

VERTEX

REVISTA ARGENTINA DE PSIQUIATRIA

48



ENCUENTROS PSIQUIATRÍA Y OTRAS ESPECIALIDADES

*Agrest / Capmourteres / Diez / Finkel
Guereño / Lapidus / Levin / Pérez*

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

Volumen XIII - N° 48 Junio – Julio – Agosto 2002

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

Comité Científico

F. Alvarez (Bs. As.), V. Barendt (Barcelona), I. Berenstein (Bs. As.), S. Bermann (Córdoba), P. Berner (Viena), J. Bergeret (Lyon), F. Caroli (París), M. Cetcovich Bakmas (Bs. As.), B. Dubrovsky (Montreal), R. H. Etchegoyen (Bs. As.), J. Forbes (S. Pablo), O. Gershanik (Bs. As.), A. Heerlein (Sgo. de Chile), M. Hernández (Lima), O. Kernberg (Nueva York), G. Lanteri-Laura (París), F. Lolas Stepke (Sgo. de Chile), H. Loo (París), J. Mari (S. Pablo), M. A. Matterazzi (Bs. As.), J. Mendlewicz (Bruselas), A. Monchablon Espinoza (Bs. As.), R. Montenegro (Bs. As.), A. Mossotti (Santa Fe), J. Nazar (Mendoza), P. Noël (París), E. Olivera (Córdoba), H. Pelegrina Cetrán (Madrid), E. Probst (Montevideo), J. Postel (París), D. Rabinovich (Bs. As.), D. J. Rapela (Córdoba), L. Ricon (Bs. As.), S. Resnik (París), E. Rodríguez Echandía (Mendoza), S. L. Rojtenberg (Bs. As.), F. Rotelli (Trieste), L. Salvarezza (Bs. As.), B. Samuel-Lajeunesse (París), C. Solomonoff (Rosario), T. Tremine (París), I. Vegh (Bs. As.), H. Vezzetti (Bs. As.), E. Zarifian (Caen), L. M. Zieher (Bs. As.), P. Zöpke (Rosario).

Comité Editorial

Martín Agrest, Norberto Aldo Conti, Pablo Gabay, Aníbal Goldchluck, Gabriela Silvia Jufe, Eduardo Leiderman, Daniel Matusevich, Martín Nemirovsky, Fabián Triskier, Silvia Wikinski.

Corresponsales

CAPITAL FEDERAL Y PCIA. DE BUENOS AIRES: N. Conti (Hosp. J.T. Borda); R. Epstein (AP de BA); S. B. Carpintero (Hosp. C.T. García); A. Mantero (Hosp. Francés); A. Gimenez (A.P.A.); S. Sarubi (Hosp. P. de Elizalde); J. Faccioli (Hosp. Italiano); G. Onofrio (Asoc. Esc. Arg. de Psicot. para Grad.); E. Matta (Bahía Blanca); J. Zirulnik (Hosp. J. Fernández); H. Reggiani (Hosp. B. Moyano); V. Dubrovsky (Hosp. T. Alvear); L. Millas (Hosp. Rivadavia); N. Stepansky (Hosp. R. Gutiérrez); E. Wahlberg (Hosp. Español); D. Millas (Hosp. T. Alvarez); J. M. Paz (Hosp. Zubizarreta); M. Podruzny (Mar del Plata); N. Koldobsky (La Plata). **CORDOBA:** J. L. Fitó, H. López, C. Curtó, 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. **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@easy.net.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
Cándor 2877 Avellaneda, Pcia. de Bs. As.

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

Hecho el depósito que marca la ley.

VERTEX, Revista Argentina de Psiquiatría, Vol. XIII N° 48, JUNIO - JULIO - AGOSTO 2002

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

REVISTA DE EXPERIENCIAS CLINICAS Y NEUROCIENCIAS

- **Datos operacionales de una Unidad psiquiátrica de internación en un Hospital general y público de la Ciudad de Buenos Aires,** S. Strejilevich, M. Chan, F. Triskier, S. Orgambide pág. **85**
- **Switch Maníaco por Sobreingesta de Fluoxetina. Revisión Bibliográfica y Presentación de un Caso Clínico,** M. Ruiz, C. Vairo, D. Matusevich, C. Finkelsztejn pág. **93**

DOSSIER

ENCUENTROS: PSIQUIATRIA Y OTRAS ESPECIALIDADES

- **Psicofármacos coadyuvantes en el tratamiento del dolor,** E. M. Capmourteres, D. M. Finkel pág. **100**
- **Citoquinas y psiquiatría,** M. T. Guereño, R. A. Diez pág. **111**
- **Terapéutica Hormonal de Reemplazo. Beneficios y riesgos,** A. M. Lapidus pág. **120**
- **Citocromo P450: un panorama desde la clínica,** S. A. Levin pág. **129**
- **Reacciones hepáticas por psicodrogas,** V. Pérez pág. **137**
- **Reflexiones de un médico clínico acerca del lenguaje de los síntomas somáticos,** A. Agrest pág. **142**

EL RESCATE Y LA MEMORIA

- **Evolución histórica del término catatonía,** G. H. Fasolino pág. **145**

CONFRONTACIONES

- **Funcionamiento ideal de un sistema de Salud Mental en el sector privado. Diez parámetros para evaluarlo,** M. Agrest, M. Nemirovsky pág. **151**

SEÑALES

- **“Lecturas”** pág. **159**
- **“Señales”** pág. **160**

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” (LILACS) y
MEDLINE.

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

Ilustración de tapa

Carlos Porley - Estación Belgrano R, estudio de casilla de señales - 2001
Fragmento - Acuarela - 28cm x 20 cm

EDITORIAL

E

n la Argentina vivimos tiempos duros. De tanto repetir ese lugar común nos estamos acostumbrando. Quizás el que alcanzamos por agotamiento ese nivel de pasividad está en los cálculos de los responsables del desastre. Sin embargo, es necesario mantener vivo el espíritu de crítica activa y no resignarse a un destino miserable. Las explicaciones de lo que nos pasa oscilan desde la culpabilización de nuestro ser nacional: incapaz, imprevisor, aprovechado (¿Se recuerdan del argumento de la indolencia del gaucho en contraposición a las industriosas clases inmigrantes europeas?), hasta la perversidad de las confabulaciones internacionales para hundirnos. Entre las numerosas falacias que esconden esos reduccionismos simplistas hay una que cabe señalar especialmente: todos somos responsables en igual medida de la tragedia. Y no es así. No tiene la misma responsabilidad esa minoría formada por quienes ocupan los lugares dirigentes en la sociedad que la inmensa mayoría de los que ponen el lomo para trabajar. En esta aparente debacle colectiva hay ganadores y perdedores. Hay quienes adentro y afuera del país, haciendo gala de una insensibilidad extraordinaria, abren sus bolsas, ávidas de dinero y poder, para guardar todo lo que le es arrancado a otros. Siempre fue así, se dirá. Y es cierto. Pero la medida planetaria y la ferocidad con la que ese fenómeno se constata en el presente no tiene parangón en la historia. Cuando la cantidad pasa de ciertos límites se produce un cambio en la calidad de las cosas. Y esta expoliación vale tanto, aunque en proporciones diferentes, para nuestros desocupados de la Matanza como para los plomeros norteamericanos. Es que la forma en que está organizada la producción humana ha llegado a un punto terminal. Podrá durar, quizás, pero será a expensas de mucha violencia y los beneficiarios del saqueo de la esperanza ajena no podrán gozar de sus prebendas sino es escondidos detrás de sus guardaespaldas; presos y sin ninguna legitimidad social y política. Muchas veces hemos exhortado desde nuestros Editoriales a pensarnos y a actuar como psiquiatras-ciudadanos. Esto quiere decir, aproximarnos al sufrimiento biológico y subjetivo de nuestros pacientes sin olvidar la dimensión social de su existencia... y de la nuestra. Los tiempos que corren imprimen una particular necesidad de profundizar esa perspectiva: no debemos delegar mansamente ninguna capacidad de decisión sino exigir más que nunca que nuestra sociedad se rija por los principios de justicia y equidad que le pertenecen por derecho propio; no debemos renunciar al principio de que la salud sea entendida y respetada como un bien social; no debemos aceptar que el trabajo del personal de salud carezca de las condiciones dignas acordes con las pesadas responsabilidades que asume ante la comunidad; no debemos cesar de plantear que se tomen las medidas necesarias para que nuestros jóvenes profesionales encuentren las oportunidades que conquistaron con el esfuerzo dedicado a su formación; no debemos renunciar a nuestras aspiraciones de estudiar, investigar, publicar y atender a nuestros pacientes con los mejores recursos. Ningún cansancio puede doblegar esos reclamos. No debe existir ningún acostumbramiento que domestique nuestra lucidez cuando se trata de luchar por la vida. No nos cansaremos de decirlo y de hacer lo necesario para lograr ese objetivo. Estamos con nuestros lectores, venciendo mil dificultades pero estamos, y estaremos con la regularidad habitual. Vertex es también, un aporte a esa tarea común ■

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 escritos a máquina. Y de ser posible, 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.,

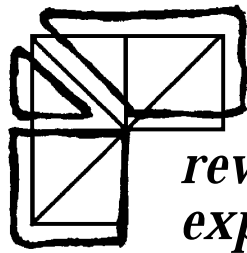
- a) Journals and Periodicals publications: author/s surname name/s, initials of first and second name/e, title, name and year of publication, indicating volume number, issue number, and first and last page of the article.
 - b) Books: surname of author/s, initials of first and second name/s, title of 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

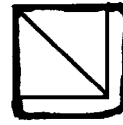
- 1) Les articles doivent être adressés à la rédaction: *Vertex*, Revista Argentina de Psiquiatría. Moreno 1785, 5° piso (C1093ABG) Buenos Aires, Argentina.
- 2) Les articles doivent être originaux. Ils doivent être présentés sur disquette (préciser le logiciel et la version utilisée, le nom du document) 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



Datos operacionales de una Unidad psiquiátrica de internación en un Hospital general y público de la Ciudad de Buenos Aires

Sergio Strejilevich - Mónica Chan - Fabián Triskier

*Médicos psiquiatras, Servicio de Psicopatología del Hospital General de Agudos "P. Piñero".
Congreso 2477 Dto. "D" (1428), Buenos Aires, Argentina. E-Mail: sstreji@intramed.net.ar*

Susana Orgambide

Psicóloga. Servicio de Psicopatología del Hospital General de Agudos P. Piñer

Resumen

Las proyecciones epidemiológicas muestran a los problemas de salud mental como el principal desafío sanitario a afrontar durante esta década, situación especialmente preocupante en nuestra región. Una notable escasez de datos operacionales respecto de la atención de los trastornos mentales en la región impide la elaboración de planes basados en datos firmes. *Metodología* Se analizaron los registros de los egresos ocurridos durante el período 1994-1998 en la Unidad de Internación Psiquiátrica de hombres del Servicio de Psicopatología del Hospital Piñero de Buenos Aires que es parte del servicio público de salud de la ciudad. *Resultados* Se registró un tiempo promedio de 42.8 días de internación (SD 40.3), cifra que resultó muy superior a los 11 días registrados en instituciones del sistema privado de salud. Se comprobó a través de los años analizados un incremento proporcional de los diagnósticos de Trastorno Bipolar (χ^2 para tendencias $P < 0.01$, linealidad $P < 0.001$) y una disminución significativa del número de diagnósticos de esquizofrenias (χ^2 para tendencias $P < 0.05$; linealidad $P > 0.05$). De esta manera, la tasa entre los diagnósticos de esquizofrenia y los de Trastorno Bipolar varió de 7:1 en 1994 a 1,7: 1 en 1998. *Conclusiones* Se observó una variación en los hábitos diagnósticos que hace suponer que se subdiagnosticaron trastornos afectivos para luego corregir esta tendencia. Observaciones notablemente similares registradas en otros servicios de la región apoyan esta interpretación de los datos.

Palabras clave: Diagnóstico psiquiátrico - Hospitalización - Tiempo de internación - Trastorno bipolar - Esquizofrenia.

OPERATIVE OF A PSYCHIATRIC INTERNATION UNIT IN A GENERAL HOSPITAL OF HEALTH PUBLIC SYSTEM IN BUENOS AIRES CITY

Summary

The epidemiological projections show that the problems of Mental Health were the main health challenge during the last decade. This situation is particularly worrying in our region. The poor operative data in relation to the care of the mental disorders prevent the elaboration of plans on the basis of secure data. *Methodology* Records of externation were analyzed during the period between 1994-1998 in the men Psychiatric Internation Unity in the Psychopatology Service of the Hospital Piñero in Buenos Aires, which is part of the public health service of the city. *Results*: an average time of internation of 42.8 days was reported (SD 40,3), which was higher than the 11 days reported in institutions of the private health services. An increasing proportional diagnosis of Bipolar Disorder was reported (chi square corresponding to tendencies $P < 0.01$, lineality $P < 0.001$) and a significant decline in the number of diagnosis of Schizophrenia (chi square corresponding to tendencies $P < 0.05$; lineality $P < 0.05$). In this way, the ratio of the diagnosis of Schizophrenia and Bipolar Disorder changed from 7:1 in 1994 to 1,7:1 in 1998. *Conclusions* A variation in the diagnostic habits was observed, suggesting that affective disorders were underdiagnosed. This tendency was corrected latter. Similar remarks made by other services in the same region support this interpretation of the data.

Key words: Psychiatric diagnosis - Hospitalisation - Time of internation - Bipolar Disorder - Schizophrenia.

Introducción

Muchos de los problemas de salud que generan más costos y discapacidad provienen del complejo terreno de la Salud Mental. Un extenso trabajo ha encontrado que 6 de las 10 causas de mayor morbilidad en el mundo son trastornos psiquiátricos y que el peso de estas enfermedades se incrementará en los próximos años(13). Esta situación epidemiológica está dada en buena medida por el crecimiento vegetativo de la población y amenaza con ser un problema de una magnitud tal que puede hacer colapsar los sistemas de salud, incluso los de los países desarrollados.

