic treatment causes structural and morphological changes in striatum, accumbens and prefrontal and limbic cortex that distinguish between typical and atypical drugs, and that are correlated with sustained changes in the expression of transcription factors, immediate early genes, second messengers and neuropeptides.

Key words: Neuroleptics – Schizophrenia – Receptors – Transcription factors – Psychosis.

das por la reserpina pueden revertirse mediante la administración de levodopa, y que tanto el efecto de la reserpina como su reversión dependían de la concentración de dopamina en el sistema nervioso central y, en particular, en los ganglios basales(19, 20). Unos pocos años después, el mismo investigador propuso que el efecto de la clorpromazina y del haloperidol dependía del bloqueo de los receptores post sinápticos de catecolaminas(19), originando la formulación clásica de la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia(20). El control de los síntomas positivos de psicosis y de la agitación severa en pacientes con esquizofrenia o manía permitió el alta de los pacientes crónicamente institucionalizados y los comienzos de la psiquiatría comunitaria. Sin embargo, el tratamiento con los neurolépticos típicos no resolvió el problema de los déficits sociales y cognitivos que afectan a los pacientes con esquizofrenia, y es posible que los empeoren(30).

Acciones sobre el sistema dopaminérgico

A partir de los descubrimientos de Carlsson se acepta como hecho general que la acción antipsicótica de los neurolépticos es mediada por el antagonismo del receptor D_2 , en parte porque todos los neurolépticos clínicamente útiles poseen tal acción, y más aún porque existe una correlación entre la afinidad de los fármacos por el receptor y su potencia o dosis clínicamente efectiva(104, 105). Los neurolépticos atípicos, definidos clínicamente como aquellos cuyo perfil de efectos adversos no incluye la inducción de síntomas motores en al menos una fracción de su rango terapéutico, tienen en promedio menor afinidad por el receptor D_2 cuando se los considera como grupo. Sin embargo, hay suficiente variabilidad en ambas categorías como para dudar de que las diferencias en los efectos clínicos de ambos grupos de drogas se deban puramente a esta diferencia de afinidad(76). También se ha sugerido que el efecto atípico de la clozapina depende de su capacidad para aumentar la liberación de dopamina en la corteza medial prefrontal, en un grado mayor que en los núcleos del estriado o el núcleo accumbens, como se ha demostrado usando microdiálisis en roedores(86, 90). La olanzapina y la amperozida comparten este efecto con la clozapina, mientras que el haloperidol y la sulpirida (un antagonista mixto $D_2/3$) carecen de él(66). Una posible explicación para el efecto diferencial de los neurolépticos en estas estructuras corticales y subcorticales es que éste se correlaciona con la diferencia entre la afinidad de cada fármaco por los receptores D_2 y $5HT_{2A}$, pero no con la afinidad por uno de estos dos receptores considerados individualmente(66). De hecho, tanto la clorpromazina como la loxapina tienen gran afinidad por los receptores $5HT_{2A}$, pero en dosis clínicamente útiles causan antagonismo equivalente en los receptores D_2 y no mejoran los síntomas negativos ni causan menos parkinsonismo que el haloperidol(66).

Acciones sobre el sistema serotoninérgico

A mediados de la década del 80 se propuso que la ventaja terapéutica de la clozapina se debía a su antagonismo por el receptor $5HT_{2A}$ (2, 76), porque se ha

demostrado que, en dosis clínicamente efectivas, este fármaco ocupa una gran proporción de tales receptores en la corteza cerebral(76). A partir de esa noción teórica se desarrollaron la risperidona, la olanzapina y la ziprazidona, que confirmaron que el agregado de afinidad por el receptor mencionado a un antagonista D_2 reduce los efectos adversos motores de la nueva molécula (aunque no aumente su eficacia en pacientes con síntomas resistentes a los neurolépticos típicos)(54). Algunos neurolépticos atípicos muestran afinidad por otros receptores de serotonina, incluyendo al $5HT_{1A}$, $5HT_6$ y $5HT_7$, pero ninguna de estas propiedades es común a todos los fármacos del grupo y por lo tanto es improbable que contribuyan al efecto clínico que los define(54).

La densidad de receptores $5HT_{2A}$ en la corteza cerebral está reducida en material de autopsia de pacientes fallecidos con esquizofrenia(28, 44, 48, 85), y este hallazgo es independiente del uso de neurolépticos en vida(28, 44). Sin embargo, cuando la capacidad de ligado del mismo receptor se midió en el cerebro vivo de pacientes con esquizofrenia usando tomografía por emisión de positrones, se encontró que ésta era indistinguible del valor en sujetos normales apareados por edad y sexo(72, 116, 117). Como se mencionó antes, los neurolépticos atípicos como grupo comparten con la clozapina el perfil de afinidad proporcionalmente mayor por el receptor $5HT_{2A}$ que por el receptor D_2 , aunque algunos de estos fármacos –como por ejemplo la risperidona– aumentan su tasa de ocupación del receptor D_2 a medida que se incrementan las dosis clínicamente útiles, y este fenómeno se asocia con la producción de rigidez, temblor y bradikinesia(55). Como predice esta interpretación de los efectos de los neurolépticos atípicos, la ritanserina (un antagonista $5HT_{2A/2C}$) redujo en un ensayo controlado los síntomas psicóticos y los síntomas negativos de un grupo de pacientes agudos con esquizofrenia(119), pero un antagonista $5HT_{2A}$ puro resultó menos eficaz que el haloperidol en un grupo similar de pacientes(54). De este modo, pareciera que el bloqueo del receptor $5HT_{2A}$ es por sí mismo insuficiente para proveer eficacia antipsicótica, pero mejora el perfil clínico de los antagonistas D_2 reduciendo los efectos adversos motores de los mismos. El papel del antagonismo del receptor $5HT_{2C}$ es difícil de establecer, en parte porque no parece haber un patrón común de afinidad que separe los neurolépticos típicos de los neurolépticos atípicos(54). Sin embargo, la diferencia de efecto antipsicótico entre la ritanserina y los antagonistas $5HT_{2A}$ puros, parece indicar que el receptor $5HT_{2C}$ podría contribuir a la eficacia clínica de la primera; aunque usando drogas con especificidad por este receptor se ha mostrado que su estimulación reduce, y su bloqueo estimula, la liberación de dopamina en estructuras corticales y subcorticales(83). Esta noción ha recibido algún apoyo experimental en un modelo animal de psicosis inducida con antagonistas glutamatérgicos(74). El déficit que los pacientes con esquizofrenia muestran en el desempeño de tareas que requieren memoria de trabajo ha sido atribuido a una reducción en la capacidad de activación de los receptores D_1 en la corteza dorsolateral prefrontal(30), y los neurolépticos atípicos podrían resultar en una mejoría de la función cognitiva merced a su capacidad de aumentar la liberación de dopamina en dicha área cerebral(54).

Otra línea de evidencia que implica que el sistema serotoninérgico funciona anormalmente en los pacientes con esquizofrenia proviene de los estudios anatómopatológicos que muestran un incremento anormal de la capacidad de ligado de agonistas del receptor 5HT_{1A} (44, 47, 112). Habida cuenta de que el receptor 5HT_{1A} es presináptico, y que su estimulación resulta en una reducción de la actividad de las neuronas serotoninérgicas del rafe medio dorsal, el resultado neto del exceso de expresión de estos receptores en la esquizofrenia tendería a la compensación de la reducción post sináptica en la densidad de receptores 5HT_{2A} (54); y hay algunas indicaciones en modelos experimentales de que el uso de agonistas 5HT_{1A} puede resultar beneficioso en combinación con los antagonistas D₂ (54). Vale la pena notar, al respecto, que la clozapina y la quetiapina poseen actividad de agonista parcial en el receptor 5HT_{1A}, y que, basándose en esta acción, sería dable esperar que su uso facilite las funciones cognitivas que dependen de la actividad dopaminérgica prefrontal. Además, la activación del receptor 5HT_{1A/SD} postsináptico resulta en la liberación local de dopamina en la corteza prefrontal e inhibición en el estriado y el núcleo accumbens, mientras que la activación del receptor 5HT_{2A} no tiene ningún efecto por sí misma pero facilita la liberación de dopamina inducida por la administración de amfetamina (54). Esto es de interés porque podría indicar que los antagonistas del receptor 5HT_{2A}, que no tienen efecto alguno sobre la liberación de dopamina en condiciones basales, reducirían la liberación del transmisor en condiciones de actividad excesiva, como las demostradas en pacientes con esquizofrenia (1, 68, 69). Por último, se ha sugerido que la diferencia entre los efectos de los neurolépticos típicos y los de los neurolépticos atípicos podría depender de sus efectos sobre la liberación presináptica de serotonina; pero los estudios en animales de laboratorio diseñados para evaluar esta hipótesis han arrojado resultados inconsistentes (54). Una serie de estudios neuroquímicos durante la década del 90 había despertado interés en el papel del receptor D₄ en la esquizofrenia, porque tanto la expresión de la proteína como la del ARN mensajero muestran localización selectiva en los terminales de las proyecciones mesolímbica y mesocortical, pero tanto los estudios genéticos en pacientes esquizofrénicos como los estudios clínicos con antagonistas selectivos de este receptor han arrojado resultados sin interés (13, 63, 113).

Cinética de la unión receptor-ligando: la teoría del "ring-raje"

La discusión precedente puso el énfasis en la afinidad relativa de los neurolépticos por grupos de receptores como factor explicativo de la especificidad de los efectos terapéuticos. Una alternativa que ha recibido mucha atención en años recientes postula que la duración de la unión ligando-receptor, en particular con los receptores D₂, puede ser de igual relevancia (57, 108-111). De acuerdo a esta hipótesis, la duración del antagonismo requerida para obtener un efecto antipsicótico es menor que la que resulta en parkinsonismo, o por ponerlo en los términos metafóricos del juego infantil, si quien toca el timbre raja pronto el juego resulta di-

vertido, pero si se demora en exceso se enfrentará al dueño de casa y a inevitables efectos adversos. La ausencia de síntomas extrapiramidales se debería entonces a la velocidad de disociación del antagonista y el receptor D₂, y no a la presencia simultánea de antagonismo del receptor 5HT_{2A}. Hay dos datos experimentales que favorecen esta explicación. Primero, como se mencionó antes, la tasa de ocupación de los receptores D₂ determina la frecuencia de síntomas extrapiramidales sea cual fuere la tasa simultánea de ocupación del receptor 5HT_{2A} (55, 56). Además, la constante de disociación de los neurolépticos con el receptor D₂ *in vitro* se correlaciona inversamente con la probabilidad de causar efectos adversos motores (57), y con la potencia clínica (es decir, la clozapina y la quetiapina tienen constantes de disociación más rápidas, mientras que la risperidona está en el otro extremo del espectro dentro del grupo de los neurolépticos atípicos) (108). La disociación rápida del antagonista liberaría al receptor para unirse a la dopamina endógena en el período entre dosis, y se postula que esta unión transitoria sería suficiente para evitar el parkinsonismo, pero no para permitir la manifestación de los síntomas psicóticos (108, 109).

Los estabilizadores del sistema dopaminérgico: agonistas parciales del receptor D₂

Una solución al problema de la necesidad de proveer bloqueo dopaminérgico D₂ sin provocar parkinsonismo farmacológico, fue desarrollada por el mismo Carlsson, quien propuso el concepto de estabilización del sistema dopaminérgico basado en el uso de agonistas parciales con gran afinidad por el receptor pero baja eficacia en su mecanismo de transducción. El primer miembro de esta nueva clase de drogas es el aripiprazole, pero el grupo incluye también al preclamol, y las drogas experimentales denominadas WAY-135452 y DU-127090 (110, 111). El agonista parcial provee activación del receptor cuando el tono dopaminérgico endógeno es bajo, pero bloquea la transducción en presencia de tono dopaminérgico endógeno exagerado (Figura 1b). Esta propiedad ha sido llamada el efecto "Ricitos de oro" (110, 111) porque como en el cuento infantil, la intervención del fármaco consigue que el tono de la "sopa sináptica" no esté ni muy frío ni muy caliente, sino justo como hace falta. El primer ensayo controlado de aripiprazole contra haloperidol en pacientes con esquizofrenia ha sido publicado solamente en forma de resumen, pero los resultados indican que estos fármacos poseen eficacia antipsicótica y una baja propensión a producir parkinsonismo (114).

Otras Consideraciones

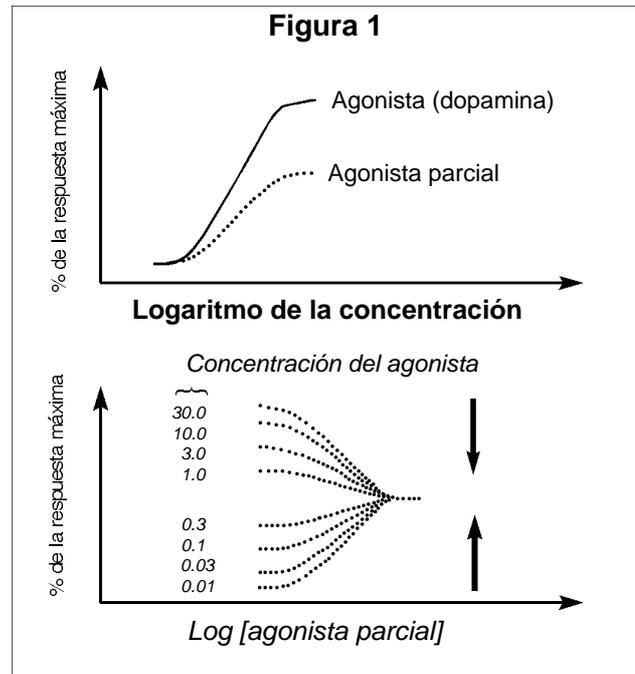
Si bien es cierto que los neurolépticos causan la resolución de los síntomas psicóticos en la mayoría de los pacientes, hay varios fenómenos relacionados con la respuesta clínica que requieren un comentario más extenso. En primer lugar, el bloqueo de los receptores dopaminérgicos se estabiliza en pocos días, mientras que la mejoría clínica es lenta y parece no alcanzar el máximo de eficacia sino hasta varios meses después de

comenzado el tratamiento(84, 64). Segundo, mucho antes de la desaparición del delirio paranoide los pacientes informan que los síntomas simplemente no son tan incómodos como antes, pero sin que haya cambio en la fijación de la creencia(84). Tercero, en general los pacientes con esquizofrenia prefieren no tomar medicación alguna, aun cuando ésta no cause efectos adversos dignos de mención(58). Es decir, aun cuando los neurolépticos atípicos en general son mejor tolerados, los antipsicóticos en su conjunto se asocian con una sensación de disforia(58). Por último, es menester recordar que el tratamiento con neurolépticos es puramente sintomático, dado que la suspensión de su uso resulta casi invariablemente en la recaída, aunque ésta pueda demorarse meses o incluso años(40), con un perfil sintomático relativamente estable.

Todos los neurolépticos disponibles para el uso clínico (más de 100) son antagonistas dopaminérgicos(57). Pero es evidente que la acción de bloqueo del receptor D₂ en la membrana neuronal no puede de por sí explicar los fenómenos brevemente apuntados en el párrafo anterior, y por lo tanto la relación entre acción farmacológica y eficacia clínica debe depender de fenómenos de plasticidad más complejos y con constantes de tiempo de otro orden de magnitud.

La reducción del relieve sensorial

Kapur propuso en una revisión publicada recientemente que la eficacia antipsicótica de los neurolépticos se debe a la reducción del relieve sensorial(58). De acuerdo a este postulado, el resultado final del efecto neuroléptico se debe medir en términos psicológicos (o de integración a nivel del sistema), y no a nivel de interacciones moleculares particulares. Además, un corolario de este punto de vista es que los neurolépticos sólo pueden –mediante la atenuación del relieve sensorial– proveer un piso funcional diferente que no resuelve el proceso sintomático del delirio, que requerirá entonces elaboración cognitiva posterior. La idea de que el efecto funcional de los neurolépticos es la reducción del relieve sensorial tiene su origen en los experimentos originales publicados a comienzos de la década del 50(26), que dieron lugar a la descripción del comportamiento provocado por los neurolépticos en animales con condicionamiento operante como "*olvido de la motivación*". Este efecto, que simplemente consiste en la disociación entre el estímulo condicionado y la respuesta operativa luego de la administración del neuroléptico, sigue siendo una forma eficaz de identificar moléculas con efecto antipsicótico(58), y los artículos originales citados al comienzo de este escrito coinciden en la observación de un comportamiento similar en los sujetos humanos tratados con clorpromazina(67, 31). De acuerdo a esta explicación, los neurolépticos reducirían el relieve perceptual exagerado o bien de las ideas (delirio), o de las sensaciones (alucinaciones) causado por el tono dopaminérgico excesivo, y la mejoría clínica gradual sería el resultado de la adaptación plástica del sujeto al nuevo nivel de relieve perceptivo(58), y no la consecuencia inmediata del bloqueo de los receptores dopaminérgicos. El efecto principal de los antipsicóticos sería entonces el establecimiento de un medio interno o neuroquímico en el



que los relieves aberrantes son menos probables, o se extinguen más fácilmente(84, 58), y en muchos casos el beneficio del tratamiento no supera este estadio, y las ideas delirantes o las alucinaciones persisten de modo crónico, si bien con menor severidad. La remisión completa de los síntomas probablemente depende de un proceso dinámico que requiere la extinción, encapsulación, y transformación del sistema de creencias anormal(101, 71, 75). La hipótesis discutida tiene la ventaja de facilitar la explicación teórica de los fenómenos de recaída, exacerbación y recurrencia que forman parte constitutiva del síndrome esquizofrénico. Cuando los síntomas del paciente están en remisión durante el tratamiento con neurolépticos, las alucinaciones y delirios pierden su relieve pero no desaparecen por completo de la conciencia del paciente, y cuando el estrés, el uso de drogas, la suspensión del tratamiento o algún precipitante biológico restauran el estado de hiperfunción dopaminérgica, el tono dopaminérgico restaura el relieve anormal a las percepciones patológicas y los síntomas se renuevan(58).

Efectos de los neurolépticos en la plasticidad sináptica

Cualquiera sea la interpretación fisiológica que se le de al efecto del tratamiento con neurolépticos en pacientes con psicosis, hay poco lugar para dudar de que los efectos directos sobre el receptor, que se resuelven temporalmente en una escala de fracciones de segundo, son insuficientes para explicar las consecuencias sistémicas del uso de estos fármacos(46). La necesidad de recurrir a un mecanismo molecular que pueda explicar efectos en una escala temporal de semanas o meses ha dado lugar a una serie de estudios sobre la modulación de los mecanismos de plasticidad neuronal ejercida por los neurolépticos, que intentaré resumir ordenadamente en las siguientes secciones.

La indicación más directa de modulación de los mecanismos de plasticidad neuronal de largo plazo pro-

viene de la demostración de que el tratamiento crónico con neurolepticos típicos resulta en un incremento del volumen del núcleo caudado en pacientes con esquizofrenia(23) y del estriado en ratas(24). En efecto, el volumen del caudado medido con resonancia magnética se incrementó un 5.7% durante los primeros 18 meses de tratamiento, mientras que se redujo un 1.6% en los controles durante el mismo período. La hipertrofia hallada fue mayor en los sujetos que recibieron dosis mayores de neurolepticos, o que eran más jóvenes al comenzar el estudio(23). Sin embargo, la hipertrofia del caudado-estriado parece tener más relación con los efectos adversos que con el efecto terapéutico de los neurolepticos típicos. En efecto, en un modelo animal el aumento de tamaño estriatal se correlacionó con la severidad de diskinesia oral inducida por la medicación(24), y en otro estudio semejante la olanzapina causó una reducción del volumen estriatal (aunque la clozapina causó hipertrofia comparable a la inducida por el haloperidol)(3).

A nivel ultraestructural, las alteraciones morfológicas inducidas por los neurolepticos han sido caracterizadas extensivamente en una revisión reciente(46). La alteración más frecuentemente observada concierne a la densidad y apariencia morfológica de algunas sinapsis en el núcleo caudado aunque, al menos en ratas, se pueden observar cambios análogos en la lámina cortical VI del área prefrontal(46). Francine Benes observó, en 1983, que los axones que inervan la sustancia nigra pars compacta de ratas tratadas crónicamente con haloperidol muestran cambios que sugieren crecimiento y subdivisión de las ramas axonales terminales(7), y el mismo grupo publicó dos años más tarde sendos análisis morfológicos demostrando cuantitativamente un efecto similar en el estriado, con el agregado de que en este núcleo y en la corteza prefrontal(9), el tamaño neuronal medio también estaba incrementado(8). El tratamiento crónico con haloperidol también causó una marcada reducción en el número de neuronas colinérgicas en el estriado ventrolateral y las regiones motoras del núcleo accumbens(43). Más recientemente se demostró que las ratas tratadas crónicamente con haloperidol experimentan un incremento en el número de botones sinápticos, espinas dendríticas, y sinapsis perforadas en el estriado dorsolateral(59), y un aumento en la densidad de sinapsis en los troncos de dendritas de la lámina VI de la corteza prefrontal asociado con una reducción en las sinapsis axo-espinales(61, 62). En el caparazón del núcleo accumbens, el tratamiento crónico con haloperidol resulta en un incremento significativo de la densidad de espinas sinápticas y el número de ramificaciones y terminales dendríticas, y en los animales que exhiben diskinesias orales también en una reducción del área de cada sinapsis y de la expresión de dinorfina(78).

Al igual que los cambios macroscópicos descriptos, las alteraciones ultraestructurales asociadas con el tratamiento crónico con neurolepticos se correlacionan con el desarrollo de efectos adversos. En ratas tratadas durante seis meses con haloperidol, sólo aquellos animales que desarrollaron diskinesias tenían una densidad reducida de sinapsis asimétricas (putativamente inhibitorias) en el estriado, mientras que las sinapsis asimétricas (o putativamente excitatorias) estaban reducidas en todos los animales tratados con neurolepticos, inde-

pendientemente de la presencia de diskinesia, y el número de sinapsis dopaminérgicas no se alteró(97). Sin embargo, un neuroleptico atípico que no induce diskinesias tampoco indujo cambios en la densidad de sinapsis simétricas o asimétricas(98). Por el contrario, el número de sinapsis asimétricas perforadas (presumiblemente sufriendo división) parece aumentar en el núcleo caudado luego del tratamiento crónico con haloperidol (79, 80), y este efecto es prevenido por la administración simultánea de antagonistas del receptor glutamatérgico(81). También en este caso, no se observó cambio morfológico luego del tratamiento con neurolepticos atípicos(81).

Los cambios en la densidad sináptica son consistentes con las múltiples descripciones de cambios en la expresión de proteínas sinápticas. El tratamiento crónico con haloperidol indujo la transcripción de ARNm para sinaptofisina y la expresión de la proteína en el estriado dorsolateral(33, 35) y en la corteza prefrontal(36). En otro estudio, también en ratas, los cambios de niveles de expresión de sinaptofisina no fueron confirmados, pero en cambio se hallaron reducciones significativas de los niveles de ARNm para las sinaptotagminas I y la IV, la sinaptobrevina II, la syntaxina 1A y la proteína Rab 3A en el núcleo accumbens(87), y en un tercer estudio de ratas tratadas con haloperidol durante tres semanas, se halló un incremento de la expresión de sinaptofisina en el estriado dorsolateral que, sin embargo, no se correlacionó con los cambios en el comportamiento inducidos por el tratamiento(73). En resumen, los cambios de expresión de sinaptofisina parecen inconsistentes. La transcripción de ARNm y la expresión de las proteínas sinápticas complexina I y II, que están alteradas en el cerebro de pacientes con esquizofrenia, tampoco cambia de un modo consistente en ratas tratadas con neurolepticos(36, 88). Luego de 4 semanas de tratamiento con haloperidol decanoato (25 mg eq/kg) se produce una disminución significativa de los niveles de ARNm de complexina I en la región prefrontal medial, en el núcleo accumbens y en el área tegmental ventral, pero no en el estriado y en la *sustancia nigra*.

Efectos sobre la población de receptores sinápticos

El tratamiento crónico con neurolepticos se asocia con un gran número de cambios en la expresión de receptores de neurotransmisores. Por ejemplo, el haloperidol altera la proporción de la expresión de dos receptores D₂ con diferente procesamiento postranscripcional en la hipófisis, posiblemente causando un cambio en la sensibilidad sináptica a la dopamina(6). La densidad de receptores D₂ en el estriado aumenta luego del tratamiento con haloperidol(96, 103, 10) o sulpirida(51), pero el tratamiento con clozapina no la modifica(51), o la reduce(103). El haloperidol, por su parte, redujo la expresión de receptores D₂ en el sistema límbico (con la excepción del islote de Callejas, donde la incrementó), mientras que la sulpirida y la clozapina tuvieron efectos exactamente inversos(51, 27). La expresión de receptores D₁ en el estriado no parece cambiar con el tratamiento neuroleptico(10, 91), pero se aumenta en la corteza cingular luego del tratamiento con haloperidol, y en la corteza parietal con la clozapina(27).

Las alteraciones de expresión en otros receptores han sido menos estudiadas. La clozapina, pero no el haloperidol, reduce la expresión del receptor de serotonina 5HT₆ en el hipocampo(38). El haloperidol, pero no la clozapina, administrado crónicamente causó un incremento pequeño pero significativo en la expresión de la forma flop de la subunidad GluR₂ del receptor glutamatérgico tipo AMPA en el estriado(34, 12), y una reducción marcada en la presencia de receptores tipo NMDA en el estriado y el núcleo accumbens(45). Un hallazgo interesante es que la reducción de los receptores NMDA resultó hallarse en proporción inversa con la severidad de las diskinesias orales en los animales experimentales, indicando que es un mecanismo compensatorio que protegería contra este severo efecto adverso(45). En apoyo de esta explicación, se ha demostrado que la administración conjunta de un antagonista del receptor NMDA protege contra el desarrollo de catalepsia inducida por el haloperidol(25). El mecanismo de la supresión de los receptores NMDA no ha sido descrito, pero es improbable que se deba a una inhibición de su síntesis, porque la transcripción del ARNm de sus subunidades es incrementada por el tratamiento(82, 95).

Efectos de los neurolépticos sobre los mecanismos de señalización neuronal

La variedad y extensión de los cambios inducidos por el tratamiento crónico con neurolépticos a nivel sináptico ha despertado el interés en estudiar la adaptación plástica de los mecanismos de señalización intracelular y, en particular, de los genes de respuesta inmediata y los factores de transcripción. Por ejemplo, se ha demostrado que el tratamiento prolongado con haloperidol en ratas causa un aumento en el contenido de calmodulina de uno de sus receptores intracelulares(41), y de su efector la calcio-calmodulina quinasa(81) en las neuronas estriatales, y una redistribución intracelular de la misma proteína en la corteza(41). Además, el haloperidol incrementa los niveles de transcripción de ARNm estriatal de la parkina(89), y de la proteína Homer(29), dos proteínas sinápticas que se postula pueden modular la plasticidad sináptica, y aumenta la transcripción de preproencefalina en el estriado ventral(16). El tratamiento con haloperidol también reduce la transcripción de ARNm de preprosomatostatina en el núcleo accumbens, la corteza frontal, y el estriado medial(102). Curiosamente el tratamiento con clozapina tiene el efecto opuesto sobre los niveles de mensajero de preprosomatostatina(102). Vale la pena notar que tanto el incremento en la expresión de preproencefalina(4) como la reducción de la preprosomatostatina(5) parecen estar restringidos a animales que no exhiben diskinesias con el tratamiento.

La discusión de los efectos de los neurolépticos sobre la neurotensina merece un párrafo aparte. La administración endógena de neurotensina en animales de laboratorio tiene efectos indistinguibles de los de los neurolépticos, y por lo tanto su regulación ha sido el objeto de considerable atención(39). En primer lugar, la administración crónica de haloperidol, pero no de clozapina, aumenta la expresión del receptor de neurotensina en la substantia nigra compacta y el

área tegmental ventral(11). Además, los neurolépticos típicos aumentan la síntesis y liberación de neurotensina en el estriado y el núcleo accumbens, mientras que los neurolépticos atípicos tienen el mismo efecto sólo en el núcleo accumbens(94).

El tratamiento crónico con haloperidol, pero no con clozapina, induce la transcripción de los genes de respuesta inmediata c-fos, fosB, zif/268, junB y junD en las neuronas de proyección estriatales(100) y en la corteza del núcleo accumbens(106, 100). La inducción sostenida del receptor nuclear huérfano NGBI-B, que forma heterodímeros con actividad transcripcional con el receptor de ácido retinoico, en el carozo del núcleo accumbens también se observa con el el haloperidol pero no con la clozapina(118). Por su lado la clozapina, pero no el haloperidol, causa una inducción marcada de la transcripción de c-fos en la corteza prefrontal y límbica, que persiste durante la administración crónica aunque no en el mismo grado(77, 106).

La inducción de c-fos por el tratamiento con haloperidol puede prevenirse en el estriado motor y en la corteza del núcleo accumbens (pero no en el carozo) bloqueando los receptores NMDA(52). La activación de la transcripción de c-fos depende de la activación de receptores de histamina H₃ en el estriado motor, pero de la activación de receptores muscarínicos en el accumbens(53). Por último, los antagonistas del receptor de neurotensina previenen el aumento de c-fos inducido por el haloperidol en el estriado(37), y curiosamente el bloqueo de la transcripción de c-fos a su vez previene el incremento en la síntesis de neurotensina inducido por el mismo tratamiento(99).

El futuro. Nuevas hipótesis

En los últimos diez años se ha comenzado a estudiar clínicamente un grupo de drogas con un mecanismo de acción dependiente del agonismo del sitio alostérico de la glicina en el receptor glutamatérgico NMDA, como la D-serina, la D-cicloserina, o la propia glicina(49). Los resultados hasta el momento no han sido concluyentes, pero es posible que estas drogas disminuyan los síntomas negativos en pacientes con esquizofrenia(49).

Otro enfoque radicalmente nuevo del tratamiento de la esquizofrenia depende de la demostración reciente de que el cerebro post-mortem de los pacientes con esquizofrenia tiene evidencia de un estado de hipermetilación del ADN(115). De acuerdo a esta noción teórica las drogas que reducen la metilación del material genético, como por ejemplo el ácido valproico en dosis altas, deberían reducir los síntomas psicóticos. Queda por confirmar si el mecanismo del efecto adyuvante del ácido valproico en la esquizofrenia depende de éste u otro mecanismo.