Algunos países de nuestra región, como Argentina y Brasil, se caracterizan por presentar una expectativa de vida similar a la de países como Canadá y Australia, sin presentar ni el PBI ni el nivel de organización sanitaria de aquellos. Por esta razón, nuestros países están sufriendo con especial crudeza esta situación. La Organización Panamericana de la Salud proyecta que a partir del año 2001 habrá en la región 5,3 millones de personas afectadas por esquizofrenia, más 88 millones afectadas por depresión, con lo que la incidencia de los trastornos afectivos alcanzará la dimensión de una verdadera epidemia(11).

Para enfrentar este desafío son necesarias políticas generales que deberán ser construidas sobre datos objetivos además de sobre acuerdos ideológicos y buenas intenciones(10). Sin embargo y ante este panorama, en nuestro país hay actualmente una notable carencia de datos epidemiológicos y operacionales respecto del modo en que se están manejando los problemas de Salud Mental. El resultado lógico de esta situación –en donde los datos objetivos son prácticamente inexistentes– es una notable aleatoriedad a la hora de diseñar programas o proyectos destinados a afrontar este preocupante horizonte sanitario.

Por estas razones, algunos trabajos que en otros contextos ya no aportan datos novedosos, en el nuestro pueden resultar de utilidad. Entendemos que este es el caso del presente trabajo.

Este trabajo tiene como objetivo analizar en forma estadística los datos operacionales (diagnóstico de egreso, N° de días de internación, procedencia, edad) que constan en el registro de alta de la Unidad de internación de hombres del Servicio de Psicopatología del Hospital “P. Piñero” de Buenos Aires, durante el período 1994-1998 incluido. El Hospital “P. Piñero” es un hospital general, público, que forma parte de la red asistencial del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. Se encuentra situado en la parte sur de la ciudad, zona donde desde años atrás se registra un bolsón de pobreza y bajo desarrollo social. Específicamente este hospital se encuentra situado a pocas cuadras de lo que es una de las Villas de Emergencia más poblada de esta ciudad, en donde viven tanto personas de muy bajo nivel socioeconómico como inmigrantes recién

tes de países vecinos. Dentro de este hospital general, funciona un Servicio de Psicopatología que incluye guardia externa, consultorios externos y dos unidades de internación (hombres y mujeres) con 15 camas cada una. Estas unidades de internación tienen la modalidad de “sala de agudos” y la de funcionar con el sistema de “puertas abiertas”. Es decir, no se acepta la internación de pacientes crónicos y se carece de sistemas de seguridad específicos que garanticen la permanencia de los pacientes en la unidad.

Metodología

Los datos analizados fueron extraídos de las fichas de externación de las Unidades de internación, analizándose el período comprendido entre enero de 1994 y diciembre de 1998 incluido. En las fichas de externación confeccionadas luego del alta se consignan los siguientes datos: apellido, edad, nacionalidad, procedencia (lugar donde se encuentra viviendo al momento de la internación), diagnóstico de egreso –tal cual como fue consignado por el médico tratante–, número de reingresos y período de internación expresado en días.

Los datos fueron analizados con el paquete estadístico SPSS. Se utilizó Chi cuadrado (con corrección de Yates y test de Fischer) y Chi cuadrado para tendencia para datos cualitativos, y la prueba de Kruskal-Wallis y Mann-Whitney para los datos cuantitativos no paramétricos.

Los diagnósticos consignados por los profesionales en la ficha de externación no siempre se ajustaron a los del DSM IV/ICD, por lo que en esas ocasiones fueron ajustados a ese criterio de clasificación utilizando un criterio amplio: por ejemplo, si en el diagnóstico volcado por el profesional figuraba *Depresión*, este diagnóstico fue consignado como 296.2 (Depresión Mayor, episodio único no especificado). Posteriormente, los diagnósticos por subtipos no fueron analizados sino que fueron consignados a través de una agrupación general del Eje I del DSM ya que se consideró la consistencia del agrupamiento en subtipos como poco fiable.

Con respecto a los diagnósticos de cuadros psicóticos que no encontraban una homologación en estos sistemas (por ejemplo el de “Parafrenia” –que fue

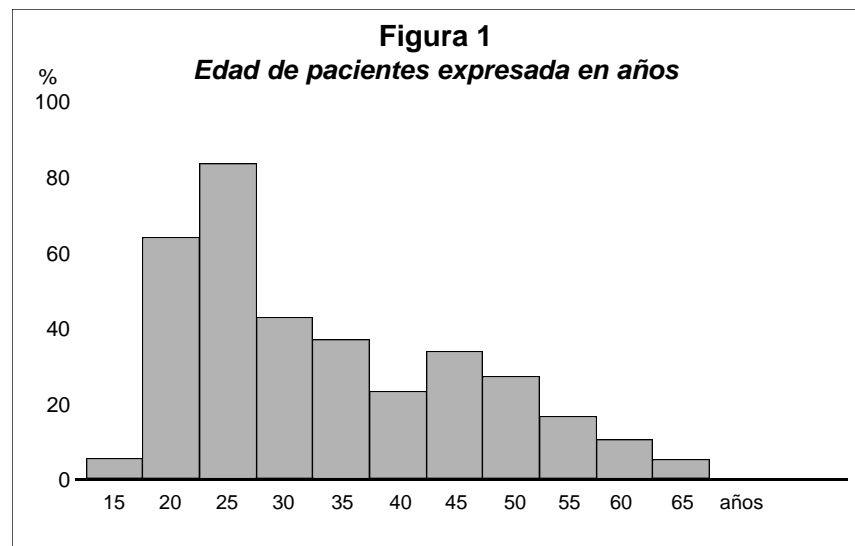


Tabla 1
Distribución de Diagnósticos en Hombres internados en el Servicio de Psicopatología del Hospital Piñero entre 1994 y 1998 incluido

Código	Trastorno	N	%
291	Delirium	3	1
293	Trast. Psiquiátrico debido a enf. médica	4	1.3
295	Trast. Esquizofrénicos	148	47.9
296	Trast. Afectivos	68	22
297	Trast Delirantes	11	3.6
298	Trast. Psicótico no especificado	24	7.8
300	Neurosis	2	0.6
301	Trast. de la Personalidad	26	8.4
303	Alcoholismo	3	1
304	Dependencia de sustancias	3	1
308	Trast. por estrés agudo	5	1.9
317-18	Retraso mental	6	1.9
Otros		2	1.9

encontrado en 5 ocasiones-) fueron clasificados como Trastornos Psicóticos no Especificados [298].

Resultados

Características generales de la muestra

Durante el período de tiempo analizado fueron internados 308 pacientes. Ocho pacientes presentaron largas internaciones (más de 200 días) por motivos judiciales y sociales sin que su patología ni su tratamiento hubiese incidido en estos prolongados períodos de internación. A los fines de evitar este sesgo se procesaron los datos vinculados al número de días de internación sin incluir a estos pacientes. Los datos de estos pacientes que requirieron internaciones de más de 200 días se analizan aparte.

Edad, Nacionalidad, Procedencia

La edad promedio de los pacientes internados fue de 31.8 años (SD 11.36). Como se puede ver en la Fig. 1 el 50% de la muestra está representada por los pacientes que oscilan en un rango de 18 a 30 años. Las edades promedios de los pacientes no presentan diferencias significativas entre los diferentes años analizados (Kruskal-Wallis, $P > 0.05$).

El 92% (N = 283) de las personas internadas fueron de nacionalidad argentina, y el 8% (N = 26) extranjeros. El 60% de los pacientes internados durante ese período procedieron de la Capital Federal (se toma como referencia domicilio al momento de la internación), proviniendo el 38% de la Pcia. de Buenos Aires y el restante 2% de otras provincias de la Rep. Argentina.

Diagnósticos

La distribución diagnóstica según código ICD queda expresada en la Tabla 1. Del examen de esta distri-

bución diagnóstica se desprende que los diagnósticos que representan el 86% de la muestra son los de Esquizofrenia (48%), Trastornos Afectivos (22%), Trastornos de la Personalidad (8%) y Trastornos psicóticos no especificados (8%). Al analizar la distribución de los diagnósticos consignados sin convertirlos al sistema ICD-DSM y discriminando los trastornos afectivos entre Depresión y Trastornos Bipolar (TBP) se encontró la siguiente distribución expresada en el Gráfico 1. De estos datos se desprende que la tasa entre el diagnóstico de Esquizofrenia y el de TBP es = $(147/36) = 4:1$, es decir que durante el período analizado se consignaron 4 diagnósticos de esquizofrenia por cada uno de TBP.

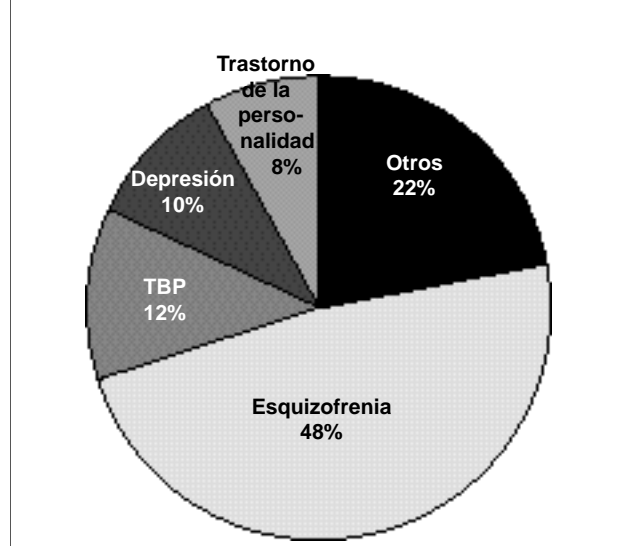
De aquí en adelante se analizarán las variaciones del porcentaje de los diagnósticos de Esquizofrenia, TBP, Depresión y Trastornos de

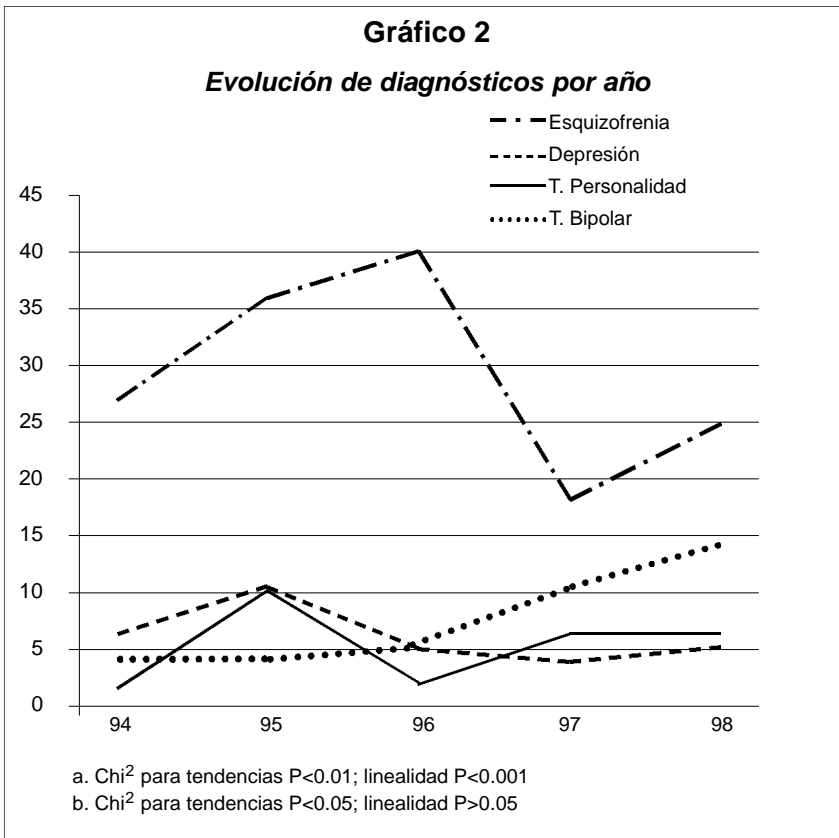
la Personalidad ya que éstos fueron los diagnósticos más homogéneamente consignados y representan el 78% de la muestra. Se excluyeron para el análisis comparativo los casos consignados con el diagnóstico de Trastornos psicóticos no especificados dada la poca especificidad del mismo.

Variación de los diagnósticos a través de los años

Como se puede observar en el Gráfico 2 se encontró un aumento significativo del número de diagnósticos de TBP (χ^2 para tendencias $P < 0.01$; linealidad $P < 0.001$) y una disminución en el número de diagnósticos de esquizofrenia (χ^2 para tendencias $P < 0.05$; linealidad $P > 0.05$) presentando una significativa tendencia creciente en el caso del TBP pero no en el caso de la disminución de los diagnósticos de esquizofre-

Gráfico 1
Distribución de Diagnósticos en Hombres 94-98





diagnósticos principales de la muestra (Tabla 2). Como se puede observar no se encontraron diferencias significativas en el número de días de internación requeridos por los pacientes que fueron diagnosticados como Esquizofrenia o TBP (Mann-Whitney > 0.05), aunque estos últimos requieren una semana más de internación que los pacientes esquizofrénicos. Los Trastornos de Personalidad requieren un número significativamente menor de días de internación que las otras patologías analizadas.

Ocho pacientes estuvieron internados más de 200 días (rango 277-720 días). Tres de ellos presentaban el diagnóstico de esquizofrenia, 3 el trastorno psicótico no especificado, 1 (uno) el de trastorno delirante crónico y 1 (uno) el de TBP. No se encontraron diferencias significativas respecto de la edad de estos pacientes (Mann-Whitney $P > 0.05$).

Pacientes que sufrieron reinternaciones

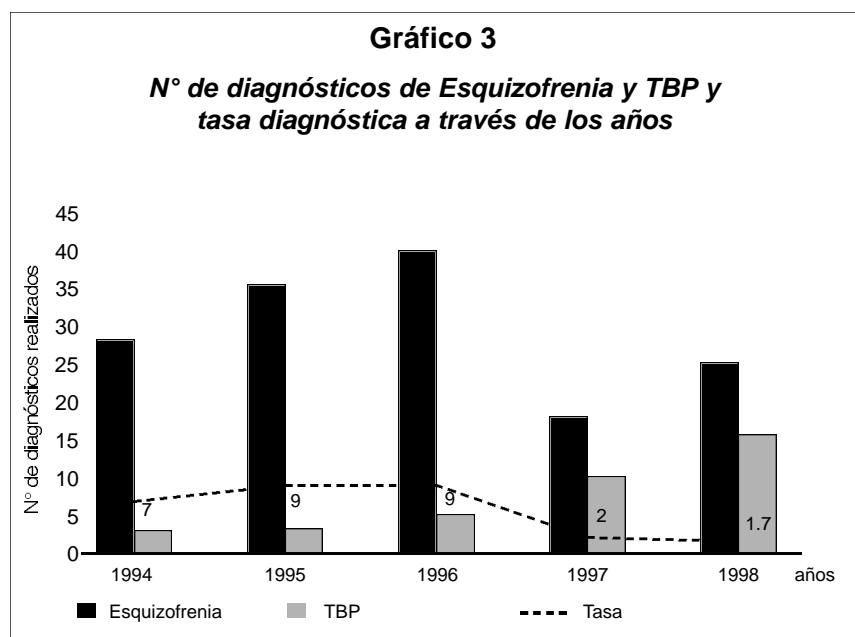
nia. De esta manera, el número de diagnósticos de esquizofrenia efectuados durante 1994 no presenta diferencias significativas respecto del encontrado en 1998 (49% en 1994 vs. 40% en 1998; χ^2 con corrección de Yates $P < 0.05$). Los diagnósticos de crisis depresivas y trastornos de la personalidad no presentan diferencias significativas a través de los años. En cuanto a la evolución de la tasa Esquizofrenia/TBP a través de los años analizados se puede observar una importante disminución de la misma pasando de 7:1 en 1994 a 1,7:1 en 1998 (Gráfico 3).

El 30% (N= 93) de los pacientes fueron reinternados al menos una vez, siendo el número promedio de reinternaciones 1.92 +/- 1.36 (rango 1-9 reinternaciones). La edad promedio de estos pacientes fue 29,77 años (SD 8.75) y permanecieron internados un promedio de 51 días (SD 80.52). No se encontraron diferencias significativas en la edad y el número de días de internación (Mann-Whitney $P > 0.05$) entre los pacientes que habían sufrido reinternaciones y los que no. Respecto de los diagnósticos que presentaban los pacientes que habían sufrido reinternaciones se encontró que los mismos presentaban una significativa mayor proporción de diagnósticos de Esquizofrenia respecto de los que no habían sufrido reinternaciones (60% vs. 42%;

Días de internación

El número promedio de días de internación en todos los años analizados fue de 42.8 días (SD 40.3), cifra que asciende a 52.8 días (SD 76.11) cuando se toma en cuenta los pacientes con más de 200 días de internación. Para el análisis de la variación del número de días de internación a través de los años se utilizó la submuestra en la que no se tomaron en cuenta los pacientes con más de 200 días de internación (N = 300). En este análisis se observa una tendencia decreciente en cuanto al número de días de internación desde 1994 a 1998 pero sin que la misma alcance significación estadística (52.84 días SD 38.79 en 1994 vs. 38.73 SD 32.69 en 1998; Kruskal Wallis $P > 0.05$).

Se discriminó el número de días de internación de acuerdo a los



Chi² P>0.01). En forma inversa los pacientes que sufrieron reinternaciones presentaron menos diagnósticos de Trastornos de la Personalidad que aquellos que no fueron reinternados (3% vs. 10.6%; Chi² P>0.05). No se hallaron diferencias significativas respecto de los diagnósticos de TBP y Depresión.

Se compararon los pacientes que habían sufrido 3 o más reinternaciones con aquellos que habían sufrido 2 o menos. Se encontró una significativa mayoría de diagnósticos de esquizofrenia (Fischer's exact test, p<0.05), estando diagnosticados de esta manera el 80% de los pacientes con 3 o más reinternaciones. Paralelamente, los pacientes con más de 3 reinternaciones presentan un número menor de días de internación (32 vs. 51; Mann-Whitney P<0.01). No se observó variación en el número de reinternaciones a lo largo de los años analizados.

Pacientes por edades

Se dividió la muestra proveniente de la sala de hombres en mayores y menores de 20 años. En los 4 años de trabajo analizados se internaron 42 pacientes menores de 20 años. Estos pacientes presentaron una edad promedio de 18.7 años (SD 1.5) y no presentaron diferencias significativas respecto del número de días de internación ni del porcentaje de reinternaciones dentro de este grupo.

Se analizó el modo en que fueron diagnosticados estos pacientes y se comparó con el resto de la muestra. La única diferencia significativa fue respecto de un mayor número de diagnósticos de esquizofrenia entre los pacientes menores de 20 años (70% de diagnósticos de esquizofrenia vs. 43%; Fischer's Exact test P<0.001). Respecto del diagnóstico de TBP dentro de este grupo de pacientes se halló, a la inversa del caso del diagnóstico de esquizofrenia, una tendencia a presentar un menor número de diagnósticos de TBP entre los pacientes jóvenes, aunque la misma no alcanzó significancia estadística (5% de diagnósticos de TBP en menores de 20 años vs. 13% en mayores; Fischer's exact test P = 0.097).

Pacientes Extranjeros

Se analizaron independientemente los datos respecto de los pacientes extranjeros (N= 22). El 54% (N=12) de los pacientes extranjeros internados fue de nacionalidad uruguaya, 25% de nacionalidad paraguaya, 13% boliviano y el restante 8% brasileño. La edad promedio de estos pacientes fue de 35.36 años (SD 14.72) y per-

manecieron internados un promedio de 25.23 días (SD 27.64). La edad de estos pacientes no difiere significativamente del resto de la muestra pero los pacientes extranjeros presentan un número significativamente menor de días de internación (25.23 (SD 27.64) vs. 44.18 (SD 40.88); Man-Whitney P<0.05). Respecto de los diagnósticos de estos pacientes la única diferencia encontrada con respecto al resto de la muestra fue el menor porcentaje de diagnósticos de esquizofrenia (27% de diagnósticos de esquizofrenia vs. 50% en pacientes argentinos; Fischer's exact test P<0.05).

Variación estacional

Se analizó la muestra dividiéndola por mes y por año buscando variaciones en el número de internaciones y el perfil diagnóstico de las mismas sin encontrarse diferencias significativas en ninguno de los casos.

Discusión

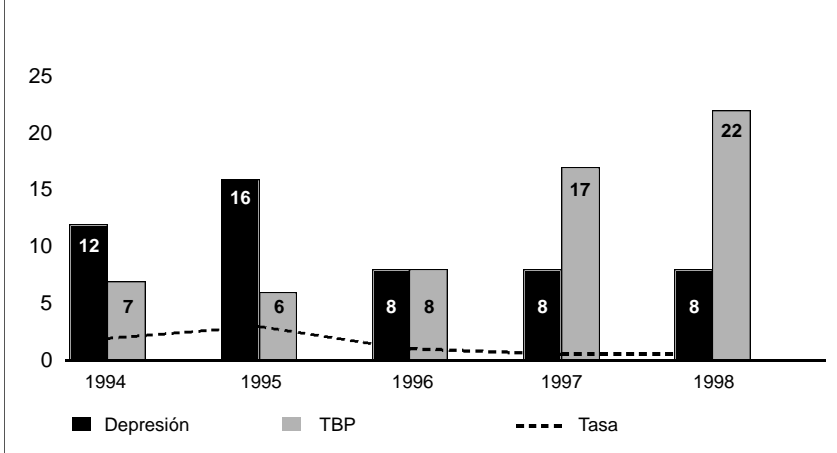
El presente trabajo tiene las limitaciones propias de un trabajo retrospectivo y exploratorio. Por otra parte, debido a que se trabajó con datos diagnósticos en los que no medió para su realización un procedimiento sistematizado, no se puede generar ninguna conclusión epidemiológica acerca del tipo de patología que es atendida en nuestro Servicio. De todos modos, estos datos sí permiten analizar el modo o el estilo en que los profesionales diagnosticaron a estos pacientes, por lo que se pueden analizar los hábitos diagnósticos de los profesionales, fenómeno que presenta un interés concreto. Para esto, dos elementos de la historia reciente de este servicio deben destacarse debido a que han jugado un papel importante en el desarrollo de las actividades de la Unidad de internación aquí analizadas. En 1996 se inició un programa de suministro gratuito de Clozapina a pacientes ambulatorios que incluyó la realización del monitoreo hematológico dentro del área misma del Servicio. Esto generó cambios en el hábito de prescripción de los profesionales del Servicio(20) y, durante el período posterior al desarrollo de este programa, generó el aflujo de algunos pacientes que, por su gravedad y ante la posibilidad de contar con esta medicación en forma gratuita, se acercaron a nuestro Servicio con el fin de incluirse en este programa. Por otra parte, entre los años 1997 y 1998 se realizó en la Unidad de Internación de Hombres de este servicio un estudio en colaboración, destinado a indagar las bases gené-

Tabla 2
Comparación Nº días de internación por patología (N=300)

	Días internación		Mann - Whitney test (P)			
	Media	DS	Esquizofrenia	TBP	T Depresivos	T Personalidad
Esquizofrenia	49.9	42.88	_____	n.s.	0.025	0.001
T Bipolar	57.17	47.99	n.s.	_____	0.025	0.001
T Depresivos	35.03	32.40	n.s.	0.025	_____	
T. Personalidad	20.81	25.45	0.001	0.001	0.034	_____

Gráfico 4

Proporción de diagnósticos de Depresión - TBP y Tasa de Depresión/TBP a través de los años



ticas del Trastorno Bipolar (TBP). Este trabajo implicó la convocatoria de posibles candidatos al mismo a través de publicidades en medios masivos de comunicación y un activo intercambio con la Fundación de Bipolares de la Argentina (FUBIPA). Esto determinó una afluencia verdaderamente inusual de personas afectadas por Trastorno Bipolar y, sin buscarlo, transformó al Servicio en un informal centro de referencia para los pacientes que sufren esa enfermedad.

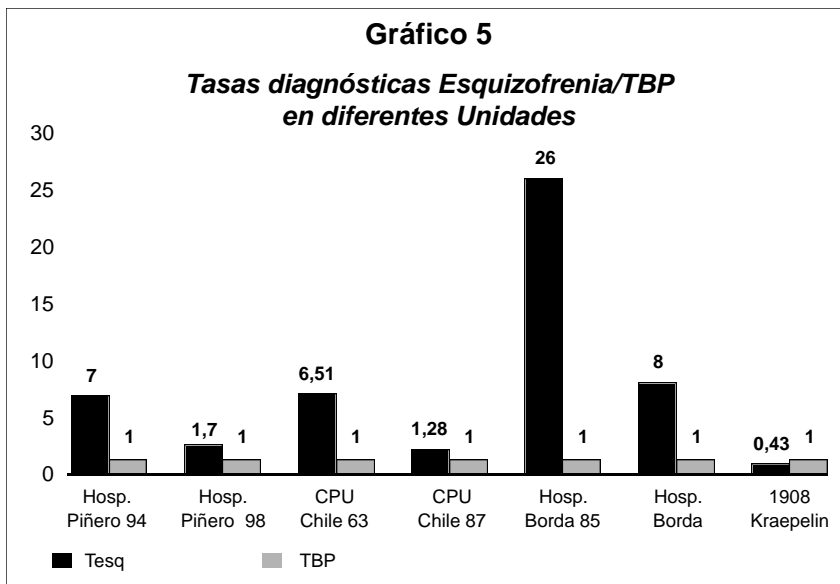
Se ha sugerido, aunque estas opiniones no han sido volcadas en forma escrita, que actualmente en algunos Servicios (incluido el nuestro) hay una tendencia a sobre diagnosticar TBP en decremento de otros diagnósticos del espectro psicótico. Esta situación incluso ha generado debates internos en esta institución, en donde se analizó la posibilidad de estar diagnosticando menos esquizofrenias a expensas de sobre diagnosticar TBP. Una primera lectura de este análisis podría confirmar esa impresión, ya que se verifica una evidente disminución en la tasa Esq/TBP a través de los años pasando de una proporción de 7 diagnósticos de esquizofrenia por cada diagnóstico de bipolar en 1994 (7:1) a una proporción de 1,7:1 en 1998. Sin embargo, cuando se analizan individualmente los factores que han generado la variación en esa proporción se observa que si bien el aumento en el número de diagnósticos de TBP presenta una linealidad significativa, no ocurre lo mismo con el número de diagnósticos de esquizofrenia, no habiendo, de hecho, una diferencia significativa entre la proporción de diagnósticos de esquizofrenia en 1994 y la hallada en 1998, momento en donde se registra la tasa más baja de Esquizofrenia/TBP. Esto sugiere que el aumento del número de diagnósticos de TBP no ha sido a expensas de una disminución en el número de diagnósticos de esquizofrenias sino a expensas de un mayor número de diagnósticos de TBP "per se". Si bien no hay una variación significativa en el número de diagnósticos de depresión consignados a través de los años, hay una evidente inversión en la tasa entre diagnósticos de depresión y TBP (1,75:1 en 1994 vs. 0,3:1 en 1998) (ver Gráfico 4). Este hallazgo, no es sorprendente ya que los errores diagnósticos relacionados con confundir TBP con Depresión Unipolar (DUP) son uno de los más frecuentes en los pacientes con TBP. En un

estudio naturalístico realizado en un servicio de atención primaria en EE.UU. se encontró que el 56% de los pacientes bipolares examinados en el mismo habían sido previamente diagnosticados como DUP (5). Un trabajo realizado por el mismo grupo pero con pacientes internados encontró que el 40% de los pacientes bipolares eran inicialmente mal diagnosticados como DUP (6). En ese mismo país, en una encuesta realizada entre los miembros de la asociación de pacientes maníaco-depresivos de los Estados Unidos el 60% de los encuestados había sido diagnosticado previamente como DUP antes que como TBP(12). Ya en nuestro medio, en un trabajo de diseño similar al anterior realizado en tres centros de atención se en-

contró que el 78% de los pacientes bipolares habían recibido un promedio de dos diagnósticos erróneos antes del correcto siendo el diagnóstico incorrecto más frecuente el de DUP (66%)(19).