Conclusión

Aunque la última década ha mostrado un notable avance en nuestro conocimiento sobre las modificaciones moleculares dependientes del tratamiento antipsicótico, la condición necesaria y suficiente para

su efecto no ha sido establecida de modo definitivo. Hasta el momento todos los neurolépticos eficaces requieren del bloqueo del receptor dopaminérgico D₂ como condición necesaria para su eficacia clínica, pero las condiciones que se requirieren para separar el efecto terapéutico de los efectos adversos motores co-

mienzan a identificarse, e incluyen la proporción entre la afinidad por el receptor D₂ y la afinidad por el receptor 5HT_{2A}, la velocidad de disociación del receptor D₂, y la inducción diferencial de neurotensina y de genes de respuesta inmediata en el estriado y el carozo del núcleo accumbens ■

Referencias bibliográficas:

1. Abi-Dargham A, Gil R, Krystal J, Baldwin RM, Seibyl JP, Bowers M, van Dyck CH, Charney DS, Innis RB, Laruelle M. Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort. *Am J Psychiatry*. 1998 Jun; 155(6):761-7.
2. Altar CA, Wasley AM, Neale RF, Stone GA. Typical and atypical antipsychotic occupancy of D₂ and S₂ receptors: an autoradiographic analysis in rat brain. *Brain Res Bull*. 1986 Apr; 16(4):517-25.
3. Andersson C, Hamer RM, Lawler CP, Mailman RB, Lieberman JA. Striatal volume changes in the rat following long-term administration of typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology* 2002 Aug;27(2):143-51
4. Andreassen OA, Finsen B, Ostergaard K, Sorensen JC, West MJ, Jorgensen HA. The relationship between oral dyskinesias produced by long-term haloperidol treatment, the density of striatal preproenkephalin messenger RNA and enkephalin peptide, and the number of striatal neurons expressing preproenkephalin messenger RNA in rats. *Neuroscience* 1999 Jan;88(1):27-35
5. Andreassen OA, Finsen B, Ostergaard K, West MJ, Jorgensen HA. Reduced number of striatal neurons expressing preprosomatostatin mRNA in rats with oral dyskinesias after long-term haloperidol administration. *Neurosci Lett* 2000 Jan 21;279(1):21-4
6. Arnauld E, Arsaut J, Demotes-Mainard J. Differential plasticity of the dopaminergic D₂ receptor mRNA isoforms under haloperidol treatment, as evidenced by in situ hybridization in rat anterior pituitary. *Neurosci Lett* 1991 Sep 2;130(1):12-6
7. Benes FM, Paskevich PA, Domesick VB. Haloperidol-induced plasticity of axon terminals in rat substantia nigra. *Science* 1983 Sep 2;221(4614):969-71
8. Benes FM, Paskevich PA, Davidson J, Domesick VB. The effects of haloperidol on synaptic patterns in the rat striatum. *Brain Res* 1985 Mar 11;329(1-2):265-73
9. Benes FM, Paskevich PA, Davidson J, Domesick VB. Synaptic rearrangements in medial prefrontal cortex of haloperidol-treated rats. *Brain Res* 1985b Nov 25;348(1):15-20
10. Besret L, Page KJ, Dunnett SB. The problem of antipsychotic treatment for functional imaging in Huntington's disease: receptor binding, gene expression and locomotor activity after sub-chronic administration and wash-out of haloperidol in the rat. *Brain Res* 2000 Jan 17;853(1):125-35
11. Bolden-Watson C, Watson MA, Murray KD, Isackson PJ, Richelson E. Haloperidol but not clozapine increases neurotensin receptor mRNA levels in rat substantia nigra. *J Neurochem* 1993 Sep;61(3):1141-3
12. Brene S, Messer C, Nestler EJ. Expression of messenger RNAs encoding ionotropic glutamate receptors in rat brain: regulation by haloperidol. *Neuroscience* 1998 Jun;84(3):813-23
13. Bristow LJ, Kramer MS, Kulagowski J, Patel S, Ragan CI, Seabrook GR. Schizophrenia and L-745,870, a novel dopamine D₄ receptor antagonist. *Trends Pharmacol Sci* 1997 Jun;18(6):186-8
14. Brodie B. B., Shore, P. A. and Silver, S. L. Potentiating action of chlorpromazine and reserpine. *Nature* 1955, 175, 1133-1134.
15. Brodie B. B., Tomich, E. G., Kuntzman. R. and Shore, P. A. On the mechanism of action of reserpine. Effect of reserpine on capacity of tissue to bind serotonin. *J. Pharmac. Exp. Ther.* 1957, 119, 461-467.
16. Caboche J, Vernier P, Rogard M, Besson MJ. Haloperidol increases PPE mRNA levels in the caudal part of the nucleus accumbens in the rat. *Neuroreport* 1993 May;4(5):551-4
17. Carlsson A., Waldeck B. A fluorimetric method for the determination of dopamine (3-hydroxytyramine). *Acta Physiol Scand* 1958, 44:293-298.
18. Carlsson A. The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharmacol Rev* 1959, 11:490-493.
19. Carlsson A, Lindquist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on the formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacologica Toxicologica* 1963;20:140-4.
20. Carlsson A. Dopamine: A Cinderella Story. Monitoring Molecules in *Neuroscience*. Conway Institute of Biomolecular and Biomedical Research. June 16-19 2001, University College Dublin, Ireland.
21. Casey JF, Bennett IF, Lindley CJ, Hollister LE, Gordon MH, Springer NN. Drug therapy in schizophrenia: a controlled study of the relative effectiveness of chlorpromazine, promazine, phenobarbital and placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1960; 2:210-20.
22. Casey JF, Lasky JJ, Klett CJ, Hollister LE. Treatment of schizophrenic reactions with phenothiazine derivatives. *Am J Psychiatry* 1960; 117:97-105.
23. Chakos MH, Lieberman JA, Bilder RM, Borenstein M, Lerner G, Bogerts B, Wu H, Kinon B, Ashtari M. Increase in caudate nuclei volumes of first-episode schizophrenic patients taking antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 1994 Oct;151(10):1430-6
24. Chakos MH, Shirakawa O, Lieberman J, Lee H, Bilder R, Tamminga CA. Striatal enlargement in rats chronically treated with neuroleptic. *Biol Psychiatry* 1998 Oct 15;44(8):675-84
25. Chartoff EH, Ward RP, Dorsa DM. Role of adenosine and N-methyl-D-aspartate receptors in mediating haloperidol-induced gene expression and catalepsy. *J Pharmacol Exp Ther* 1999 Nov;291(2):531-7
26. Courvoisier S. Pharmacodynamic basis for the use of chlorpromazine in psychiatry. *Q Rev Psychiatry Neurol* 1956; 17:25-37
27. Damask SP, Bovenkerk KA, de la Pena G, Hoversten KM, Peters DB, Valentine AM, Meador-Woodruff JH. Differential effects of clozapine and haloperidol on dopamine receptor mRNA expression in rat striatum and cortex. *Brain Res Mol Brain Res* 1996 Sep 5;41(1-2):241-9
28. Dean B, Hayes W, Hill C, Copolov D. Decreased serotonin_{2A} receptors in Brodmann's area 9 from schizophrenic subjects. A pathological or pharmacological phenomenon? *Mol Chem Neuropathol* 1998 Jun-Aug;34(2-3):133-45
29. de Bartolomeis A, Aloj L, Ambesi-Impiombato A, Bravi D, Caraco C, Muscettola G, Barone P. Acute administration of antipsychotics modulates Homer striatal gene expression differentially. *Brain Res Mol Brain Res* 2002 Jan 31;98(1-2):124-9
30. de Erausquin GA. Neurodevelopment and schizophrenia. *Vertex, Rev Arg de Psiquiat*. 2002,13(49):189-97
31. Delay J, Deniker P, Harl JM. Traitement des états d'excitation et d'agitation par une méthode médicamenteuse dérivée de l'hibernothérapie. *Ann Med-psychol* 1952;110:267-73.
32. Delay J, Deniker P, Tardieu Y, Lempérière T. Premiers essais en thérapeutique psychiatrique de la réserpine, alcaloïde nouveau de la Rauwolfia Serpentina CR 52. *Congrès des aliénistes et neurol de Langue Française*. 1954;836-41.
33. Eastwood SL, Burnet PW, Harrison PJ. Striatal synaptophysin expression and haloperidol-induced synaptic plasticity. *Neuroreport* 1994 Feb 24;5(6):677-80
34. Eastwood SL, Porter RH, Harrison PJ. The effect of chronic haloperidol treatment on glutamate receptor subunit (GluR1, GluR2, KA1, KA2, NR1) mRNAs and glutamate binding protein mRNA in rat forebrain. *Neurosci Lett* 1996 Jul 19;212(3):163-6
35. Eastwood SL, Heffernan J, Harrison PJ. Chronic halope-

- ridol treatment differentially affects the expression of synaptic and neuronal plasticity-associated genes. *Mol Psychiatry* 1997 Jul;2(4):322-9
34. Eastwood SL, Burnet PW, Harrison PJ. Expression of complexin I and II mRNAs and their regulation by antipsychotic drugs in the rat forebrain. *Synapse* 2000 Jun 1;36(3):167-77
35. Fadel J, Dobner PR, Deutch AY. The neurotensin antagonist SR 48692 attenuates haloperidol-induced striatal Fos expression in the rat. *Neurosci Lett* 2001 Apr 27;303(1):17-20
36. Frederick JA, Meador-Woodruff JH. Effects of clozapine and haloperidol on 5-HT₆ receptor mRNA levels in rat brain. *Schizophr Res* 1999 Jul 27;38(1):7-12
37. Fuxe K, Von Euler G, Agnati LF, Merlo Pich E, O'Connor WT, Tanganelli S, Li XM, Tinner B, Cintra A, Carani C, et al. Intramembrane interactions between neurotensin receptors and dopamine D2 receptors as a major mechanism for the neuroleptic-like action of neurotensin. *Ann N Y Acad Sci* 1992;668:186-204
38. Gilbert PL, Harris MJ, McAdams LA, Jeste DV. Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients: a review of the literature. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:173-188
39. Gnegy ME, Agrawal A, Hewlett K, Yeung E, Yee S. Repeated haloperidol increases both calmodulin and a calmodulin-binding protein in rat striatum. *Brain Res Mol Brain Res* 1994 Dec;27(2):195-204
40. Goldberg SE, Klerman GL, Cole JO. Changes in schizophrenia psychopathology and ward behavior as a function of phenothiazine treatment. *Br J Psychiatry* 1965; 111:120-33.
41. Grimm JW, Chapman MA, Zahm DS, See RE. Decreased choline acetyltransferase immunoreactivity in discrete striatal subregions following chronic haloperidol in rats. *Synapse* 2001 Jan;39(1):51-7
42. Gurevich EV, Joyce JN. Alterations in the cortical serotonergic system in schizophrenia: a postmortem study. *Biol Psychiatry*. 1997 Oct 1;42(7):529-45.
43. Hamid EH, Hyde TM, Baca SM, Egan MF. Failure to down regulate NMDA receptors in the striatum and nucleus accumbens associated with neuroleptic-induced dyskinesia. *Brain Res* 1998 Jun 15;796(1-2):291-5
44. Harrison PJ. The neuropathological effects of antipsychotic drugs. *Schizophr Res* 1999 Nov 30;40(2):87-99
45. Hashimoto T, Nishino N, Nakai H, Tanaka C. Increase in serotonin 5-HT_{1A} receptors in prefrontal and temporal cortices of brains from patients with chronic schizophrenia. *Life Sci*. 1991;48(4):355-63
46. Hashimoto T, Kitamura N, Kajimoto Y, Shirai Y, Shirakawa O, Mita T, Nishino N, Tanaka C. Differential changes in serotonin 5-HT_{1A} and 5-HT₂ receptor binding in patients with chronic schizophrenia. *Psychopharmacology* (Berl). 1993; 112(1 Suppl):S35-9.
47. Heresco-Levy U. N-Methyl-D-aspartate (NMDA) receptor-based treatment approaches in schizophrenia: the first decade. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000 Sep;3(3):243-258
48. Hoffer A, Osmond H, Smythies J. Schizophrenia, a new approach. *Journal of Mental Science* 1954;100:29-54.
49. Hurley MJ, Stubbs CM, Jenner P, Marsden CD. Effect of chronic treatment with typical and atypical neuroleptics on the expression of dopamine D2 and D3 receptors in rat brain. *Psychopharmacology* (Berl) 1996 Dec;128(4):362-70
50. Hussain N, Flumerfelt BA, Rajakumar N. Glutamatergic regulation of haloperidol-induced c-fos expression in the rat striatum and nucleus accumbens. *Neuroscience* 2001;102(2):391-9
51. Hussain N, Flumerfelt BA, Rajakumar N. Muscarinic, adenosine A(2) and histamine H(3) receptor modulation of haloperidol-induced c-fos expression in the striatum and nucleus accumbens. *Neuroscience* 2002;112(2):427-38
52. Ichikawa J, Meltzer HY. Relationship between dopaminergic and serotonergic neuronal activity in the frontal cortex and the action of typical and atypical antipsychotic drugs. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1999;249 Suppl 4:90-8
53. Kapur S, Remington G. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1996 Apr;153(4):466-76
54. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000 Apr;157(4):514-20
55. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d (2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am J Psychiatry*. 2001 Mar;158(3):360-9
56. Kapur S. Psychosis as a State of Aberrant Saliency: A Framework Linking Biology, Phenomenology, and Pharmacology in Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003, 160:13-23
57. Kerns JM, Sierens DK, Kao LC, Klawans HL, Carvey PM. Synaptic plasticity in the rat striatum following chronic haloperidol treatment. *Clin Neuropharmacol* 1992 Dec;15(6):488-500
58. Kline NS. Use of Rauwolfia Serpentina Benth in neuropsychiatric conditions. *Ann N Y Acad Sci* 1954;59:107-32.
59. Klintzova AJ, Haselhorst U, Uranova NA, Schenk H, Istomin VV. The effects of haloperidol on synaptic plasticity in rat's medial prefrontal cortex. *J Hirnforsch* 1989;30(1):51-7
60. Klintzova AJ, Uranova NA, Haselhorst U, Schenk H. Synaptic plasticity in rat medial prefrontal cortex under chronic haloperidol treatment produced behavioral sensitization. *J Hirnforsch* 1990;31(2):175-9
61. Kramer MS, Last B, Getson A, Reines SA. The effects of a selective D4 dopamine receptor antagonist (L-745,870) in acutely psychotic inpatients with schizophrenia. D4 Dopamine Antagonist Group. *Arch Gen Psychiatry* 1997 Jun;54(6):567-72
62. Kuhar MJ, Joyce AR. Slow onset of CNS drugs: can changes in protein concentration account for the delay? *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22:450-456
63. Kulkarni SK, Ninan I. Dopamine D4 receptors and development of newer antipsychotic drugs. *Fundam Clin Pharmacol* 2000 Nov-Dec;14(6):529-39
64. Kuroki T, Meltzer HY, Ichikawa J. Effects of antipsychotic drugs on extracellular dopamine levels in rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999 Feb;288(2):774-81.
65. Laborit H, Huguenard P. L'hibernation artificielle par moyens pharmacodynamiques et physiques. *Presse Med* 1951; 59:1329
66. Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH, Rosenblatt W, Zea-Ponce Y, Zoghbi SS, Baldwin RM, Charney DS, Hoffer PB, Kung HF, et al. SPECT imaging of striatal dopamine release after amphetamine challenge. *J Nucl Med*. 1995 Jul;36(7):1182-90.
67. Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH, Gil R, D'Souza CD, Erdos J, McCance E, Rosenblatt W, Fingado C, Zoghbi SS, Baldwin RM, Seibyl JP, Krystal JH, Charney DS, Innis RB. Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996 Aug 20; 93(17):9235-40.
68. Lehmann HE, Hanrahan GE. Chlorpromazine: new inhibiting agent for psychomotor excitement and manic states. *Archives of Neurology and Psychiatry* 1954; 71:227-37.
69. Levy ST, McGlashan TH, Carpenter WT Jr. Integration and sealing-over as recovery styles from acute psychosis. *J Nerv Ment Dis* 1975; 161:307-312
70. Lewis R, Kapur S, Jones C, DaSilva J, Brown GM, Wilson AA, Houle S, Zipursky RB. Serotonin 5-HT₂ receptors in schizophrenia: a PET study using [18F]setoperone in neuroleptic-naive patients and normal subjects. *Am J Psychiatry*. 1999 Jan;156(1):72-8.
71. Marin C, Tolosa E. Striatal synaptophysin levels are not indicative of dopaminergic supersensitivity. *Neuropharmacology* 1997 Aug;36(8):1115-7
72. Martin P, Waters N, Carlsson A, Carlsson ML. The apparent antipsychotic action of the 5-HT_{2a} receptor antagonist M100907 in a mouse model of schizophrenia is counteracted by ritanserin. (Rapid communication). *J Neural Transm*. 1997;104(4-5):561-4.
73. McGlashan TH, Levy ST, Carpenter WT Jr. Integration and sealing over: clinically distinct recovery styles from schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1975; 32:1269-1272
74. Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC. Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin₂ pKi values. *J Pharmacol Exp Ther*. 1989 Oct;251(1):238-46.
75. Merchant KM, Figur LM, Evans DL. Induction of c-fos mRNA in rat medial prefrontal cortex by antipsychotic drugs: role of dopamine D2 and D3 receptors. *Cereb Cortex* 1996 Jul-Aug;6(4):561-70
76. Meredith GE, De Souza IE, Hyde TM, Tipper G, Wong ML, Egan MF. Persistent alterations in dendrites, spines, and dynorphinergic synapses in the nucleus accumbens shell of

- rats with neuroleptic-induced dyskinesias. *J Neurosci* 2000 Oct 15;20(20):7798-806
77. Meshul CK, Janowsky A, Casey DE, Stallbaumer RK, Taylor B. Coadministration of haloperidol and SCH-23390 prevents the increase in "perforated" synapses due to either drug alone. *Neuropsychopharmacology*. 1992 Dec;7(4):285-93
78. Meshul CK, Janowsky A, Casey DE, Stallbaumer RK, Taylor B. Effect of haloperidol and clozapine on the density of "perforated" synapses in caudate, nucleus accumbens, and medial prefrontal cortex. *Psychopharmacology* (Berl). 1992;106(1):45-52
79. Meshul CK, Tan SE. Haloperidol-induced morphological alterations are associated with changes in calcium/calmodulin kinase II activity and glutamate immunoreactivity. *Synapse* 1994 Nov;18(3):205-17
80. Meshul CK, Bunker GL, Mason JN, Allen C, Janowsky A. Effects of subchronic clozapine and haloperidol on striatal glutamatergic synapses. *J Neurochem* 1996 Nov;67(5):1965-73
81. Millan MJ, Dekeyne A, Gobert A. Serotonin (5-HT)_{2C} receptors tonically inhibit dopamine (DA) and noradrenaline (NA), but not 5-HT, release in the frontal cortex in vivo. *Neuropharmacology*. 1998 Jul;37(7):953-5.
82. Miller R. The time course of neuroleptic therapy for psychosis: role of learning processes and implications for concepts of psychotic illness. *Psychopharmacology* (Berl) 1987; 92:405-415
83. Mita T, Hanada S, Nishino N, Kuno T, Nakai H, Yamadori T, Mizoi Y, Tanaka C. Decreased serotonin S₂ and increased dopamine D₂ receptors in chronic schizophrenics. *Biol Psychiatry* 1986 Dec;21(14):1407-14
84. Moghaddam B, Bunney BS. Acute effects of typical and atypical antipsychotic drugs on the release of dopamine from prefrontal cortex, nucleus accumbens, and striatum of the rat: an in vivo microdialysis study. *J Neurochem*. 1990 May;54(5):1755-60.
85. Nakahara T, Nakamura K, Tsutsumi T, Hashimoto K, Hondo H, Hisatomi S, Motomura K, Uchimura H. Effect of chronic haloperidol treatment on synaptic protein mRNAs in the rat brain. *Brain Res Mol Brain Res* 1998 Oct 30;61(1-2):238-42
86. Nakahara T, Motomura K, Hashimoto K, Ueki H, Gotoh L, Hondo H, Tsutsumi T, Kuroki T, Hirano M, Uchimura H. Long-term treatment with haloperidol decreases the mRNA levels of complexin I, but not complexin II, in rat prefrontal cortex, nucleus accumbens and ventral tegmental area. *Neurosci Lett* 2000 Aug 18;290(1):29-32
87. Nakahara T, Gotoh L, Motomura K, Kawanami N, Ohta E, Hirano M, Uchimura H. Acute and chronic haloperidol treatments increase parkin mRNA levels in the rat brain. *Neurosci Lett* 2001 Jun 22;306(1-2):93-6
88. Pehek EA, Yamamoto BK. Differential effects of locally administered clozapine and haloperidol on dopamine efflux in the rat prefrontal cortex and caudate-putamen. *J Neurochem*. 1994 Dec;63(6):2118-24.
89. Petersen R, Finsen B, Andreassen OA, Zimmer J, Jorgensen HA. No changes in dopamine D(1) receptor mRNA expressing neurons in the dorsal striatum of rats with oral movements induced by long-term haloperidol administration. *Brain Res* 2000 Mar 24;859(2):394-7
90. Pletscher A., Shore PA., Brodie BB. Serotonin release as a possible mechanism of reserpine action. *Science* 1955, 122:374-375.
91. Pletscher A., Shore PA., Brodie BB. Serotonin as a mediator of reserpine action in brain. *J Pharmacol Exp Ther* 1956, 116:84-89.
92. Radke JM, Owens MJ, Ritchie JC, Nemeroff CB. Atypical antipsychotic drugs selectively increase neurotensin efflux in dopamine terminal regions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998 Sep 15;95(19):11462-4
93. Riva MA, Tascadda F, Lovati E, Racagni G. Regulation of NMDA receptor subunit messenger RNA levels in the rat brain following acute and chronic exposure to antipsychotic drugs. *Brain Res Mol Brain Res* 1997 Oct 15;50(1-2):136-42
94. Rivest R, Falardeau P, Di Paolo T. Brain dopamine transporter: gender differences and effect of chronic haloperidol. *Brain Res* 1995 Sep 18;692(1-2):269-72
95. Roberts RC, Gaither LA, Gao XM, Kashyap SM, Tamminga CA. Ultrastructural correlates of haloperidol-induced oral dyskinesias in rat striatum. *Synapse* 1995 Jul;20 (3):234-43
96. Roberts RC. Effect of chronic olanzapine treatment on striatal synaptic organization. *Synapse* 2001 Jan;39(1):8-15
97. Robertson GS, Tetzlaff W, Bedard A, St-Jean M, Wigle N. C-fos mediates antipsychotic-induced neurotensin gene expression in the rodent striatum. *Neuroscience* 1995 Jul; 67(2):325-44
98. Rodriguez JJ, Garcia DR, Nakabeppu Y, Pickel VM. FosB in rat striatum: normal regional distribution and enhanced expression after 6-month haloperidol administration. *Synapse* 2001 Feb;39(2):122-32
99. Sacks MH, Carpenter WT Jr, Strauss JS. Recovery from delusions: three phases documented by patient's interpretation of research procedures. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 30:117-120
100. Salin P, Mercugliano M, Chesselet MF. Differential effects of chronic treatment with haloperidol and clozapine on the level of preprosomatostatin mRNA in the striatum, nucleus accumbens, and frontal cortex of the rat. *Cell Mol Neurobiol* 1990 Mar;10(1):127-44
101. See RE, Lynch AM, Sorg BA. Subchronic administration of clozapine, but not haloperidol or metoclopramide, decreases dopamine D₂ receptor messenger RNA levels in the nucleus accumbens and caudate-putamen in rats. *Neuroscience* 1996 May;72(1):99-104
102. Seeman P, Lee T. Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. *Science*. 1975 Jun 20;188(4194):1217-9.
103. Seeman P, Lee T, Chau-Wong M, Wong K. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature*. 1976 Jun 24;261(5562):717-9
104. Semba J, Sakai M, Miyoshi R, Mataga N, Fukamauchi F, Kito S. Differential expression of c-fos mRNA in rat prefrontal cortex, striatum, N. accumbens and lateral septum after typical and atypical antipsychotics: an in situ hybridization study. *Neurochem Int* 1996 Oct;29(4):435-42
105. Staehelin JE, Kielholz P. Largactil: ein neues vegetatives dampfungsmittel bei psychischen stornungen. *Schweiz medWochenschr* 1953;83:581-6.
106. Stahl SM. "Hit-and-run" actions at dopamine receptors, part 1: Mechanism of action of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2001a Sep;62(9):670-1.
107. Stahl SM. "Hit-and-Run" actions at dopamine receptors, part 2: Illustrating fast dissociation from dopamine receptors that typifies atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2001b Oct;62(10):747-8
108. Stahl SM. Dopamine system stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics, part 1, "Goldlocks" actions at dopamine receptors. *J Clin Psychiatry*. 2001c Nov;62(11):841-2.
109. Stahl SM. Dopamine system stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics, part 2: illustrating their mechanism of action. *J Clin Psychiatry*. 2001d Dec;62(12):923-4
110. Sumiyoshi T, Stockmeier CA, Overholser JC, Dilley GE, Meltzer HY. Serotonin_{1A} receptors are increased in postmortem prefrontal cortex in schizophrenia. *Brain Res*. 1996 Feb 5;708(1-2):209-14.
111. Tarazi FI, Baldessarini RJ. Dopamine D₄ receptors: significance for molecular psychiatry at the millennium. *Mol Psychiatry* 1999 Nov;4(6):529-38
112. Toru M, Miura S, Kudo Y. *Neuropsychopharmacology* 1994, 10 (suppl 1):122S.
113. Tremolizzo L, Carboni G, Ruzicka WB, Mitchell CP, Sugaya I, Tueting P, Sharma R, Grayson DR, Costa E, Guidotti A. An epigenetic mouse model for molecular and behavioral neuropathologies related to schizophrenia vulnerability. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Dec 24;99(26):17095-100
114. Trichard C, Paillere-Martinot ML, Attar-Levy D, Blin J, Feline A, Martinot JL. No serotonin 5-HT_{2A} receptor density abnormality in the cortex of schizophrenic patients studied with PET. *Schizophr Res*. 1998 May 4;31(1):13-7.
115. Verhoeff NP, Meyer JH, Kecojevic A, Hussey D, Lewis R, Tauscher J, Zipursky RB, Kapur S. A voxel-by-voxel analysis of [18F]setoperone PET data shows no substantial serotonin 5-HT_{2A} receptor changes in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2000 Oct 30;99(3):123-35.
116. Werme M, Ringholm A, Olson L, Brene S. Differential patterns of induction of NGFI-B, Nor1 and c-fos mRNAs in striatal subregions by haloperidol and clozapine. *Brain Res* 2000 Apr 28;863(1-2):112-9
117. Wiesel FA, Nordstrom AL, Farde L, Eriksson B. An open clinical and biochemical study of ritanserin in acute patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* (Berl). 1994 Feb; 114(1):31-8

Mecanismo de acción del litio: Caminos de señalización intracelular

María Zorrilla Zubilete

Licenciada en Ciencias Biológicas. Docente de la Primera Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Paraguay 2155, Piso 15 (1121) Buenos Aires, Argentina. e-mail: zorrilla@fmed.uba.ar

En 1873 Hammond describía al bromuro de litio como un posible tratamiento en las enfermedades del sistema nervioso. Desde entonces, la terapia con litio (Li^+) ha sido usada en forma permanente, pero se pueden establecer épocas de mayor y de menor utilización para diferentes patologías. En la actualidad, el litio es un agente profiláctico para el tratamiento del trastorno bipolar y es tomado por el 1% de la población. También es efectivo en el tratamiento de la depresión recurrente(20).

Si bien el litio ha sido usado por más de 50 años como terapia primaria para los trastornos bipolares (BPD), aún no se conoce su mecanismo de acción(5, 23). El litio afecta al metabolismo, la comunicación neuronal, la proliferación celular en una diversa gama de organismos, desde pequeños unicelulares hasta humanos. Aunque se han realizado múltiples esfuerzos en el ámbito de investigación en la farmacología del litio aún no se conoce con detenimiento el mecanismo de acción de este catión.

La importancia clínica de definir los posibles blancos terapéuticos del litio es alta pues por un lado si bien el litio es muy efectivo en el tratamiento de BPD de muchos pacientes, la ventana terapéutica entre la dosis efectiva y la tóxica es estrecha, los efectos adversos son comunes con dosis terapéuticas y un número significativo de pacientes no responden(32, 36).

Poco se conoce acerca de la patogenia de los desór-

denes bipolares (BPD); una identificación de los blancos moleculares del litio podría permitir dilucidar la etiología de estos trastornos. Es de gran interés, saber cómo un pequeño catión como el litio puede demostrar una especificidad relativa cuando otros cationes monovalentes no parecen tener efectos. Es fácilmente deducible que el litio afecta a múltiples enzimas y a varios caminos de señalización intracelular que se relacionan; ello hace imposible explicar el mecanismo de acción del litio por un solo blanco farmacológico.

Este artículo pretende desarrollar todos los blancos del litio y describir las vías de señalización y comunicación neuronal que son susceptibles a la terapia con litio y su interrelación.

En el área *neuropsiquiátrica* las sales de litio fueron usadas en el siglo XIX con varios y dudosos propósitos, por ejemplo como un soporífero; el uso del litio para tratar la fase maníaca de los trastornos bipolares fue primero descrito por Cade en 1949, informando el efecto sedativo del litio en animales(10).

Cade extendió sus investigaciones a humanos con trastornos bipolares proveyendo una potente terapia. Aunque se han descrito vínculos para poblaciones genéticamente homogéneas con BPD, no se han identificado loci específicos.

El litio ha sido usado como un estabilizador del ánimo en el control de la depresión bipolar y se puede también mencionar su valor terapéutico como ad-

Resumen

Si bien el litio ha sido usado por más de 50 años como terapia primaria para los trastornos bipolares (BPD), aún no se conoce su mecanismo de acción. El litio afecta al metabolismo, la comunicación neuronal y a la proliferación celular. Este artículo pretende desarrollar todos los blancos del litio y describir las vías de señalización y comunicación neuronal que son susceptibles a la terapia con litio y su interrelación. Por ello se introduce el concepto de que las acciones múltiples del litio deben ser consideradas críticas en la respuesta terapéutica. Este complejo efecto del litio está basado en la plasticidad neuronal y en la estabilización de los balances entre los neurotransmisores, caminos de señalización y expresión de genes, en donde cada uno de los cuales puede hacer una contribución necesaria pero individualmente son insuficientes para explicar los efectos terapéuticos del litio.

Palabras clave: Efectos intracelulares del litio – Cambios plásticos por litio – Neuroprotección.

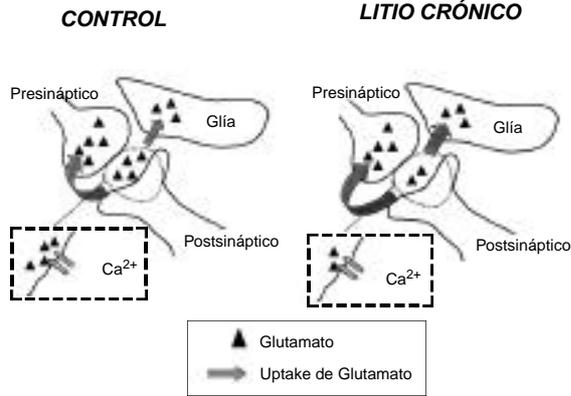
MECHANISM OF ACTION OF LITHIUM: INTRACELLULAR SIGNALING PATHWAYS

Summary

Lithium is highly effective in the treatment of bipolar disorders and has multiple effects on embryonic development, glycogen synthesis, hematopoiesis and other biological processes. However, the mechanism of lithium action is still unclear. A variety of enzymes have been proposed as potential targets of lithium action, including inositol monophosphatase, a family of second messenger, and the protein kinase glycogen synthase kinase-3. This article proposes that multiple actions of lithium are critical for its therapeutic effects, and that these complex effects stabilize neuronal activities, support neural plasticity and provide neuroprotection.

Key words: Intracellular effects of lithium – Plastic changes by lithium treatment – Neuroprotection.

Figura 1
Mecanismo de acción a nivel de la neurotransmisión glutamatergica



Un tratamiento crónico con litio puede incrementar la captación de glutamato, y también puede reducir el aumento del calcio intracelular como consecuencia de la activación de receptores NMDA. Estas acciones pueden proveer un mecanismo de acción para el litio que reduce la neurotransmisión excitatoria y contribuye al efecto neuroprotector del litio luego de un daño por excitotoxicidad.

yuvante en el tratamiento de la depresión unipolar(20). El litio en modelos de cultivo celular ha demostrado conferir neuroprotección ante daño por excitotoxicidad y también llevar al remodelado sináptico en cultivo de células cerebelares(34, 35). En la unión neuromuscular de *Drosophila* puede causar un aumento en la liberación de algunos neurotransmisores.

En el área del *desarrollo* el litio altera el desarrollo filogenético en diversos organismos(33, 21). En *Dictyostellium*, un simple organismo eucarionte, la exposición al litio durante las primeras etapas del desarrollo bloquea el desarrollo celular normal. En vertebrados tales como *Xenopus* y zebrafish, el litio causa expansión del mesodermo dorsal, llevando a la duplicación del eje dorsal en *Xenopus* y en casos extremos, los embriones se dorsalizan perdiendo completamente el eje ventral. En mamíferos se ha demostrado que células de ratón provenientes de tumores mamarios han incrementado su tasa proliferativa en presencia de litio. Los efectos teratogénicos en humanos han sido reportados sorprendentemente con baja frecuencia cuando se considera que en vertebrados este catión ha ocasionado efectos dramáticos. Algunos estudios indican que puede tener incidencia en el aumento de la frecuencia de defectos congénitos cardíacos, particularmente a la anomalía de Ebstein(18).

En el *metabolismo* el litio puede estimular la síntesis de glucógeno, por ejemplo en mamíferos a través de la activación de la glucógeno sintasa, imitando la acción de la insulina(37). Además la terapia con litio en humanos está asociada con hipotiroidismo subclínico, con nefropatía diabética, ganancia de peso e hiperparatiroidismo(18).

En el sistema *hematopoyético* uno de los más relevantes efectos benignos de la terapia con litio en humanos es el aumento del número circulante de granulocitos, principalmente neutrófilos. El litio parece

incrementar el nivel pluripotencial de células *stem hematopoyéticas*. Así el litio reduce la neutropenia inducida por la quimioterapia(9).

Diferentes niveles de acción del litio

A nivel de neurotransmisores

Las primeras investigaciones sobre los mecanismos de acción del litio se focalizan en su acción sobre la modulación de la síntesis, liberación y captación de neurotransmisores. Uno de los más recientes descubrimientos en el estudio de los efectos del litio sobre los neurotransmisores está relacionado con la neurotransmisión glutamatergica. Hokin y col. han demostrado que una dosis aguda de litio aumenta la concentración sináptica del glutamato, el cual, luego de un tratamiento crónico con litio lleva al aumento y estabilización en la capacidad de captación del transportador de glutamato(14, 16) (Figura 1). Se propone que el litio estaría mediando una reducción y estabilización en la transmisión excitatoria. Esto coincide con los trabajos acerca del rol neuroprotector del litio. Por ejemplo, la administración crónica de litio bloquea la excitotoxicidad inducida por agonistas glutamatergicos(14), aunque por el contrario, el litio limita poco el daño por ácido kaínico.