Por otra parte, este "movimiento" en las tasas diagnósticas entre trastornos esquizofrénicos y bipolares presenta antecedentes en otros reportes de nuestra región: Silva y col.(17), analizaron los diagnósticos de egreso de la Unidad de Internación de la Clínica Psiquiátrica Universitaria de Santiago de Chile durante el período 1963-1988. En esos 26 años se registraron 3055 casos con diagnóstico de esquizofrenia y 1109 a favor de Trastornos afectivos, registrándose una Tasa Esquizofrenia/TBP de 2,7:1 a favor del diagnóstico de esquizofrenia. Sin embargo, de la misma manera que en nuestra muestra, se observó una tendencia decreciente en esta tasa a través del tiempo ya que en 1981 se encontró una proporción de 6,51:1 para variar en 1987 a 1,28:1. En ese mismo país, otro reporte encontró una tasa inicial de 9,3:1 para decrecer luego de crear dentro de esta Unidad de Internación un Departamento especialmente destinado a la atención de patologías del ánimo(15). Ya en nuestro país, Pahissa y Mussachio reportan los diagnósticos de internación obtenidos en los años 1985 y 1995 en el Servicio de Emergencias 1 del Hospital "T Borda" de Buenos Aires, Argentina (un hospital monovalente que incluye la internación de pacientes crónicos). En el mismo reporte una tasa Esquizofrenia/TBP de 26:1 en 1985 y luego, en 1995, una tasa de 8:1. Aunque sin poder realizar un seguimiento temporal de los datos, Agrest y Nemirovsky(1) reportaron una Tasa Esq/TBP de 5,23:1 en los diagnósticos de egreso del período 1995-1996 de la sala de mujeres del Hospital de Emergencias Psiquiátricas "T de Alvear" -un Hospital de similares características operacionales al nuestro y ubicado en una zona homóloga de la ciudad-.

Vale la pena destacar que más allá de las diferencias y los cambios evidenciados (ver gráfico 5), la tasa registrada en toda la muestra sigue siendo positiva para esquizofrenia (4:1), cifra que contrasta con el riesgo morbido de ambas patologías (1% para esquizofrenia(8) y 2 a 5% para TBP en todo su espectro(2, 22, 3). Esta proporción presenta un contraste con los reportes prove-



nientes de centros norteamericanos y europeos donde la proporción tiende a encontrarse en el 1:1(16).

Se podría argumentar que estas diferencias entre las tasas de internación y el riesgo mórbido de ambas patologías podrían estar dadas por la mayor gravedad de la esquizofrenia y una consecuente mayor necesidad de internaciones entre estos pacientes. Sin embargo, cuando se analizaron las diferencias de esta muestra respecto del número de días de internación y el número de reinternaciones entre pacientes diagnosticados como bipolares y esquizofrénicos no sólo no se encontraron diferencias significativas entre ambas patologías, sino que se halló una tendencia a que los pacientes diagnosticados como TBP requiriesen más días de internación. Por otra parte, este argumento tampoco explica el porqué de la llamativa variación de esta tasa a través de los años. Por otra parte, estos datos encuentran un curioso contraste cuando se los compara con la tasa obtenidas durante 1908 en la Clínica de Munich dirigida por E. Kraepelin en donde el 16.8% de los diagnósticos de los ingresos correspondía al de Enfermedad maníaco Depresiva y solo el 7.3% correspondía a diagnósticos de *Daementia Praeco*(7).

Finalmente, en el presente trabajo, el incremento del diagnóstico de TBP es brusco y se produce específicamente entre el año 1996 y 1997, período donde la diferencia se hace significativa. Durante ese año se inició en nuestro Servicio el estudio destinado a indagar las bases genéticas del Trastorno Bipolar antes mencionado, por lo que es posible inferir que buena parte del cambio en los perfiles diagnósticos observados se corresponda con un cambio "real" de los perfiles de la población y no únicamente por un cambio en los hábitos diagnósticos de los profesionales del Servicio analizado.

Días de Internación

En esta muestra los pacientes permanecieron internados un promedio de 43 días, cifra que supera ampliamente el número de días previsto por el Plan Médico Obligatorio de Argentina y el número de días de internación promedio reportado por centros privados de nuestro medio (12, 66 días \pm 7.87 días)(14). Si bien es

probable que elementos sociales y económicos estén jugando un papel en estas importantes diferencias es necesario indagar en futuros trabajos el porqué de las mismas dado el enorme costo que las internaciones prolongadas significan para el sistema sanitario y los propios pacientes.

Reinternaciones

Es necesario destacar que en nuestro medio es frecuente que los pacientes roten entre diversos servicios públicos y privados recibiendo en éstos tanto internaciones como atención ambulatoria. El nivel de comunicación entre los centros es errático o nulo y los datos clínicos relevados en un centro no son de fácil acceso para el equipo que atiende

posteriormente –en otro centro– a los mismos pacientes. Por esta razón, los datos analizados aquí respecto de las reinternaciones se limitan a indagar cuál ha sido el perfil de los pacientes que sufren reinternaciones en la misma institución, no analizando por ende las que pudiesen haber sucedido en otras. El dato de mayor relevancia en estos pacientes es la mayor proporción de diagnósticos de esquizofrenia entre los pacientes que sufren reinternaciones y especialmente entre aquellos que sufren más de 3 en donde el 80% de estos pacientes ha sido diagnosticado de esta manera. Estos últimos pacientes presentaban un significativo número menor de días de internación que el resto de la muestra, por lo que se podría pensar que estos pacientes sufren de lo que se ha denominado gráficamente *efecto de puertas giratorias*, ya que si bien salen de las internaciones rápidamente re-ingresan repetidamente. Los trabajos destinados a indagar cuáles son los factores que determinan reinternaciones entre los pacientes esquizofrénicos han hallado que el modo en que la familia o el entorno del paciente manejan la situación creada por la enfermedad son un elemento determinante. Concordantemente con esto, se ha evidenciado que el trabajo de corte psicoeducacional con las familias de estos pacientes reduce significativamente el número de reinternaciones al mejorar la *compliance* para con el tratamiento. En nuestro servicio no se están realizando estos abordajes con el ímpetu que deberían generar estos datos, ya que mientras el 75% de los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia se encuentra en tratamiento psicoterapéutico individual menos del 50% había recibido asistencia familiar (la cual no necesariamente es de corte psicoeducacional)(21).

Pacientes por edades

En este trabajo se discriminó arbitrariamente aquellos pacientes con menos de 20 años para analizar sus características. El dato remarcable fue el hallazgo de una mayor y significativa proporción de diagnósticos de esquizofrenia entre los pacientes jóvenes respecto del resto. Si bien esto podría estar explicado por la mayor gravedad de las esquizofrenias de comienzo temprano, el hecho concomitante de

haber encontrado una tendencia negativa respecto del porcentaje de diagnósticos de TBP debe generar cierta inquietud respecto del modo en que se está diagnosticando este grupo etáreo: varios reportes han alertado de la particular vulnerabilidad de los pacientes bipolares adolescentes a ser erróneamente diagnosticados como esquizofrenias(9, 23).

Pacientes extranjeros

En primera instancia vale la pena resaltar que los pacientes extranjeros representan un porcentaje menor en el número total de internaciones. Sólo el 8% de la muestra analizada correspondía a pacientes extranjeros en una zona sanitaria donde es especialmente prevalente la presencia de inmigrantes recientes.

Con respecto al modo en que ha sido diagnosticado este grupo de pacientes vale la pena destacar un aspecto: una serie de reportes provenientes de países sajones dan cuenta de que los pacientes afro-americanos y de otras minorías étnicas tienen más posibilidades de ser diagnosticados como esquizofrénicos y menos posibilidad de ser diagnosticados como pacientes afectivos, situación que ha sido explicada en función de conductas discriminatorias(4, 18). En la muestra analizada de nuestra institución dicha situación no sólo no se verifica, sino que resulta inversa ya que entre los pacientes extranjeros el porcentaje de diagnósticos de esquizofrenia fue significativamente menor que el encontrado en

el resto de la muestra. A esto se suma el curioso hecho de que los pacientes extranjeros presentaron un significativo menor número de días de internación.

Conclusiones

Si bien el número de días de internación presenta una tendencia decreciente a través de los años analizados sigue siendo alto en comparación con el encontrado en unidades de internación de otros países o con el presentado en el ámbito privado dentro de nuestro país. Deben realizarse estudios específicamente destinados a indagar los factores que inciden en estas diferencias.

Respecto de las modalidades diagnósticas, de los datos aquí analizados se desprende tanto la posibilidad de que haya existido una tendencia a subdiagnosticar TBP respecto de otras patologías de la misma manera que en los últimos años esto ha tendido a corregirse. Esta situación y su evolución a través de los años resulta muy similar a la hallada en otros reportes provenientes de la región por lo que se puede inferir que esto podría responder a un fenómeno general y no particular de los profesionales involucrados en esos trabajos. Finalmente el mayor número de diagnósticos de esquizofrenia respecto de los de TBP no parece acrecentarse entre los pacientes extranjeros aunque sí en el grupo de pacientes de menor edad ■

Bibliografía

1. Agrest M & Nemirovsky M., *Reinternación de pacientes psiquiátricos en una sala de agudo* Data sin publicar.
2. Angst J, The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *Journal of affective disorders* 1998, 143-151.
3. Angst J., "Epidemiología de Los Trastorno Bipolares". En *Trastornos Bipolares del estado de Ánim* Barcelona 1997, Masson, pp: 35-46.
4. Baker FM, Bell CC, Issues in the psychiatric treatment of African Americans. *Psychiatr Serv* 1999 Mar;50(3):362-8.
5. Ghaemi S, Boiman E & Goodwin F, Diagnosis bipolar disorder and the effect of the antidepressants: A naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 804-808.
6. Ghaemi S, Sachs G, Chiou A et al, Is bipolar disorder still under-diagnosed? Are antidepressants overutilized?. *J Affect Disord* 1999; 52: 135-144.
7. Jablensky A, "Schizophrenia: the epidemiological horizon". En *Schizophrenia* Blackwell Science Ltd, 1995. pp: 205-56.
8. Jablensky A, The conflict of the nosologists: views on schizophrenia and manic-depressive illness in the early part of the 20th century. *Schizophrenia Research* 39 1999, 95-100.
9. Joyce PR, Age of onset in bipolar affective disorder and misdiagnosis as schizophrenia. *Psychol Med* 1984, Feb 14 (1): 145-9.
10. Levav I, La Salud Mental en el umbral de un nuevo milenio. *Acta psiquiat Am lat* 1999, 45 (3): 207-209.
11. Levav, I., La salud mental en el umbral de un nuevo milenio. *Acta psiquiat psicol Am lat* 1999, 45 (3): 207-209.
12. Lewis L., *Constituency Survey of People Living with Bipolar Disorder National Depressive and Manic-Depressive Association*. En prensa.
13. Murray CJL, Lopez NED (editors), *The Global Burden of Disease: A comprehensive assesment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Geneve, WHO, 1996.
14. Nemirovsky M, data sin publicar
15. Osorio, C., Retamal, P., Muñoz, M. y Medina, S. " Los egresos del Instituto Psiquiátrico de Santiago. 1986- 1990, *Revista de Psiquiatría* Año X. Vol.1. (4-18).
16. Retamal P., *Diagnostico diferencial de esquizofrenia y psicosis maniaco depresiva: Tópicos en enfermedades afectivas* Chile, 1993, Ediciones Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía, pag 119-136.
17. Silva I, Jerez C, Rodroguez J, Relación entre el diagnóstico de esquizofrenia y enfermedad afectiva: 1963-198. *Rev psiquiat. Clin.* (Santiago de Chile); 27 (1): 1-7, 1990.
18. Strakowski SM, Shelton RC, Kolbrener ML, The effects of race and comorbidity on clinical diagnosis in patients with psychosis. *J Clin Psychiatry* 1993 Mar;54(3):96-102.
19. Strejilevich S.; Garcia Bonetto G; Chan M. Y col, Problemas actuales respecto del diagnóstico y tratamiento del Trastorno Bipolar en nuestro medio: experiencia y opinión de los usuarios. *Pren. Med. Argent* 1999; 86: 823-830.
20. Strejilevich S, Data sin publicar.
21. Strejilevich S, Impactos institucionales y asistenciales relacionadas con el funcionamiento de un equipo de investigación dentro de un Servicio de Psicopatología y Salud Mental". Disertante, Taller de Jóvenes Investigadores, *Congreso APSA*, Mar del Plata 1998.
22. Szádóczy E, Papp Zs, Vitrai J et al, The prevalence of major depressive and bipolar disorders in Hungary: results from a national survey. *Journal of affective disorders* 1998, 50 153-162.
23. Weller E, Weller R et al, Bipolar disorder in children: misdiagnosis, underdiagnosis and future directions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994, May; 33 (4): 453-60.

Switch Maníaco por Sobreingesta de Fluoxetina

Revisión Bibliográfica y Presentación de un Caso Clínico

Martín Ruiz - Carolina Vairo

Médicos, residentes segundo y tercer año, Servicio de Psiquiatría, Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA). mruiz@elaleph.com

Daniel Matusevich

*Médico Especialista en Psiquiatría, Coordinador Sala de Internación, Servicio de Psiquiatría, Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA).
La Pampa 3675 (1430), Ciudad de Buenos Aires*

Carlos Finkelsztein

Médico Psiquiatra, Sub-jefe, Servicio de Psiquiatría, Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA).