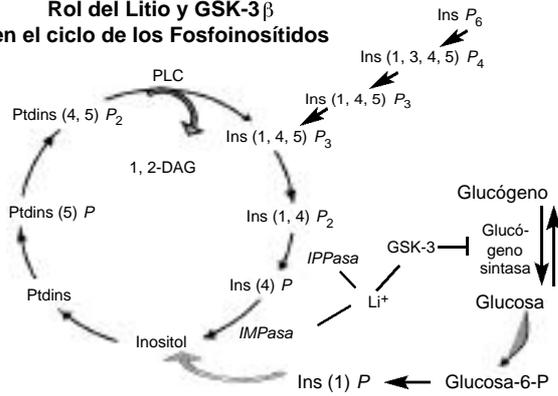
El uso de ovocitos de *Xenopus* en Neurobiología comenzó en 1982, cuando el grupo de Ricardo Mile-di mostró que la microinyección de ARN mensajero procedente de músculo en ovocitos de *Xenopus* inducía la expresión e incorporación funcional de receptores nicotínicos de acetilcolina en la membrana del ovocito. Desde entonces, gracias a su fácil uso y a su manejabilidad en registros electrofisiológicos, el sistema de expresión en ovocitos de *Xenopus* ha permitido el estudio molecular y la caracterización funcional de muchos de los diferentes canales iónicos y receptores de neurotransmisores existentes. El grupo de Kabakov observó que receptores glutamatergicos expresados en ovocitos eran altamente permeables al litio, aumentando así la posibilidad de que éste pudiera ser un importante mecanismo de ingreso y acumulación del litio(34).

Teniendo en cuenta los hallazgos antes mencionados, la acción neuroprotectora del litio podría ser mediada por aumento de la captación de glutamato, por disminución del aumento en la concentración de calcio intracelular asociado con la neurotransmisión glutamatergica y también por los recientes hallazgos que indican que el litio aumenta la expresión de la proteína antiapoptótica bcl-2(29). En relación con otros neurotransmisores, se ha observado que el litio reduce la actividad dopaminérgica y aumenta las actividades colinérgica e inhibitoria gabaérgica.

Todo ello permite pensar que las consecuencias de estas acciones conjuntas establecen un balance entre las actividades inhibitorias y excitatorias que permiten esclarecer la repuesta como estabilizador del ánimo al litio y poder así comprender el mecanismo de acción de este catión no sólo por una simple acción sobre un neurotransmisor.

Figura 2
Camino de los fosfoinosítidos vinculado a GSK-3b

Rol del Litio y GSK-3β en el ciclo de los Fosfoinosítidos



El litio inhibe a IPPasa e IMPasa. GSK-3b inhibe a la glucógeno sintasa cuya función es degradar el glucógeno en glucosa. El litio también inhibe a GSK-3b, regulando la disponibilidad de glucosa 6-fosfato y su ingreso en la vía de los fosfoinosítidos.

A nivel de segundos mensajeros

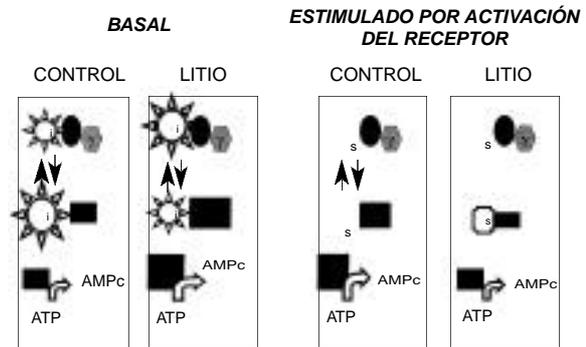
• **Litio y vía de los fosfoinosítidos**

El mecanismo de acción del litio vinculado al ciclo de los fosfoinosítidos ha sido ampliamente estudiado. Sherman y col. fue el primero en encontrar al litio como un potente inhibidor de la enzima inositol monofosfata –IMPasa– (una enzima que convierte el inositol monofosfato en inositol libre). Hoy se sabe que el Li⁺ tiene dos sitios claves de acción en este ciclo (figura 2). El Li⁺ inhibe tanto inositol monofosfatasa (IMPasa) como la inositol polifosfato 1-fosfatasa (IPPasa), dos enzimas claves para la síntesis y reciclado del inositol(13). Sobre la base de estas observaciones, Berridge, Downes y Manley propusieron la hipótesis de la depleción del inositol, en la cual la inhibición inducida por Li⁺ en esas enzimas reduce la reserva de inositol libre y lleva también a una menor concentración celular del segundo mensajero inositol(1, 4, 5) trifosfato (IP3)(14). Esto podría en parte explicar la acción selectiva del litio. La mayoría del inositol es tomado desde el exterior; por ejemplo, el ser humano ingiere un gramo de inositol por día, y así el litio puede afectar sólo los sitios adonde no accede el inositol del medio como es el caso del SNC dada la presencia de la barrera hematoencefálica. El litio es un inhibidor no competitivo de la IMPasa, esto es, el grado de inhibición es dependiente tanto del inhibidor como del sustrato; a más inositol fosfato, más inhibición(34, 35).

Además de la depleción de inositol que el litio puede causar en algunas células, hay varias evidencias de que puede atenuar la señalización de fosfoinosítidos inhibiendo la activación de proteínas G acopladas a fosfolipasa C(30, 31, 3). La mayoría de los estudios indican que el litio reduce la actividad funcional, pero no el nivel de las proteínas G que median la hidrólisis de fosfoinosítidos con evidencias de que el litio interfiere con sitios de unión al magnesio(4). El magnesio es crucial para el correcto funcionamiento de las pro-

Figura 3
Efecto bimodal del litio sobre la proteína G acoplada a AMPc

Efecto bimodal de la acción del Litio



La producción de AMPc tiene un comportamiento bimodal. A nivel basal la producción de AMPc es controlada por la acción de la subunidad alfa inhibidora de la proteína G (ai). El litio facilita la conformación del heterodímero y lleva al aumento del AMPc a nivel basal. Con la activación de un receptor se estimula Gs para disociarse llevando a la activación de alfa estimulatoria y aumenta el AMPc. El litio reduce la estimulación de Gs, resultando en una disminución en la producción de AMPc.

teínas G e interactúa con dichas proteínas en múltiples sitios. Esto llevaría a pensar que el litio tiene el potencial de reducir la señalización por fosfoinosítidos por más de un mecanismo.

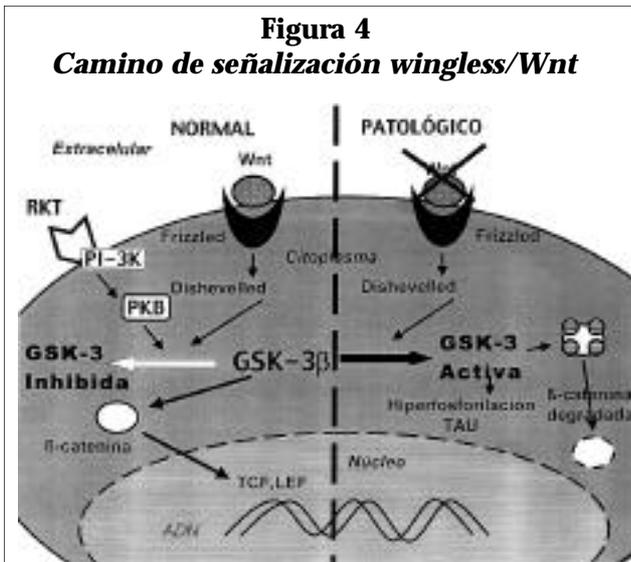
Por otro lado, la síntesis de inositol requiere glucosa 6-fosfato cuya abundancia podría estar regulada por GSK-3 a través de la inhibición de la glucógeno sintasa, (se describe posteriormente la acción de esta enzima). Es decir, que los niveles de inositol podrían estar afectados por la actividad de la glucógeno sintasa, la cual es regulada por GSK-3, y ésta a su vez, es regulada por litio(22) (Figura 2).

• **Litio y proteínas kinasas**

Actualmente se están desarrollando estudios acerca de los efectos que el litio genera a nivel intracelular a partir de la hidrólisis de fosfoinosítidos. Se conoce que los segundos mensajeros primarios, producidos por la transducción de señales de los fosfoinosítidos, son el inositol trifosfato (IP3) el cual aumenta los niveles de calcio intracelular, y el diacilglicerol (DAG) el cual activa la proteína quinasa C (PKC). Son pocos los estudios realizados acerca del efecto del litio sobre el calcio. Sin embargo, la modulación de la PKC por el litio ha sido ampliamente estudiada.

Algunos estudios demuestran que se halla una disminución de la actividad de la PKC en diversos tejidos tratados con litio y evidencias de activación de PKC asociada con manía. Se estudió la actividad y traslocación de PKC en trombocitos provenientes de pacientes con desórdenes bipolares antes y durante el tratamiento con litio. Se observó que en sujetos con manía estaba elevada la proporción de las actividades de PKC halladas en las fracciones citosólica y de membrana. El tratamiento con litio por dos semanas generaba una reducción en las actividades citosó-

Figura 4
Camino de señalización wingless/Wnt



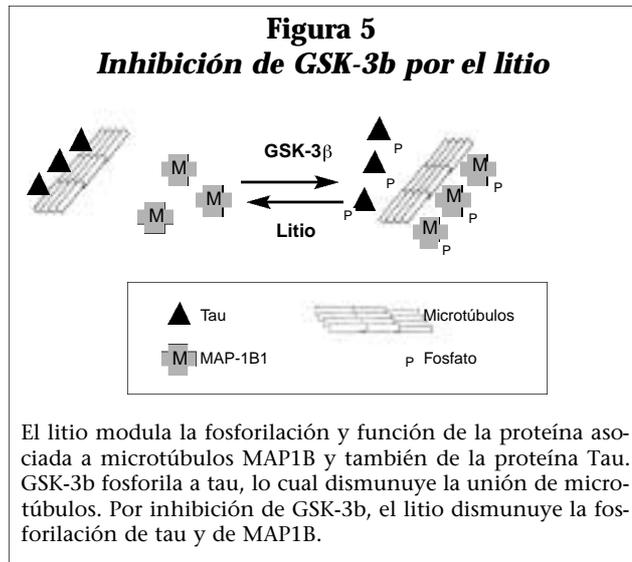
Wingless y Wnt son moléculas de señalización extracelular que se unen a una familia de receptores llamados frizzled para activar la cascada. La clave de los eventos intracelulares es la glucógeno sintasa quinasa (GSK-3b) que tanto por una molécula llamada dishevelled como por activación de una proteína quinasa C (PKC), se fosforila GSK-3b en un residuo de serina 9. GSK-3b es también inhibida en respuesta a factores de crecimiento que actúan vía receptores del tipo tirosina quinasa (RTK) y también vía insulina a través de fosfatidilinositol-3-quinasa (PI-3K), activando de esta forma PKB la cual también fosforila a GSK-3b. Los resultados son reducir la fosforilación de b-cateninas y de esta forma aumentar el estado "estabilizado" de b-catenina citosólica, permitiendo que b-catenina active la transcripción génica en el núcleo. b-catenina es también un componente de los complejos que contienen cadherinas, incluyendo los relacionados con a y g cateninas.

lica y de membrana de PKC y atenuaba la traslocación que presentaba PKC en respuesta a serotonina(17). Aunque el litio fue encontrado como inhibidor de la actividad de PKC, un estudio clínico evaluó tamoxifeno (antagonista estrogénico e inhibidor de PKC) y fue utilizado para determinar su eficacia en desórdenes bipolares. Los resultados iniciales indican que el tamoxifeno, a dosis suficientes como para inhibir PKC, tiene un efecto antimaníaco en un 80% de pacientes(6).

Uno de los principales sustratos de PKC es el sustrato meristoilado rico en alanina (MARCKS). Se observó que el litio reduce los niveles de MARCKS y en experimentos de cultivo de células, la adición de un agonista muscarínico como carbacol a células tratadas con litio potencia la inhibición de la proteína MARCKS, sugiriendo que la acción inicial del litio sobre la hidrólisis de los fosfoinosítidos puede traducirse en un efecto fisiológico a largo plazo mediante cambios sucesivos en la regulación de PKC y de su principal sustrato: la fosfoproteína MARCKS(25).

Por otra parte, varios grupos de investigación han demostrado que el sistema de segundos mensajeros mediados por AMPc es modulado por litio(11, 25). Se propone un efecto dual del litio sobre la inhibición de proteínas G que median la producción de AMPc (Figura 3). Se demuestra que el litio aumenta los niveles basales de AMPc pero impide la producción de AMPc acoplado a la estimulación por receptor. Los receptores que median la producción de AMPc están

Figura 5
Inhibición de GSK-3b por el litio



El litio modula la fosforilación y función de la proteína asociada a microtúbulos MAP1B y también de la proteína Tau. GSK-3b fosforila a tau, lo cual disminuye la unión de microtúbulos. Por inhibición de GSK-3b, el litio disminuye la fosforilación de tau y de MAP1B.

controlados por una proteína G estimuladora (Gs) y por otra proteína G inhibitoria (Gi). En condiciones basales, la producción de AMPc está tónicamente inhibida por Gi. En estas mismas condiciones, el aumento de los niveles de AMPc causado por el litio puede ocurrir en parte porque el litio reduce la actividad de Gi.

Por otra parte, el litio atenúa la producción de AMPc mediada por el receptor de norepinefrina, probablemente por un efecto inhibitorio del litio sobre la activación de Gs.(27).

Una acción primaria del AMPc es estimular la proteína quinasa dependiente de AMP (PKA). Varios estudios demuestran que el litio puede modular PKA. Mori y col. demuestran que el litio inhibe la fosforilación inducida por PKA sobre las proteínas del citoesqueleto, una acción que puede contribuir a efectos a largo plazo sobre la estructura y la función neuronal(39).

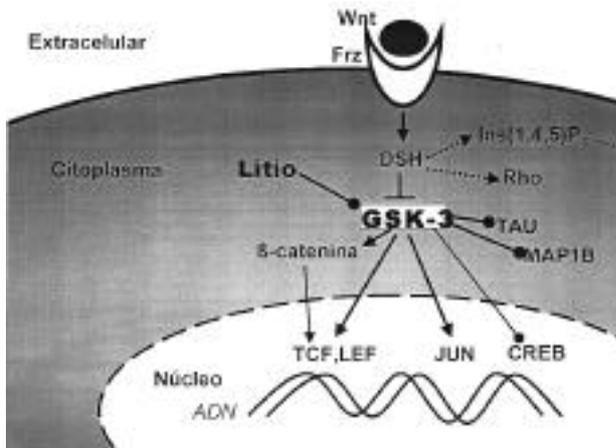
Recientes descubrimientos demuestran que el litio ejerce una importante acción citoprotectora mediante la proteína bcl-2(31). El papel de la proteína bcl-2 como protectora de neuronas ha sido demostrado en varios modelos *in vitro* de daño neuronal como privación de factores de crecimiento, glucocorticoides, radiación ionizante y estresores oxidantes como las especies reactivas de oxígeno. La sobre-expresión de esta proteína en animales transgénicos ha demostrado prevenir y/o revertir la muerte neuronal en modelos de isquemia, axotomía del nervio ciático y toxicidad por MPTP(2). Manji y col. encuentran que un tratamiento crónico con Litio duplica los niveles de bcl-2 en las capas II y III de la corteza frontal de ratas.

• **Litio y glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK-3)**

Un camino de señalización importante vinculado directamente al mecanismo de acción del litio es el de las moléculas llamadas "Wnt" en vertebrados y "wingless" en invertebrados. Esta familia proteica está codificada por genes que regulan el patrón de desarrollo y la formación de un individuo. Estos genes son llamados homeóticos y fueron primariamente descritos en invertebrados; se encontró luego que dichos genes estaban presentes cumpliendo el mismo rol en el desarrollo de los vertebrados.

Figura 6

Los diferentes caminos de señalización intracelular vinculados a GSK-3 β



La interacción del ligando extracelular Wnt vinculado al camino de los fosfoinosítidos IP₃ y Ca²⁺ y a Rho GTPasa a través de DSH. La inhibición de GSK-3 regula el grado de fosforilación de la proteína Tau y de la proteína asociada a microtúbulos MAP1B; también regula el estado estabilizado de las β -cateninas que le permiten trasladarse al núcleo y regular factores de transcripción como el de células T (TCF), el factor estimulante linfocitario (LEF), Jun y CREB. El litio inhibe a GSK-3 permitiendo que dicha kinasa se mantenga regulada y permite así un aumento de la traslocación de β -cateninas al núcleo, un aumento de la unión de Jun al ADN, una reducción de la actividad de CREB y una reducción de la fosforilación de MAP1B y Tau

Las proteínas Wnt se unen a receptores de membrana específicos activando diferentes mecanismos de señalización neuronal. El punto de conexión entre estos caminos intracelulares, es una proteína serina/treonina kinasa llamada glucógeno sintasa kinasa-3 (GSK-3 β).

Esta proteína además de regular el metabolismo del glucógeno tiene un rol fundamental en la vía de señalización activada por Wnt.

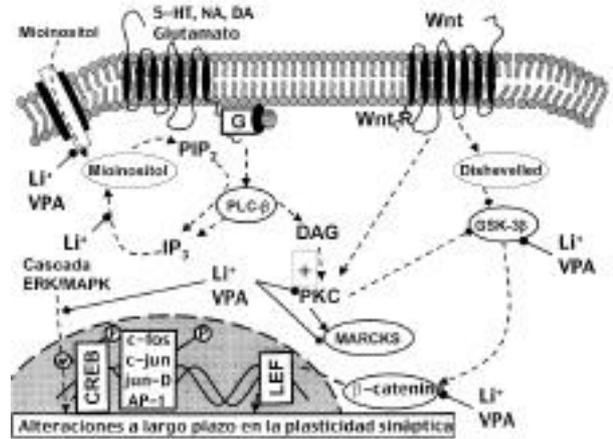
En estado "normal" la GSK-3 se encuentra inhibida y en estado "patológico" esta inhibición se pierde, generando una desregulación de diferentes vías de señalización intracelular (Figura 4).

Cuando Wnt se une a su receptor de membrana llamado Frizzled, activa una proteína llamada Dishevelled (DSH) y ésta a su vez, vía PKC, fosforila a la GSK-3 inhibiéndola(3, 38)

La proteína GSK-3 inhibida (condición "normal") permite que las β -cateninas citosólicas se encuentren "estabilizadas". Dichas proteínas pertenecen a una gran familia caracterizada por poseer regiones que les permiten la interacción proteína-proteína. Estas proteínas son capaces de participar en procesos de adhesión celular y de regulación de la expresión de genes (mediante activación de factores de transcripción). Cuando β -catenina se fosforila es inestable y tiende a degradarse en el citoplasma; esta degradación hace que la neurona aumente su susceptibilidad a la apoptosis. Si no es fosforilada puede formar un complejo multiproteico. Este complejo tiene la capacidad de atravesar la membrana nuclear y activar la expresión de genes mediante factores de transcripción. Los ge-

Figura 7

Cascada de eventos intracelulares involucrados por una administración a largo plazo de estabilizadores del ánimo como litio y ácido valproico



La activación de receptores acoplados a la hidrólisis de fosfoinosítidos resulta en la generación de dos segundos mensajeros IP₃ y DAG, el cual es un activador endógeno de PKC. El litio es un inhibidor no competitivo de inositol monofosfato, mientras que tanto litio como ácido valproico (VPA) disminuyen la captación de mioinositol. Se observa la inhibición de la actividad de PKC y de MARCKS, el mejor sustrato en el sistema nervioso central de PKC, y se encuentra alterada por la administración crónica de litio y VPA. Otra señal es la vía de Wnt. Cuando se une Wnt a su receptor, activa una proteína intermediaria DSH, que regula GSK-3. Gsk-3 puede regular las proteínas del citoesqueleto. Litio y posiblemente VPA inhiben a GSK-3 llevando a un aumento de β -cateninas. La cascada ERK MAP kinasa regula diferentes factores de transcripción como son AP-1 y CREB entre otros. La regulación de todos estos caminos de señalización induce a un aumento de una conectividad sináptica, necesaria para una acción a largo plazo de los estabilizadores del ánimo.

nes regulados por estas β -cateninas son factores de transcripción asociados, entre otros, a la expresión de linfocitos T (TCF) y al factor 1 estimulante linfocitario (LEF). Asimismo, las β -cateninas se unen a γ y δ cateninas, formando con los microfilamentos complejos de adhesión(7, 8, 11, 19)

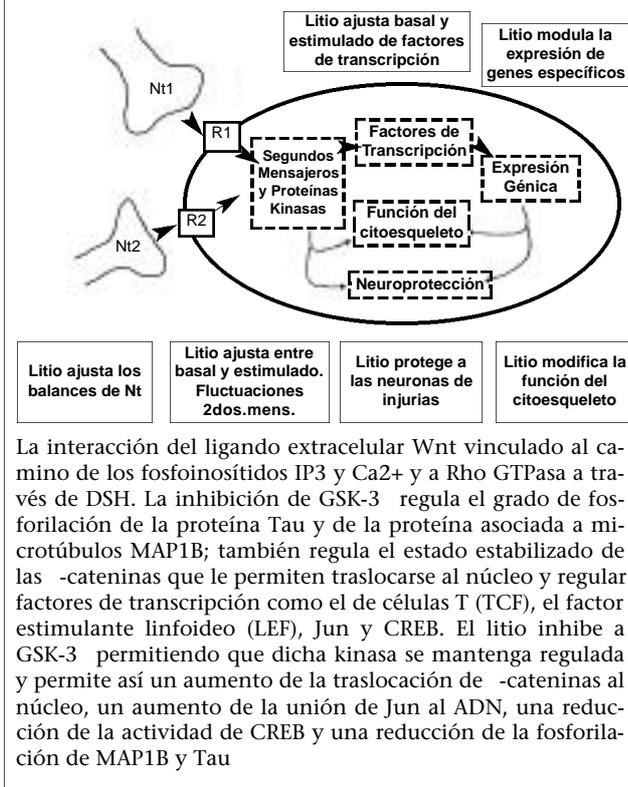
La otra familia de ligandos extracelulares que se vinculan a GSK-3, son factores de crecimiento que se unen a receptores de membrana tipo tirosina kinasa (RTK) y la insulina que actúa vía fosfatidil inositol-3-kinasa (PI-3Kinasa). Estos ligandos también mantienen inhibida a la GSK-3 (estado "normal") vía otra proteína kinasa de tipo B (PKB).

La ausencia de la señal Wnt lleva a la activación de GSK-3, y este estado "patológico" determina que las β -cateninas se fosforilen y sean blanco de ubiquitinización para su ulterior degradación a través del proteosoma 26S. Asimismo, la GSK-3 activada puede fosforilar a la proteína Tau. La proteína Tau se expresa fundamentalmente en axones y es requerida para el ensamblado de los microtúbulos.

La GSK-3 a nivel fisiológico sólo está activa en etapas tempranas del desarrollo del individuo y en células en reposo o arrestadas.

Todo lo cual permite suponer que en el adulto, el

Figura 8
Los diferentes caminos de señalización intracelular vinculados a GSK-3 β



estado "normal" o basal de GSK-3 es la forma inhibida por distintos factores de señalización.

En el cerebro de los vertebrados se han encontrado diferentes isoformas de las familias proteicas Wnt, Frizzled, DSH y GSK-3 (27).

Resumiendo, en presencia del ligando Wnt se regula: 1) a través de DSH: el camino de los fosfoinosítidos y el camino de Rho GTPasa y 2) a través de GSK-3 : la estabilización de las β -cateninas, el grado de fosforilación de las proteínas Tau y MAP1B(11) (una proteína asociada a microtúbulos) y los factores de transcripción de células T (TCF), factor estimulante linfocitario (LEF).

Dentro de los diferentes subtipos de ligandos de la Wnt, los mejores conocidos son Wnt-1 y Wnt7A(27). El ligando Wnt-1 está asociado con GSK-3 y DSH. Otra isoforma de GSK-3, el subtipo alfa no parece intervenir en el camino de señalización convencional de Wnt-1.

El ligando Wnt-7A causa remodelación en el citoesqueleto axonal y redistribución de las proteínas presinápticas llamadas sinapsinas. El ligando Wnt-7A se expresa en el desarrollo del cerebelo de ratones durante el período postnatal. Cuando a células aisladas se les aplica Wnt-7A se observa remodelación del citoesqueleto axonal y redistribución de la sinapsina 1(28).

¿Qué papel cumple el litio en esta vía de señalización? La fosforilación de proteínas del citoesqueleto es afectada directamente por litio a través de la inhibición de GSK-3 . Esta quinasa, como se detalló, es responsable de la fosforilación de proteínas entre las que se encuentran las asociadas a microtúbulos

(MAPs) como tau y MAP1B (esta última contribuye a la formación de redes neuronales. Se esquematiza su mecanismo en la figura 5). El litio reduce la fosforilación de tau, lo que aumenta la unión de esta proteína a los microtúbulos, facilita su ensamblado y consecutivamente estabiliza la estructura neuronal(33). La disminución en la fosforilación de MAP1B, tendría consecuencias semejantes. Un efecto del tratamiento con litio parece consistir en un incremento del crecimiento del área del cono (zona neuronal responsable de la prolongación axónica)(1).

En 1995 se encuentra que la inhibición de la expresión de GSK-3 altera el patrón de formación del desarrollo de los huevos de *Xenopus* y *Dictostellium*(18). En estos organismos una alteración similar se observa luego de una exposición a Li^+ . Dos grupos de investigadores a cargo de Klein y Melton estudiaron la relación entre GSK-3 β y el Li^+ demostrando que la isoforma GSK-3 está presente en todas las especies y que es inhibida por concentraciones terapéuticas de Li^+ (22, 24).

GSK-3 también tiene un rol importante en la regulación de los niveles de β -cateninas como se mencionó anteriormente. Se ha observado que en enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer los niveles de β -cateninas están muy reducidos y en modelos *in vitro* se ha demostrado que la alteración de la señalización (mediante la fosforilación de β -cateninas) aumenta la vulnerabilidad neuronal e induce apoptosis. El litio puede utilizarse como un corte de ese efecto desestabilizante que presentan las β -cateninas en estos modelos de neurodegeneración.

Los cambios morfológicos (remodelación del citoesqueleto axonal) observados cuando se tratan cultivos celulares con el ligando exógeno Wnt-7A, son los mismos a los observados cuando se tratan a las mismas células con litio(27, 28).

Estos resultados demuestran que la fosforilación de GSK-3 (forma inactiva) y el litio tienen el potencial de alterar la arquitectura neuronal en el cerebro. Este es uno de los mecanismos propuestos para que el litio se comporte como neuroprotector en modelos de daño o pérdida neuronal y que facilite de esta manera la comunicación y la supervivencia neuronal.

Como se puede observar en la figura 6 el litio inhibe a GSK-3 y como consecuencia:

- aumenta la traslocación de β -cateninas al núcleo
- aumenta la unión de Jun al ADN
- reduce la actividad de CREB
- reduce la fosforilación de MAP1B y Tau.

Entre otros sistemas de señalización modulados por litio se pueden mencionar los vinculados a GMPc y óxido nítrico(8, 38). Asimismo está demostrado que el litio puede inhibir la fosfolipasa A_2 , una enzima que media la producción de ácido araquidónico(38).

• A nivel de los factores de transcripción y de la expresión de genes

Los factores de transcripción cumplen las tareas críticas de transmitir y regular las señales que llegan al núcleo. Se observó que el litio puede modular la expresión de genes como consecuencia de un tratamiento a largo plazo con dicho catión. Esta regulación la puede ejercer tanto de manera directa sobre

los factores de transcripción, como de manera indirecta sobre los caminos de señalización intracelular que regulan la expresión de genes mediante los factores de transcripción. Los estudios con litio se han enfocado sobre factores de transcripción codificados por genes tempranos inmediatos, como por ejemplo, el estudio del factor de transcripción AP-1 (dímero compuesto por dos familias proteicas Fos y Jun). Dos factores de transcripción vinculados a la vía de señalización de GSK-3 son Jun y CREB. La fosforilación de GSK-3 inhibe a Jun(38, 39). Esto puede explicar por qué el litio promueve la actividad de AP-1: inhibe la inhibición de GSK-3 sobre Jun.

Aunque se han investigado una variedad de efectos del litio sobre los niveles de ARN mensajeros y proteínas, aún no hay consenso acerca de cuál puede ser la importancia primaria en la respuesta terapéutica. Hasta el presente estos hallazgos son una herramienta útil para guiar investigaciones futuras y poder así identificar los productos críticos afectados.

Por último, es interesante señalar algunas coincidencias entre los efectos intracelulares del litio y los del ácido valproico, un reconocido agente antiépiléptico que también es altamente efectivo para el tratamiento de BPD. Williams y col. utilizando un modelo de cultivo de tejidos demuestran que el ácido valproico tiene los mismos efectos sobre los conos de crecimiento que el litio, demostrando que ambas drogas en dicho modelo aumentan la capacidad de crecimiento neuronal. En roedores, la administración crónica de litio y ácido valproico conjuntamente activan la mayor vía de señalización de factores neurotróficos como es la vía ERK-MAPkinasa. Se ha observado que el ácido valproico también inhibe a GSK-3 y que puede causar acumulación de β -cateninas. Aunque aún hacen falta mayores evidencias de la acción en humanos esta acción conjunta permite proponer nuevas líneas de investigación para identificar un potencial mecanismo de acción de los estabilizadores del ánimo para poder encontrar así nuevas estrategias terapéuticas.

Resumiendo, en la figura 6 se esquematizan todos los mecanismos de acción del litio anteriormente descriptos y se ilustran los puntos en donde existe un acción conjunta con al ácido valproico.

Conclusiones

Aunque varias claves han sido descifradas en los últimos años no hay aún un entendimiento pleno del mecanismo de acción del litio. Éste estaría vinculado no sólo al conocido camino de los fosfoinosítidos, sino también a la vía de señalización de las proteínas *Wnt* a través de la GSK-3. El litio tendría la capacidad de mantener inhibida a la GSK-3 y en consecuencia favorecer su estado fisiológico regulado o "normal".

Muchas de las acciones del litio deberían integrarse para poder establecer un complejo sistema de acción del litio. Este artículo introduce el concepto de que las acciones múltiples del litio deben ser consideradas críticas en la respuesta terapéutica y que ese efecto complejo está basado en la plasticidad neuronal y la estabilización de los balances en-

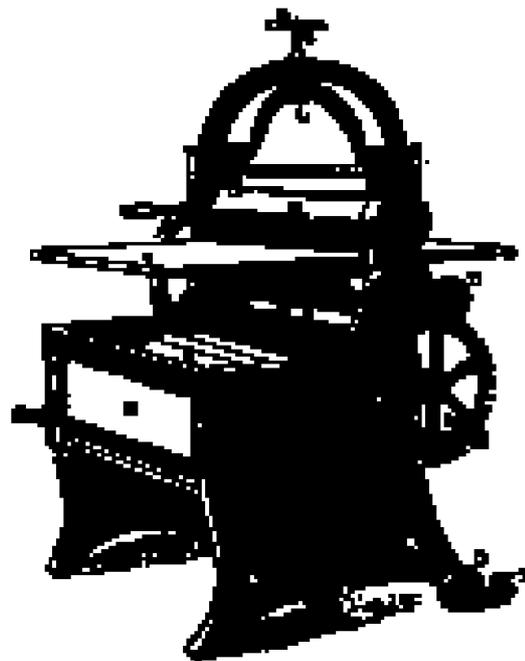
tre los neurotransmisores, actividades de señalización y expresión de genes, cada uno de los cuales puede hacer una contribución necesaria pero individualmente insuficiente para explicar los efectos terapéuticos del litio.

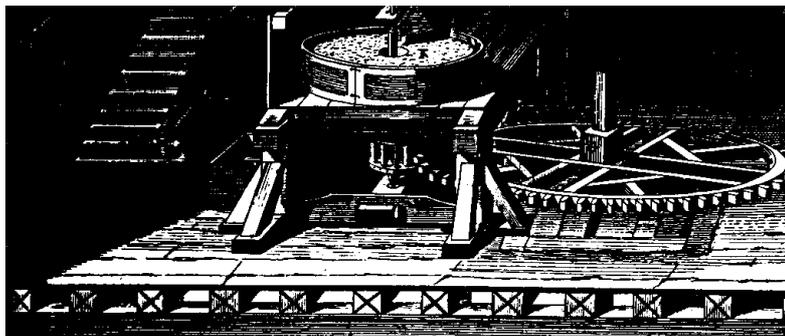
A modo de integración se pueden enumerar las múltiples funciones que el litio ha demostrado tener (Figura 6):

- El litio ajusta los balances de diversos neurotransmisores
- El litio ajusta entre basal y estimulado y las fluctuaciones entre los segundos mensajeros.
- El litio protege a las neuronas de injurias y daños celulares por excitotoxicidad
- El litio modifica la función del citoesqueleto
- El litio ajusta el nivel basal y estimulado de los factores de transcripción
- El litio modula la expresión de genes específicos

Para identificar terapias alternativas para los desórdenes bipolares, estos mecanismos podrían llevar al diseño de nuevos agentes que imiten la acción del litio, por ejemplo estimulando hematopoyesis en pacientes neutropénicos o aumento en respuesta a las señales generadas por TNF e insulina.

El significativo aumento en los niveles de bcl-2, la inhibición de GSK-3 (y los efectos conjuntos sobre tau y β -cateninas) y las claras evidencias de los efectos neuroprotectores sugieren una potencial eficacia del tratamiento a largo plazo con litio, que debería ser ampliada por estudios clínicos controlados en humanos. Un entendimiento pleno del mecanismo de acción del litio proveerá importantes aciertos en la fisiopatología de los trastornos bipolares y de otros desórdenes del ánimo ■





Referencias bibliográficas

- Acharya J.K. et al. (1998) Synaptic defects and compensatory regulation of inositol metabolism in inositol-polypophosphate 1-phosphatase mutants. *Neuron* 20, 1219-1229
- Adams JM and Cory S. (1998) The Bcl-2 protein family: arbiters of cell survival. *Science* 281:1322-1326.
- Anderton B. et al. (2000) Does dysregulation of the Notch and wingless/Wnt pathways underlie the pathogenesis of Alzheimer's disease? *Mol. Med.* 6, 54-59.
- Avissar S et al. (1991) Magnesium reversal of lithium inhibition of beta-adrenergic and muscarinic receptor coupling to G-proteins. *Biochem Pharmacol* 41:171-175.
- Baraban J. (1994) Towards a crystal-clear view of lithium's side of action. *P.N.A.S USA* 91:5738-39
- Bebchuk JM, et al. (2000) A preliminary investigation of a protein kinase C inhibitor in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry* 2000 Jan;57(1):95-7
- Behrens, J. et al. (1998) Functional interaction of an axin homolog, conductin, with b-catenin and GSK-3b. *Science* 288, 596-599.
- Berridge, MJ et al. (1989) Neural and developmental actions of lithium: a unifying hypothesis. *Cell* 59, 411-419.
- Boggs DR, Joyce RA (1983). The hemopoietic effect of lithium. *S. Hematolog.* 20: 129-38.
- Cade J. (1949) Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med. J Aust.* 2: 349-52.
- Cotter D. et al. (1998) Abnormalities of Wnt signalling in schizophrenia- evidence for neurodevelopmental abnormality. *NeuroReport* 9, 1379-1383.
- Craddock N, Jones I. (1999) Genetics of bipolar disorder. *J. Med. Genet.* 36:585-94
- Dixon JF, Hokin LE. (1997). The antibipolar drug valproate mimics lithium in stimulating glutamate release and inositol 1,4,5-triphosphate accumulation in brain cortex slices but not accumulation of inositol monophosphates and biphosphates. *PNAS USA*, 94:4757-4760.
- Dixon JF and Hokin LE. (1998). Lithium acutely inhibits and chronically up-regulates and stabilizes glutamate uptake by presynaptic nerve endings in mouse cerebral cortex. *PNAS USA* 95:8363-8368.
- Dixon JF et al. (1992) Lithium enhances accumulation of [3H]inositol radioactivity and mass of second messenger inositol 1,4,5-triphosphate in monkey cerebellar cortex slices. *J. Neurochem* 1992; 59:2332-2335.
- Dixon JF et al. (1994). Lithium stimulates glutamate "release" and inositol 1,4,5-triphosphate accumulation via activation of the N-methyl-D-aspartate receptor in monkey and mouse cerebral cortex slices. *PNAS USA* 91: 8358-8362.
- Friedman E et al. (1993). Altered platelet protein kinase C activity in bipolar affective disorder, manic episode. *Biol Psychiatry* 33(7):520-5.
- Goodwin FK et al. (1990) *Maniac-depressive illness*. New York: Oxford university Press.
- Goold R. G. et al. (1999) Glycogen synthase kinase 3b phosphorylation of microtubule-associated protein 1B regulates the stability of microtubules in growth cones. *J. Cell. Sci.* 112, 3373-3384.
- Hammond, W.A. (1873) *Insanity*. In *A Treatise on Disease of the Nervous System*, pp. 381, D. Appleton, New York.
- Hodgkinson S. et al. (1897) Molecular genetic evidence for heterogeneity in manic depression. *Nature* 325:805-806
- Hong M. et al. (1997) Lithium reduces tau phosphorylation by inhibition of glycogen synthase kinase-3. *J. Biol. Chem.* 272, 25326-25332.
- Jope RS, Williams MB. (1994) Lithium and brain signal transduction systems. *Biochem Pharmacol.* 47:429-41
- Klein et al. (1996) A molecular mechanism for the effect of lithium on development. *Proc.Natl.Acad.Sci. U.S.A.* 93, 8455-8459.
- Lenox RH et al. (1992) Chronic lithium administration alters a prominent PKC substrate in rat hippocampus. *Brain Res.* 570:333-340.
- Lovestone, S. et al. (1999) Lithium reduces tau phosphorylation: effects in living cells and in neurons at therapeutic concentrations. *Biol. Psychiatry* 45, 995-1003.
- Lucas, F.R. and Salinas P.C. (1997) WNT-7a induces axonal remodeling and increases synapsin I levels in cerebellar neurons. *Dev. Biol.* 192, 31-44.
- Lucas, F.R. et al. (1998) Inhibition of GSK-3b leading to the loss of phosphorylated MAP-1B is an early event in axonal remodeling induced by WNT-7a or lithium. *J. Cell. Sci.* 111, 1351-1361.
- Mani HK et al. (1997) A new common transcriptional target for the mood-stabilizing agents lithium and valproic acid. *Soc. Neurosci. Abstr* 23:2045.
- Manji et al. (1995) Signal transduction pathways. Molecular targets for lithium's actions. *Arch. Gen Psychiatry* 52:531-543.
- Manji HK and Chen G. (2002) PKC, MAP kinases and the bcl-2 family of proteins as long term targets for mood stabilizers. *Mol. Psychiatry* 7, S46-56.
- Manji HK, Lenox RH. (1999) Protein kinase C signaling in the brain molecular transduction of mood stabilization in the treatment of manic-depressive illness. *Biol. Psychiatry* 46: 1328-51
- Morgan TH. (1992) The relation between normal and abnormal development of the embryo of the frog, as determined by the effect of lithium chloride in solution. *Arch. Entwickl. XVI:* 691-716.
- Nonaka S et al. (1998) Chronic lithium treatment robustly protects neurons in the central nervous systems against excitotoxicity by inhibiting NMDA receptor-mediated calcium influx. *PNAS USA* 95:2642-2647.
- Nonaka S et al. (1998) Lithium protects rat cerebellar granule cells against apoptosis induced by anticonvulsant. *J. Pharmacol. Exp Ther.* 286:539-47
- Price LH, Heninger GR (1994) Lithium in the treatment of mood disorders. *N. Engl. J. Med.* 331:591-98.
- Summers SA et al. (1999) The role of glycogen synthase kinase 3 beta in insulin-stimulated glucose metabolism. *J. Biol. Chem.* 274:17934-40.
- Williams R. and Harwood A. (2000) Lithium therapy and signal transduction, *TIPS*, 21, 61-64.
- Yuan P.X. et al. (1998) Lithium stimulates gene expression through the AP-1 transcription factor pathway, *Brain Res. Mol. Brain Res.* 58, 225-230.

Mecanismo de Acción de las Drogas Antiepilépticas

Patricia Saidón

Neuróloga. División de Neurología "Hospital Ramos Mejía". Buenos Aires, Argentina
Otamendi 551 PB3. email: psaidón@anmat.gov.ar

El pronóstico de los pacientes epilépticos ha variado en forma importante en los últimos años. En un artículo publicado en 1968, Rodin y col. logran controlar las crisis en aproximadamente el 20% de los pacientes tratados con drogas antiepilépticas (DAEs). En la actualidad, sin embargo, si estas drogas son utilizadas en forma apropiada, es posible lograr un control adecuado en alrededor de las tres cuartas partes de los pacientes(3). Estos cambios fueron posibles gracias a avances registrados tanto en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, de la farmacodinamia y farmacocinética de las DAEs como en el establecimiento de criterios terapéuticos uniformes. La búsqueda de nuevas drogas, que puedan resultar más efectivas y menos tóxicas podría constituir un avance hacia el control de las crisis de esa población.

El tratamiento farmacológico de la epilepsia comienza en 1857, año en el que Locock describe el *Bromuro de Potasio*. Su uso en la enfermedad fue reportado por Locock, a raíz de un hecho curioso. Locock había tratado con eficacia a una mujer a quien diagnosticó "histero-epilepsia". En Europa, previamente a su observación, se había reportado que los Bromuros producían impotencia en hombres y esto lo llevó a pensar que podrían ser beneficiosos en trastornos uterinos(23). Estas drogas fueron utilizadas en epilepsia como único sustento terapéutico hasta la

aparición del Fenobarbital en 1912. Sin embargo, el tratamiento racional de la epilepsia se remonta a 1938, año en el que Merrit y Putnam introducen la Difenilhidantoína marcando dos hechos fundamentales y auspiciosos en el desarrollo de las DAEs: en primer lugar, que la acción antiepiléptica de las drogas debe ser evaluada a través de la capacidad que las mismas presentan para inhibir la producción de convulsiones a partir de diferentes métodos y, en segundo lugar, que una DAE no necesariamente tiene que poseer acción sedativa para ejercer un efecto anticonvulsivo(40). En 1944, Richard y Everett reportaron que una oxazolindiona, la Trimetadiona, prevenía la actividad convulsiva provocada por el Pentilene-tetrazol en ratas, y que esta acción era presentada asimismo por el Fenobarbital, pero no por la Difenilhidantoína. En 1951 Chen investigó la actividad anti-pentilene-tetrazol de las fenil-etilsuximidias(5), una de las cuales, la Etosuximida, fue introducida en 1960 como droga selectiva en el tratamiento de las ausencias. Hasta mediados de la década del 60, todos los fármacos antiepilépticos poseían una estructura cíclica, con oxígeno, nitrógeno y carbono en el que la sustitución del Carbono 5 por un grupo fenilo otorgaba eficacia contra las convulsiones tónico clónicas, mientras que la sustitución por un grupo alquilo otorgaba eficacia contra las ausencias. En 1964, una droga que previamente era utilizada como vehículo

Resumen

Las drogas antiepilépticas (DAEs) actúan a través de diferentes mecanismos de acción entre los cuales se destacan el aumento de la inhibición central, la inhibición de mecanismos excitatorios y la modificación de la excitabilidad a través de su acción sobre los canales iónicos. En la actividad epiléptica existe una descarga anormal e hipersincrónica de una población neuronal. Se ha vinculado la actividad antiepiléptica de numerosas drogas al aumento de la actividad gabaérgica. Otro grupo de drogas actúan disminuyendo mecanismos excitatorios, ya sea a través de la inhibición de canales iónicos, o a través de la acción sobre los neurotransmisores excitatorios. Para algunas de las drogas antiepilépticas, especialmente dentro del grupo de los fármacos de reciente aparición, el mecanismo de acción permanece desconocido

Palabras clave: Drogas antiepilépticas – Canales iónicos – Transmisión gabaérgica – Excitabilidad, inhibición

MECHANISM OF ACTION OF ANTIEPILEPTIC DRUGS

Summary

Antiepileptic drugs (DAEs) act through different mechanisms of action: increase in central inhibition, inhibition of excitatory mechanisms and modification of the excitability through their action on the ionic channels. Epilepsy is characterized by an abnormal and hypersynchronous unloading of a neuronal population. The activity of numerous drugs is associated to increase in gabaergic activity. Another group of drugs decreases excitatory mechanisms, through the inhibition of ionic channels, or through a decrease in the activity of the excitatory neurotransmitters. There are some of antiepileptic drugs, especially within the group of drugs of recent appearance, for which the mechanism of action remains unknown.

Key words: Antiepileptic drugs – Ionic channels – Gabaergic – Excitability – Inhibition

desde fines del siglo pasado, el Ácido Valpróico, demostró poseer acción antiepiléptica. Es interesante destacar que este fármaco posee estructura similar a un ácido graso, hecho que rompió con la creencia anterior de que un fármaco antiepiléptico debía poseer estructura cíclica. En 1974 es introducida la Carbacepina que posee estructura cíclica pero mucho más compleja que las anteriores. Los conocimientos adquiridos acerca de mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad permitió en los últimos años *incorporar numerosos fármacos tales como Oxcarbacepina, Vigabatrin, Felbamato, Lamotrigina, Gabapentin, Topiramato, Fosfenitoína, Leviracetam, Tiagabine* .

Farmacodinamia de las drogas antiepilépticas

Los mecanismos de acción de las DAEs pueden dividirse globalmente en cuatro grupos:

Grupo 1. Drogas que aumentan la inhibición central.

Grupo 2. Drogas que inhiben los mecanismos excitatorios.

Grupo 3. Drogas que modifican la excitabilidad a través de su acción sobre los canales iónicos.

Grupo 4. Drogas cuyo mecanismo de acción permanece desconocido.

Grupo I

Drogas que aumentan la inhibición

Se postula que las siguientes DAEs actúan aumentando mecanismos inhibitorios

- a. las Benzodiazepinas (Clonacepam, Clobazam, Nitrazepam, Diacepam, Loracepam)
- b. el Fenobarbital
- c. la Primidona
- d. el Vigabatrin
- e. el Acido Valproico
- f. el Tiagabide
- g. el Eterobarb

En la actividad epiléptica existe una descarga anormal e hipersincrónica de una población neuronal. Este hecho podría estar asociado, en parte, a una disminución de los mecanismos inhibitorios centrales. El mayor Neurotransmisor inhibitorio a nivel del SNC es el GABA. Se describieron dos tipos de receptores al GABA: GABA A y GABA B. El receptor GABA A se encuentra postsinápticamente en las dendritas, en la membrana somática y en el segmento inicial del axón(47). Se trata una macromolécula que contiene sitios de unión para el GABA, picrotoxina, neuroesteroides, barbitúricos y benzodiazepinas y un canal selectivo para el Cloro. Al unirse el GABA a su sitio receptor, se produce la apertura del canal de Cloro y por lo tanto el ión penetra al interior celular. Con la entrada de cloro se hiperpolariza la membrana celular y se inhibe la descarga neuronal(52). El receptor GABA B, se encuentra en la membrana postsináptica y en el terminal presináptico y probablemente se halle acoplado a canales de potasio y calcio. La activación del receptor postsináptico incrementa la conductancia al K^+ produciendo un potencial inhibitorio lento mediado por K^+ . La activación del receptor presináptico disminuye la entrada de Ca^{++} y en consecuencia la liberación de las

monoaminas y de los aminoácidos excitatorios(34). Los receptores GABA A y GABA B presentan una distribución regional diferente en el SNC.

Numerosas drogas, entre ellas las *Benzodiazepinas*, basan su acción anticonvulsivante en su capacidad de actuar a nivel del complejo receptor GABA A-canal de Cloro. En la década del 70 se detectaron en el cerebro *sitios receptores específicos de alta afinidad a Benzodiazepinas* formando parte del complejo receptor GABA A-Canal de Cloro. La unión de las BZD a su sitio receptor es saturable, reversible y estereoespecífica. Una vez ligadas a su sitio receptor, las BZD aumentan la frecuencia de apertura del canal de Cloro y la afinidad del GABA por su sitio de unión. A través de este mecanismo potencian la actividad inhibitoria Gabaérgica. Las BZD poseen también otras acciones, tales como bloquear la descarga neuronal repetitiva de alta frecuencia, pero esta acción sólo se observa a concentraciones supratrapéuticas.

Las *Benzodiazepinas* (BZD) son especialmente potentes para prevenir las convulsiones inducidas por Pentilenetetrazol, Picrotoxina y Bicuculina e inhiben, pero a dosis muy superiores, las convulsiones provocadas por el test de electroshock máximo(9). Han demostrado prevenir las convulsiones focales inducidas por alúmina, así como aquellas producidas en algunos modelos genéticos de epilepsia (monos babuinos fotosensibles, ratones con convulsiones audiogénas y mutantes tambaleantes)(43).

El *Fenobarbital* posee la propiedad de elevar el umbral para la iniciación de la descarga en las convulsiones producidas por actividad eléctrica y es capaz también de bloquear aquellas producidas por Pentilenetetrazol y por reiterados estímulos subumbrales en la amígdala (Kindling)(2, 53). Se ha descrito como posible mecanismo de acción de la droga su interacción con un sitio de unión específico en el complejo receptor *Gaba A-canal de Cloro*. Al unirse a su sitio, la droga es capaz de aumentar la duración de apertura del canal de Cloro, con el subsiguiente aumento en la inhibición celular(38). Se han descrito otras acciones del Fenobarbital. Una de ellas es su propiedad de bloquear, los canales tipo N de Ca^{++} (sensibles a la w-conotoxina e insensibles a los derivados de la dihidropiridina como la nifedipina) en cultivos de células ganglionares de las raíces dorsales(15). Las dosis requeridas para esta acción son supratrapéuticas, por lo que no se conoce su implicancia en su mecanismo de acción anticonvulsivante. Recientemente se ha sugerido asimismo que la droga inhibe, al igual que otros Barbitúricos las respuestas neuronales excitatorias al Glutamato aplicado desde el exterior.

La *Primidona* se transforma en el organismo a Fenobarbital y un metabolito activo denominado PE-MA (Feniletimalónico). Presenta similar mecanismo de acción al Fenobarbital.

El *Vigabatrin* de reciente aparición en nuestro país, es activo contra las convulsiones producidas por *kindling*, picrotoxina, estriocina, pentilenetetrazol, isoniacida y electroshock máximo(1). Su acción anticonvulsivante está basada en su capacidad de inhibir en forma selectiva e irreversible a una de las enzimas que degradan al GABA: la *GABA Transaminasa (GABA T)*(13). Como es sabido, la GABA T convierte al GABA en Semialdehído Succínico, utilizando como cofactor al Fos-

fato de Piridoxal. El Vigabatrin compite con el GABA por la enzima, pero a diferencia de éste se liga a la misma en forma covalente, por lo cual al finalizar el proceso se consume tanto la droga como la enzima (razón por la cuál se la denomina "droga suicida"). La interacción entre el Vigabatrin y la GABA T es rápida, y cuando ya no hay presencia de la droga, la enzima retorna a los niveles previos al tratamiento lentamente, en aproximadamente 4 a 6 días. Por inhibir a la enzima GABA T la droga produce un aumento en las concentraciones de GABA en el SNC y este sería el fundamento de su acción anticonvulsivante(20).

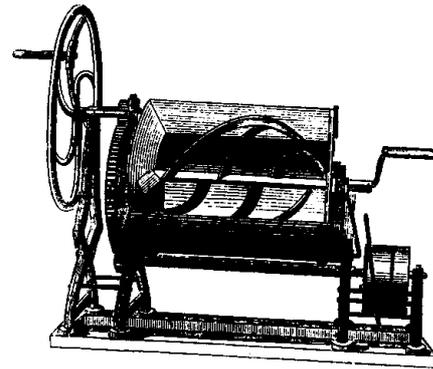
El *Acido Valproico* previene las convulsiones inducidas por Pentilenetetrazol, Bicuculina, Picrotoxina, Estricnina y Aminofilina. A dosis superiores inhibe la fase tónica de la actividad convulsiva provocada por electroshock máximo. Inhibe también la propagación de la descarga en focos epilépticos provocados por alúmina o cobalto (modelo de epilepsia parcial simple), pero no es capaz de disminuir el umbral de dicho foco(19, 48). Posee dos mecanismos de acción anticonvulsivantes: en primer lugar inhibe en forma reversible las enzimas encargadas de la *degradación del GABA*, la *Gaba Transaminasa* y la *Semialdehido Succinico Deshidrogenasa*. Debido a esta acción las concentraciones de GABA aumentarían en más del 30% en el SNC(11). Sin embargo se ha constatado que además el fármaco es capaz de aumentar la acción de la *Glutámico decarboxilasa*, enzima que es responsable de la síntesis del Neurotransmisor(24). El otro mecanismo implicado en su acción anticonvulsivante se halla relacionado con su capacidad de inhibir las *descargas repetitivas de alta frecuencia* en cultivos de neuronas(31). En los últimos años se ha sugerido que la droga presentaría esta acción por actuar sobre los *canales de Na voltaje-dependientes*. Si bien la acción del Ácido Valproico es similar a la producida por Difenilhidantoína y Carbamacepina, su sitio de acción dentro del canal no parecería ser el mismo de estas drogas. Se ha descrito una tercera acción del Ácido Valproico: la droga es capaz de reducir las corrientes de calcio en las neuronas aferentes primarias, lo que explique quizás su alta eficacia en el tratamiento de las Ausencias(18).

El *Tiagabine* es una droga derivada del Ácido Nipecótico. Su mecanismo de acción se basa en su capacidad de inhibir la *recaptación del GABA* hacia las neuronas y las células gliales y por lo tanto aumentar las concentraciones del Neurotransmisor en biofase(35, 39).

El *Eterobarb* (N-dimetoximetil-fenobarbital) es un barbitúrico que se convierte en Fenobarbital y un metabolito denominado MMP (monometoximetilfenobarbital). Presenta similar mecanismo de acción al Fenobarbital. Actualmente se halla en experimentación

Grupo II **Drogas que inhiben mecanismos excitatorios**

En la mayor parte de los síndromes epilépticos humanos las bases moleculares y celulares que determinan la aparición de la actividad epiléptica permanecen aún sin ser totalmente aclaradas. Uno de los procesos que se hallarían implicados en la misma serían los que involucran un aumento de la actividad excitadora central. Existen evidencias obtenidas a partir de estudios realizados mediante el uso de la autoradiografía y



electrofisiología en animales y humanos, de la existencia de alteraciones en los *receptores de aminoácidos excitatorios* en la epilepsia(33), en especial del *receptor NMDA*. El receptor NMDA es uno de los receptores ionotrópicos a aminoácidos excitatorios. Se trata de una proteína que contiene sitios de reconocimiento a *Glutamato* y otras sustancias tales como *Glicina* y *Poliamidas*. El receptor contiene además canales para Na^+ , K^+ y Ca^{++} . La activación del receptor NMDA por el Glutamato trae como consecuencia cambios conformacionales en la proteína con la consiguiente apertura de los canales iónicos. Como resultado de esto, se produce la despolarización y excitación neuronal. La activación de los receptores a aminoácidos excitatorios NMDA en el hipocampo, la corteza o el Cuerpo estriado, produce un *patrón* de descargas intermitentes que se encuentra relacionado con el paroxismo de despolarización del potencial de acción(16); dicho patrón es similar a la actividad que se observa durante la descarga de un foco epiléptico(8). Geddes, en 1990, observó un incremento en la densidad de receptores a Glutamato de tipo NMDA y *Kainato* en el Gyrus parahipocampal de pacientes sometidos a cirugía de la epilepsia(10) y en estudios similares, McDonald, en 1991, describió un aumento de receptores NMDA en el gyrus dentado. Estudios *in vitro* comparando cortes corticales obtenidos a partir de foco epiléptico con material no epiléptico determinaron que en el foco epiléptico existe un aumento de la sensibilidad del receptor NMDA(25).

Teniendo en cuenta esta evidencia, el bloqueo de la actividad excitatoria mediada por los aminoácidos Glutamato y Aspartato puede constituir un camino novedoso y particularmente importante hacia la síntesis de nuevas drogas anticonvulsivantes. Numerosos fármacos han sido investigados con el objetivo de disminuir la actividad de los aminoácidos excitatorios, en especial aquella mediada por los receptores a Glutamato de tipo NMDA. Sin embargo, algunos de ellos han demostrado poseer una alta incidencia en la producción de efectos adversos, por lo cual han sido desechadas para su uso en humanos(44, 54). Los antagonistas competitivos del receptor NMDA que se hallan en experimentación, son los menos propensos a producir estos efectos adversos.

Dentro del Receptor NMDA existen sitios que ofrecen en la actualidad particular interés pues pueden

constituir blancos para la acción de futuras drogas anticonvulsivantes: uno de ellos es el sitio modulador de las poliaminas. Los antagonistas de las *Poliamidas*, presentan actividad anticonvulsivante. El otro sitio que ha cobrado particular interés en los últimos años es el de Glicina, la cual es necesaria para la activación del receptor NMDA por lo cual, al bloquear dicho sitio se bloquea la respuesta de dicho receptor(32, 41, 42).

La *Lamotrigina* deriva de un grupo de fármacos con capacidad de bloquear la enzima Dihidrofólico-reductasa, es decir tiene capacidad antifólica(21). Presenta dos mecanismos de acción antiepilépticos: por un lado estabiliza las membranas neuronales, inhibe la producción de descargas repetitivas de alta frecuencia (quizás por actuar al igual que la Difenilhidantoína y Carbamacepina en los canales de Na voltaje-dependientes) y por el otro disminuye la liberación del Aminoácido excitatorio Glutamato(21).

Grupo III

Drogas que modifican la excitabilidad a través de su acción sobre los canales iónicos al Na⁺, Ca⁺⁺ o K⁺

1. Drogas que actúan sobre los canales de Na⁺

Se hallan comprendidas dentro de este grupo:

- a. Difenilhidantoína
- b. Carbamacepina.
- c. Acido Valproico*
- d. Lamotrigina*
- e. Oxcarbacepina

La *Difenilhidantoína* fue introducida en 1938 por Putnam y Merrit. Posee la capacidad de suprimir la fase tónica en las convulsiones tónico clónicas generalizadas provocadas por electroshock máximo y, si bien no eleva el umbral, limita la actividad y la propagación de las descargas del foco epiléptico provocado por alúmina o cobalto. Se ha propuesto que la droga inhibe la producción de las *descargas repetitivas de alta frecuencia* que se producen en el fenómeno epiléptico(30). La Difenilhidantoína no reduce la amplitud o la duración de un solo potencial de acción, sino que reduce la capacidad de la membrana de generar estas descargas anormales, constituidas como se mencionó en párrafos superiores por trenes de potenciales de acción de alta frecuencia. La droga afecta más a aquellas neuronas que presentan excitabilidad excesiva. Al limitar las descargas de alta frecuencia disminuye la potenciación post-tánica (respuesta postsináptica excesiva a un potencial de acción después de una estimulación máxima)(27, 28). En presencia de la droga, las descargas repetitivas de alta frecuencia son inhibidas en forma creciente, es decir cada descarga es inhibida más que la anterior. El fenómeno es voltaje dependiente, aumentando con la despolarización y disminuyendo con la hiperpolarización. Se ha propuesto que la Difenilhidantoína presenta esta acción, gracias a su capacidad de interactuar con los *canales de Na⁺ voltaje-dependientes*. Schwarz y Grigat, en 1989 describieron la capacidad de la Difenilhidantoína y la Carbamacepina de producir un bloqueo de los canales de Na⁺(46). El fármaco se uniría a la porción

inactiva del canal estabilizando el tiempo durante el cual permanece inactivo y demorando su reactivación. La acción del fármaco sobre el canal es limitada y depende de dos factores: del voltaje –pues es removida por la hiperpolarización– y del tiempo(55).

La *Carbamacepina* posee al igual que la anterior la capacidad de inhibir la fase tónica de las convulsiones tónico-clónicas producidas por electroshock máximo. Limita la actividad y la propagación de las descargas del foco epiléptico provocada por alúmina o cobalto sin afectar la iniciación de la descarga. No es activa contra la actividad producida por Pentilenetetrazol. La Carbamacepina limita las *descargas repetitivas de alta frecuencia* y esta acción se debería también a su capacidad de prolongar el tiempo de *inactivación de los canales de Na⁺*(29). El fenómeno es, al igual que con la Difenilhidantoína, voltaje y tiempo dependiente.

2. Drogas que actúan sobre los canales de Ca⁺⁺

Actúa por este mecanismo la Etosuximida

La *Etosuximida* es una droga altamente efectiva contra las convulsiones producidas por Pentilenetetrazol y bloquea selectivamente las crisis de Ausencia que se producen en animales genéticamente predispuestos (ratón tambaleante). A dosis terapéuticas no protege contra la actividad convulsiva producida por electroshock máximo ni presenta acción contra la propagación de las descargas del foco producido por alúmina o cobalto. Esto se correlaciona con su eficacia terapéutica. La droga es altamente efectiva en el tratamiento de las Ausencias y en cambio no posee eficacia en el tratamiento de las crisis tónico clónicas generalizadas ni en el tratamiento de las crisis focales. Se ha sugerido que el mecanismo de acción de la droga es el de inhibir selectivamente a los *canales T de Ca⁺⁺*(6). Como es sabido, el Calcio entra al interior celular a través de tres diferentes canales dependientes del voltaje, que han sido denominados canal L, canal N y canal T(37). Los tres canales se diferencian entre sí por su conductancia al ión (larga para el L, intermedia para el N y corta para el T), por el voltaje al cual son activados e inactivados, y por su tiempo de inactivación. La Etosuximida actúa a dosis terapéuticas, como ya fue mencionado, bloqueando los canales de Calcio T a nivel talámico y de las neuronas aferentes primarias(14). Se cree que el fenómeno del EEG punta-onda 3 cps, patrón de las crisis de Ausencia, se halla generado por la descarga sincrónica de las neuronas talamocorticales(36), y que esta descarga se halla en relación directa con la actividad del Canal T de Ca⁺⁺. Esto explicaría la actividad antiausencia de la Etosuximida.

3. Drogas que actúan sobre los canales de K⁺

En los últimos años se ha intensificado la búsqueda de fármacos que estimulen la apertura de los canales de K⁺. Algunos agentes Vasodilatadores presentan esta acción en el músculo liso, el corazón y los Islotes de Langerghans, y uno de ellos, el *Cromakalim*, es capaz de estimular la apertura de dichos canales, bloquear *in vitro* la producción de descargas y presentar actividad antiepiléptica en las neuronas centrales cuando es administrado por inyección ventricular (dado que no atraviesa la BHE). Zona, en 1990 ha hallado que la Carbamacepina es capaz de aumentar las corrientes a través de los canales de K⁺.

*Como se mencionó anteriormente en el caso de los últimos dos fármacos éste no sería el único mecanismo de su acción antiepiléptica.

Grupo IV Drogas con mecanismo de acción desconocido hasta la fecha o drogas con múltiples mecanismos

El *Felbamato* es un derivado del Meprobamato que fue incorporado en 1993 en nuestro país. En 1994 fueron reportados casos de Anemia aplásica y hepatopatía entre los pacientes medicados con la droga por lo cual la misma se halla actualmente bajo programa de Farmacovigilancia Intensiva. Es efectiva contra la actividad convulsiva producida por Pentilene-tetrazol, Picrotoxina y electroshock máximo pero carece de eficacia contra la actividad convulsiva producida por Estricnina y solo protege de la actividad convulsiva producida por Bicuculina a muy altas dosis(22). Su mecanismo de acción permanece desconocido. La droga no parece tener un efecto directo sobre el receptor GABA A(51) aunque aumenta los efectos protectores del Diacepam contra el test de electroshock máximo, Pentilene-tetrazol e Isoniacida(12). Se ha postulado que el fármaco presenta una acción indirecta en dicho receptor(26). Recientes estudios mostraron que si bien no modifica la unión del MK 801 a su receptor, la droga actuaría como un antagonista del sitio de reconocimiento de la estricnina-glicina insensible en el receptor NMDA.

El *Topiramato* presenta eficacia contra la actividad convulsiva producida por el electroshock máximo. Pero no presenta ninguna actividad anti-Pentilene-tetrazol. La droga reduce la duración de los potenciales de acción mediante bloqueo de los canales de Na⁺ dependientes. Se han propuesto otros tres mecanismos de acción del Topiramato: el aumento de la actividad Gabaérgica, la inhibición de la Anhidrasa Carbónica y el antagonismo de los receptores glutamérgicos Kainato/AMPA.

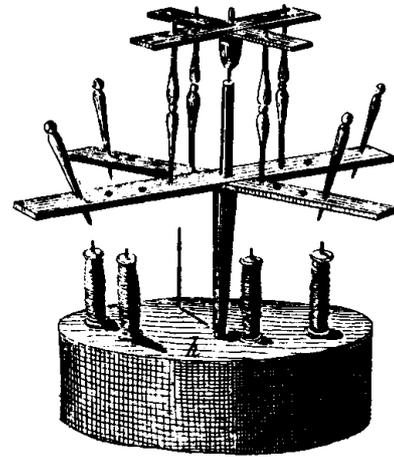
El *Gabapentin* aparentemente se uniría a un sitio específico del SNC. A pesar de haber sido diseñado como análogo del GABA(45) no se liga a los receptores GABA A ni GABA B(42), ni actúa sobre la recaptación del Neurotransmisor, ni eleva las concentraciones del neurotransmisor en el terminal sináptico. Estudios recientes comprobaron que la droga se une a un sitio específico de alta afinidad en las membranas plasmáticas de la neocorteza de rata(49). Los efectos de la droga sobre los receptores a aminoácidos excitatorios son

poco claros. Mientras que algunos autores han descrito que el Gabapentin es capaz de antagonizar las descargas producidas *in vitro* mediante la estimulación de los receptores NMDA en preparados de cerebro de rata(4) otros autores no han hallado un efecto significativo del fármaco en las respuestas neuronales a la aplicación iontoforética de Glutamato(17, 50).

El *Estiripentol* presenta actividad contra las convulsiones inducidas por electroshock máximo y por Pentilene-tetrazol. Se desconoce su mecanismo de acción, a pesar de lo cual se cree que la droga actúa a través del GABA, el cual aumenta sus concentraciones en SNC.