Introducción

Presentamos el caso clínico de una paciente que desarrolló un episodio maníaco posterior a la ingesta autoagresiva de altas dosis de fluoxetina en una única toma y desarrollamos una revisión bibliográfica sobre el *switch* maníaco por antidepresivos.

A pesar de ser el *switch* maníaco por antidepresivos un fenómeno ampliamente conocido hemos encontrado en la revisión bibliográfica realizada sólo una definición del mismo; basamos nuestro caso clínico en la definición de un grupo de investigadores del Centro Hospitalario Charles-Perrens, Francia(16):

1. Los episodios maníaco o hipomaníaco deben cumplir criterios del DSM-IV.
2. Los pacientes deben ser seguidos al menos por seis semanas luego del inicio del tratamiento con antidepresivos.

3. El *switch* debe ser directo desde la depresión a la manía o hipomanía, sin remisión previa al *switch*.

Caso Clínico

Una paciente de sexo femenino, de 53 años de edad, fue derivada desde la unidad de terapia intensiva (UTI) a nuestro sector en Diciembre de 2000, luego de ser dada de alta clínica por haber presentado dos días previos a su ingreso al hospital un episodio autoagresivo.

Ingresó a UTI en estado de coma con diagnóstico de intoxicación medicamentosa con bromazepam 120 mg, alprazolam 70 mg, enalapril 100 mg y fluoxetina 200 mg. Recibió tratamiento médico con antibióticos por neumonía aspirativa de base derecha y neumotórax espontáneo.

Al momento del ingreso en nuestra sala (19 días

Resumen

Se presenta el caso clínico de una paciente que desarrolló un episodio maníaco posterior a la ingesta autoagresiva de altas dosis de fluoxetina en una única toma; también desarrollamos una revisión bibliográfica sobre el *switch* maníaco por antidepresivos. En pacientes con trastornos afectivos la frecuencia de manía inducida por antidepresivos ha sido estimada entre el 3,7% y el 33%, pudiéndose explicar esta amplia diferencia por variaciones en los estudios debido a diferentes diagnósticos y diferentes tratamientos antidepresivos incluidos. En la base de datos analizada (Medline) existen trabajos que reportan *switch* maníaco por fluoxetina. En todos los casos se trata de pacientes que recibían tratamiento con fluoxetina, en dosis y tiempo adecuados. No hallamos reportes de *switch* por una única toma de antidepresivos. El impacto de *switch* maníaco por antidepresivos es relativamente elevado, por lo que existen estudios que han intentado encontrar predictores clínicos de este fenómeno. No es posible diferenciar si el episodio maníaco en curso es debido a la naturaleza de la enfermedad bipolar o si es mediado por medicación. Por lo tanto, creemos que el fenómeno de manía inducida por antidepresivos debería ser definido e investigado en estudios prospectivos controlados.

Palabras clave: Switch maníaco - Manía inducida por antidepresivos - Manía secundaria - Manía - Fluoxetina - Trastorno bipolar - Antidepresivos - IRSS

HIGH-DOSE FLUOXETINE-INDUCED MANIA. REVIEW AND CASE REPORT

Summary

We report the case of a 53 year old woman who attempted suicide taking one high-dose of fluoxetine, developing a manic episode 19 days later. We also make a review about antidepressant-induced mania. In patients with mood disorder, the frequency of antidepressant-induced mania switch has been estimated to be 3.7 to 33%, varying across studies that included different diagnoses and different antidepressant treatments. Among the used data basis (Medline) there are papers reporting fluoxetine-induced mania. All of them include patients receiving adequate dose and time fluoxetine treatment. We found no reports of switch occurring after one high-dose of fluoxetine. As the impact on the clinical management of antidepressant-induced manic switches is quite high, several studies have focused on the possible clinical predictors of this phenomenon. By the time, is not possible to determine whether a manic episode is due to the natural course of bipolar disorder or to the medication. Thus, the phenomenon of antidepressant-induced mania should be defined and investigated with controlled prospective studies.

Key Words: Manic switch - Antidepressant-induced mania - Secondary mania - Fluoxetine - Bipolar disorder - Antidepressant - SSRI.

después del episodio autoagresivo) la paciente presentaba el siguiente cuadro: leve hipertimia displacentera, importante disociación ideoaffectiva, discurso verborrágico, taquipsiquia, ligera irritabilidad e ideas delirantes de culpa y ruina. Si bien negaba ideas de muerte o autoagresivas, decía: "Lo venía planeando, todo me sale mal, soy una inútil, ni mi marido me quiere. Esto fue un castigo por hacer todo mal, soy una vergüenza como ser humano. Ya no puedo ni cocinar, mi familia se está muriendo de hambre; se están enfermando".

En referencia al episodio autoagresivo, relataba la paciente que el día del hecho rentó una habitación en un hotel, se comunicó con su hija, desconectó luego su teléfono celular e ingirió la medicación antes descripta (obtenida del botiquín de su esposo) de a puñados, con agua y dejando carta de despedida. Relataba su familia que fue encontrada dos días más tarde por la policía, en coma, rodeada de blisters vacíos de medicación.

Impresionaba por lo relatado que desde hacía diez meses la paciente presentaba ánimo deprimido (con evolución de leve a severo en el último mes), anhedonia y disminución de la libido, irritabilidad, angustia y ansiedad, hipobulia, astenia, descuido de su higiene y cuidados personales, hiporexia con disminución de 9 Kg de peso y lo que impresionaban como conductas bizarras e ideas delirantes de culpa días previos al episodio autoagresivo, decía su esposo: "Permanecía horas sentada en los rincones sin hablar y de repente empezaba a dar vueltas diciendo que ella no había rezado lo suficiente para evitar la muerte de la madre".

Referían alejamiento de su esposo, sin mantener relaciones sexuales desde hacía un año y abandono de su empleo y de cursos de inglés.

Su familia la describía así: "Siempre está alegre, en el barrio todos la conocen y la quieren, es generosa, sociable, siempre fue de hacer muchas cosas a la vez, se preocupa mucho por los demás". Por lo relatado impresionaba con temperamento hipertímico¹. No se constataron antecedentes psiquiátricos.

La paciente es docente, aunque siempre tuvo empleos con tareas administrativas. Vive con su segundo esposo desde hace 10 años, tiene una hija de 30 años de su primer matrimonio y ambos padres fallecidos. No presenta antecedentes psiquiátricos familiares.

Al segundo día de internación psiquiátrica participaba activamente en todas las terapias, diciendo sentirse "muy contenta". Dos días más tarde su historia clínica la describe expansiva por momentos, verborrágica, con insomnio de mantenimiento. Al día siguiente presenta discurso tangencial, ánimo muy elevado, hiperactividad, sentimientos de grandiosidad e ideación delirante persecutoria.

El resultado psicodiagnóstico informaba: "...su discurso es verborrágico, se va de tema en forma

continua, y se pone de pie para gestualizar y representar las respuestas que da en el Rorschach. Posee un bloc de hojas en el cual anota lo que va haciendo en la evaluación... No se encontraron indicadores de organicidad... Presenta un estado de excesiva actividad, se siente atraída por las situaciones emocionalmente cargadas o que impliquen su vinculación afectiva; autoestima poco realista, realzando las propias habilidades; se muestra muy enérgica, con una amplia gama de intereses, pero sin utilizar prudentemente su energía. Se interesa excesivamente por el entorno con el cual gusta de establecer vínculos armoniosos y gratificantes".

Se descartaron causas orgánicas del cuadro mediante laboratorios completos, estudios serológicos, ejes hormonales, electroencefalograma y estudios por imágenes.

Fue medicada con dosis progresivas de ácido valproico hasta 1000 mg/día y haloperidol 2,5 mg/día. Veinte días luego de su ingreso a la sala de psiquiatría la paciente se externó, encontrándose eutímica, tranquila, sin ideas de la serie depresiva, sin productividad psicótica y con buen ritmo de sueño. Continuó tratamiento psiquiátrico ambulatorio y 8 meses después continúa eutímica, medicada con ácido valproico 1000 mg/día (valproemia 70 µg/ml).

Debido a la evolución del cuadro clínico de la paciente, concluimos que desde hacía un año presentaba un síndrome depresivo grave, con síntomas psicóticos al momento del episodio autoagresivo. A los 19 días de éste la paciente presentaba algunos síntomas maniácos (explicándose el diagnóstico presuntivo al ingreso de episodio mixto, según DSM-IV12), desarrollando durante la internación un franco episodio maniaco.

Switch Maníaco

A. Antidepresivos

La inducción de manía en pacientes tratados con antidepresivos es un fenómeno complejo que ocurre con diferentes frecuencias en pacientes con trastorno bipolar y trastorno unipolar.

En pacientes con trastornos afectivos la frecuencia de manía inducida por antidepresivos ha sido estimada entre el 3,7 y el 33%, pudiéndose explicar esta amplia diferencia por variaciones en los estudios debido a diferentes diagnósticos y diferentes tratamientos antidepresivos incluidos(30). Según Henry et al.(16) las tasas de *switch* maniaco o hipomaníaco por antidepresivos son del 27%, sin encontrar diferencias significativas dentro del grupo de los IRSS.

Cohn et al.(11) observaron que el 15% de los pacientes tratados con fluoxetina para depresiones bipolares tipo I desarrollaron *switch* maniaco. Sin embargo, Peet(33) postula que en depresiones unipolares menos del 1% de los pacientes desarrolla *switch* maniaco (sin encontrar diferencia estadísticamente significativa entre drogas y placebo), mientras que en depresiones bipolares los antidepresivos tricíclicos producirían *switch* en el 11,2%, los IRSS en el 3,7% y el placebo en el 4,2%. La mayoría de los trabajos acuerdan que son los antide-

1. Según Akiskal(4): Alegre y exuberante; hablador y jocoso; hiperoptimista y despreocupado; hiperconfiado, seguro, jactancioso y grandioso; extrovertido y sociable; enérgico, versátil y con amplia gama de intereses; sobreinvolucrado y entrometido; desinhibido y buscador de estímulos.

presivos tricíclicos los que estarían asociados a un mayor porcentaje de *switch* maníaco(5, 9, 15, 18, 23, 33, 34, 37).

En la base de datos analizada (Medline) existen trabajos que reportan *switch* maníaco por fluoxetina. En todos los casos se trata de pacientes que recibían tratamiento con fluoxetina, en dosis y tiempo adecuados(6, 8, 11, 13, 16, 19, 20, 22, 25, 28, 31, 33, 35). Por ejemplo, para Henry et al.(16) el tiempo promedio transcurrido entre el inicio del tratamiento anti-depresivo y el desarrollo posterior de *switch* maníaco es de 5,8 semanas (con un rango de 3 a 10 semanas). No hallamos reportes de *switch* por una única toma de antidepressivos.

La fluoxetina es un antidepressivo perteneciente al grupo de los IRSS que actúa a través de la inhibición de la recaptación de serotonina. La vida media es de 4 a 6 días, y la de su metabolito activo, la norfluoxetina, de 4 a 16(22). El efecto antidepressivo comenzaría alrededor de la segunda semana de tratamiento a dosis efectiva, respondiendo en la cuarta semana el 75% de los pacientes(32). La mayoría de las teorías de la acción de los antidepressivos postula actualmente que la inmediata inhibición de la recaptación de catecolaminas y/o indolaminas inicia una respuesta adaptativa de los receptores pre y postsinápticos, continuando con cambios subsiguientes en los protooncogenes y en los factores neurotróficos derivados del cerebro. Estos cambios finales ocurren luego de un tiempo prolongado (semanas) de exposición a los antidepressivos(29, 30).

Un factor a tener en cuenta en el *switch* maníaco es la concentración plasmática de antidepressivos. Por un lado, Megna y Devitt(28) sostiene que tanto los niveles plasmáticos de fluoxetina como de norfluoxetina contribuirían a mantener un balance entre la eutimia y la manía en pacientes bipolares tipo I. Por otro, Amsterdam et al.(6) concluyen que no existiría relación entre la concentración plasmática de la droga (incluida la norfluoxetina) y la respuesta clínica.

El retardo en el inicio de acción de la respuesta terapéutica no podría ser explicado solamente por el pico plasmático (y presumiblemente cerebral); usualmente éste se alcanza entre los 7 y los 10 días(26, 27, 39).

B. Factores de Riesgo

Existe un importante subdiagnóstico de bipolaridad en pacientes deprimidos(14). La primera dificultad ante la que se encuentra el clínico es la presencia de un primer episodio depresivo en un paciente sin antecedentes de episodios afectivos previos. Ante esta situación y observando que muchos de estos pacientes luego desarrollaban episodios maníacos, varios autores se han dedicado a buscar y definir factores de riesgo para enfermedad bipolar en pacientes deprimidos unipolares, intentando encontrar predictores clínicos de este fenómeno(1, 3, 7, 9, 15, 16).

Henry et al.(16) y Akiskal et al.(1, 2) coinciden en que el temperamento hipertímico estaría asociado con un alto riesgo de *switch* maníaco por antidepressivos. Angst(7) recopiló datos de pacientes internados tratados por depresión entre 1920 y 1982. Halló

que el 7% de los pacientes desarrolló *switch* maníaco (1,7%) o hipomaniaco (5,3%). Encontró que los pacientes bipolares tenían una tasa de *switch* ocho veces superior a los pacientes unipolares, concluyendo acerca de la importancia de diferenciar enfermedad bipolar de unipolar como predictor de *switch* por antidepressivos. Sin embargo no encontró un aumento significativo en el *switch* de pacientes uni o bipolares a lo largo de décadas, por lo que según este autor no habría evidencia para *switch* inducido por el tratamiento.

Para Boerlin et al.(9) la única variable clínica involucrada en el desarrollo de manía durante el tratamiento antidepressivo sería un alto número de episodios maníacos o hipomaniacos previos.