La *Zonisamida* es efectivo contra las convulsiones producidas por electroshock máximo pero no para las inducidas por Pentilene-tetrazol. Aunque en muchos aspectos se asemeja a la Difenilhidantoína, se ha sugerido que la droga actúa a través de un mecanismo de acción Gabaérgico. La droga se comercializa actualmente en Japón; otros países no la han incorporado debido a que aumenta la incidencia de cálculos renales.

El *Leviracetam* es una droga relacionada químicamente con el Piracetam, pero difiere desde el punto de vista de los estudios preclínicos y clínicos. Mientras que el Piracetam, un agente nootrópico, presenta eficacia actuando sobre las funciones cognitivas, el Leviracetam presenta actividad antiepiléptica. El mecanismo preciso de acción de Leviracetam es desconocido. La droga se une a un sitio de alta afinidad específico situado en la membrana sináptica ■



Referencias bibliográficas

1. Applegate CD, Burchfield JL. Microinjections of GABA agonists into the amygdala complex attenuates kindled seizure expression in the rat. *Experimenta Neurology* 102:185-189, 1988
2. Barker J.L, Ramsom BR. Pentobarbital pharmacology of mammalian central neurons grown in tissue culture. *J Physiol.* (Paris) 1978;280:355-372.
3. Beghi E, Tognoni G. Prognosis of epilepsy in newly referred patients: A multicenter prospective study. *Epilepsia* 1988; 29(3):236-243
4. Chadwick D .Gabapentin In: *Pedley TA, Meldrum BS. Recent advances in epilepsy*, ed 5,1992:211-221
5. Chen G, Portman R, Ensor C, Bratton A. The anticonvulsant activity of alfa phenyl succinimides. *J. Pharmac. Ther. Exp* 1951;103:54-61
6. Coulyr DA, Hugenard JR, Prince DA. Anticonvulsant depress calcium spikes and calcium currents of mammalian thalamic neurons in vitro. *Soc Neurosc, Abstr* 1988;14:262
7. Courtney KR, Etter EF. Modulated anticonvulsant block of sodium channels in nerve and muscle *Eur J Pharmacol* 1983;88:1-9
8. Dingledine R, Hynes MA, King GL. Involvement of N-methyl-D-Aspartate receptors in epileptiform bursting in the rat hippocampal slice. *J Physiol* 1986;380:175-189
9. Ferrendelli J, and Gregory M. Neuropharmacology of antie-

- pileptics drugs: mecanam of action. in: Wyllie E.(ed). *The treatment of epilepsy: Principles and Practice* .Ed Lea and Fe-binger 1993.pags 735-742.
10. Geddes JW, Cahan LD, Cooper SM, Kim RC, Choi BH, Cot-man CW. Altered distribution of excitatory amino acid re-ceptors in temporal lobe epilepsy. *Exp Neurol* 1990;108:214-220
 11. Godin Y, Heiner L, Marck J, Mandel P. Effects of di-n-propy-lacetate, an anticonvulsant compound on GABA metabo-lism. *J Neurochem* 1969;16:869-873
 12. Gordon R, Gels M, Diamantis W, Sofia RD. Interaction of Felbamate and Diazepam against maximal electroshock sei-zures and chemoconvulsants in mice *Pharmacol Biochem Behav* 1991;40:109-113
 13. Grant S, and Heel R. Vigabatrin: *Review. Drugs* 41:890-891,1991
 14. Gross Ra, Kelly KM, McDonald RL. Ethosuximide and di-methadione selectively reduce calcium current in culture sensory neurons by different mechanisms. *Neurology* 1989;39:412
 15. Gross RA, MacDonald RL. Barbiturates and Nifedipine have different and selectives effects on calcio currents of mounse DRG neurons in culture: a possible basis for differing clinical actions. *Neurology* 1988;38:443-451
 16. Herrling PL, Morris R, Salt TE. Effects of excitatory amino acids and their antagonists on memebane and action po-tential of cat caudate neurones. *J. Physiol* 1983;339:207-22
 17. Kelly KM, Gross RA, McDonald RL. Gabapentin does not ef-fect NMDA receptor currents or voltage dependent calcium currents in cultured rodent neurons. *Ann Neurol* 1991;30:292
 18. Kelly KM, Gross RA, MacDonald RL. Valproic Acid selecti-vely reduces the low threshold (T) calcium current in rat nodose neurons. *Neurosci* 1990;116:233-8
 19. Krall RL, Penry JK, White BG, Kupferberg HJ, Swinyard EA. Antiepileptic drugs development . *Epilepsia* 1978;19:409-428
 20. Larson OM, Gram L, Schousboe I and Schousboe A. Diffe-rential effects of Gamma-vinyl GABA and Valproate on Ga-ba Transaminase from cultured neurons and astrocytes. *Neuropharmacology* 25:617-625, 1986
 21. Leach, MJ,Baxter MG,Critchley MAE. Neurochemical and behavioral Aspects of Lamotrigine. *Epilepsia* 1991;32 (suppl 2) S4-S8
 22. Leppik E, Graves N. Potential Antiepileptic Drugs: Felbama-te. In: *Antiepileptic Drugs*, 1989,3er Edition. Levy R, Matt-son R, Meldrum B, Penry J and Dreiffus F.
 23. Locock C. "Discussion of paper by Sieveking E. Analysis of 52 cases of epilepsy observed by author". *Lancet* 1857, 1:527
 24. Loscher W. Valproate induced changes in GABA metabo-lism ay the subcellular level. *Biochem Pharmacol* 1981;30:1364-1366
 25. MacDonald R, Garofalo EA, Hood T. Altered excitatory and inhibitory amino acid receptor binding inhipocampus of patients with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1991;29:529-41
 26. MacDonald R, Kelly K. Antiepileptic Drug Mechanisms of Action. *Epilepsia* 1993;34 (suppl 5) S1-S8
 27. MacDonald R. Antiepileptic drug actions. *Epilepsia* 1989;30 (suppl 1):S19-S28
 28. MacDonald R, Mc Lean M.J. Anticonvulsant drugs: Mecha-nism of action. In: Delgado Escueta, AV Ward A.A., Wood-bury DM, Porter RJ eds *Advances in neurology*, vol44, NY: Ra-ven Press, 1986:713-36.
 29. McLean MJ, MacDonald R. Carbamazepina and 10-11 epoxy carbamazepina produce use and voltage dependent limitation of rapidly firing action potentials of mouse cen-tral neurons in cell culture. *J Pharmacol Exp Ther* 1986;238:727-738
 30. McLean MJ, MacDonald R. Multiple actions of Phenytoin on mouse spinal cord neurons in cell culture. *J. Pharmacol Exp Ther* 1983;227:779-789.
 31. Mc Lean MJ, Mac Donald R. Sodium Valproate, but not Et-hosuximide, produces use and voltage dependent limita-tion of high frequency repetitive firing of action potentials of mouse central neurons in cell culture. *J Pharmacol Exp Ther* 1986;237: 1001-1011.
 32. McNamara D. 5-7 Diclorokynurenic acid, a potent and se-lective competitive antagonist of thr glycine site of NMDA receptors. *Neurosc* 1990;120:17-20
 33. Meldrum BS. Excitatory amino acid transmitters in epi-lesy. *Epilepsia* 1993;32 (suppl 2):S1-S3
 34. Meldrum BS. GABAergic mechanisms in the pathogenesis and the treatment of epilepsy. *Br. J. of Clin. Pharmacol* 27:3S-11S,1989.
 35. Nielsen EB. NO-328: A new potent GABA uptake inhibitor. *Soc Neurosci Abstr* 1987;13(2):968
 36. Nowack WJ, Johnson RN, Englander RN, Hanna GR. Effects of Valproate and Ethosuximide on thalamocortical excita-bility. *Neurology* 1979;29:96-99
 37. Nowycky MC, Fox AP Tsien RW. Three types of neurons calcium channels with different calcium agonist sensitivity. *Nature* 1985;316:440-443
 38. Olsen RW, Tobin AJ. Molecular biology of GABA A recep-tors. *Faseb J* 1990;4:1469-1480
 39. Porter R, Rogawski M. New Antiepileptic Drugs. In: Wyllie (ed). *The treatment of epilepsy :principles and practices*. Phila-delphia: 1993, pag 974-985.
 40. Putnam TJ, Merrit HH. Experimental determination of the anticonvulsant properties of some phenyl derivates. *Science* 1937;85:525-526
 41. Ransom RW, Stee NL. Cooperative modulation of 3[H] MK801 binding to the N-Methyl-D-Aspartate receptor ion channel complex by l-Glutamate, glycine and polyamines. *J Neurochem* 1988;51:836-840
 42. Reimann W, Inhibition by GABA, Baclofen and Gabapen-tin of Dopamine release from rabbit caudate nucleus: are there common or different sites of action?. *Eur J Pharmacol* 1983;94:341-344
 43. Reinhardt JF, Reinhardt JF. Experimental evaluation of AEDs In: Vidal JA (ed). *Anticonvulsants*. NY: *Academic Press*, 1977:57-111
 44. Rogawski MA, Porter RJ. Antiepileptic drugs : Pharmacolo-gical mechanisms and clinical efficacy with consideration of promising developmental stage compounds. *Pharmacol Rev* 1990;42:223-285
 45. Schmidt B.Potential antieileptic drugs: Gabapentin. In: Levy Rh, Dreiffuss FE, Mattson RH, Meldrum BS, Penry JK. *Antiepileptic drugs*, ed 3er , 1989:925-935
 46. Schwarz J and Grigat G. Phenytoin and Carbamacepine: Po-tential and frequency dependent block of Na currents in mammalian myelinated nerve fibers. *Epilepsia* 1989;30:286-29
 47. Squires RF, Braestrup C. Benzodiazepine receptors in rat brain. *Nature* 1977;266:732-734
 48. Swinyard EA, Woodhead JH, White HS, Franklin MR. Expe-rimental selection, quantification and evaluation of anti-convulsants. In: Levy R, Mattson R, Meldrum B, Penry JK, Dreiffus FE. *Antiepileptic drugs*. 3rd edition NY: Raven Press, 1989:85-102.
 49. Taylor CP, Vartanian MG, Yuen PW Bigge C. Potent and ste-reospecific anticonvulsant activity of 3isobutyl GABA rela-tes to in vitro binding at a novel site labeled by tritiated Gabapentin. *Epilepsy Res* 1993;14:11-15
 50. Taylor CP, Rock DM, Weinkauff RJ, Ganong AH. In vitro and in vivo electrophysiology effects of the anticonvulsant gaba-pentin. *Soc Neurosci Abs* 1988;14:866
 51. Ticku MK, Kamatchi GL, Sofia RD. Effect of anticonvulsant Felbamate on GABA A receptor system *Epilepsia* 1991;32:389-391
 52. Twyman RE, Macdonald RL. Antiepileptic drug regulation of GABA A receptor chanelns. In: Tunncliff G, Raess BU, eds. *GABA mechanism in epilepsy* NY: Wilwy-Liss, 1991:89-104.
 53. Wada JA. Pharmacological Prophylaxis in the kindling mo-del of epilepsy. *Arch Neurol* 1977;34:389-395
 54. Willets J, Balster RL, Leander JD. The behavioral pharmaco-logy of NMDA receptor antagonists. *Trends Pharmacol Sci* 1990;5:199-208
 55. Willow M, Gonoi T, Catterall WA. Voltage clamp analysis of the inhibitory actions of Diphenylhidantoin and Carba-mazepine on voltage sensitive sodium channels in neuro-blastoma cells *Mol Pharmacol* 1985;27:549-558

¿Qué sabemos acerca del mecanismo de acción del placebo?

Silvia I. Wikinski

Médica psiquiatra. Miembro de la Carrera del Investigador del CONICET. Profesora adjunta de la 1ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Junin 956, 5º piso (1113) Buenos Aires, Argentina. swikinsk@ffyb.uba.ar

En general se acepta que un placebo es una sustancia (o un procedimiento) que, careciendo por sí mismo de acción terapéutica, produce algún efecto curativo en el enfermo. Esta definición, requiere algunas precisiones. La primera se refiere a la supuesta "falta de acción terapéutica", la que parece a primera vista contradictoria con el "efecto curativo" percibido por el enfermo. De hecho hoy se usa el término placebo para toda maniobra (farmacológica, instrumental o psicológica) cuya eficacia no ha sido demostrada de acuerdo a los métodos convencionales de la investigación científica. También se aplica el término a los procedimientos que producen alivio sintomático, aun cuando el mecanismo por el cual actúan es desconocido o inespecífico. Algunos autores(20) consideran que la mejoría obtenida en tratamientos con drogas activas, pero con dosis o por tiempos insuficientes (de acuerdo a los conocimientos científicos disponibles) podría deberse también a un efecto placebo, el que por otra parte no puede excluirse cuando se consideran tratamientos "convencionales". Quitkin y col. dedicaron considerable esfuerzo a discriminar la contribución del efecto placebo en la respuesta a los antidepresivos. Caracterizaron los cambios en el estado de ánimo a lo largo del

tiempo de tratamiento y determinaron que la respuesta a los antidepresivos no se presenta antes de la tercera semana de tratamiento, de lo que se deduce que toda mejoría anterior se debe en realidad al efecto placebo(20).

El concepto de "placebo" se sitúa en la divisoria de aguas entre la medicina como ciencia y la medicina como intuición o práctica no científica¹. Hasta mediados del siglo XX, prácticamente todas las intervenciones curativas podrían haber sido consideradas placebos. El vademécum acumulado desde los orígenes de la humanidad hasta entonces registraba, según algunos autores, alrededor de 4800 drogas y más de 16800 prescripciones, todas ellas sostenidas fundamentalmente por la tradición y sin mecanismo de acción conocido. Para algunas se demostraron más tarde mecanismos específicos (la aspirina, algunas formas de acupuntura, etc.) pero la gran mayoría o fue abandonada (como es el caso de las sangrías o las

1. Debo aclarar que el uso del término "científico" de ninguna manera encierra un carácter valorativo, al igual que la calificación de "no científico" de ninguna manera intenta ser peyorativa. Aplico el término "científico" a los procedimientos consagrados por la ciencia positivista.

Resumen

El placebo es una sustancia o un procedimiento que ejerce un efecto curativo o de alivio pero cuya eficacia o mecanismo de acción no pudieron ser demostrados siguiendo los procedimientos científicos convencionales. El objetivo de esta revisión es sintetizar las distintas teorías acerca de cómo actúa el placebo. Se repasan las teorías del condicionamiento clásico, la de las expectativas, el papel que juega el deseo de alivio y la angustia, como así también los posibles niveles simbólicos en los que el efecto placebo estaría anclado. Algunos trabajos recientes demostraron que las respuestas neurobiológicas a la administración de placebo coinciden con las observadas después de la administración del correspondiente agente activo. Se sugiere, siguiendo datos obtenidos en investigaciones sobre el desarrollo temprano, que los cuidados maternos instalan en el individuo "programas de corrección de las variables fisiológicas" que pueden ser activados por claves contextuales eficaces, entre las que se hallaría el placebo.

Palabras clave: Efecto placebo – Mecanismo del efecto placebo – Condicionamiento y efecto placebo – Expectativa y efecto placebo – Ansiolisis y placebo – Teoría del apego y efecto placebo.

WHAT DO WE KNOW ABOUT THE MECHANISM OF ACTION OF THE PLACEBO?

Summary

The placebo is a substance or a procedure capable to induce a subjective or objective healing effect, but which efficacy or mechanism of action could not be demonstrated by the conventional scientific procedures. The main objective of this review is to synthesize the theories about the way the placebo acts. Conditioning, expectancy and desire theories, as well as the possible symbolic level in which placebo acts are reviewed. Some recent investigations showed that neurobiological responses elicited by placebo administration mimic those induced by its corresponding active drug. Finally, following evidences from development research, we suggest, that early experiences provide individuals with a "correction program of physiological functions" which could be eventually activated by contextual clues, as placebo.

Key words: Placebo – Mechanism of action of placebo – Conditioning and placebo – Expectancy and placebo – Attachment theory and placebo.

purgas) o espera su consagración como agente activo. El efecto placebo interpela nuestro saber médico y nuestra forma de entender la terapéutica: actúa, o parece actuar, pero ignoramos cómo. Dada esta definición debemos comenzar por aceptar que la pregunta que sirve de título a este trabajo encierra una paradoja, ya que si supiéramos cómo es que actúa el placebo, éste dejaría de serlo.

La perplejidad que produce en la medicina convencional la acción del placebo sólo puede explicarse por la persistencia de una concepción dualista de la naturaleza humana, por la convicción de que existe una dicotomía entre la mente y el cuerpo. Ya que si el placebo no actúa en el cuerpo enfermo, tal como lo concibe la medicina convencional, entonces es desde la mente desde donde modifica la sintomatología que el cuerpo expresa. En tal sentido, interrogarnos acerca de cómo es que este diálogo mente-cuerpo da por resultado cambios corporales observables trasciende la especulación farmacológica o terapéutica para alumbrar un fenómeno que pone en evidencia con claridad de qué manera mente y cuerpo constituyen en verdad una entidad compleja pero unitaria.

Dijimos que acerca del mecanismo por el que actúa el placebo sólo tenemos teorías. Es a ellas a las que nos referiremos a continuación.

Hay dos grandes líneas de teorización e investigación: una atiende a los aspectos cognitivos que podrían estar involucrados, la otra analiza los aspectos emocionales. Desde luego, es imposible imaginar el funcionamiento mental sin la participación simultánea de ambos y, por lo tanto, la diferenciación se hace sólo con fines expositivos.

Del condicionamiento a la simbolización: las teorías cognitivas aplicadas al efecto placebo

Teoría del condicionamiento

Numerosos investigadores explican la respuesta al placebo como un proceso de condicionamiento clásico. Recordemos brevemente en qué consiste este proceso, descrito inicialmente por Pavlov. Cuando dos estímulos, uno neutro (estímulo condicionado) y otro capaz de producir una respuesta (estímulo no condicionado), son presentados repetidamente en forma pareada, una subsecuente presentación del estímulo neutro es capaz de inducir la respuesta aún en ausencia del estímulo no condicionado (respuesta condicionada). La respuesta condicionada es refleja (involuntaria e inconsciente).

Quienes adjudican el efecto placebo a un proceso de condicionamiento sostienen que el comprimido, por ejemplo, actúa como estímulo condicionado y el agente activo (o droga) contenido en el mismo, como estímulo no condicionado. La presentación subsecuente de un comprimido idéntico en aspecto al original pero carente del agente activo, induce una respuesta similar en sentido y magnitud a la observada por la administración de dicho agente. Una variante de esta teoría sostiene que dado que el agente activo en sí mismo no es percibido por el sujeto, lo que en realidad actúa como estímulo no condiona-

do es la respuesta farmacológica (por ejemplo el cambio en la frecuencia cardíaca, la estimulación psicomotriz, etc.).

La vigencia de esta teoría, cuya operacionalización y puesta a prueba es relativamente sencilla, está sostenida por numerosísimas evidencias experimentales, muchas de ellas obtenidas en trabajos con animales.

Citemos algunos a modo de ejemplo. La presentación apareada de un estímulo sonoro con inyecciones de morfina permite que posteriormente la sola presentación del estímulo auditivo reduzca las manifestaciones conductuales de la abstinencia al fármaco(16). Robert Ader, por otra parte, es autor de una extensa línea experimental acerca del condicionamiento de la respuesta inmunológica. Entre muchos otros resultados él y sus colaboradores demostraron que el efecto inmunosupresor de la ciclofosfamida puede ser condicionado de forma tal que una vez instalada la asociación, la presentación del estímulo apareado suprime la respuesta a la inyección de un antígeno(1).

En el ser humano también se observaron respuestas condicionadas que podrían explicar al efecto placebo. Un ensayo muy convincente es el publicado por Voudouris y colaboradores(26) quienes realizaron un experimento en el que un grupo de voluntarios recibía un shock eléctrico doloroso. Una vez establecido el umbral doloroso del estímulo, se les aplicaba una crema "analgésica" (en realidad un placebo) y, subrepticamente, se bajaba la intensidad del shock de manera tal que una nueva presentación del mismo no resultaba dolorosa o lo era en menor medida. En un segundo ensayo, la crema resultaba eficaz para atenuar el dolor provocado por el shock eléctrico, aplicado esta vez en una intensidad igual a la que había resultado originalmente dolorosa².

Hasta aquí hemos citado ejemplos de trabajos realizados en un laboratorio. Los participantes (cuando se trataba de humanos) no estaban enfermos y bien podría adjudicarse la eficacia del placebo al hecho de que no había ninguna patología orgánica subyacente. Es posible especular que así como el dolor era inducido experimentalmente, también podía ser aliviado por procedimientos no farmacológicos.

Sin embargo, diversas observaciones clínicas parecen confirmar el hecho de que el condicionamiento podría otorgar un efecto curativo al placebo. Olness y Ader, por ejemplo, informaron acerca del tratamiento exitoso de un niño con lupus eritematoso mediante un esquema en el que la mitad de las sesiones mensuales de quimioterapia eran reemplazadas por la sola presentación de los estímulos *asociados* al inmunosupresor (estímulos condicionados)(18). Sin duda esta experiencia resulta muy interesante, pero se trata de un único caso, al que por otro lado continuó suministrándosele el inmunosupresor.

Otros trabajos demostraron que la sustitución de una droga activa por un placebo retrasa la reaparición de los síntomas después de tratamientos cróni-

2. Nótese que en este caso en realidad lo que producía el efecto analgésico del placebo no era la administración concomitante de un agente analgésico sino la experiencia de analgesia en sí misma.

cos. Mencionaremos dos ejemplos. Pacientes hipertensos tratados exitosamente con atenolol fueron divididos en dos grupos: en uno se suspendió sin más el tratamiento farmacológico, y en el otro se lo sustituyó por placebo. Este último grupo se mantuvo normotenso por más tiempo que el primero(25). Con un protocolo similar se probó la eficacia del placebo para disminuir la tasa de recaídas en esquizofrénicos compensados. Los enfermos en los que la suspensión de la medicación fue seguida de la administración de placebo tuvieron una tasa de recaídas significativamente menor que aquellos en los que no se realizó la sustitución. Cabe señalar que, pasado cierto tiempo, la mayoría de los pacientes (con o sin placebo) sufrió recaídas(10). El diseño experimental en el que se basaron estos trabajos permite descartar que la persistencia de la mejoría se deba a concentraciones residuales del fármaco en plasma, ya que ninguno de los dos grupos de pacientes estaba recibiendo la droga.

En el condicionamiento clásico no basta con que el estímulo condicionado precipite la respuesta refleja. Se deben cumplir además varias premisas. Las más importantes son:

1. la intensidad de la respuesta condicionada debe ser proporcional a la intensidad del estímulo no condicionado;

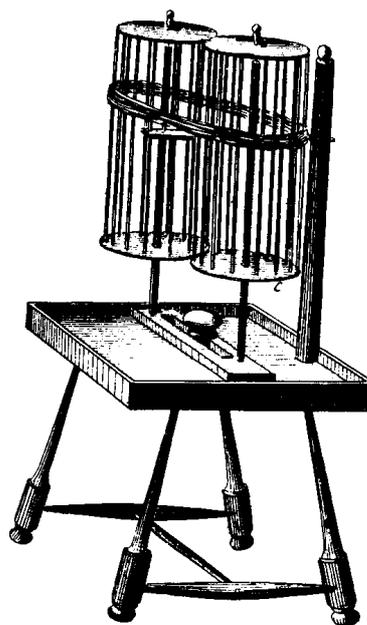
2. la respuesta condicionada debe extinguirse si se suspende el reforzamiento (presentación contingente del estímulo condicionado y del no condicionado);

3. el signo de la respuesta condicionada (aumento o disminución) debe ser igual al estímulo no condicionado, Las investigaciones acerca del efecto placebo a veces confirman estas premisas, pero otras no.

En pruebas en las que se cambió un agente activo por un placebo se observó que la primera de estas premisas generalmente se cumple, ya que el efecto del placebo es tanto más intenso cuanto más intenso haya sido el del agente activo. Y a la inversa, cuando un agente activo es administrado después de un placebo, la respuesta a la droga pierde intensidad. En este caso el estímulo condicionado sería el placebo y el no condicionado la droga y por lo tanto, la intensidad de la respuesta a la droga queda supeditada al efecto del placebo(4). Sin embargo, esta regla no siempre se cumple. Veamos por ejemplo el caso de un ensayo de fase II en un proceso de aprobación de un nueva droga. El grupo tratado con placebo no ha sido expuesto previamente a la droga activa y sin embargo lo habitual es que un porcentaje de pacientes obtenga algún beneficio (este es precisamente el sentido del grupo placebo). Analizado desde la teoría del condicionamiento vemos que la intensidad del reforzador (estímulo condicionado) es 0, lo que nos lleva a preguntarnos de qué depende en este caso la intensidad de la respuesta.

La premisa de la extinción de la respuesta en ausencia de un estímulo reforzador se cumple en la mayoría de los casos. De hecho, los ejemplos mencionados más arriba no sólo ponen de manifiesto que la asociación estímulo condicionado/respuesta farmacológica puede instalarse sino también que puede perderse cuando cesa la asociación contingente.

Por último discutiremos qué sucede con la tercera premisa, ya que parece ser la menos consistente cuando es aplicada al efecto placebo. En muchos casos la respuesta al placebo es opuesta en signo a la



respuesta obtenida con el agente activo. Por ejemplo, el placebo después de inyecciones repetidas de insulina provoca hiper en lugar de hipoglucemia(24); también se demostró una dirección inversa entre la intensidad de sedación producida por una droga y la inducida por su correspondiente placebo(19). Los defensores a ultranza del condicionamiento como base del efecto placebo han ensayado diversas explicaciones para esta incongruencia, pero lo cierto es que bien pudiera ser que con el condicionamiento no alcance para explicar el fenómeno.

Papel de la expectativa y de la capacidad representacional

Como vimos más arriba la respuesta condicionada es esencialmente inconsciente, ya que utiliza la memoria implícita. Ahora bien, parece lógico plantear que cuando dos fenómenos se presentan en forma previsiblemente apareada, la presencia del primero de ellos permite predecir la aparición del segundo. Por lo tanto, el primero, razonablemente, puede generar una expectativa (consciente) de que el segundo se presente. Varios autores defienden la posición de que esta expectativa juega un papel importante en el efecto placebo. Pero ¿sólo la experiencia es capaz de despertar la expectativa de que un evento se presente? En el hombre esta expectativa puede ser generada también por la información, la observación de la experiencia ajena, etc.

Esta posibilidad ha sido confirmada tanto indirecta como directamente. Un trabajo reciente(21) comprobó que la inclusión de un grupo placebo en un ensayo controlado cambia los puntajes de eficacia de la droga activa, como así también los reportes de efectos adversos. Los autores contrastan la eficacia analgésica de antiinflamatorios no esteroideos en trabajos publicados con dos diseños diferentes: droga problema *versus* placebo ó droga problema *versus* droga comparativa. Sus resultados demuestran que

los abandonos por ineficacia en el grupo tratado con droga activa eran más frecuentes en los protocolos en los que se comparaba contra placebo. Por otro lado, los efectos adversos reportados eran más frecuentes en el grupo tratado con la droga problema cuando el ensayo no incluía un placebo sino otro fármaco. Como todos los pacientes son informados del diseño experimental, y por lo tanto de la posibilidad de recibir placebo, es plausible que la expectativa de no estar siendo tratados con un fármaco activo sea responsable de las diferencias halladas en el primer caso. La concordancia con la mayor frecuencia de efectos adversos en los ensayos en los que todos los participantes recibían droga activa parece confirmar esta suposición. Los autores de este trabajo, en realidad, no se proponían evaluar el papel de la expectativa en la evolución de los distintos grupos por lo que, lamentablemente, no previeron ninguna medición directa de la misma.

En cambio De Pascalis y colaboradores diseñaron un protocolo en el que la variable independiente era, precisamente, la expectativa en cuanto a la acción analgésica de un placebo. Los investigadores manipularon la información proporcionada a dos grupos de voluntarios: a uno se le generaba alta expectativa acerca de la eficacia de una crema y al otro se le generaba baja expectativa. Los sujetos que reportaron mayor eficacia analgésica del placebo pertenecían al grupo en el que la expectativa había sido alta. Como otro de los objetivos era discriminar el rol de la sugestionabilidad el experimento se realizó en grupos de sugestionabilidad previamente determinada (alta, baja y media). Del subgrupo de alta expectativa, los más sugestionables eran los que más eficacia reportaban. Sin embargo, la sugestionabilidad no alcanzó por sí misma para modificar la percepción de analgesia en el grupo de baja expectativa. Los autores concluyen que de los dos factores estudiados –sugestionabilidad y expectativa– el segundo contribuye en mayor medida a la percepción analgésica de un placebo(8). Estos resultados son coincidentes con los publicados por otros autores(9).

Price y Fields(19) especulan acerca de las vías por las que la expectativa produce cambios corporales. Sugieren que una expectativa está siempre asociada a una determinada representación mental del hecho que se anticipa. Si el fenómeno anticipado consiste en una modificación fisiológica o psicológica, la expectativa de que se produzca se acompaña de una representación de dicha modificación. Ahora bien ¿hay evidencias de que la sola representación gatille el cambio? Efectivamente hay experimentos en los que se observa, por ejemplo, un aumento del flujo sanguíneo y de la temperatura de la mano de personas a las que se les pide que imaginen por unos segundos que su mano se halla caliente(14).

La simbolización al servicio del efecto placebo

Hasta aquí hemos recorrido un camino que va desde lo más inconsciente (el condicionamiento) a lo menos inconsciente (la expectativa) para explicar la acción del placebo. Vimos que, cuando experimentamos que un evento se sigue sistemáticamente de

otro, la presencia del primero genera una expectativa de que suceda el segundo. Pero igualmente, recibir información verbal o escrita, escuchar el relato de otro en quien confiamos, etc., puede tener las mismas consecuencias.

Sabemos que el contexto en que la información es proporcionada, o la experiencia ajena es transmitida, es de vital importancia para que dicha información genere expectativa. Lo que en particular hace que un contexto sea favorable es que nos sea familiar, que existan ciertos rituales compartidos entre quienes proporcionan la información y quienes la reciben. En el caso de un placebo usado como analgésico en un contexto médico occidental, es de gran importancia que el administrador del estímulo se presente como profesional (médico, psicólogo, enfermero), que las expresiones verbales utilizadas se correspondan con la situación, etc. En otros medios, sin embargo, un gesto o acto adquieren efecto placebo cuando son administrados por el brujo o el curandero de la tribu en el curso de un ritual preestablecido.

Una enfermedad es un evento vital estresante, en gran medida porque formula interrogantes que no podemos responder. Desde tiempos inmemoriales la forma en la que el hombre ha intentado combatir la angustia que le provoca lo desconocido es contando historias. Cada cultura tiene su propia mitología, y en ella se insertan los procedimientos curativos. Las narraciones nos sitúan a nosotros en relación con otros, son creadas por los hombres para otros hombres y, además, están abiertas a la crítica y eventualmente a la corrección. Howard Brody dice que un estímulo puede transformarse en placebo cuando adquiere la forma de una historia que puede ser contada a otro, dentro de un cierto contexto sociocultural(5). La mayor parte de los datos empíricos sobre la respuesta al placebo son compatibles con esta afirmación. Desde luego también permite explicar la proliferación y duración de innumerables prácticas curativas que carecen hasta el momento de fundamentos científicos sólidos.

En definitiva, y continuando con el recorrido acerca de los factores cognitivos involucrados en el efecto placebo, en un nivel de organización psicológica y social superiores, el placebo coloca a la enfermedad (y a la experiencia de estar enfermo) dentro de un sistema de símbolos compartidos.

Cabe ahora preguntarse por qué este hecho produce alivio. Una de las posibles respuestas a esta pregunta sería que al transformar algo desconocido en algo conocido adquirimos una sensación –¿ilusión? ¿convicción?– de que lo podemos controlar o dominar. La sensación de control es un poderoso ansiolítico y tal vez motoriza, aunque sea en parte, la eficacia del placebo.

La ansiedad y el deseo de alivio: aspectos emocionales que contribuyen al efecto placebo

Numerosas experiencias demuestran una relación directa entre el deseo de alivio y la magnitud de la respuesta al placebo. De hecho, por ejemplo, la magnitud de la respuesta analgésica al placebo es mucho mayor cuando el dolor es producido por una dolen-

cia física (en comparación con cuando es inducido experimentalmente). Es más, cuando se comparan los efectos analgésicos del placebo en contextos experimentales de distinta intensidad o duración, aquél es tanto mayor cuanto más intenso o duradero sea el dolor provocado por el experimentador. Por último, así como el efecto de la morfina disminuye con la intensidad del dolor, el efecto del placebo se incrementa con la misma, indicando que el deseo de alivio pareciera determinar su potencia(19). Es interesante señalar que no sólo la analgesia se rige por estos principios. Jensen y Karoly demostraron que el deseo de sentir un efecto estimulante o sedativo es determinante (aún por encima de la expectativa) en la percepción estimulante o sedativa de un placebo(13). Estos datos ponen de relieve el papel que el deseo o la necesidad de alivio juegan en la percepción del efecto placebo.

Si bien no hay trabajos que hayan evaluado de manera sistemática el rol de la ansiedad (y su evolución) en la respuesta al tratamiento con placebo, numerosos autores sostienen que en gran medida los efectos curativos del placebo son mérito de su efecto ansiolítico(17, 19, 23). No se nos escapa que la disminución de la ansiedad puede ser útil para aliviar algunos síntomas y resultar insuficiente, o francamente ineficaz, para hacerlo con otros. ¿Sería éste el motivo por el cual el placebo es más efectivo en algunas patologías psiquiátricas que en otras? Por ejemplo, Andrews cita resultados obtenidos por el *Quality Assurance Program* de Nueva Zelanda, en el que se comparan los efectos de placebo y tratamiento activo para diversas alteraciones psiquiátricas. Mientras que el beneficio de placebo y droga activa produce cambios de 0,93 y 1,54 unidades respectivamente en la depresión, las cifras son de 0,23 y 1,08 para el trastorno obsesivo-compulsivo, y de 0 versus 0,89 para esquizofrenia(3).

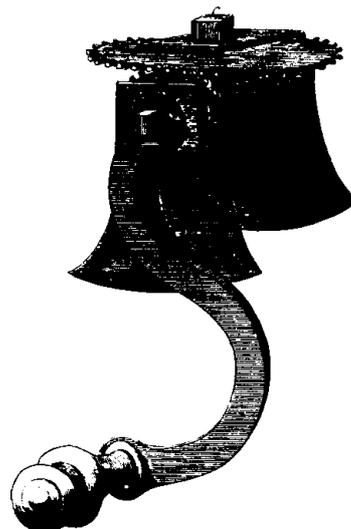
De lo psíquico a lo corporal

¿Cómo se enlazan las creencias, deseos, motivaciones, necesidades y experiencias para producir un cambio corporal observable? Esta no es una pregunta fácil de responder. Hay aportes de diverso rango de validación empírica.

En primer lugar digamos que, desde el punto de vista neurobiológico se ha demostrado una coincidencia notable entre los cambios producidos por un placebo y los producidos por su correspondiente agente activo. Veamos algunos ejemplos.

Amanzio y Benedetti observaron que cuando el condicionamiento del efecto analgésico se produce con opioides, el placebo gatilla la liberación de opioides endógenos, lo que no sucede si el condicionamiento se produjo con antiinflamatorios no esteroideos(2).

Tal vez sorprenda saber que no sólo las alteraciones menores, o con poco daño orgánico, son sensibles al placebo. De hecho Raúl de la Fuente y su grupo de colaboradores demostraron que los pacientes con enfermedad de Parkinson pueden obtener cierto beneficio de un tratamiento con placebo. Interesados en conocer los efectos que tiene esta intervención en



las áreas cerebrales afectadas por la enfermedad, realizaron estudios mediante tomografía por emisión de positrones. Compararon el nivel de ocupación de los receptores dopaminérgicos D_2 en el cuerpo estriado de pacientes tratados con apomorfina (un agonista dopaminérgico) y con placebo. De sus resultados se desprende que el placebo induce liberación de dopamina en la sustancia nigra, ya que el nivel de ocupación de los receptores en el área de proyección correspondiente es semejante al observado después de la administración del agonista directo(6, 7).

Por último otro trabajo reciente compara los cambios en el metabolismo cerebral de la glucosa provocados por fluoxetina y por placebo en un grupo de pacientes con depresión unipolar. Las condiciones experimentales consistieron en un diseño a doble ciego con un seguimiento de seis semanas. Se identificaron cuatro pacientes con respuesta favorable al placebo y cuatro con respuesta a la fluoxetina. Globalmente los cambios observados con ambos tratamientos (placebo y fluoxetina) fueron semejantes. La respuesta al placebo se asoció con incrementos metabólicos en las cortezas prefrontal, premotora, parietal, cinguladas anterior y posterior y en el lóbulo de la ínsula, y disminuciones en el parahipocampo y el tálamo. La respuesta a fluoxetina se superpuso a la observada con el placebo, pero además coincidió con modificaciones en áreas subcorticales y límbicas del tronco cerebral, el estriado anterior, y el hipocampo(15)³.

A la luz de estos trabajos pareciera que la definición inicial de efecto placebo, en la que se enfatiza su carácter inespecífico, no es exacta ya que hay un alto grado de especificidad en las respuestas observadas. Aunque la prudencia indicaría que debemos aguardar antes de arriesgar hipótesis explicativas, es

3. La especulación acerca de si los efectos observados expresan el mecanismo de acción del placebo o el efecto antidepressivo en sí mismo excede el marco de este artículo, lo que no nos exime de tenerla en cuenta.

tentador proponer que el placebo pone en marcha mecanismos biológicos preexistentes. Es como si estuviéramos provistos de un "programa de corrección" y el placebo es la señal para que dicho programa se active.

Un cuerpo teórico interesante para pensar estos fenómenos es el desarrollado por Myron Hofer. Este investigador propone, a partir de experimentos con animales, que los cuidados maternos funcionan como organizadores de distintas funciones corporales y que la crianza incorpora estos organizadores al repertorio de respuestas (conductuales y somáticas) disponible. Propone que la influencia de los reguladores maternos se desvanece gradualmente a medida que el infante madura, pero si bien la regulación del sistema biológico en algunos casos se vuelve autónoma, en otros se transfiere de la madre a otros reguladores del medio ambiente. Esto pone en marcha además un mundo de representaciones psíquicas a través de procesos de aprendizaje asociativo. Dice textualmente⁴ "Como las interacciones regulatorias (por ejemplo alimentarse o calentarse) se repiten en asociación con el mismo patrón de claves olfatorias, auditivas y visuales maternas, ambas quedan asociadas en la memoria de manera tal que una serie de señales específicas con punto de partida en la madre,

desencadena la expectativa de ciertas interacciones conductuales y sus consecuencias neurobiológicas regulatorias. Con la experiencia y la madurez estas expectativas se transforman en esperanzas y memorias..."(12). Vemos aquí un posible nexo entre las experiencias vinculares, los estímulos ambientales y las respuestas corporales. ¿Sería muy arriesgado proponer que las funciones corporales estuvieran codificadas en un engrama de memoria del que también forman parte determinados estímulos ambientales? El placebo evocaría dichos estímulos y facilitaría el cumplimiento del programa fisiológico.

¿Conclusión?

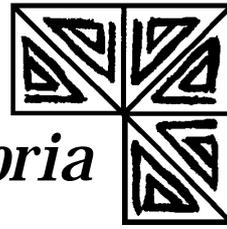
El efecto placebo, como el farmacológico, tiene distintos niveles de acción, desde el estrictamente neurobiológico hasta el sociológico e interpersonal(25). Cada uno de estos niveles puede ser explorado en forma independiente, siempre que hallemos la manera de operacionalizarlo. Cuanto más nos alejamos de lo biológico, o cuanto más cerca estamos de lo subjetivo, más dificultades enfrentamos para formalizar y documentar las observaciones. Sin embargo parece que es inevitable reconocer que sólo la integración de los distintos niveles nos permitirá explicar por qué algo que es poco más que un gesto resulta a veces tan efectivo ■

4. Traducción de la autora

Referencias bibliográficas

- Ader R. (1997) *The role of conditioning in pharmacotherapy. En The placebo effect. An interdisciplinary exploration* A.Harrington (ed.) Harvard University Press, Cambridge, 1997
- Amanzio M y Benedetti F. (1999). Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystem. *J Neurosci* 19: 484-494
- Andrews G. (2001) Placebo response in depression: bane of research, boon to therapy. *British Journal of Psychiatry* 178: 192-194.
- Batterman RC y Lower R. (1968). Placebo responsiveness-Influence of previous therapy. *Current Therapeutic Research* 10: 136-143.
- Brody H. (1997) The doctor as therapeutic agent: a placebo effect research agenda. En: *The placebo effect. An interdisciplinary exploration* A.Harrington (ed.) Harvard University Press, Cambridge, 1997
- de la Fuente-Fernández R, y Jon Stoessl A. (2002). The placebo effect in Parkinson's disease. *Trends in Neurosci* 25(6): 302-306
- de la Fuente-Fernández R, Schulzer M, Jon Stoessl A. (2002) The placebo effect in neurological disorders. *The Lancet Neurology* 1: 85-91
- De Pascalis V, Chiaradia C, Carotenuto E. (2002) the contribution of suggestibility and expectation to placebo analgesia phenomenon in an experimental setting. *Pain* 96: 393-402
- Flaten MA, Simonsen T, Olsen H. (1999). Drug-related information generates placebo and nocebo responses that modify the drug response. *Psychosom. Med* 61: 250-255
- Götestam KG, Gråwe RW, Lervåg y Widén JH. (1995). Does placebo give more protection against relapse in schizophrenia than no drug? *Eur J Psychiatry* 9: 58-62
- Herrnstein RJ. (1962). Placebo effect in the rat. *Science* 138: 677-678
- Hofer M. (1996) On the nature and consequences of early loss. *Psychosom Med* 58: 570-581
- Jensen MP y Karoly P. (1991). Motivation and expectancy factors in symptom perception: a laboratory study of the placebo effect. *Psychosom Med* 53: 144-152
- Kojo I. (1988). The mechanism of psychophysiological effects of placebo. *Medical Hypotheses* 27: 261-264
- Mayberg HS, Silva JA, Brannan SK, Tekell JL, Mahurin RK, McGinnis S, Jerabek PA. (2002) The functional neuroanatomy of the placebo effect. *Am J Psychiatry* 159: 728-737.
- Numan R, Smith N, Lal H. (1975). Reduction of morphine-withdrawal body shakes by a conditioned stimulus in the rat. *Psychopharmacology communications* 1: 295-303.
- Okpako DT. (1999). Traditional African medicine: theory and pharmacology explored. *Trends in Pharm. Sci.* 20: 482-485
- Olness K, Ader R. (1992) Conditioning as an adjunct in the pharmacotherapy of lupus erythematosus: a case report. *J Developmental and behavioral pediatrics*, 13: 124-125, citado por Ader R (1997)
- Price DD, Fields HL. (1997). The contribution of desire and expectation to placebo analgesia: implications for new research strategies. En: *The placebo effect. An interdisciplinary exploration* A.Harrington (ed.) Harvard University Press, Cambridge, 1997).
- Quitkin FM. (1999). Placebos, drug effects, and study design: a clinician's guide. *American J. Psychiatry* 156: 829-836.
- Rochon PA, Binns MA, Litner JA, Litner GM, Fischbach MS, Eisenberg D, Kaptchuk TJ, Stason WB, Chalmers TC. (1999). Are randomized control trials outcomes influenced by the inclusion of a placebo group? A systematic review of nonsteroidal antiinflammatory drug trials for arthritis treatment. *J Clin Epidemiol* 52(2): 113-122

el rescate y la memoria



De Robertis: una contribución esencial a la neurobiología actual

Guillermo Jaim Etcheverry*

La trayectoria de Eduardo De Robertis (1913-1988) en la investigación científica –que se extendió por más de medio siglo– constituye un claro ejemplo de la asombrosa evolución experimentada por la biología celular contemporánea en el campo de las neurociencias.

Advirtiendo la inseparable relación entre la forma y la función en biología, durante los años que pasó en los centros académicos estadounidenses a fines de la década de 1940, De Robertis anticipó el enorme impacto que la microscopía electrónica habría de tener cuando se aplicara a la biología, tarea a la que contribuyó con entusiasmo.

De Robertis ejerció un protagonismo decisivo en la descripción de la ultraestructura de la región sináptica y el hallazgo de vesículas en las terminaciones de las fibras nerviosas, constituyó uno de los hitos fundamentales en la caracterización de la estructura y función del tejido nervioso. Hasta mediados del siglo XX, se discutía aún el concepto de continuidad en el sistema nervioso que postulaban algunos autores. Fue recién alrededor de 1950, cuando resultó posible analizar cortes de tejidos con el microscopio electrónico, que la doctrina neuronal de Cajal pudo ser demostrada. Varias investigaciones, publicadas durante 1953, señalaron que en la unión sináptica existía una clara delimitación del citoplasma de las regiones pre y postsinápticas, confirmando la independencia de las neuronas. Entre

esos trabajos iniciales se destaca el de Estable, De Robertis y Reissig demostrando la existencia de un espacio entre ambas membranas en las sinapsis del ganglio acústico ventral del gato y del perro.

Pero de especial interés por las implicancias fisiológicas y bioquímicas que demostró tener, fue la descripción realizada por De Robertis y H. Stanley Bennett, entonces en la Washington University en Seattle, de la existencia de un componente vesicular submicroscópico especial presente en la región presináptica. La primera comunicación en torno a esa cuestión fue presentada en el Federation Meeting en marzo de 1954, describiendo las características morfológicas esenciales de las vesículas presentes en las sinapsis del ganglio simpático de la rana y en el neuropilo de la lombriz de tierra. Simultáneamente, otros autores, comunicaban hallazgos similares en diversos tipos de uniones sinápticas.

La selección de ese trabajo entre la vasta obra de Eduardo De Robertis, se funda, pues, en el hecho de que abrió un enorme campo a la investigación morfológica, bioquímica y farmacológica. Por ese entonces, la teoría que indicaba que las sustancias químicas desempeñaban un importante papel en la transmisión de los impulsos nerviosos, obtenía un sólido apoyo experimental. Katz había postulado que bajo la acción del impulso nervioso, un cierto número de unidades cuánticas del transmisor eran descargadas en forma sincrónica desde el terminal. Advertidos de estos avances, De Robertis y Bennett sugirieron, ya en su descripción original, que las vesículas sinápticas podían estar asociadas con la acetilcolina o con otros transmisores químicos liberados por las neuronas. Inclusive señalaron que los organoides re-

* Rector de la Universidad de Buenos Aires.

La redacción agradece al Rector de la UBA colaborador, en su momento, del Prof. Dr. De Robertis, su valiosa contribución para la Introducción del artículo que presentamos en esta Sección.

cién descubiertos podían dirigirse hacia la membrana presináptica, perforarla y liberar su contenido en el espacio comprendido entre ambas membranas.

Ya en Uruguay, De Robertis dio algunos de los pasos lógicos para tratar de establecer la relación de las vesículas sinápticas con el proceso de transmisión. Demostró que desaparecían de las terminaciones en degeneración luego de la sección de un nervio y, en 1957, comprobó que la estimulación eléctrica de los nervios reducía la cantidad de vesículas en el terminal. Estudios realizados en diversas preparaciones empleando una combinación de técnicas morfológicas, fisiológicas y farmacológicas, confirmaron el papel fundamental y universal de las vesículas sinápticas en el proceso de señalización química entre las neuronas y sus efectores.

En la discusión del trabajo seleccionado, se puede descubrir la que sería la evolución de la investigación neuroquímica y neurofarmacológica de los años posteriores. A comienzos de la década de 1960, la investigación de De Robertis tomó un camino diferente. Así lo describe con sus propias palabras: "Cuando regresé a mi país, pensé que para simplificar el análisis estructural y bioquímico del cerebro resultaba esencial desarrollar nuevos métodos de fraccionamiento celular adaptados a su compleja ultraestructura y a su naturaleza frágil, obteniendo fracciones celulares tan puras como fuera posible".

La íntima cooperación entre bioquímicos y microscopistas electrónicos estimulada por De Robertis

permitió, a partir de homogenatos de cerebro, aislar terminaciones nerviosas que eran morfológicamente identificables y que estaban preservadas metabólicamente. La publicación, realizada en 1962, en la que se consigna la primera descripción detallada del método fue una de las más citadas en la historia del *Journal of Neurochemistry*.

El aislamiento de las terminaciones nerviosas o "sinaptosomas" como fueron luego conocidas, aparece hoy como un hito esencial en la evolución de la neuroquímica y la neurofarmacología ya que permitió obtener evidencia que confirmaba la hipótesis que ellas constituían el sitio de almacenamiento de los neurotransmisores. El análisis de esas "partículas autocontenidas con todas las características estructurales y muchas de las funcionales de la región sináptica", en palabras de De Robertis, permitió además reunir una enorme cantidad de información acerca de la organización estructural y bioquímica de la sinapsis y su función en condiciones normales y patológicas. Desde fines de la década de 1960 hasta su muerte, De Robertis y su grupo se interesaron por la caracterización química de los receptores sinápticos.

El análisis de la impresionante obra científica de Eduardo De Robertis, demuestra claramente que, en su conjunto, ella constituye uno de los aportes más significativos realizados durante el siglo XX al conocimiento y la interpretación de la estructura y función del sistema nervioso ■

Algunos aspectos de la morfología submicroscópica de la sinapsis en ranas y lombrices*

Por **Eduardo D. P. De Robertis, MD** y **H. Stanley Bennet, MD**

Departamento de Anatomía, Universidad de Washington, Seattle

Introducción

Revisando los aspectos citológicos de la función sináptica, Bodian(1) enfatizó la importancia de conocer más acerca de su ultraestructura, señalando

que desde los trabajos clásicos de Ehrlich(2), Retzius(3), Cajal(4), y otros, ha habido pocas contribuciones metodológicas para el estudio de la sinapsis, excepción hecha de algunos avances técnicos. Es evidente que las capacidades de resolución del microscopio electrónico pueden ser aplicadas a extender más nuestro conocimiento de la morfología sináptica, sacando ventaja de los progresos recientes en las técnicas de fijación y corte.

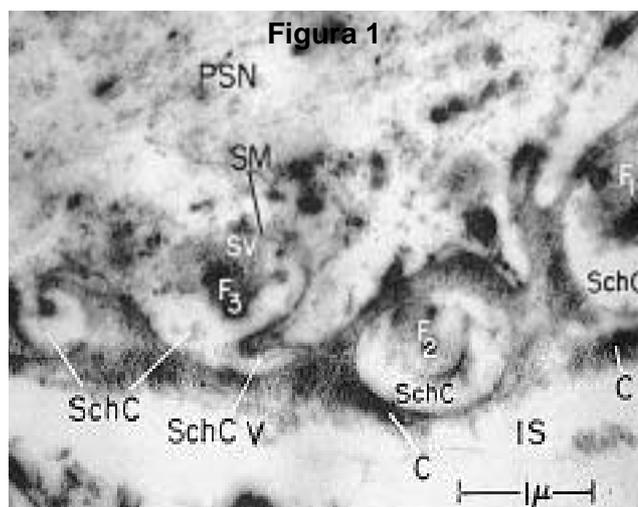
Usando este enfoque, pero basando sus estudios en secciones extraídas de la inclusión plástica me-

* "Some features of the submicroscopic morphology of synapses in frog and earthworm", *The Journal of Biophysical and Biochemical Cytology* 1955, Vol.1, N° 1, pp 47-58. Recibido para su publicación el 17 de mayo de 1954. Traducido con el permiso de copyright The Rockefeller University Press.

dianter solventes, con la distorsión consecuente de las relaciones entre estructuras, Robertson(5) informó que la distancia entre el axoplasma sináptico y postsináptico, separados por dos membranas axolémicas, era de alrededor de 600 A en las fibras gigantes del ganglio estrellado del calamar y en el ganglio abdominal del cangrejo de río. Estable y colaboradores(6), observando el ganglio ventral del nervio acústico de perros y gatos, descubrieron que las masas citoplasmáticas pre y postsinápticas estaban separadas por una distancia mínima de alrededor de 320 A que correspondía aproximadamente al espesor de una membrana doble. Sjöstrand(7), a partir de secciones muy finas de material proveniente retina bien fijado, descubrió que la membrana de los bastones estaba en estrecho contacto con la de la célula bipolar en las áreas sinápticas, con una interdigitación considerable de las dos células y con procesos de la célula bipolar encajando perfectamente en las hendiduras de los bastones. Se observaron gránulos pequeños y esféricos en el citoplasma sináptico.

Las observaciones preliminares mencionadas más arriba han resuelto así algunas de las controversias que en el pasado se derivaban de la resolución limitada del microscopio óptico y de los caprichos de la tinción argéntica. Por ejemplo, parecían haber invalidado la generalidad del postulado de Castro(8) de una cubierta glial continua alrededor de la terminal presináptica [ver también Robertson(5, 9)], y apoyar el concepto de la individualidad de la célula nerviosa implícita en la "doctrina neuronal" de Cajal, ofreciendo evidencia de membranas celulares continuas que separan elementos pre y postsinápticos.

El presente trabajo informa sobre los resultados obtenidos en un estudio limitado y exploratorio de los rasgos morfológicos de la sinapsis en el ganglio simpático de las ranas y en el neuropilo del cordón nervioso de la lombriz. Estas últimas, de acuerdo a Bullock(10), son sinapsis axo-axonales, definiendo los axones anatómicamente más que sobre la base de la dirección supuesta de la conducción del impulso. Entre las observaciones citadas aquí muchas son confirmatorias de descubrimientos anteriores basados en los microscopios óptico y electrónico. Además, se presentan algunos detalles nuevos de la estructura de las membranas sinápticas. Se describe un componente vesicular o granular de la sinapsis, que puede resultar interesante para un estudio más detallado, dadas las características especiales de permeabilidad y de las propiedades farmacológicas atribuidas a estas membranas. Sin embargo, no se proponen conclusiones generales a partir de estas observaciones, debido a las grandes variaciones en la conducta y morfología de estas estructuras, como así también al alcance limitado del material examinado. Es más, la exploración mediante el microscopio electrónico está aún en su infancia, y por lo tanto no contamos con una clasificación y comprensión satisfactoria de todos los componentes celulares hallados. Con la limitada experiencia actual, la interpretación de cuestiones tales como la extensión o los límites de los bordes y las membranas celulares, la naturaleza de los componentes particulados, el carácter "vesicular" o "granular" de los cuerpos hallados, el reconocimiento de los muchos perfiles revelados en la micrografía y la distinción entre artefactos e imágenes verdaderas pre-



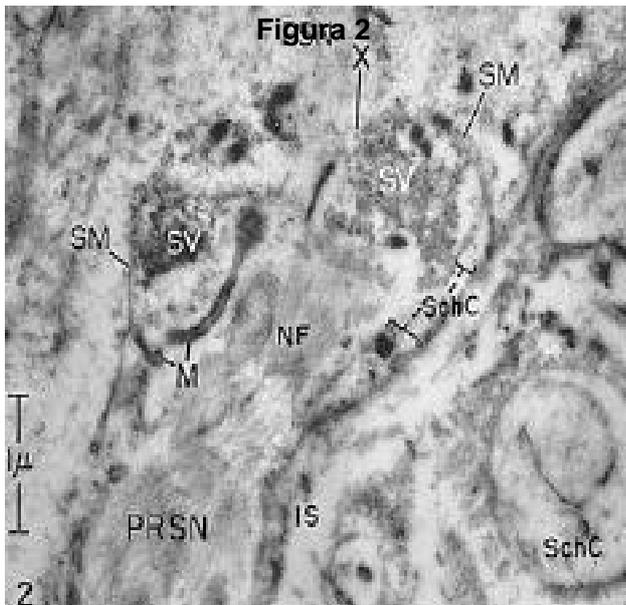
sentan riesgos e incertidumbres que no podrán ser resueltos sin el esfuerzo, probablemente por años, de citólogos de todo el mundo. Por esas razones, las interpretaciones que damos a nuestras micrografías no pueden ser consideradas más que tentativas.

Técnica

Se desmedularon ranas leopardo (*Rana pipiens*) y ranas toro (*Rana calesbiana*) y se expuso la cadena nerviosa simpática abdominal mediante una cuidadosa disección, dejando intacto el suministro de sangre. Las lombrices fueron inmovilizadas en una posición extendida y se expuso el cordón nervioso. En ambos casos el tejido nervioso fue hidratado *in situ* inmediatamente después de la exposición con fijación ósmica de Palade(11). Después de un lapso de unos pocos minutos, cuando la fijación ya estaba bien iniciada, se removieron los nervios, se cortaron y se pusieron en una nueva fijación por una a cuatro horas. Las porciones del cordón nervioso y del ganglio fijadas fueron deshidratadas, incluidas en metacrilato y seccionadas, usando un ultra-microtomo con un diseño modificado del de Porter y Blum(12), provisto de controles de avance y térmicos. Se obtuvieron secciones satisfactoriamente delgadas utilizando dichos métodos de avance. Las secciones fueron seleccionadas según su espesor sobre la base del reflejo de interferencia de colores observado mediante un microscopio metalúrgico de Spencer. Las micrografías fueron captadas con un microscopio electrónico RCA EMU con lentes objetivos compensados, ajustados al objetivo, condensador y proyector de aperturas. Las micrografías fueron obtenidas con una ampliación de entre 3,600 y 7,000 diámetros, y luego fueron ampliadas fotográficamente hasta 65.000.

Observaciones

En la rana – Las figuras 1 y 2 ilustran dos tipos de uniones sinápticas encontradas en el ganglio simpático abdominal de la rana toro. En la parte superior de la primera figura se puede ver el citoplasma de la célula ganglionar que está en estrecha relación con varios sectores a lo largo de la fibra nerviosa no mielinizada rodeada por las células de Schwann. Dos de esos sectores



de la fibra, F1 y F2, están completamente separados de la célula ganglionar dentro del plano de la sección, pero ocupan depresiones o indentaciones de la superficie de la célula ganglionar. Fibras de colágeno rodean a las células de Schwann de las fibras F1 y F2.

El área F3 parece representar un sector de una fibra a nivel del contacto sináptico con la neurona postsináptica (PSN). Se puede ver que el citoplasma de la célula de Schwann contiene un componente vesicular (Sch CV) ya descrito por De Robertis y Bennett(13). Una porción de la célula de Schwann y del pie sináptico terminal ocupa una depresión en la célula ganglionar postsináptica.

La cobertura schwanniana no se extiende sobre el extremo de la fibra presináptica. Esta última termina en estrecho contacto con la superficie de la membrana postsináptica. La porción terminal del elemento presináptico está caracterizada por una alta densidad y por la presencia de numerosos gránulos o vesículas desparramadas (SV), de alrededor de 100 a 300 Å de diámetro, que se hacen particularmente densos cerca del tallo del pie terminal, y que se esparcen o se hacen menos densos en regiones cercanas a la neurona postsináptica. Se puede ver una membrana de alrededor de 200 Å de espesor, la membrana sináptica (SM) que separa los elementos pre y postsinápticos. Está membrana no parece ser aquí doble, ni tampoco es evidente a lo largo de toda la interfaz sináptica, estando ausente o muy reducida en densidad en la región central de la sinapsis. Las vesículas sinápticas están confinadas en gran medida, si no completamente, al lado presináptico de la membrana. Sin embargo, en el área central donde la membrana es defectuosa o reducida en densidad, se pueden ver unas pocas vesículas o porciones de vesículas en áreas citoplasmáticas que no pueden ser asignadas con certeza a las células pre o postsinápticas. Aquí las vesículas se muestran muy reducidas en densidad.

La Fig. 2 representa una porción de otra unión sináptica. Aquí nuevamente la neurona postsináptica (PSN) ocupa la mayor parte del área superior de la figura. Un nervio no mielinizado de alrededor de 1,5 mm de diámetro entra a la figura desde la parte inferior izquierda y hace contacto en un hueco de la neurona

postsináptica que se ve arriba en el centro de la figura. Se puede distinguir el citoplasma de la célula de Schwann (SchC) envolviendo como un manguito a la fibra presináptica hasta el área sináptica. Se puede ver un componente fibrilar, las neuroproteofibrillas o neurofilamentos (NF), como series de densidades de aspecto filamentosas de menos de 100 Å de diámetro, dispuestos en forma irregular, pero en general orientados paralelamente al eje longitudinal de la fibra, y terminando cerca del área que contiene las vesículas sinápticas. Cuerpos más bien densos, identificados como mitocondrias (M) se ven en el extremo presináptico.

Se pueden reconocer dos áreas especialmente diferenciadas del contacto sináptico, cada una caracterizada por la presencia de numerosas vesículas y gránulos presinápticos (SV). Entre esas áreas especializadas se ve una extensión de membrana relativamente no especializada. En esta figura, también se distingue una membrana sináptica, que presenta una aparente discontinuidad en X, donde los citoplasmas pre y postsinápticos parecen ser continuos. La interfaz sináptica está cortada de forma oblicua a la sección en la mayoría de las áreas, aunque el segmento vertical a la izquierda debajo de la línea indicada desde las letras "SM" parece ser doble cuando se lo observa con gran ampliación. Las vesículas sinápticas se ven dispuestas en dos grupos y parecen estar confinadas casi exclusivamente al citoplasma presináptico, sin que parezcan involucrar la porción postsináptica, como se muestra en F3, Fig 1. En esta figura los diámetros de las vesículas oscilan entre 200 y 400 Å. Con una alta ampliación se ve que muchas de esas vesículas son menos densas en el centro que en la periferia.

En la lombriz – En el neuropilo del cordón nervioso de la lombriz se encuentra una maraña confusa de fibras nerviosas no mielinizadas de distintos tamaños. En las secciones mostradas en las Fig 3 y 4 los perfiles de las fibras nerviosas se pueden reconocer como unidades individuales, de diseño irregular, rodeadas por una membrana. No se ven células de Schwann, cada fibra está en estrecho contacto con su vecina, pareciendo la membrana celular o axolema una línea distinta cuando la interfaz es cortada en un ángulo lo suficientemente cerrado en relación a la perpendicular. Las fibras se interdigitan unas en otras, de modo que el perfil de la sección de algunas es ramificado y complejo.

Dentro de las fibras se puede distinguir mitocondrias (M), retículo endoplásmico o ergastoplasma (ER) [ver Potter(14)]. Las mitocondrias muestran las características crestas de Palade(15). En este material, no se reconocen con certeza los neurofilamentos del neuropilo de la lombriz. Como se puede ver en el sector de las fibras grandes que ocupan el ángulo inferior izquierdo de las Fig. 3 y 4, el retículo endoplásmico y las mitocondrias parecen estar esparcidos laxamente en una matriz casi sin estructura

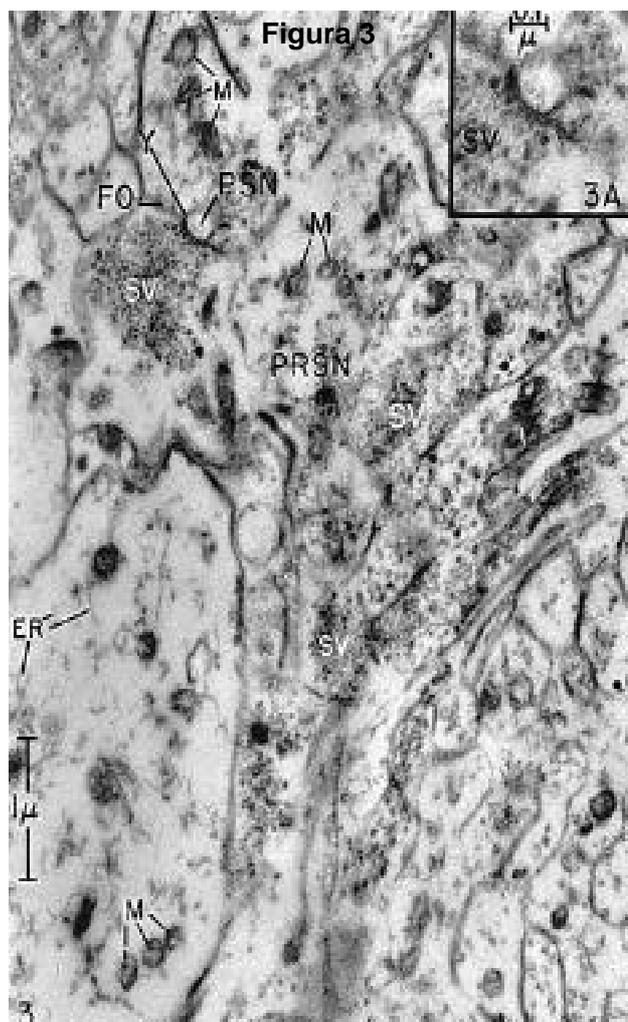
En las áreas especializadas se puede reconocer un componente granular y vesicular (SV) similar a las vesículas sinápticas descritas arriba en el ganglio simpático de la rana. En el neuropilo de la lombriz las vesículas sinápticas también tienen un diámetro de entre 200 y 400 Å y muchas muestran una periferia densa y un centro más claro. Muestran relaciones especiales interesantes con la membrana de la fibra nerviosa, como se describe más abajo.

El examen detallado de las membranas de la fibra nerviosa representadas en las Fig. 3 y 4 revela que las membranas muestran variaciones de densidad en las áreas de especialización. Algunas de esas variaciones están bien ejemplificadas en el axolema de la fibra nerviosa cuyo perfil ocupa el ángulo inferior izquierdo de la Fig. 3. La inspección y el rastreo de otras membranas axonales en las Fig. 3 y 4 revelan otros ejemplos de variabilidad similar.