Goldberg et al.(15) realizaron un estudio prospectivo a 15 años con pacientes inicialmente hospitalizados por depresión mayor unipolar. El 27% del grupo estudiado desarrolló, espontáneamente, un período diferenciado de hipomanía y un 19% un episodio maníaco. Mientras que los antecedentes familiares de bipolaridad no se asociaron a mayor riesgo, concluyeron que la presencia de un episodio depresivo con síntomas psicóticos en la juventud conlleva riesgo para enfermedad bipolar. Sin embargo, para Akiskal et al.(3) los antecedentes familiares de bipolaridad constituyen un importante factor de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad.

El transportador de serotonina (5-HTT) es el sitio de acción selectivo de la mayoría de los agentes proserotonérgicos utilizados para tratar la depresión bipolar. El gen 5-HTT (SLC6A4) posee dos polimorfismos. El estudio genético más importante en relación a este tema es el llevado a cabo por Mundo et al.(30); investigaron el rol de las variantes de SLC6A4 en la patogénesis de la manía inducida por antidepressivos en pacientes bipolares. Encontraron que en los pacientes que desarrollaban manía o hipomanía con agentes proserotonérgicos la región promotora (5-HTTLPR) tenía un exceso del alelo corto comparado con los que no desarrollaban *switch* (37 versus 7% respectivamente). Plantean la hipótesis de que los pacientes bipolares que son homocigotos para la variante corta del alelo 5-HTTLPR, al tener menos expresión génica y por lo tanto menos sitios 5-HTT, podrían ser más sensibles al bloqueo de la recaptación de serotonina o al incremento de la biodisponibilidad de serotonina. Un bajo número de sitios 5-HTT implicaría altos niveles de serotonina en el espacio sináptico, como consecuencia de una menor tasa de recaptación y, por lo tanto, una mejor respuesta a agentes que inhiban la recaptación de serotonina. Concluyen que si la inducción de manía solamente representa una respuesta exagerada a los antidepressivos, esto explicaría el riesgo de *switch* en estos pacientes y que el polimorfismo 5-HTTLPR podría convertirse en un importante predictor de *switch* maníaco por antidepressivos.

C. Clínica y Diagnóstico

Stoll et al.(37) realizaron en el McLean Hospital de Massachusetts un estudio retrospectivo comparando

internaciones de pacientes con estados maníacos inducidos por antidepresivos y pacientes con manía espontánea. Concluyen que los episodios maníacos secundarios a antidepresivos tendrían las siguientes características:

- menor intensidad
- mayor limitación temporal
- delirios y alucinaciones de menor severidad
- agitación psicomotriz y conductas bizarras de menor gravedad.

Según el DSM-IV(12) el episodio maníaco por antidepresivos estaría incluido dentro de los trastornos del estado de ánimo inducidos por sustancias, y está explícitamente excluido de los trastornos bipolares: "Los episodios parecidos a la manía (o hipomanía) que están claramente causados por un tratamiento somático antidepresivo (por ejemplo un medicamento, terapéutica electroconvulsiva, terapia lumínica) no deben ser diagnosticados como trastorno bipolar I (o bipolar II)".

Akiskal, en la edición del 2000 del Tratado de Psiquiatría de Kaplan y Sadock, y Hilty et al., en una revisión de 1999 sobre el trastorno bipolar, categorizan este cuadro como manía secundaria(4, 17). Sin embargo, Akiskal et al.(3) en estudios posteriores postulan que el desarrollo de un episodio maníaco consecutivo al tratamiento antidepresivo es diagnóstico de enfermedad bipolar, clasificándolo como Trastorno Bipolar Tipo III. En este subtipo también se incluyen la manía o hipomanía asociados a dependencia o abuso de sustancias y a otros tratamientos somáticos.

Discusión

La ocurrencia de un episodio depresivo mayor puede anteceder naturalmente a un *switch*, y al mismo tiempo condicionar un tratamiento con antidepresivos, llevando a una aparente, pero no verdadera, conexión entre los dos eventos; no es posible diferenciar si el episodio maníaco en curso es debido a la naturaleza de la enfermedad bipolar o si es mediado por medicación. Por lo tanto, creemos que el fenómeno de manía inducida por antidepresivos debería ser definido e investigado en estudios prospectivos controlados.


A falta de éstos, podemos plantear, en nuestro caso clínico, una relación temporal y causal entre la ingesta de una única toma de fluoxetina en altas dosis y el desarrollo consecutivo de un episodio maníaco. La paciente desarrolla este cuadro 19 días después de tomar la medicación antidepresiva, pudiéndose explicar esto por la presencia de la norfluoxetina en sangre.

Dado que la paciente posee temperamento hiper-tímico y presentó un episodio depresivo con síntomas psicóticos, ambos factores de riesgo para bipolaridad, el antidepresivo manifestó un cuadro maníaco en una persona presumiblemente vulnerable, con una clínica larvada y de rápida respuesta al tratamiento antirrecurrencial instituido.

Si bien no existe acuerdo entre los distintos autores acerca de la inclusión de la manía inducida por antidepresivos dentro del espectro bipolar, ésta tendría características en común con la manía espontánea, hecho que nos permite considerar la posibilidad de que nuestra paciente pueda ser incluida dentro de la amplia gama de los trastornos bipolares ■



**Centro
Psiquiátrico
Aranguren**



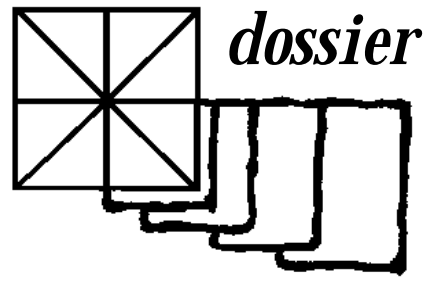
CASA DE MEDIO CAMINO Y HOSTAL
***Rehabilitación de la salud mental en una institución de
puertas abiertas***

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

Paysandú 661 - C1405ANE Ciudad Aut. de Buenos Aires
Tel. (11) 4431-6396 - www.centroaranguren.com

Referencias bibliográficas

1. Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ et al., Switching from "unipolar" to bipolar II: an 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 114-123
2. Akiskal HS., Delineating irritable-choleric and hyperthymic temperaments as variants of cyclothymia. *J Pers Disord* 1992; 6: 326-342
3. Akiskal HS, Pinto O., The evolving bipolar spectrum. *Psychiatr Clin North Am* 1999; 2(3): 518-533
4. Akiskal HS., Mood disorders: clinical features. En *Comprehensive textbook of psychiatry / VII*. Kaplan HI, Sadock BJ, eds. Baltimore, MD: Lippincott, Williams & Wilkins 2000; vol I, cap 14.6: 1338-1377
5. Altshuler LL, Post RM, Leverich GS et al., Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1130-1138
6. Amsterdam JD, Fawcett J, Quitkin FM et al., Fluoxetine and norfluoxetine plasma concentrations in major depression: a multicenter study. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 963-969
7. Angst J., Switch from depression to mania. A record study over decades between 1920 and 1982. *Psychopathology* 1985; 18: 140-154
8. Baldessarini RJ., Fármacos y tratamiento de los trastornos psiquiátricos: depresión y manía. En *Las bases farmacológicas de la terapéutica / IX*. Goodman & Gilman. México: McGraw-Hill Interamericana 1996; vol I, cap 19: 459-489
9. Boerlin HL, Gitlin MJ, Zoellner LA, Hammen CL., Bipolar depression and antidepressant-induced mania: a naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(7): 374-379
10. Chouinard G, Steiner W., A case of mania induced by high dose fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 1986; 143(5): 686
11. Cohn JB, Collins G, Ashbrook E et al., A comparison of fluoxetine, imipramine and placebo in patients with bipolar depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1989; 4: 313-322
12. DSM-IV., *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*. Cuarta Edición. España: Masson 2000; 323-399
13. Feder R., Fluoxetine induced mania. *J Clin Psychiatry* 1990; 51(12): 524-525
14. Ghaemi SN, Sachs GS, Chiou Am et al., Is bipolar disorder still under-diagnosed? Are antidepressants overutilized? *J Affect Disord* 1999; 52: 135-144
15. Goldberg JF, Harrow M, Whiteside JE., Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158(8): 1265-1270
16. Henry C, Sorbara F, Lacoste J et al., Antidepressant-induced mania in bipolar patients: identification of risk factors. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(4): 249-255
17. Hilty DM, Brady KT, Hales RE., A review of bipolar disorder among adults. *Psychiatric Services* 1999; 50(2): 201-213
18. Himmelhoch JM, Thase ME, Mallinger AG et al., Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 910-916
19. Hon D, Preskorn SH., Mania during fluoxetine treatment for recurrent depression. *Am J Psychiatry* 1989; 146(12): 1638-1639
20. Howland RH., Induction of mania with serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16: 425-427
21. Hyman SE, Nestler EJ., Initiation and adaptation: a paradigm for understanding psychotropic drug action. *Am J psychiatry* 1996; 153: 151-162
22. Kelsey JE, Nemeroff CB., Selective serotonin re-uptake inhibitors. En *Comprehensive textbook of psychiatry / VII*. Kaplan HI, Sadock BJ, eds. Baltimore, MD: Lippincott, Williams & Wilkins 2000; vol II, cap 31.25: 2432-2455
23. Kupfer DJ, Carpenter LL, Frank E., Possible role of antidepressants in precipitating mania and hypomania in recurrent depression. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 804-808
24. Lebegue B., Mania precipitated by fluoxetine. *Am J Psychiatry* 1987; 144(12): 1620
25. Lensgraf SJ, Favazza AR., Antidepressant induced mania. *Am J Psychiatry* 1990; 147(11): 1569
26. Leonard B., Clinical implications of mechanisms of action of antidepressants. *APT* 2000; 6: 178-186
27. Leonard B., *Effect of antidepressants on specific neurotransmitters: are such effects relevant their therapeutic action?* *Handbook of depression and anxiety. A biological approach*. Den Boer JA, Sitzen JM, eds. New York, 1994, 379-404
28. Megna JL, Devitt PJ., Treatment of bipolar depression with twice-weekly fluoxetine: management of antidepressant-induced mania. *Ann Pharmacotherapy* 2001; 35: 45-47
29. Mischoulon D., Why do antidepressants take so long to work? *Am Soc Clin Psychopharmacolgy Progress Notes* 1997; 8: 9-11
30. Mundo E, Walker M, Cate T et al., The role of serotonin transporter protein gene in antidepressant-induced mania in bipolar disorder: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58(6): 539-544
31. Nakra BR, Szwabo P, Grossberg GT., Mania induced by fluoxetine. *Am J Psychiatry* 1989; 146(11): 1515-1516
32. Nierenberg AA, Farabaugh AH, Alpert JE et al., Timing of onset of antidepressant response with fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 2000; 157(9): 1423-1428
33. Peet M., Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry* 1994; 164: 549-550
34. Sachs GS, Lafer B, Stoll A et al., A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 391-393
35. Settle EC, Settle GP., A case of mania associated with fluoxetine. *Am J Psychiatry* 1984; 141(2): 280-281
36. Solomon R, Rich CL, Darko DF., Antidepressant treatment and occurrence of mania in bipolar patients admitted for depression. *J Affect Disord* 1990; 18: 253-257
37. Stoll AL, Mayer PV, Kolbrener M et al., Antidepressant-associated mania: a controlled comparison with spontaneous mania. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1642-1645
38. Wehr TA, Goodwin FK., Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness? *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1403-1411
39. World Health Organization Mental Health Collaborating Centres., Pharmacotherapy of depressive disorders: a consensus statements. *J Affect Disord* 1989; 17: 197-198



Encuentros: Psiquiatría y otras especialidades

Para tratar las enfermedades psiquiátricas, junto a otros recursos, en nuestra especialidad utilizamos fármacos, en general, y no exclusivamente, “psicofármacos”.

Así como los psiquiatras recurrimos cada vez con más frecuencia a medicamentos que no son considerados tradicionalmente “psicofármacos” (como los β bloqueantes, la clonidina, los antihistamínicos, etc.), al mismo tiempo, los psicofármacos son utilizados para el tratamiento de patologías que son atendidas en otras especialidades (como es el caso del dolor, por ejemplo). Por otro lado, en los esquemas de potenciación de psicofármacos para el tratamiento de trastornos psiquiátricos figuran con cierta frecuencia las hormonas. Así, vemos que, como ocurre con la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos y con los fenómenos clínicos, también en la terapéutica es cada día más difícil seguir separando lo “psi” de lo “no psi”.

A medida que la tecnología y la investigación avanzan, se incrementan las evidencias de que la enfermedad psiquiátrica es un juego de interacciones donde el cuerpo anatomofisiológico, a través de distintos mecanismos, es central en el desencadenamiento o en el desarrollo de la patología, contribuyendo, esta perspectiva, a la vigencia de las series complementarias descritas por Sigmund Freud.

Es evidente también que para nuestros pacientes psiquiátricos, sobre todo cuando son graves y de pocos recursos, el psiquiatra es el único profesional de la salud al que

consultan, lo cual nos plantea una responsabilidad aún mayor de velar por su salud global a través de la asunción de un rol médico integral.

No es infrecuente, entonces, que el psiquiatra, siendo el único profesional que visita el paciente, se vea confrontado con la detección de una enfermedad médica o de un síntoma generado secundariamente por una droga o una combinación de ellas; la decisión de una derivación a otro especialista con previos estudios complementarios; la necesidad de reorganizar programas medicamentosos complejos con eventuales interacciones farmacológicas, etc.

Así como la psiquiatría y la psicofarmacología avanzaron en estos años, las otras especialidades médicas también lo hicieron, unas y otras, en la dirección de una especialización cada vez más atomizadora de la clínica general.