Particularmente llamamos la atención sobre las variaciones en las membranas axonales asociadas a los racimos de vesículas. Estas interesantes áreas especializadas, que se piensa que son sinápticas, se señalan en las Fig. 3 y 4 con la letra Y. La Fig. 3 A muestra una ampliación fotográfica mayor del ejemplo designado como Y en la Fig. 3, mientras que la Fig 4 es de un negativo diferente. Centrando la atención en las Figs. 3 y 3 A, el elemento neuronal que contiene las vesículas se supone que es presináptico en naturaleza y estaría representado en la sección por la masa celular designada PRSN, cuya cohesión estaría dada por la membrana axonal celular, de una geometría tortuosa e irregular. En la Fig. 3 A, el elemento presináptico ocupa la mayor parte de los dos tercios inferiores de la figura. Se puede reconocer la mitocondria (M), el retículo endoplasmático (ER), y elementos membranosos no identificados, algunos de los cuales pueden representar pliegues en el axolema. La neurona postsináptica (PSN) parece estar representada por una superficie irregular mucho más pequeña de alrededor de 180 m μ , rodeada por una membrana, que es más densa a lo largo de su superficie inferior izquierda. La extensión completa de esta neurona postsináptica se desconoce, por supuesto, pero la porción aquí presentada se supone que es una sección de un proceso que, como un dedo, invagina y despliega el elemento presináptico, ya que parece estar rodeado por todos lados por la misma célula, cuya membrana, sin embargo, se pliega sobre sí misma en (FO) a lo largo de la línea de contacto con el elemento postsináptico.

En las Fig. 3 y 3 A las vesículas sinápticas (SV) se encuentran en dos lugares en relación a la sinapsis; una gran masa por debajo de ella y a la izquierda; y un pequeño grupo arriba y a la derecha. Dentro de la gran masa de vesículas en la parte inferior izquierda, llaman particularmente la atención las vesículas que están inmediatamente en contacto con la membrana sináptica misma, designada por una Y. Algunas de estas vesículas se caracterizan por una alta densidad, y todas están elongadas en un eje perpendicular a la membrana. Dos o tres parecen ocupar nichos o defectos en la membrana presináptica. Se pueden detectar dos o tres estructuras vesiculares en el espacio inter-sináptico, en contacto con la membrana postsináptica, que es de una gran densidad. Se pueden ver unos pocos objetos vesiculares, indefinidos, débiles, fantasmáticos, en el citoplasma de la membrana postsináptica. La segunda masa más pequeña de vesículas sinápticas arriba y a la derecha del área postsináptica no muestra ninguna relación particular entre vesículas y membrana.

El examen detallado de la membrana presináptica permite observar que su espesor es de alrededor de 90 A, con una densidad variable de un lugar a otro, y que está perforada aquí y allá por huecos en los que descan-



san porciones o extensiones de vesículas sinápticas. La membrana postsináptica es de aproximadamente el mismo espesor, es más uniforme en densidad, y, en general, más densa que las membranas celulares presinápticas o no sinápticas. El espacio entre membranas tiene una amplitud de alrededor de 120 a 150 A, una densidad mucho mayor que los espacios interneurales no sinápticos, y contiene vesículas o porciones de vesículas de distinto grado de integridad.

No se describirá la sinapsis designada como Y en la Fig 4. Se interpreta que la neurona está representada por una fibra grande que ocupa el centro y la mayoría de la mitad inferior de la figura, rodeada por una membrana que entra a la figura justo por debajo de la porción media del margen izquierdo, barre hacia arriba y a la derecha, hace un ángulo hacia abajo y a la derecha en el área sináptica, después hace una curva, se dirige hacia arriba, después hacia abajo y a la derecha, después hacia abajo y a la izquierda, dejando la figura cerca de la zona media del borde derecho. La membrana descrita muestra variaciones de densidad a lo largo de su recorrido. El citoplasma axonal correspondiente muestra una mitocondria (M) y bandas de retículo endoplasmático (ER). Se ven las vesículas sinápticas (SV) en un racimo sobre el costado presináptico de la sinapsis en cuestión. Algunas de esas vesículas están en estrecha relación con el retículo endoplasmático; otras son contiguas a la membrana sináptica misma. Aquí nuevamente algunas de ellas se extienden hacia la membrana y parecen descansar en perforaciones de la membrana

presináptica, de modo que las porciones de las vesículas están contorneadas en el espacio entre membranas. Se puede distinguir que las vesículas poseen perfiles similares, levemente elongados y hay también imágenes fantasmas en el citoplasma postsináptico inmediatamente adyacente a la membrana. Las membranas sinápticas mismas tienen una dimensión similar a las mostradas en la Fig. 3, miden alrededor de 100 Å de espesor respectivamente, están separadas por un espacio de alrededor de 130 Å de amplitud. Las membranas pre y postsinápticas varían en densidad en el área sináptica, siendo muy densas, alrededor de 1,000 Å, en la izquierda, presentando un engrosamiento aproximadamente de la misma longitud donde las membranas son mucho menos densas; y después continúan hacia la derecha con más variaciones en la densidad. En varios lugares la membrana postsináptica es casi indistinguible, y notablemente menos densa que la porción correspondiente de la membrana presináptica.

Se pueden reconocer las vesículas sinápticas en las Fig. 3 y 4, particularmente en el cuadrante inferior derecho de la Fig. 4 y en la mitad derecha de la Fig. 3. Pueden ser indicativas de un axoplasma terminal cercano.

Discusión

Algunas de estas observaciones del área sináptica de la rana parecen confirmar las de Bartelmez y Hoerr(16) y las de Bodian(17), quienes describieron las mitocondrias y las neurofibrillas en el pie terminal presináptico de las sinapsis de los vertebrados. La distribución de los componentes filamentosos (NF) mostrados en la Fig. 2 corresponden a las neurofibrillas descritas por los autores mencionados más arriba, sugiriendo que los agregados de los filamentos submicroscópicos descritos aquí pueden haber dado lugar a la aparición de neurofibrillas en el material de pez estudiado por los autores en Chicago.

A pesar de las diferencias que existen entre la sinapsis axo-somática de la célula ganglionar del simpático de la rana, y la sinapsis compleja axo-axonal del neuropilo de los anélidos, son evidentes algunos detalles submicroscópicos comunes. Uno es que en ambos casos las dos membranas sinápticas adyacentes están en estrecho contacto. Sin embargo, nuestro material actual todavía no permite una formulación final y definitiva acerca de la naturaleza de la interfaz sináptica. Presumiblemente los contornos dobles encontrados frecuentemente en el material de la lombriz y en varios lugares en la rana son representativos y pueden ser interpretados como indicadores de elementos neuronales pre y postsinápticos, cada uno con su propia membrana celular, de alrededor de 70 a 100 Å de espesor, que se acercan entre sí a una distancia de 150 a 100 Å en las áreas de contacto sináptico. Los huecos evidentes o las deficiencias en la densidad de la membrana encontradas en la sinapsis en la rana y la lombriz no pueden ser interpretados de una manera satisfactoria en este momento. Pueden representar artefactos de fijación o de preparación del tejido, o pueden representar áreas de quiebre transitorio o de disolución de la membrana sináptica, relacionada probablemente con alguna actividad funcional. No consideramos que esas

brechas puedan abonar la teoría de la naturaleza sincicial de la sinapsis. Ni la rana ni la lombriz muestran material estructural interpuesto entre las superficies sinápticas. En el caso de los neuropilos, se han visto expansiones interdigitales perfectas de las células neurogliales que separan diferentes campos sinápticos pero no hasta el punto de ver uniones entre los axones terminales mismos. En la sinapsis de la rana, aunque los axones que llevan al pie terminal están encerrados dentro del citoplasma de las células de Schwann y por una capa colágena como fue descrito por Gasser(18), a nivel de la terminal sináptica del proceso presináptico se vuelven completamente desnudos y hacen un contacto directo con la membrana postsináptica.

El componente vesicular es común al material de la rana y la lombriz. Consiste en estructuras ovales de 200 a 400 Å de diámetro, algunas de las cuales tienen un aspecto granular, otras presentan una periferia densa y un centro menos denso. Estas últimas parecen ser las más características, por ello han sido llamadas vesículas sinápticas. Pueden corresponder a los gránulos vistos en la vecindad de los contactos sinápticos de la retina por Sjöstrand(7), y en las terminales de las fibras nerviosas ampliadas a escala submicroscópica por Fernández Morán(19). En el ganglio simpático de la rana las vesículas sinápticas se encuentran inequívocamente sólo en áreas consideradas como dentro de la terminal presináptica. En el neuropilo de la lombriz la complejidad de los campos sinápticos no permite diferenciar entre elementos pre y postsinápticos sobre la base de las conexiones o los detalles morfológicos gruesos. Sin embargo, las variaciones en la densidad encontradas en las interfaces axo-axonales sugieren que hay áreas de contacto especializadas. Además, la polaridad distinta evidente en el gusano donde las vesículas sinápticas están en estrecha relación con la membrana y están confinadas a un lado, predice un cuadro completamente análogo a la sinapsis identificada en la rana, y proporciona una seguridad razonable para la identificación de los elementos pre y postsinápticos sobre la base de esta analogía. La interpretación ofrecida de que la sinapsis descrita en la lombriz representa proyecciones postsinápticas como pequeños dedos mellando un miembro axonal presináptico mayor está en conformidad con algunos rasgos de la estructura de la sinapsis entre fibras gigantes de segundo y tercer orden en el ganglio estrellado del calamar descrito por Young(20). Además, la interpretación es similar en muchos aspectos al concepto de la estructura de ciertas sinapsis en el cangrejo de río descrito por Robertson(5), aunque en el neuropilo del gusano no se distingue ninguna neuroglia o célula de Schwann, y un axón parece entrar en contacto directo con otro, sin la intervención del citoplasma de Schwann. En el cangrejo de río la extensión de la invaginación del miembro presináptico parecería ser mucho menos impresionante que en el gusano.

La asociación geométrica estrecha de las vesículas sinápticas con el retículo endoplásmico mostrado en la Fig. 4 sugiere que el ergastoplasma puede tener un papel en la síntesis de los contenidos vesiculares. Las conexiones de esas vesículas con las membranas sinápticas designadas con una Y en las Figs. 3 y 4, la elongación de esas vesículas en una dirección perpendicular a la membrana, la extensión de algunas de ellas al espacio entre membranas a través de per-

foraciones, las extensiones tubulares o elongaciones, y la aparición de las vesículas o porciones de vesículas en el espacio entre neuronas, sugieren que las vesículas pueden moverse hacia la membrana presináptica, perforarla, y descargar sus contenidos en el espacio inmediatamente adyacente a la membrana postsináptica. Esta sugerencia de movimiento de las vesículas no implica que el movimiento, mayor a un cuarto de micrón, deba ocurrir necesariamente durante el breve período de retraso sináptico. Los contornos vagos, fantasmáticos que se parecen a las vesículas distorsionadas en el citoplasma postsináptico inmediatamente adyacente a la membrana, sugieren que algunos de los contenidos vesiculares pueden abrirse camino dentro de la célula postsináptica y ser destruidos rápidamente. Sin embargo, la validez de estas sugerencias todavía tiene que ser establecida, y en este momento no se puede decir nada cierto con respecto a las implicaciones fisiológicas de estos descubrimientos. Young(29), describiendo ciertos gránulos asociados con las superficies sinápticas en el calamar, fue muy cauteloso para suponer que estos cuerpos podrían representar cualquier forma de transmisor sináptico químico.

Es interesante en este sentido señalar que Feldberg(21) ha mostrado y discutido la evidencia de que la acetilcolina en el sistema nervioso central de los vertebrados está asociada con un componente particulado que contiene proteínas. Más aún, en la secreción de la médula adrenal, Bennett(22) ha descrito en detalle "gotitas" de un tamaño resoluble con el microscopio óptico que dan reacciones químicas características de la adrenalina, y que están asociadas con la secreción de adrenalina en las venas adrenales. Más recientemente Hillarp, Lagerstedt, y Nilson(23) han aislado por centrifugación de la médula adrenal una fracción granular que contiene catecolaminas simpatomiméticas. Estos "gránulos" parecen corresponder a las "gotitas" descritas por Bennett(22). Así hay evidencia en la literatura de que dos de las sustancias farmacológicamente activas en la sinapsis están asociadas con partículas o gotas viscosas halladas en la célula. Parece razonable especular que los componentes activos de esta naturaleza podrían, bajo ciertas circunstancias, estar asocia-

dos con partículas, gránulos, gotas o vesículas de tamaño submicroscópico.

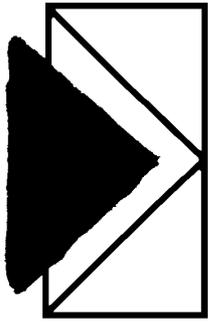
Nuestra sugerencia de que el ergastoplasma puede tener un rol en la síntesis de los contenidos vesiculares es coincidente con los hallazgos de Porter(14) de que el retículo endoplásmico, como se ve con el microscopio electrónico en el citoplasma de las células, corresponde al "ergastoplasma" basófilo descrito previamente por los citólogos, y parece corresponder igualmente al componente citoplasmático que contiene ácido ribonucleico estudiado extensamente por Caspersson(24), Brachet(25), y otros, y que se ha asociado con síntesis proteica. Los cambios que sufre el retículo endoplásmico de las células del páncreas coincidentemente con su actividad sintética han sido estudiados recientemente por Weiss(26).

Resumen

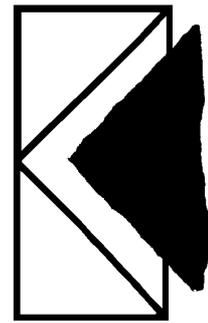
Se presentaron micrografías electrónicas de las regiones sinápticas encontradas en secciones del ganglio simpático de la rana y el neuropilo del cordón nervioso de la lombriz. Los elementos neuronales pre y postsinápticos parecen tener cada uno una membrana de 70 a 100 Å de espesor, separados unos de otros en el área sináptica por un espacio de 100 a 150 Å de ancho. Un componente vesicular o granular, aquí designado como vesículas sinápticas, se encontró en el lado presináptico y consiste en numerosos cuerpos ovales o esféricos de 200 a 500 Å de diámetro, con circunferencias densas y centros más claros. Se encontró que las vesículas sinápticas están en estrecha relación con la membrana sináptica. En el neuropilo de la lombriz se encontraron vesículas elongadas que se extienden a través de las perforaciones o huecos en la membrana presináptica, con porciones de vesículas que aparecen en el espacio entre membranas. Se observaron mitocondrias en la vecindad de la sinapsis, y en la rana, se puede ver un componente filamentoso submicroscópico en el sector presináptico que se extiende a la región donde se encontraron las vesículas, pero que termina poco antes de la sinapsis misma ■

Bibliografía

1. Bodian, D., *Physiol. Rev.*, 1942, 22, 146.
2. Ehrlich, P., *Deutsch. Med. Woch.*, 1886, 12, 49.
3. Reetzus, G. *Biol. Pören. Förhandl.*, (Stockholm), 1889, 2, 16.
4. Cajal, S.R., *Trav. Lab. Recherches Biol.* Univ. Madris, 1934, 29,1
5. Robertson, J.D., *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1953, 82, 219.
6. Estable, C., Reissig, M., and De Robertis, E., *J. Appl. Physics*, 1953, 24, 1421.
7. Sjöstrand, F.S., *J. Appl. Physics*, 1953, 24, 1422.
8. De Castro, F., *Trab. Inst. Cajal inv. Biol.*, 1942, 34, 217.
9. Robertson, J.D., *Fed. Proc.*, 1954, 13, 119.
10. Bullock, T.H., *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 1952, 17, 267.
11. Palade, G.E., *J. Exp. Med.*, 1952, 95, 295.
12. Porter, K.R., and Blum, J., *Anal. Rec.*, 1953, 117, 685.
13. De Robertis, E.D.P., and Bennett, H.S., *Exp. Cell Research*, 1954, 6, 543.
14. Porter, K.R., *J. Exp. Med.*, 1953, 97, 727.
15. Palade, G.E., *Anat. Rec.*, 1952, 114, 427.
16. Bartelmez, G.W., and Hoerr, H.L., *J. Comp. Neurol.* 1933, 57, 401.
17. Bodian, D., *J. Comp. Neurol.* 1937, 68, 117.
18. Gasser, H., *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 1952, 17, 32.
19. Fernández-Morán, H., *Exp. Cell Research*, 1952, 3, 282.
20. Young, J.Z., *Phil. Tr. Roy. Soc. London, Series B*, 1939, 229, 465.
21. Feldberg, W., *Physiol. Rev.*, 1945, 25, 596.
22. Bennett, H.S., *Am. J. Anat.*, 1941, 69, 333.



confrontaciones



Definición de treinta indicadores de calidad para sistemas locales de Salud Mental en el sector privado

Martín Agrest

Lic. en Psicología (UBA). Psicólogo Clínico. Master en Administración de Sistemas y Servicios de Salud (Univ. Favaloro). Miembro de AREA de Investigación y Desarrollo en Salud Mental. Gurruchaga 2463, 1 B (C1425 FEK) Buenos Aires. 4833-5485. grecoagrest@fullzero.com.ar

Martín Nemirovsky

Médico Psiquiatra. Master en Administración de Sistemas y Servicios de Salud (Univ. Favaloro). Miembro de AREA de Investigación y Desarrollo en Salud Mental. Gurruchaga 2463, 1 B (C1425 FEK) Buenos Aires. 4833-5485. mnemirov@intramed.net

Introducción

Una vez definidos cuáles deben ser los parámetros para diseñar y evaluar el funcionamiento de un Sistema de Salud Mental (SM)(1), una vez que se han especificado las cualidades que deben tener los indicadores –o dimensiones de los parámetros– y que se ha discutido el uso de indicadores en otros países(2, 8, 9, 10), resta explicitar, enumerar y justificar la racionalidad del uso de una serie de indicadores que se podrían elegir para caracterizar, dada la legislación nacional de SM vigente(11), el desempeño de un Sistema local de SM en la Argentina. De esto nos ocupamos en el presente trabajo.

Cabe remarcar que cuando no se cuenta con indicadores, y su uso no está en modo alguno instalado, lo más conveniente es usar un número reducido para cada parámetro planteado. De entre los numerosos indicadores que se podrían usar para evaluar el Sistema, habrá que estar atento a elegir el menor número posible que permita dar cuenta de los parámetros. El desafío es escoger aquellos que brinden la mayor información con el menor esfuerzo posible, y que mejor caractericen cada aspecto del Sistema sin tener que incurrir en una proliferación de números.

Si la intención fuese evaluar únicamente algunos aspectos de un Sistema local en el sector privado (por ejemplo, sus resultados¹) seguramente sería conveniente utilizar un número mayor de indicadores que evalúen, por ejemplo, la eficiencia. En cualquier caso se sugiere que la lectura del indicador se desprenda con la mayor facilidad posible de los sistemas de información vigentes, que la relación con el parámetro del cual es una dimensión sea lo más directa y evi-

dente posible, que el tiempo que insuma a los clínicos no sea excesivo, que se haya demostrado (o se pueda demostrar) su basamento en evidencia empírica y que permita realizar comparaciones, recomendaciones y transformaciones en el Sistema.

Si bien hay sistemas locales que corresponden a ciudades pequeñas, a sectores definidos de una Obra Social, los indicadores que definimos pretenden aplicarse primordialmente a una Empresa de Medicina Prepaga (EMP). Esta distinción implica considerar que puede haber diferencias tanto en la población como en los indicadores a utilizar según el tipo de problemas que ésta presenta y el tipo de inconvenientes que suelen tener los sistemas que le dan la cobertura de SM. En las EMP, por ejemplo, es menos habitual encontrar pacientes con internaciones crónicas y la prevalencia de pacientes esquizofrénicos suele ser más baja que en la población general. A la hora de proponer los indicadores específicos, esta particularidad debe ser tenida en cuenta. No tendrá sentido usar los mismos indicadores en una población que tiene un alto porcentaje de pacientes crónicos (por ej., PAMI) que en otra con un bajo porcentaje (por ej., los afiliados a las

1. Existen Sistemas de orden nacional, de orden local y del orden de los pacientes (o grupos de pacientes). Los indicadores deben adaptarse a cada una de estas tres dimensiones geográficas y su selección debe ajustarse a una dimensión específica. A su vez, existen tres fases de evaluación de los sistemas: la estructura, los procesos y los resultados. Las tres dimensiones geográficas y las tres fases configuran una matriz de 3x3, siendo posible enumerar –aunque no lo hacemos en el presente trabajo– los indicadores para cada celda de la matriz(13).

EMP). Su selección deberá partir de un análisis preliminar o de la estructura del sistema en cuestión.

En los últimos tiempos se tiende a considerar que la información local es fundamental para realizar una acción transformadora de los Sistemas de Salud(13). Es cierto que la información global debe existir y habrá que elaborarla pero, dada la heterogeneidad de los Sistemas de SM de la Argentina, el punto de partida debe ser la información local. Como reza el lema descentralizador sostenido en un tiempo por la Organización Mundial de la Salud, "es necesario pensar globalmente y actuar localmente". Sólo con los parámetros y con los indicadores locales la acción tendrá algún sentido.

Pese a esta tendencia, los sistemas locales de SM de la Argentina rara vez producen la información necesaria para una planificación racional o para una mejora continua de su funcionamiento. Es un secreto a voces que las EMP cuentan con alguna información administrativa pero con nulos conocimientos de la salud y enfermedad de su población. En el sector público, a idéntica escala local, la situación no es mejor y las pocas estadísticas que se producen "ocultan más que lo que muestran" y sólo intentan justificar absurdamente los cargos a través del número de prestaciones efectuadas en un período de tiempo. La asignación de recursos en las áreas privadas o semiprivadas también tienen un manto de oscuridad, con sobregistro o subregistro, según las conveniencias derivadas de los contratos y subcontratos de capitación.

En nuestro medio hemos sugerido 10 parámetros para evaluar el funcionamiento de los Sistemas locales de SM(1). En esta oportunidad, desarrollaremos y propondremos 30 indicadores para ser puestos a prueba en sistemas concretos del sector privado y que podrían servir para dimensionarlos.

Análisis preliminar

Antes de emprender cualquier tipo de evaluación de un Sistema local de SM es necesario contar con una información precisa de su composición o estructura. Esto implica considerar:

a. Cuáles son las características demográficas. Antes de evaluar el desempeño de un sistema es fundamental partir de cuál es la población servida (el número de personas que cubre), cuál es su distribución por edad (y en particular, qué porcentaje es mayor de 65 años), cómo se distribuyen por sexo, qué concentración urbana tiene o cómo se reparte geográficamente y qué tasa de rotación por el sistema tiene (cuál es el flujo de ingresos y de egresos de afiliados de la organización). Este tipo de datos, aunque no siempre son adecuadamente considerados, suelen existir en todas las organizaciones de SM.

b. Cuáles son los aspectos epidemiológicos. La caracterización epidemiológica de la población, la distribución de las enfermedades –según diagnóstico y según su distribución en los grupos familiares y el porcentaje de pacientes con trastornos mentales severos en la población servida– es el punto de partida imprescindible para cualquier evaluación de procesos y resultados de un Sistema. No sólo se debe contar con esta información sino que ésta debe seguir códigos homogéneos de diagnóstico (sin oscilar entre el psicoanálisis,

Tabla 1
Parámetros para un
Sistema local de Salud Mental (1)

1. Equidad
2. Solidaridad
3. Accesibilidad y penetración
4. Intermediación y transparencia
5. Continuidad y adherencia a los tratamientos
6. Gestión de recursos humanos
7. Eficacia
8. Eficiencia
9. Integración de los servicios de salud mental y los servicios de salud en general
10. Inteligencia del sistema y uso de herramientas informáticas apropiadas.

el DSM-IV y el ICD10 e, inclusive, algún otro) y no limitarse a quienes consultan a los especialistas de SM: estos datos deberían ser el producto de monitoreos o programas de vigilancia epidemiológica por fuera de la consulta "psi". Habrá que establecer la zona geográfica donde viven las personas con cada una de las patologías y determinar cómo las patologías se distribuyen en los grupos familiares.

c. Cuáles son las características de los recursos terapéuticos y/o centros asistenciales disponibles. Habrá que conocer qué recursos se ofrecen (centros asistenciales de día, de internación o ambulatorios, etc.), qué capacidad de responder a la demanda tienen, dónde se encuentran y cómo es su distribución en relación a la ubicación de los pacientes que necesitan la asistencia. Se sabe, por ejemplo, que la consulta a los especialistas de SM está en relación directa a la distancia a la que se encuentra del paciente(15). ¿Cómo tiene en cuenta esta particularidad el Sistema local evaluado? ¿Responde a las necesidades de los usuarios o de los profesionales?

d. Qué características tienen los profesionales. ¿Cuántos profesionales de cada especialidad hay (tasas interprofesionales, tasas sobre la población servida y sobre la consultante), qué especialidades incluye, qué *curriculum vitae* tienen, cómo se distribuyen por zonas, etc.?

e. Cuáles son los recursos económicos destinados a la asistencia de los trastornos mentales (expresados como porcentaje del gasto total en salud). Ha de considerarse que en base a esta disponibilidad algunas prácticas podrán cubrirse y otras no. También debe contemplarse que el monto de los recursos debe supeditarse a las necesidades prestacionales (y no únicamente al revés).

f.Cuál es la modalidad de contratación de los servicios de SM. Esta modalidad puede darse bajo dos grandes formas, incluyendo e integrando las prestaciones específicas en el conjunto de las prestaciones de salud (*carve-in*) o realizando una capitación por separado (*carve-out*)(12). Una y otra forma tienen ventajas y desventajas, oportunidades y riesgos, que es preciso considerar. Los indicadores que se usen será conveniente adaptarlos a uno u otro caso.

g. Existencia de distintos tipos de planes y coberturas de SM y según cuáles motivos (patología, monto de la prima, etc.). En algunas EMP existen diferentes tipos de planes para los afiliados y las causas de estas diferencias son fundamentales para luego evaluar con indicadores el funcionamiento del sistema. Cuando el Sistema de SM ofrece diferentes planes según las primas pero no según las patologías será prioritario usar indicadores que evalúen especialmente la equidad.

Estos aspectos son variables de un sistema a otro y, a lo largo del tiempo, en un mismo sistema. Este análisis preliminar debería poder detectar ambas variaciones. El análisis preliminar, mediante el estudio de la estructura del sistema, debería tener la misión fundamental de evaluar el grado de ajuste o desajuste entre lo ofertado (en términos de profesionales, recursos económicos y centros asistenciales) y las necesidades de la demanda (en términos de las características poblacionales y epidemiológicas) para poder hacer más hincapié en el uso de determinados indicadores o de otros.

Una vez que se ha determinado la estructura del sistema, en asociación con los 10 parámetros planteados supra (tabla 1), se pueden utilizar los siguientes indicadores.

Desarrollo de indicadores para 10 parámetros de funcionamiento en un Sistema local de SM

La equidad, el no favorecer a uno/s en perjuicio de otro/s, admite múltiples formas de ser evaluada por medio de indicadores. Creemos que el que mejor puede dar cuenta de esta particularidad es:

1. *La proporción formada por el promedio anual del gasto de bolsillo de los pacientes con trastornos mentales severos sobre el promedio anual del gasto de bolsillo del resto de los pacientes que se atienden en el Sistema de SM.*

Esto significa que podremos saber cuán equitativo es nuestro sistema en la medida que el número resultante de esta proporción sea el más bajo posible. Si bien puede ser que lo que gastan de su bolsillo los pacientes más graves sea mayor que lo que gastan los pacientes menos graves, cuanto menor dé este cociente, más equitativo será el sistema.

La *solidaridad*, la ayuda de quienes tiene más salud mental con quienes menos salud mental tienen, el destino de más recursos para los pacientes con trastornos mentales severos aun a expensas de algunas prestaciones para los menos graves, se puede evaluar mediante los siguientes indicadores:

2. *Proporción entre el gasto promedio efectuado desde la EMP en pacientes con trastornos mentales severos y el gasto promedio desde la EMP en tratamientos ambulatorios de pacientes que no tienen trastornos mentales severos.*

3. *Porcentaje de pacientes con trastornos mentales severos que recibe financiamiento total para su tratamiento ambulatorio y su medicación.*

Es habitual que las EMP destinen muchos recursos a solventar tratamientos ambulatorios de pacientes que, como los definía G. Vidal(16), "sufren por estar metidos en la difícil e ineludible faena de protagonizar la novela de su propia vida personal" (en la literatura especializada, en inglés, se suele usar el término algo peyorativo de *worried-well*) a expensas de la cobertura de recursos terapéuticos más costosos en pacientes graves (como puede ser el caso del acompañamiento terapéu-

tico, cobertura total de medicación en ambulatorio o internaciones por más de 30 días)². Las EMP se verían alentadas a descuidar a los pacientes con trastornos mentales severos (saben que éstos son cautivos del sistema, le significan un alto costo y su salida del sistema podría representarles a la EMP un ahorro económico). Por este motivo, un indicador de la solidaridad presente en un Sistema local como el de una EMP sería en qué medida se está privilegiando la asistencia de los pacientes que "menos conviene" conservar como afiliados.

Un complemento de este indicador es en qué medida se cubre completamente a los más graves, otorgándoles la posibilidad de tener continuidad en sus tratamientos extramuros y en su medicación. Cuando es escaso el porcentaje de los pacientes graves que tiene este tipo de coberturas se está alentando el abandono de los tratamientos y su recaída, invirtiendo la solidaridad (desde los pacientes graves a los *worried-well*).

Para medir la *accesibilidad* y la *penetración* del sistema, la facilidad con la que los pacientes que necesitan tratamiento acceden a él y la capacidad para detectar a los pacientes que pueden necesitar asistencia pero no buscan ayuda, hemos seleccionado los siguientes indicadores:

4. *Tasa de uso del Sistema de SM discriminada por diagnóstico y por servicio.*

5. *Porcentaje de prescripciones de psicotrópicos (discriminadas por grupo farmacológico) extendidas por médicos clínicos y/o de otras especialidades.*

6. *Tiempo de espera para la admisión.*

7. *Cantidad de afiliados que concurren a cursos sobre síntomas y/o enfermedades prevalentes.*

La tasa de uso es el indicador más frecuente y puede tener gran utilidad, siempre y cuando se la combine con otros indicadores y se sepa que su importancia radica en la evaluación de la accesibilidad. Cuando la tasa de uso es baja, o estamos frente a una población muy saludable, o existen barreras que están impidiendo el acceso a la consulta.

La existencia de un alto porcentaje de prescripciones de psicotrópicos por médicos "no-psiquiatras" daría cuenta de una baja detección del sistema específico de SM para con los pacientes psiquiátricos. Si bien los médicos generalistas, clínicos o de familia, pueden manejar farmacológicamente de manera adecuada algunos tipos de trastornos, y es importante que sepan hacerlo, el hecho de que realicen un alto porcentaje de las prescripciones indicaría que el Sistema de SM no es suficientemente accesible y/o penetrante.

Los tiempos de espera entre la solicitud de una admisión y la admisión misma indican la facilidad con la que se puede acceder al sistema.

Los cursos para todos los afiliados sirven para generar alerta sobre determinados trastornos que pueden requerir atención. Esta es una manera de intentar detectar a los pacientes sin esperar que sean ellos los que consulten. Dado que puede haber cursos y ser escasos los asistentes, hemos elegido como indicador a la cantidad de participantes. Es cierto que muchos pueden participar y pocos consultar a raíz de los mismos, pero la evaluación de cuántos solicitan asisten-

2. Es necesario señalar que la legislación ampara a las EMP y no les exige dar este tipo de coberturas.

cia por intermedio de estos cursos es bastante más engorrosa de medir.

La *intermediación* y la *transparencia*, el grado en el que el financiamiento se traduce en servicios para los afiliados y en el que el sistema permite (a los profesionales, a los afiliados o a un tercer interesado) conocer los detalles de su operatoria, son temas a los que se les suele prestar escasa atención. Seguramente las EMP no serán las primeras interesadas en conocer este tipo de datos pero consideramos que son de gran importancia para los afiliados, para la selección de la cobertura y para la regulación estatal. Creemos que esta función puede ser cumplida por los siguientes indicadores:

7. *Proporción entre el valor de la cápita (o de lo asignado a Salud Mental dividido por la cantidad de pacientes) y el honorario profesional por prestación.*

8. *Grado de conocimiento y de satisfacción de los profesionales respecto de la misión de la organización.*

9. *Participación de los profesionales en el establecimiento de los estándares de asistencia de la organización.*

La razón entre la cápita y los honorarios muestra cuánto del recurso asignado llega al efector sin perderse en el camino de las intermediaciones. Si bien esta razón puede tener muchas distorsiones (por ejemplo, si hay restricciones excesivas para el número de sesiones por paciente, o para el acceso de los pacientes a obtener su tratamiento, este valor podría dar "bien" sin que la intermediación sea realmente todo lo escasa o tendiente a cero que debiera ser).

El grado de conocimiento que tienen los profesionales respecto de la misión de la organización y el grado de satisfacción o identificación con la misma es un indicador de la transparencia. Especialmente cuando los terapeutas desconocen la misión de la empresa para la cual trabajan, hay que suponer que la organización está teniendo problemas para hacer transparente qué se propone y cómo piensa lograrlo. En última instancia esta característica redundará en un estilo particular de gestión de recursos humanos y en el nivel de compromiso de los profesionales con la empresa.

Es deseable que los terapeutas tengan injerencia en la preparación de los estándares de calidad. Su participación en esta tarea es un indicador del grado de transparencia de la institución para con los profesionales (y también una medida de la gestión de los recursos humanos).

La continuidad y la adherencia a los tratamientos –especialmente en los casos de trastornos mentales severos o para los desórdenes de la personalidad graves– requieren particular atención. Dada su relevancia proponemos que pueden ser medidos a través de:

10. *Porcentaje de pacientes externados que siguen su tratamiento al cabo de un mes y de seis meses luego de la externación.*

11. *Continuidad de tratamientos ambulatorios según diagnóstico y tipo de fin de tratamiento (porcentaje de pacientes en tratamiento al cabo de un mes, seis meses y un año).*

12. *Porcentaje de pacientes que se internan y estaban en tratamiento o en contacto con profesionales de la especialidad en el curso del mes previo a la internación.*

13. *Porcentaje de urgencias psiquiátricas sobre el total de afiliados.*

14. *Abandono precoz (porcentaje de pacientes admitidos que realizan una sola consulta tras la derivación).*

Es conveniente que los pacientes externados sigan su tratamiento en otros dispositivos terapéuticos. Si existe un alto porcentaje que no está en tratamiento al cabo de un mes habrá un fuerte indicio de que la continuidad entre un dispositivo y otro no funciona adecuadamente. Es poco frecuente que un paciente externado resuelva su situación y no requiera más tratamiento al cabo de unas pocas semanas. Su salida del sistema marca una falla en el mismo. A los 6 meses y al año estamos midiendo la capacidad de los dispositivos por fuera de la internación para lograr la adherencia al tratamiento a corto y mediano plazo.

La internación de pacientes en tratamiento o fuera de tratamiento permite investigar tanto el nivel de detección de los pacientes antes de estar tan graves como para necesitar internarse, como la eficacia de esos tratamientos para impedir las internaciones. En los extremos, si todos los pacientes internados estuviesen en tratamiento en el momento de internarse, sabríamos que la detección funciona bien pero puede que haya problemas en los tratamientos ofrecidos para lograr impedir el pasaje a métodos más restrictivos o más complejos de tratamiento. Si ningún paciente que se interna está (ni estuvo) en tratamiento dentro del sistema, es un indicio de que el nivel de detección de los pacientes con problemas importantes es bajo. Probablemente un alto porcentaje de los internados estuvo en tratamiento y no lo está al momento de internarse. Éstos dan cuenta de los problemas en la provisión de tratamientos que tengan continuidad.

En igual sentido, el indicador del porcentaje de urgencias psiquiátricas sobre el total de afiliados mostraría indirectamente que los pacientes no son seguidos adecuadamente.

El abandono precoz de los tratamientos ambulatorios –aquellos pacientes que son admitidos pero que realizan una sola consulta– es una magnitud del fracaso en el logro de la adherencia al tratamiento. Más allá de que algunas consultas se resuelvan en una sola entrevista, un alto porcentaje debe hacer presumir que existen dificultades en la continuidad y adherencia al tratamiento.

La *gestión de recursos humanos (RR.HH)*, la capacidad para tomar a los profesionales como "socios" y no como "empleados", puede evaluarse por medio de una serie de indicadores:

15. *Porcentaje del gasto destinado a capacitación de los profesionales.*

16. *Tasa de rotación de los profesionales.*

17. *Evaluación del grado de satisfacción de los profesionales con el sistema.*

Ninguna EMP puede estar gestionando correctamente sus recursos humanos si no invierte –o lo hace en escasa medida– en capacitar a sus profesionales. Es de particular importancia cotejar esta inversión con el gasto de intermediación y con la proporción del recurso económico que se traduce en servicios a los afiliados y en honorarios para los prestadores. Su proporción da una idea de cuán orientada está la empresa hacia los terapeutas o hacia los empresarios.

La tasa de rotación de profesionales puede ser un complemento de lo anterior. Puede suceder que los profesionales no roten porque no tengan opciones en el mercado laboral y en ese caso su medida no tiene un correlato con la satisfacción con el trabajo sino con el

grado de cautividad. Igualmente su observación puede ser ilustrativa de cómo se realiza la gestión de RR.HH.

El indicador más directo –aunque sea posible desconfiar de las respuestas por la dificultad que puedan tener los profesionales para expresar libremente sus opiniones– es la satisfacción de los terapeutas con la organización tal como pueda desprenderse de encuestas anónimas estandarizadas.

La *eficacia*, la capacidad para lograr el efecto que se quiere lograr, es uno de los parámetros más considerados por algunas EMP y uno de los más denostados por los profesionales. Si se pretendiesen evaluar con exhaustividad los resultados podrían utilizarse algunos indicadores más que los aquí propuestos, pero los cinco siguientes pueden servir para comenzar:

18. *Uso de escalas de evaluación de síntomas pre y post-tratamiento (tales como Hamilton, BPRS, PANSS, etc), escalas de evaluación de calidad de vida y encuestas a los pacientes sobre los beneficios obtenidos en sus tratamientos.*

19. *Tasa de suicidio en la población servida y en la población con diagnóstico de trastorno mental severo.*

20. *Promedio de días de internación.*

21. *Tasa de reinternación a 30 días, seis meses, un año y tres años.*

22. *Evaluación de los pacientes y de los familiares acerca del beneficio obtenido en los tratamientos.*

Si bien el uso de escalas puede tener una utilidad clínica acotada y no estar muy difundido entre los terapeutas de casi ningún lugar del mundo(5, 13), es imprescindible tanto para la organización y la evaluación de la eficacia del sistema como para cualquier investigación en psiquiatría. Existen múltiples escalas que se pueden utilizar y habrá que seleccionar las más apropiadas para las diferentes patologías, prestando especial atención a la evaluación de la calidad de vida de los pacientes. Un buen ejemplo de la focalización en un grupo de pacientes usando escalas son los trabajos del *Epsilon Group* en Europa(3, 4, 7).

La tasa de suicidio es un indicador habitual de eficacia. Combinada con el resto de los indicadores de eficacia permite tener un panorama de si se están logrando los resultados de bienestar y sobrevida de los pacientes con trastornos mentales.

El promedio de días de internación es una medida bastante empleada. Si bien tiene su razón de ser, algunas veces se abusa de la misma. De cualquier manera, combinado con la tasa de reinternación que controle que los pacientes no salgan rápidamente por una puerta y entren velozmente por otra, es una medida recomendable. Los distintos plazos a los que evaluar la reinternación pueden permitir observar en qué punto de la cadena de tratamientos puede estar el problema. Cuando la reinternación es en el transcurso de los 30 días subsiguientes a una externación, o el alta fue apresurada, o la derivación fracasó. Los siguientes plazos no solo evalúan la eficacia sino también sirven para evaluar la continuidad de los tratamientos.

El contralor de estos datos debe ser la opinión de los pacientes y de sus familiares. Dado que el sistema debe beneficiarlos a éstos, su impresión debe ser una medida imprescindible de la eficacia.

La eficiencia, la relación entre la eficacia y los costos para lograrla, es un parámetro imprescindible para considerar los resultados de la organización. Tres indicadores que pueden dimensionarla son:

23. *Gasto total en SM per capita (discriminando lo financiado por el sistema y el gasto de bolsillo).*

24. *Porcentaje del gasto total destinado al gasto administrativo.*

25. *Porcentaje del gasto según servicio (ambulatorio, internación, hospital de día) y subservicio (adultos, niños, adicciones, trastorno de la alimentación, etc.).*

El *gasto per capita* es una de las medidas corrientes, pero consideramos fundamental incluir como indicador de eficiencia la especificación de cuánto es lo financiado por el sistema y cuánto lo que gastan los afiliados de su propio bolsillo. Habitualmente el *gasto per capita* solo incluye lo que le cuesta al sistema. La contabilización de lo que gasta el afiliado, si bien no aporta nada al análisis financiero de la empresa, permite una mejor evaluación de la real eficiencia del sistema. Podría ser el caso que un sistema gastase cada vez menos (incluso mucho menos de \$1 por afiliado por mes) pero que el gasto de bolsillo de los afiliados creciera de modo constante. Lo que puede parecer eficiente puede encubrir que los afiliados financian cada vez más sus tratamientos. El gasto administrativo representa cuánto cuesta al sistema operar para dar cobertura a los afiliados.

Cuando este gasto es excesivo no se está trabajando con eficiencia.

El porcentaje del gasto en cada servicio y con cada población es de gran relevancia para saber cómo funciona cada área. Es justo reconocer que muchas veces la imputación de los gastos no es una tarea sencilla de realizar pero éste puede ser un indicador a desarrollar a mediano plazo con la reforma de los sistemas contables de la organización.

La *integración de los servicios de SM y los servicios de salud en general* es uno de los parámetros más difíciles de dimensionar y de evaluar. Tres indicadores, si bien bastante indirectos y/o con cierto grado de dificultad para mensurar, son:

26. *La proporción formada por el número de pacientes derivados por los clínicos y otras especialidades sobre los que concurren a los servicios de SM de manera espontánea.*

27. *La proporción formada por el porcentaje de pacientes en tratamiento o con consultas en SM, que realizan su control ginecológico periódico, sobre el porcentaje que no está en tratamiento en SM que realiza su control ginecológico periódico.*

28. *Porcentaje de pacientes usuarios frecuentes de médicos generalistas que se encuentran en tratamiento en SM.*

Para evaluar la integración es necesario contar con información sobre la manera en que llegan los pacientes a la consulta. La llegada en forma espontánea o por derivación de otros médicos puede dar cuenta del grado de integración o trabajo en equipo entre SM y otras especialidades. La llegada espontánea podría ser un indicador indirecto de una pobre integración.

Otra variante de la integración es la de pacientes con trastornos mentales que no reciben los mismos servicios médicos generales que el resto de las afiliadas. El control ginecológico disminuido en nuestras pacientes puede indicar que la integración no funciona correctamente.

El trabajo en equipo es particularmente importante en pacientes que consultan frecuentemente a otros médicos. Si este grupo de pacientes no realiza

consultas en SM es dable conjeturar, una vez más, que la integración de los servicios no es buena.

La *inteligencia del sistema y el uso de herramientas informáticas apropiadas*, la capacidad para aprender de la experiencia y el registro informatizado de los procesos y resultados, puede evaluarse con los siguientes indicadores:

29. *¿Existe un sistema de registro y monitoreo de los cambios en los valores de los indicadores y de las acciones consecuentes emprendidas?*

30. *Porcentaje de Historias Clínicas llenadas según los criterios pautados.*

La existencia y el detalle de los registros por medio de los cuales se monitorea y se emprenden acciones para corregir los problemas de la organización, es un indicador fundamental de la inteligencia. Es altamente improbable que un sistema cambie y se perfeccione sin llevar un registro de qué se hacía y qué se hace, con qué resultados y habiendo realizado cuáles acciones.

El tipo de Historias Clínicas y el porcentaje que se completa adecuadamente es un indicador del uso de herramientas informáticas a los fines de contar con un sistema inteligente. Muchos de los indicadores propuestos deben poder derivarse espontáneamente de las Historias Clínicas. Si esto no sucede, nuestra cadena tiene un eslabón faltante y el resto se terminará cayendo irremediabilmente.

Conclusiones

El presente trabajo ha propuesto 30 indicadores que permitan evaluar tanto los procesos como los resultados de un Sistema local de SM en una EMP. El siguiente paso debe ser poner a prueba los indicadores escogidos y dotarlos de un rigor científico del que

aún carecen. No podemos afirmar con fundamento ni tampoco descartar estos indicadores dado que todavía no se realizaron los estudios correspondientes. Como dicen Herman y Palmer(6) aún no sabemos si, por ejemplo, la visita ambulatoria en el transcurso de los 30 días subsiguientes a una internación por un cuadro de depresión mejora los resultados. Idéntico problema le cabe al resto de los indicadores que hemos propuesto, lo cual puede –y debe– resolverse poniendo a prueba su validez y su confiabilidad. Su presentación en este trabajo tiene la finalidad de invitar a otros a realizar esta tarea a la par nuestra.

Por otra parte, un nuevo escollo debe ser anticipado para el uso de esta clase de indicadores. Su proliferación podría terminar generando una Torre de Babel en la cual cada sistema solo pueda dialogar con sí mismo. Si unos toman la tasa de reinternación a 7 días y a 6 meses pero otro la toma a 30 días y a un año, los porcentajes arrojados difícilmente puedan ser comparables. Ya que carecemos aún de sistemática alguna sobre el uso de indicadores, ésta podría ser la oportunidad de consensuar su uso y de sacarles el máximo provecho.

Para concluir, la adopción de estos indicadores –o de otros– debe incluir la especificación de su fin último. No será lo mismo buscar: a) el control del curso de un sistema, b) dar a conocer cómo funciona un sistema para así competir (por la preferencia de un potencial afiliado o de una empresa que necesita servicios de SM para sus empleados), o c) satisfacer las exigencias del Estado (cumplimentando sus requisitos regulatorios o los de algún organismo ocupado de la acreditación). La explicitación de esta finalidad podría ser un último punto a considerar en la utilización de los indicadores de calidad y estaría dando cuenta de la transparencia de un Sistema local de SM ■

Referencias bibliográficas

1. Agrest M, Nemirovsky, M. Funcionamiento ideal de un Sistema de Salud Mental en el sector privado. Diez parámetros para evaluarlo. *Vertex, Rev Arg de Psiquiat.* 2002, 13(48): 151-158.
2. Agrest M, Nemirovsky, M. Aspectos conceptuales de los indicadores de calidad para un Sistema de Salud Mental. *Vertex, Rev Arg de Psiquiat.* 2002, 13(50): 311-318.
3. Becker T, Knapp M, Knudsen HC, Schene AH, Tansella M, Thornicroft G, Vázquez-Barquero JL. The Epsilon Study Group. Aims, outcome measures, study sites and patient sample: Epsilon Study 1. *Br J Psychiatry* 2000, 177 (Suppl. 39): 1-7.
4. Gaité, L; Vázquez-Barquero, JL; Arrizabalaga, A; Becker, T; Knapp, M; Knudsen, HC; Schene, A; Tansella, M; Thornicroft, G. The Epsilon study of schizophrenia in five European countries: Design and methodology for standardising outcome measures and comparing patterns of care and service costs. *Br J Psychiatry* 1999, 175:514-521.
5. Gilbody, S; House, A y Sheldon, T. Psychiatrists in the UK do not use outcome measures: National survey. *Br J Psychiatry*, 2002, 180: 101-103.
6. Herman, R & Palmer RH. Common Ground: A Framework for Selecting Core Quality Measures for Mental Health and Substance Abuse Care. *Psychiatric Services*, 2002. 55(3): 281-287.
7. Knudsen, HC; Vázquez-Barquero, JL; Welcher, B; Gaité, L; Becker, T; Chisholm, D; Ruggeri, M; Schene, AH; Thornicroft, G; the EPSILON study group. Translation and cross-cultural adaptation of outcome measurements for schizophrenia: EP-SILON Study. *Br J Psychiatry* 2000, 177 (Suppl. 39): 7-14.
8. McEwan, K & Goldner, E. Accountability and Performance Indicators for Mental Health Services and Supports. Ontario: Health Canada Pub. (2001) en <http://www.hc-sc.gc.ca/hppb/mentalhealth/pdfs/apimhss.pdf>
9. National Association of State Mental Health Program Directors Research Institute, Inc. (NASMHPD) Sixteen state pilot study state mental health agency performance measures: draft operational measure definitions. (2001) en <http://www.mentalhealth.org/funding/pilotstudy/pilotstudy.asp>.
10. Pirkis, J; Burgess, Ph; Dunt, D; Henry, L. Measuring Quality in Australian Mental Health Services. (1999) Consultable en internet en <http://www.mentalhealth.gov.au>
11. Programa Médico Obligatorio. 2002. en http://www.sssalud.gov.ar/agentessistemas/norm_pmo.php3 (enero 2003)
12. Sabin, J & Daniels, N. Managed Care: Public-Sector Managed Behavioral Health Care: IV. Integrated Versus "Carve-Out" Care. *Psychiatric Services* 1999, 50:1267-1280.
13. Tansella, M & Thornicroft, G. A conceptual framework for mental health services: the matrix model. *Psychological Medicine* 1998. 28(3): 503-508.
14. Thornicroft, G & Slide, M. Are routine outcome measures feasible in mental health. *Br J Psychiatry*, 2002. 9(2): 84.
15. Thornicroft, G. & Tansella, M. Translating ethical principles into outcome measures for mental health service research. *Psychological Medicine* 1999, 29(4): 761-767.
16. Vidal, G. El naufragio de la psicoterapia en el Río de la Plata. *Acta psiquiat psicol Am lat.* 1996, 42(3): 269-270.

lecturas y señales



LECTURAS

Julio Moreno, Ser humano. Buenos Aires, Libros del zorzal, 2002, 285 pág.

Pocos temas nos han preocupado más a nosotros, los humanos, que el misterio de nuestro origen. Sobre ello reflexionaron los filósofos, los teólogos y los hombres de ciencia de todas las épocas. Los notables descubrimientos de la paleontología del siglo XX abrieron nuevas perspectivas para comprender el origen del hombre. Así se fueron confirmando las geniales intuiciones de Darwin, que nos permitieron comprender lo que por otra parte era obvio, nuestro origen animal. Se sabe ahora con seguridad que hace siete millones de años –y tal vez más– se separaron el chimpancé y los otros póngidos de los primeros homínidos. Acaba de encontrarse en Tchad, África Central, un homínido que vivió en esa época remota, el *Sahelanthropus tchadensis* (Toumaï). Falta mucho, por cierto, para recomponer la trama de ese desarrollo y seguramente nunca lo alcanzaremos del todo, pero estamos en terreno firme.

Estos hallazgos son reveladores pero no llegan a responder a otra pregunta, también obvia y fundamental, en qué se diferencia el hombre de los otros animales. Todas las especies son únicas, proclaman con razón los etólogos; pero ¿qué es lo propio de la nuestra?

En este punto es donde se inserta con precisión la lúcida reflexión de *Ser humano*, el libro que acaba de presentar Julio Moreno luego de largos estudios.

Este texto, claro y profundo, sencillo y a la vez complejo, se hace una pregunta básica: ¿qué es lo humano del humano? Para responderla, o al menos para intentar una respuesta, Moreno cuenta con una sólida formación de investigador científico y de psicoanalista. Puede ponerse así al resguardo de la ignorancia y del prejuicio y muestra una saludable equidistancia de las ideologías que penetran por todos lados el campo de su estudio.

Ser humano enlaza con prudencia y arrojo estudios de diversas áreas, desde la etología al psicoanálisis, desde la lógica a la neurofisiología, desde la antropología a la computación y la realidad virtual. Un panorama amplísimo, que el autor abarca cumplida y cuidadosamente.

A partir de la realidad virtual y de los juegos de la computadora, Moreno distingue dos tipos de funcionamiento mental, por asociación y por conexión. El primero es el que nos resulta más familiar a los psiquiatras y psicoanalistas y es el que marcó Freud con su fértil concepto de la asociación libre; el segundo es el que hace visible la revolución informática en la que vivimos y que emerge como algo nuevo y no previsto. Estaba allí, sin embargo –afirma Moreno– sólo que ahora se nos ha hecho visible.

La realidad virtual, donde la imagen es lo que representa, impone revisar el concepto mismo de realidad. En la dialéctica entre representación y presentación se fundamenta para Moreno todo el desarrollo humano. Esa brecha infranqueable entre la representación y lo representado, esa inadecuación esencial del signo para abarcar la cosa, viene a mostrarnos que la representación de un objeto no subsume los efectos de su presentación.

La lógica de la asociación nos es bien conocida; la lógica conectiva, en cambio, mucho más difícil de aprehender, es externa al sujeto, existe por fuera de quien la emplea. No existen aquí ni olvido ni recuerdo, sino lo que Moreno llama "deleteo" y "registro total". La conexión no trabaja con signos lingüísticos que se articulan sino con rasgos puros que no entran en el comercio de la lógica formal. Aquí es donde aparece precisamente lo humano, que consiste en última instancia en una capacidad de promover cambios desde adentro, de autogenerar cambios a partir del contacto con la inconsistencia, de cambiar por sí mismo. Esto no puede hacerlo la máquina que, por muy sofisticada que sea, siempre responde al diseño que la programó, ni tampoco el animal, atado fatalmente al programa genético que lo ubica dentro de la teoría de la evolución. La máquina cambia a partir de un nuevo diseño propuesto por el ingeniero que la construye; el animal o la planta, a partir de azarosas modificaciones del ADN que los harán más aptos en la lucha por la vida. Cambian, sí; pero desde afuera, porque no pueden acomodarse a lo contingente, a lo inconsistente.

El ser humano es capaz de cambiar por sí mismo y en esto estriba lo humano del humano, que tiene la suerte y la desgracia de tomar contacto con aquello que está más allá de lo que su lógica asociativa puede comprender. Moreno llama vínculo al encuentro de la conexión con la asociación, dos mecanismos radicalmente distintos que operan en una interfase donde se hace posible la capacidad de cambiar, que es singular de nuestra especie.

A partir de estas consideraciones se puede comprender que, según Moreno, resulte decisivo para defi-

nir el fenómeno humano la permanente modificación que produce en el mundo que habita. Esa sorprendente respuesta arranca en una fecha bien determinada con la aparición en Europa del hombre de Cromagnón, hace unos cuarenta mil años en el Paleolítico Superior. A partir de ese momento, el Homo sapiens introduce incesantemente variaciones radicales en el contacto con su entorno, sin necesidad de cambiar su genoma. Se sabe hoy con certeza que el Homo sapiens apareció en África hace alrededor de doscientos mil años y, aunque era igual a nosotros genética y físicamente, vivió como un homínido más por unos mil seiscientos siglos, hasta que sobrevino ese gran salto del Paleolítico Superior, que lo convirtió en humano. Esto es, lo humano de lo humano surge dentro de la especie no por un cambio genético sino cultural, donde el registro de

las experiencias y su transmisión desempeñan un papel primordial.

Para explicar esta transformación, en verdad asombrosa, Moreno se apoya en la capacidad humana de enfrentarse con las inconsistencias más que en el lenguaje y el simbolismo, que han sido siempre la base explicativa de lo humano. Julio piensa, sin embargo, que el lenguaje debe haber existido en el Homo sapiens desde su aparición y es posible que lo poseyera ya el Homo erectus, Prometeo que domesticó el fuego y, desde luego, el Homo neandertalensis, que también estudia este libro, sin que hayan sido ellos capaces de crear una cultura cambiante y transmisible como la del hombre de Cromagnón. El chimpancé tiene una vida comunitaria compleja y una verdadera política, a veces maquiavélica; el delfín se comunica con sus congéneres con

un rico lenguaje que todavía no hemos podido descifrar; el Homo habilis fabricó las primeras herramientas; el Homo erectus fue el insigne inventor del hacha de mano; el Neandertal enterraba a sus muertos, cuidaba a sus ancianos, vivía en sociedad y tenía sin duda un rico sistema de comunicación. Ninguno de ellos, sin embargo, fue capaz de construir una sociedad ni remotamente parecida a la del Cromagnón, que es la nuestra.

El Prólogo de Isidoro Berenstein es muy interesante porque capta el sentido de esta obra y señala su originalidad.

La joven editorial Libros del Zorzal realizó una edición primorosa de un libro que va a dejar su huella en el pensamiento de este comienzo de siglo.

R. Horacio Etchegoyen

Índice alfabético de autores

Volumen XIII- 2002

Agrest, M., Nemirovsky, M., *Aspectos conceptuales de los indicadores de calidad para un sistema de Salud Mental*, N° 50, pág.311
 Agrest, A., *Reflexiones de un médico clínico acerca del lenguaje de los síntomas somáticos*, N° 48, pág. 142
 Agrest, M., Feijoo, F., Barrientos, J., Mussa, A., Bula. A., Pavlovsky, F., Bustin, J., *Residentes de salud mental. Su opinión sobre la formación en el año 2000, a 6 años de una encuesta anterior*, N° 49, pág. 165
 Agrest, M., Nemirovsky, M., *Funcionamiento ideal de un sistema de Salud Mental en el sector privado. Diez parámetros para evaluarlo*, N° 48, pág. 151
 Alexander, F., *El enfoque psicósomá-*

tico en medicina, N° 47, pág. 59
 Ameal, F., Ver Zirulnik, J. L.
 Amenta, M., Campi, M., Goldchluk, A.,
 Villar V., Vainer, A., *Cambio psíquico en pacientes esquizofrénicos en tratamiento grupal*, N° 50, pág. 291
 Barrientos, J., Ver Agrest, M.
 Bauleo, Armando, N° 50, *Entrevista*, pág. 301
 Bula, A., Ver Agrest, M.
 Bustin, J., Cassone, J., Figueroa, S., *Conocimiento de Residentes de Salud Mental sobre precios y disponibilidad de los fármacos que prescriben*, N° 47, pág. 9
 Bustin, J., Ver Agrest, M.
 Cahn, P., Ver Zirulnik, J. L.
 Campi, M., Ver Amenta, M.
 Capmourteres, E. M., Finkel, D. M., *Psicofármacos coadyuvantes en el tratamiento del dolor*, N° 48,

pág. 100
 Carrá, A., Drake, M., *Esclerosis Múltiple: Aspectos neuropsiquiátricos y cognitivos de la enfermedad*, N° 49, pág. 217
 Catharino, J. C., Ver Lagomarsino, A. J.
 Cassone, J., Ver Bustin, J.
 Chan, M., Ver Strejilevich, S.
 Croquette-Krokar, M., Ver Feldman, N.
 Dabi, E., Ver Ruiz, M.
 de Erausquin, G. A., *Neurodesarrollo y Esquizofrenia. La paradoja de la teoría dopaminérgica: Vino nuevo en Odres viejos*, N° 49, pág. 190
 Diez, R. A., Ver Guereño, M. T.
 Drake, M., Ver Carrá, A.
 Edelman, L., Kordon, D., *Crisis social, grupalidad espontánea y dispositivos grupales*, N° 50, pág. 261
 Epstein A. J., Ver Thomson, A. E.
 Fasolino, G. H., *Evolución histórica*

- del término catatonía, N° 48, pág. 145
- Feijoo, F., Ver Agrest, M.
- Feldman, N., Croquette-Krokar, M., *Nuevas drogas: Éxtasis y Gamma-Hidroxi-Butirato (GHB)*, N° 47, pág. 5
- Fernández Alvarez, H., Ver Pérez, A.
- Figueroa, S., Ver Bustin, J.
- Finkel, D. M., Ver Capmourteres, E. M.
- Finkelsztein, C., Ver Ruiz, M.
- Finquelievich, G., Gabay, P., *Subjetivación e interconsulta frente a las nuevas patologías y tecnologías*, N° 47, pág. 27
- Finvarb, G. M., *Incidencia de los avances terapéuticos en niños y adolescentes que padecieron cáncer*, N° 47, pág. 48
- Gabay, P., Ver Finquelievich, G., Guereño, M. T., Diez, R. A., *Citoquinas y psiquiatría*, N° 48, pág. 111
- Gagliesi, P., *Eficacia en grupos terapéuticos homogéneos: Tercera edad y homosexualidad*, N° 50, pág. 273
- Gershanik, O. S., *Demencia y Deterioro Cognitivo en la Enfermedad de Parkinson*, N° 49, pág. 184
- Goldchluk, A., Ver Amenta, M.
- Grant, J., Ver McIntosh, I.
- Grinberg, L., Langer, M., Mom, M., Morgan, J., Puget, J., Usandivaras, J., *Historia y evolución de la psicología y la psicoterapia de grupo en la Argentina*, N° 50, pág. 307
- Hamuy, E., Ver Amenta, M.
- Hughlings Jackson, J., *John Hughlings Jackson en los orígenes del concepto de síntomas positivos y negativos en psicología y psiquiatría*, N° 49, pág. 226
- Hutton, H., Ver Treisman, G. J.
- Kordon, D., Ver Edelman, L.
- Lagomarsino, A. J., Minster, D., Catharino, J. C. *¿Qué es la ayuda mutua? La experiencia de la Fundación de Bipolares de Argentina (Fubipa)*, N° 50, pág. 279
- Langer, M., Ver Grinberg, L.
- Lapidus, A. M., *Terapéutica Hormonal de Reemplazo. Beneficios y riesgos*, N° 48, pág. 120
- Levin, S. A., *Citocromo P450: un panorama desde la clínica*, N° 48, pág. 129
- Matusevich, D., Ruiz, M., Vairo, M. C., *EEG Cuantitativo y Mapeo Cerebral. Evolución Histórica, Aplicaciones Clínicas y Controversias Epistemológicas*, N° 49, pág. 198
- Matusevich, D., Ver Ruiz, M.
- McIntosh, I., Grant, J., Wilkinson, H., Swanson V., *Estudio piloto comunitario. Las preocupaciones por la memoria subjetiva en personas mayores y menores de 65 años*, N° 49, pág. 177
- Minster, D., Ver Lagomarsino, A. J.
- Mom, M., Ver Grinberg, L.
- Morgan, J., Ver Grinberg, L.
- Mussa, A., Ver Agrest, M.
- Nemirovsky, M., Ver Agrest, M.
- Orgambide, S., Ver Strejilevich, S.
- Pavlovsky, F., Ver Agrest, M.
- Pérez, A., Fernández Alvarez, H., *Terapia cognitiva de grupo*, N° 50, pág. 267
- Pérez, V., *Reacciones hepáticas por psicodrogas*, N° 48, pág. 137
- Pförtner, S., Ver Zirulnik, J. L.
- Postare, F., Ver Amenta, M.
- Puget, J., Ver Grinberg, L.
- Rosler, J. R., *Neurobiología y psicoanálisis*, N° 49, pág. 212
- Ruiz, M., Vairo, C., Matusevich, D., Finkelsztein, C., *Switch Maníaco por Sobreingesta de Fluoxetina. Revisión Bibliográfica y Presentación de un Caso Clínico*, N° 48, pág. 93
- Rovaletti, M. L., *Corporalidad y Psicósomática*, N° 50, pág. 251
- Ruiz, M., Dabi, E., Matusevich D., Finkelsztein C., *Trastorno Psicótico por Insuficiencia Suprarrenal Secundaria a Corticoides Exógenos. Revisión Bibliográfica y Presentación de un Caso Clínico*, N° 50, pág. 245
- Ruiz, M., Ver Matusevich, D.
- Sala, V., *¿Cuál es el pedido de Interconsulta psiquiátrica y psicológica cuando el paciente tiene cáncer?*, N° 47, pág. 53
- Schwartz, J. M., Ver Treisman, G. J.
- Sotolano, O., *Psicoanálisis en las condiciones de la medicina gerenciada. Psicoanálisis o psicoterapias de tiempo limitado, una opción perversa*, N° 49, pág. 232
- Stagnaro, J. C., *Subjetivación e interconsulta y tecnologías*, N° 47, pág. 19
- Strejilevich, S., Bustin J., Dabi, E., *Reportaje a Kennet Schulman*, N° 47, pág. 70
- Strejilevich, S., Chan, M., Triskier, F., Orgambide, S., *Datos operacionales de una Unidad psiquiátrica de internación en un Hospital general y público de la Ciudad de Buenos Aires*, N° 48, pág. 85
- Swanson V., Ver McIntosh, I.
- Thomson, A. E., Epstein A. J., *Aspectos psiquiátricos de las epilepsias*, N° 49, pág. 205
- Tortorolo, J. E., *Grupo de reflexión sobre el desempleo. Informe de una experiencia*, N° 50, pág. 285
- Treisman, G. J., Schwartz, J. M., Hutton, H., *La psiquiatría y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)*, N° 47, pág. 32
- Triskier, F., Ver Strejilevich, S.
- Usandivaras, J., Ver Grinberg, L.
- Vainer, A., Ver Amenta, M.
- Vairo, C., Ver Ruiz, M.
- Vairo, M. C., Ver Matusevich, D.
- Villar V., Ver Amenta, M.
- Wilkinson, H., Ver McIntosh, I.
- Zirulnik, J. L., Cahn, R., S., Ameal, F., Cahn, P., *Del cuerpo HIV al cuerpo ARV*, N° 47, pág. 44
- Zysman, S., *El pensar y el hacer del psicoanalista hoy*, N° 47, pág. 66

Suplemento I al Volumen XIII

II Jornadas del Capítulo de Psicofarmacología de APSA Estados Psicóticos

- Cetkovich-Bakmas, M. G., *Las Psicosis Cicloides de Karl Leonhard. Su ubicación y significado en el campo de las psicosis endógenas*, pág. 17
- Goldchluk, A., *Tratamiento Farmacológico de los Síntomas Psicóticos en la Esquizofrenia*, pág. 4
- Halsband, S. A., *Estrés y Psicosis*, pág. 12
- Herbst, L., *Estados psicóticos en la Emergencia*, pág. 22
- Lagomarsino, A., *Psicosis y bipolaridad*, pág. 28
- Lamela, C. A., *¿Qué efectos colaterales influyen en la adherencia a la medicación antipsicótica?*, pág. 31
- Zaratiegui, R., *Depresión psicótica*, pág. 40

Suplemento II al Volumen XIII

Actualización en esquizofrenia

- Weinberger, D. R., *Neurobiología genética, Neurodesarrollo, Antipsicóticos atípicos*, pág. 5-48