Por todo ello, juzgamos útil, sin la pretensión de agotar la inmensa masa de información disponible, presentar en este Dossier una serie de artículos que exploran en diversos niveles aspectos ilustrativos de lo antes enunciado. Este acercamiento a temas de otras especialidades médicas, se vuelve indispensable para incorporar un conjunto de conocimientos cada vez más necesarios en nuestra práctica, de tal manera, que aunque se siga trabajando en equipo, podamos recordarlos, al decir del Prof. Alberto Agrest en su artículo “como si fueran pensamientos propios”.

Iniciamos así lo que suponemos será un largo y fructífero camino de diálogos e intercambios ■

Psicofármacos coadyuvantes en el tratamiento del dolor

Emilio M. Capmourteres

Médico anestesiólogo certificado y experto en dolor. Docente de la Carrera de Médicos Especialistas en Anestesiología de la UBA (Unidad Académica Asociación de Anestesiología de Buenos Aires.) Director de las Unidades Docente – Asistenciales de la Fundación Dolor.

Diana M. Finkel

Médica anestesióloga certificada y experta en dolor. Docente de la Carrera de Médicos Especialistas en Anestesiología de la UBA (Unidad Académica Asociación de Anestesiología de Buenos Aires). Secretaria Científica de la Federación Argentina de Asociaciones de Anestesia, Analgesia y Reanimación. Basualdo 1985 – Buenos Aires. Tel: 4682-7927. dmfinkel@intramed.net.ar

Los psicofármacos son un grupo heterogéneo de drogas que suelen ser empleadas en el manejo de diversos síndromes dolorosos, según los mecanismos fisiopatológicos subyacentes y la signo-sintomatología del paciente sufriente, a modo de *coadyuvantes analgésicos*.

Se denominan *coadyuvantes en el tratamiento del dolor*, a aquellos grupos de drogas cuyo objetivo terapéutico principal es colaborar o contribuir a la analgesia producida por otros fármacos (opioides y antiinflamatorios no esteroideos –AINEs–, preferentemente); por ello son también denominados “coanalgésicos”(9). Por un mecanismo de acción particular, pueden complementar el tratamiento del dolor(2, 18, 21, 23):

- Cooperando directamente con un *efecto* (y no acción) *analgésico*: anestésicos locales, antidepresivos a bajas dosis, anticonvulsivantes(31, 34, 36).

- Tratando los síntomas acompañantes de la experiencia dolorosa: ansiolíticos, antidepresivos a altas dosis, neurolépticos(38, 45).

- Tratando o previniendo los síntomas asociados al tratamiento opioide o antiinflamatorio: antiácidos, antihistamínicos anti H1 y anti H2, estimulantes del sistema nervioso central, antieméticos, laxantes, etc.(2, 6, 9).

- Tratando o previniendo los síntomas asociados al avance o evolución de la enfermedad de origen:

corticoides, anticonvulsivantes, psicofármacos en general(23, 35, 36, 38).

Particularmente, el rol que cumplen los psicofármacos es decisivo en el éxito terapéutico para cualquier estrategia planteada con el objetivo de aliviar el dolor. Según la actividad que desarrollen en el tratamiento antálgico, son denominados coadyuvantes de primer y de segundo orden(21, 31, 44).

La racionalidad de su administración en cuadros de dolor agudo o crónico estará relacionada con el mecanismo fisiopatológico del dolor, el estado clínico del paciente, su calidad de vida, su expectativa vital y su personalidad. El trabajo interdisciplinario entre el experto en dolor y el psicoterapeuta se convierte, por lo tanto, en la clave que posibilita un manejo adecuado y eficaz de la terapia antálgica(2, 9, 35, 37, 44).

Ejemplos de situaciones en las cuales es útil el empleo de los psicofármacos coadyuvantes (2, 9, 18, 21):

- **Limitaciones en el empleo de un fármaco analgésico**, ya sea por sus efectos colaterales, como por su falta de efectividad en ciertos cuadros de dolor, los antidepresivos tricíclicos suelen ser más eficaces que los opioides, por ejemplo, en un dolor neuropático. Así también, en una suerte de sinergismo aditivo o

Resumen

Convencionalmente, el tratamiento analgésico se lleva a cabo con tres grupos principales de drogas: los antiinflamatorios no esteroideos, los opioides y los anestésicos locales, mediante distintas vías de administración y modalidades posológicas. En algunas oportunidades, estos analgésicos son complementados por drogas coadyuvantes y coanalgésicas, particularmente del tipo de los psicofármacos, tanto en caso de dolor somático o visceral, de tipo inflamatorio (corticoides), neuropático (anticonvulsivantes y antidepresivos), u oncológico. Últimamente, gracias a una mejor comprensión de los eventos fisiopatológicos relacionados con la cascada inflamatoria y el daño neural involucrados en la génesis del dolor, se pueden aplicar con mayor racionalidad estos grupos de drogas, cuya eficacia analgésica dependerá del tipo de dolor, de su fisiopatología, del estado clínico del paciente y de la oportunidad de la intervención terapéutica, sin olvidar el importante aspecto farmacoeconómico.

Palabras clave: Analgésicos clásicos – Conceptualización y fisiopatología del dolor – Nuevos y viejos psicofármacos coadyuvantes.

PSYCHOTROPIC COADYUVANTS IN PAIN TREATMENT

Summary

Conventionally, analgesic treatment is accomplished by three principal drug groups, like nonsteroidal anti-inflammatory drugs, opioids, and local anesthetics, through different administration routes and modalities. Currently, those analgesics are complemented with coadyuvant and coanalgesic drugs, particularly the psychotropic drugs, specially in somatic or visceral pain, inflammatory, neuropathic or oncologic types. Recently, best understanding of pathophysiological scopes relatives to inflammatory processes and neural damage in pain, makes possible an optimum and rational employment of those drugs. The psychotropic drugs efficacy must be according as pain type, its pathophysiology, the clinical status and the opportunity of pain intervention. The pharmacoeconomy must not be forgotten.

Key words: Classical analgesics – Conception and pathophysiology of pain – Old and new psychotropic adyuvants.

supraaditivo, posibilitan manejar el dolor con menores dosis de dichos analgésicos.

- **Tipo de componente doloroso:** en el caso de un dolor neuropático donde el componente lancinante o quemante predomina, la droga analgésica de elección es un anticonvulsivante, como la carbamacepina o la gabapentina, asociado o no a otros analgésicos.

- **Causa del dolor:** un componente compresivo de raíces nerviosas –como puede ocurrir en la hernia discal– un componente invasivo de estructuras neurales centrales o periféricas –como en algunas patologías oncológicas– o bien, un componente lesivo directo sobre dichas estructuras –neuralgia residual crónica postoperatoria– suelen responder muy bien a ciertos antidepressivos, anticonvulsivantes, e, inclusive, a algunos neurolépticos.

- **Síntomas acompañantes del proceso de enfermedad:** el insomnio, la ansiedad y la agresividad –síntomas predominantes en el dolor agudo– y la angustia, la depresión y la sedación excesiva –fenómenos acompañantes de la mayoría de los cuadros de dolor crónico y/o de su tratamiento– responden bien a la coadyuvancia de hipnóticos, ansiolíticos, angolíticos, antidepressivos y psicoestimulantes, según sea el caso.

- **Síntomas acompañantes del tratamiento del dolor:** son aquellos síntomas resultantes de los efectos colaterales inevitables de algunos fármacos, por ser inherentes a sus mecanismos de acción: la sedación excesiva o pertinaz que acompaña al tratamiento opioide con altas dosis en pacientes oncológicos terminales, puede ser contrarrestada con psicoestimulantes. Otro ejemplo es la administración de neurolépticos del tipo butirofenonas o fenotiacinas en el paciente oncológico terminal portador de alucinaciones, ya sea por un efecto opioide, ya por la asociación de trastornos del medio interno, hipercalcemia o deshidratación, entre otros fenómenos.

Una clasificación general de los psicofármacos coadyuvantes en el tratamiento del dolor puede apreciarse en la Tabla I.

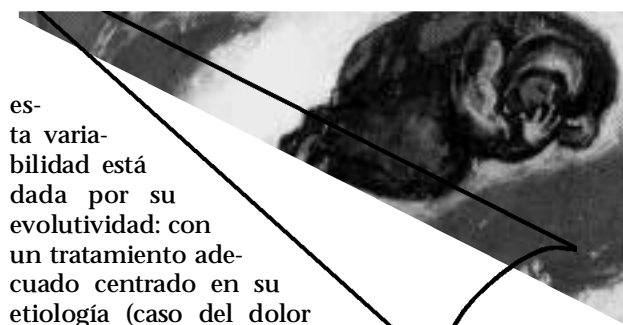
Conceptos básicos sobre la fisiopatología del dolor y su relación con el tratamiento basado en psicofármacos

El dolor, quizá el síntoma más antiguo y prevalente en el hombre, ha conllevado siglos de estudio e investigación, no sólo con el objetivo de lograr su alivio, sino también con el de desentrañar sus más íntimos mecanismos.

Para comenzar a tratar este fundamental tópico, es necesario desarrollar algunos conceptos iniciales(4, 10, 24):

- **Dolor:** experiencia displacentera, sensorial y afectiva, asociada a daño tisular actual o potencial, o descrita en término de tales daños (definición de la *International Association for the Study of Pain –IASP–*).

- **Dolor agudo:** compleja constelación de sensaciones displacenteras y expresiones emocionales asociada al daño tisular, ya por estimulación nociva (inflamación), ya por lesión directa (ruptura mecánica o estiramiento). La aparición del dolor es inmediata con relación a la injuria y de relativamente corta duración. De hecho, se toma como duración habitual, un tiempo variable entre pocos minutos, hasta uno a tres meses; la razón de



esta variabilidad está dada por su evolutividad: con un tratamiento adecuado centrado en su etiología (caso del dolor postoperatorio o del dolor postraumático), o por la evolución normal de la circunstancia que lo causa (por ejemplo, el dolor del parto), es una dolencia que desaparece en horas, días o semanas: la *historia natural del dolor agudo fisiológico* (en relación a su función biológica, como se explicará más adelante) es su remisión espontánea, relacionada a la curación de los tejidos lesionados.

El dolor agudo se asocia a respuestas autonómicas, psicológicas y conductuales, en conjunto provocados por estímulos nocivos a nivel de la piel, estructuras somáticas superficiales y profundas o viscerales, disfunción muscular o visceral.

Su diagnóstico es habitualmente fácil y su tratamiento no ofrece grandes dificultades.

Otro aspecto muy importante a tener en cuenta es, cuando nos referimos al *dolor fisiológico*, la *función biológica del dolor agudo*: protección y alarma, para evitar un daño mayor y mantener la homeostasis, salvo el dolor postoperatorio, sin función biológica, de características puramente iatrogénicas.

El dolor agudo puede ser de tres tipos: *somático* (postoperatorio, postraumático, etc.), *visceral* (infarto de miocardio, cólico renal, etc.) y *neuropático* (herpes zóster agudo, grandes quemaduras, neuropatía periférica inflamatoria aguda, etc.).

- **Dolor crónico:** cuadro doloroso que persiste más allá del curso normal de la enfermedad aguda o del tiempo en el que razonablemente se espera la resolución de la injuria. Arbitrariamente se considera dolor crónico a aquel que persiste más allá de tres meses, o que reaparece por intervalos, a veces con remisiones y recidivas. Es considerado un *proceso patológico crónico* de estructuras somáticas y viscerales, acompañado en mayor o menor grado por la disfunción del sistema nervioso periférico, central o ambos. El *dolor crónico jamás tiene una función biológica*. Su diagnóstico y tratamiento son más complejos que en el dolor agudo.

También existen tres tipos de dolor crónico: *somático* (los distintos síndromes musculoesqueléticos), *visceral* (colon irritable, metástasis hepática, etc.) y *neuropático* (neuralgia postherpética, dolor central, etc.).

El dolor crónico se acompaña, análogamente al agudo, por un cortejo de respuestas cardiovasculares, respiratorias, metabólicas y neuroendócrinas, pero es mayor la repercusión a nivel psicológico y conductual: la suma del dolor físico, la ansiedad, la irritabilidad, la depresión, el odio y el miedo retroalimentan un círculo de perpetuidad denominado "*dolor total*".

El Esquema de Loeser (Figura 1) explica cómo, en forma de catáfila de cebolla, ante un estímulo noci-



ceptivo, generador de un *dolor crónico*, se encadenan los epifenómenos que, objetivamente, son observados en el paciente: *el sufrimiento y la conducta dolorosa*. El *sufrimiento* es la respuesta emotivo-afectiva negativa ante el dolor, o ante otros eventos emocionales como el miedo, la ansiedad, el aislamiento, la depresión. La *conducta dolorosa*, en cambio, es todo aquello que la persona hace o dice, o no hace ni dice, y que permite al observador inferir que ese paciente sufre un estímulo nocivo (4, 10).

- *Dolor fisiológico*: es el dolor que tiene como funciones la protección y la alarma contra una injuria. Tiene alto umbral, es transitorio y bien localizado, la relación estímulo-respuesta es similar a la de otras sensaciones somáticas. El estímulo requerido para evocar dolor fisiológico debe ser *nocivo* (diferente a otras sensaciones inocuas, como se verá más adelante)(10, 24, 33).

- *Dolor patológico o clínico*: no tiene función de alarma o protección, es de bajo umbral (producto de la *sensibilización*, como veremos más adelante), es permanente, difuso, mal definido, la relación estímulo-respuesta es exagerada, y suele desencadenarlo un estímulo inocuo o impredecible (*no siempre un estímulo nocivo*)(33, 48, 49).

- *Nocicepción*: es una de las funciones vitales del sistema nervioso, destinada a proveer una respuesta neural adecuada ante la amenaza u ocurrencia de un daño tisular. Es el *antecedente neurofisiológico de la experiencia dolorosa*, que comprende una serie de eventos neuroquímicos involucrados en la *transducción*,

transmisión, modulación y percepción de un estímulo nocivo(24, 28). Por otra parte, es un sistema dinámico y activo, sujeto a *neuroplasticidad*(11, 41).

Anatomía del dolor

La anatomía del dolor (Figura 2) está representada por los *nociceptores* –receptores preferentemente sensibles a los estímulos nociceptivos– ubicados en la piel, músculos, articulaciones y vísceras. Estos nociceptores conducirán la información de injuria tisular por *axones o fibras aferentes primarias de tipo Aδ y C*. El estímulo doloroso será conducido hacia el *Asta Posterior de la Médula Espinal (APME)*, donde la *Sustancia Gelatinosa de Rolando (SGR)*, entre otros sectores o *Láminas de Rexed*, es el área más específica de la nocicepción(24, 28, 48). La conducción nerviosa, a través de las sinapsis de dos tipos de *neuronas espinales: específicas y de amplio rango dinámico*(41)– estas últimas, responsables de la respuesta amplificada tanto a estímulos nociceptivos como nociceptivos, en caso de ocurrir sensibilización del sistema nervioso central– se hará por *vías ascendentes*(24, 28):

- Ascendentes Clásicas*: Tracto *Espinotalámico* Directo (sector Neoespinotalámico, responsable de la conducción de la nocicepción pura), Tracto *Espinoreticulotalámico* (relacionado con los componentes afectivos del dolor) y Tracto *Espinomesencefálico* (se relaciona también con el componente motivacional-afectivo del dolor).

b. *Vías Ascendentes Nuevas: Tracto Espinocervical, Tracto Espinomedular Postsináptico de la Columna Dorsal, Vía Espino- Trigémino- Pontoamigdalina y el Componente Espino- Hipotalámico.*

Por otra parte, existen *vías descendentes* moduladoras o inhibitorias de la conducción dolorosa(24, 28, 49):

Sistemas SGP- *Médula Rostroventral (MRV)* (de naturaleza GABAérgica y/u opioide endógena), Sistema MRV- *Asta Posterior de la Médula Espinal* (serotoninérgica y/u opioide endógena), *Vía Tegmento Dorsolateral Pontino-RVM* (vía moduladora, serotoninérgica y noradrenérgica) y *Circuitos Locales del Asta Posterior de la Médula Espinal.*

Cualquiera de estos sistemas puede ser activado a diversos niveles por colaterales originadas en las vías ascendentes nociceptivas.

Neuroquímica del dolor

La neuroquímica del dolor está caracterizada por dos tipos de eventos(10, 24, 33):

1. *Sensibilización Periférica:* es el producto de los cambios locales en la sensibilidad de las fibras aferentes, como consecuencia de la injuria tisular y la respuesta inflamatoria desencadenada.

Está afectada la transducción de los nociceptores, debido a la liberación local de principios proinflamatorios y alógenos por células inflamatorias inespecíficas y los vasos sanguíneos: *iones H+ y K+, serotonina, histamina, bradikinina, sustancia P, purinas, citokinas, eicosanoides, PRGC, etc. (Sopa Sensibilizante).*

2. *Sensibilización Central:* es el producto de la sensibilización de las neuronas del APME por estímulos repetitivos de suficiente intensidad, como para activar las fibras C. Así se logra que esas neuronas aumenten su frecuencia de descarga, durante más tiempo, aumentando concomitantemente la percepción dolorosa. Este fenómeno, también conocido como "wind-up", se caracteriza por(11, 41):

- *Reducción del umbral*, y consiguiente activación con estímulos no necesariamente nocivos (alodinia).
- *Aumento de la respuesta*, de modo tal que un estímulo



mulo nocivo produce un mayor efecto (hiperalgesia).

- *Expansión temporal del patrón de respuesta:* un estímulo transitorio provoca una ráfaga sostenida de actividad de descarga.

- *Expansión espacial:* el campo receptivo aumenta, y con él, el área de respuesta.

Participan de este fenómeno, los siguientes elementos:

- *Aminoácidos excitatorios:* aspartato, glutamato, homocisteinato.

- *Neuropéptidos:* sustancia P, PRGC, neurokinina A, neuropéptido Y, CCK, etc.

- *Receptores:* NMDA (canales de alta conductancia, cálcicos, caracterizados por la transmisión sináptica lenta), AMPA (canales de baja conductancia, sódico- potásicos, de transmisión sináptica rápida) y *Kainato* (o "no NMDA", de iguales características a los AMPA, son activados por aminoácidos excitatorios).

- *Segundos Mensajeros:* Óxido Nítrico y el Sistema Fosfolipasa-C (PL- C)- tanto el IP3 como el DAG activan la Proteinkinasa-C (PK- C)-, con la consiguiente liberación de calcio, una mayor activación de la PK- C, y mayor liberación de calcio, lo cual conduce a la expresión de:

- *Terceros Mensajeros (Protooncogenes):* C fos, C jun, B jun, D jun, SRF, etc. Estos protooncogenes promueven la síntesis proteica de proencefalinas y prodinorfinas, entre otros productos.

- a. *Péptidos opioides endógenos:* encefalinas, dinorfinas (ambas, más abundantes en la SGP, la Médula Rostro- Ventral, y el APME, láminas I y II) y b-endorfinas (las neuronas hipotalámicas, la SGP y los núcleos noradrenérgicos del tallo cerebral).

- b. *Péptidos no opioides endógenos:* son la somatostatina y la galanina.

- c. *Neuromoduladores:* son la serotonina (núcleos protuberanciales y Núcleo del Rafe Magno) y la noradrenalina (Locus Coeruleus, Núcleo Reticular Gigantocelular y Núcleo Reticular Lateral).

- d. *Sistemas GABA y glicina:* los terminales GABAérgicos y glicinérgicos de las interneuronas espinales hacen contacto presináptico sobre receptores específicos presentes en las fibras aferentes A d y C, en el APME, además de las vías GABAérgicas descendentes citadas anteriormente.

Como se ha visto, están íntimamente involucrados en la génesis del dolor y su perpetuación una se-

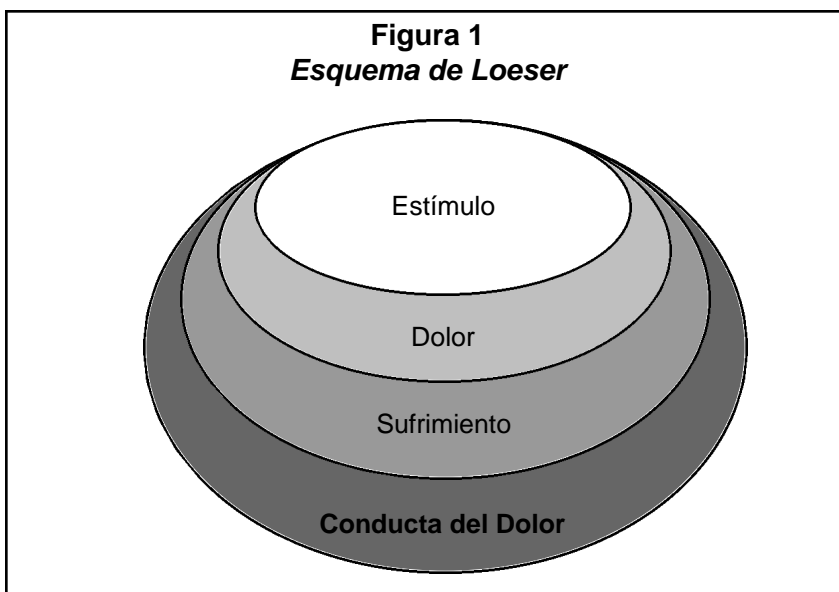


Tabla 1
Psicofármacos Coadyuvantes en el Tratamiento del Dolor
 (Tomado de Ceraso(9), modificado)

Acción General	Clase	Mecanismo de Acción Postulado	Nivel de Acción Farmacológica	Grupo	Fármacos
Estimulantes del SNC	Drogas Timoanalépticas	1. Inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina, serotonina y dopamina. 2. Inhibición de la MAO. 3. Otros mecanismos (inciertos)	Sinapsis de Neuronas Centrales	Antidepresivos Tricíclicos Clásicos	<i>Amitriptilina</i> <i>Nortriptilina</i> <i>Imipramina</i> <i>Desipramina</i> <i>Clormipramina</i>
				Antidepresivos IMAO	<i>Tranilcipromina</i> <i>Moclobemida</i>
				Antidepresivos Atípicos	<i>Fluoxetina</i> <i>Trazodona</i> <i>Sertralina</i> <i>Maprotilina</i> <i>Mianserina</i> <i>Venlafaxina</i>
	Aminas Simpaticomiméticas	Liberación de noradrenalina de las neuronas adrenérgicas centrales + Agonismo Adenosínico	Central	Fenilisopropil-amidas	<i>Anfetaminas</i>
				Piperidinas	<i>Metilfenidato</i>
				Metilxantinas	<i>Cafeína</i>
Depresores Selectivos del SNC	Ansiolíticos	Inhibición pre y postsináptica de las vías polisinápticas, con facilitación de la neurotransmisión GABAérgica.	Formación Reticular y Sistema Límbico	BZD de A. Ultracorta	<i>Midazolam</i>
				BZD de A. Corta	<i>Lorazepam</i>
				BZD de A. Intermedia	<i>Alprazolam</i>
				BZD de A. Prolongada	<i>Diazepam</i>
	Antipsicóticos	Inhibición de la captación neuronal de dopamina. Acciones antimuscarínica, antiadrenérgica, antiserotoninérgica antihistamínica. ¿Interacción con receptores opioides?	Cuerpo Estriado	Fenotiazinas	<i>Clorpromacina</i> <i>Levomepromacina</i> <i>Proclorperacina</i> <i>Flufenacina</i>
				Butirofenonas	<i>Haloperidol</i> <i>Droperidol</i>
				Benzamidas	<i>Sulpirida</i> <i>Amisulprida</i> <i>Veraliprida</i>
				Otros	<i>Zuclopentixol-Clotiapina</i> <i>Risperidona-Quetiapina</i> <i>Reserpina</i>
	Anti-convulsivantes	Estabilización de membranas excitables, por medio del bloqueo sódico, glutamatérgico y/o cálcico, o por potenciación GABAérgica.	Formación reticular y otras estructuras relacionadas	1º Generación	<i>Carbamacepina</i> <i>Ácido Valproico</i> <i>Clonazepam</i> <i>Difenilhidantoína</i>
2º Generación				<i>Baclofén</i> <i>Gabapentina</i> <i>Lamotrigina</i> <i>Topiramato</i> <i>Tiagabina</i>	
3º Generación				<i>Pregabalina</i>	

rie de neuromoduladores y neurotransmisores(10, 24), sobre los cuales actuarán los psicofármacos empleados en el Tratamiento del Dolor que se enumerarán a continuación.

Antidepresivos

Desde las primeras comunicaciones de Paoli et al, en la década del '60, acerca del empleo exitoso de la imipramina en la resolución de diversos síndromes dolorosos de causa orgánica, los antidepresivos han

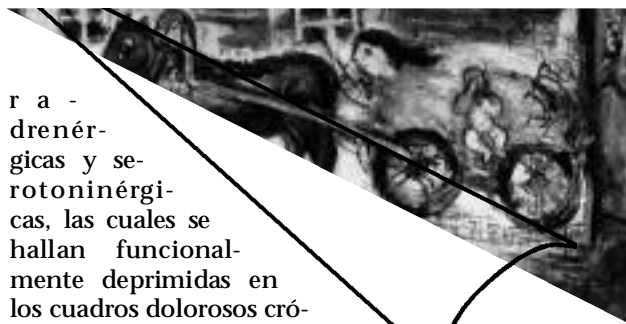
ganado un gran protagonismo en el tratamiento del dolor crónico, al punto de ser considerados “el tercer grupo de fármacos analgésicos” –luego de los opioides y de los AINEs(1, 17, 32, 37, 47)–.

Clasificación

• *Antidepresivos Tricíclicos (AND-T):* grupo de drogas timoanalépticas, caracterizadas por su estructura química común, basada en la existencia de tres ciclos o anillos fijos, con sustituciones por diversos radicales en el anillo central. Conforman el grupo de antidepresivos de mayor efectividad en el tratamiento del dolor.

Mecanismo de acción: estos fármacos inhiben la recaptación neuronal de noradrenalina, dopamina y serotonina en proporción variable; de este modo, aumentan la disponibilidad de estos neurotransmisores en el receptor postsináptico de las sinapsis del SNC. Las aminas terciarias (amitriptilina, imipramina, clomipramina) producen una inhibición balanceada, en tanto las aminas secundarias (desipramina, nortriptilina) actúan mayormente sobre la recaptación de noradrenalina.

Mecanismo de acción analgésico: si bien la utilidad de los AND-T se comenzó a estudiar a partir de su administración a pacientes portadores de cuadros dolorosos con depresión, el efecto analgésico es independiente del efecto antidepresivo; de hecho, las dosis analgésicas son mucho menores. Se postula que actúan potenciando fundamentalmente la actividad de las vías no-



ra - drenérgicas y serotoninérgicas, las cuales se hallan funcionalmente deprimidas en los cuadros dolorosos crónicos. En los últimos diez años se han reportado valiosos ensayos clínicos controlados que confirman esta teoría.

Otros aportes a la analgesia podrían constituir la facilitación adenosínica, el bloqueo de la transmisión glutamatérgica y la potenciación del sistema opioide endógeno.

Indicaciones: dolor neurogénico (cefaleas, algias faciales, neuropatías periféricas, dolor por deafferentación, dolor central), dolor reumatológico (artralgias crónicas, fibromialgia, dorsalgias y lumbalgias de variada etiología) y dolor oncológico con mayor o menor componente neuropático (ejemplo: invasión neural por el tumor).

Efectos adversos: efectos autonómicos anticolinérgicos (sequedad de mucosas, constipación, retención urinaria, visión borrosa), cardiovasculares (hipotensión ortostática, taquicardia, arritmias) y efectos neurológicos (sedación, confusión, incoordinación motriz). Empero, el aumento progresivo y titulado de la posología, más la baja dosificación necesaria para lograr el efecto analgésico deseado, hacen que los efectos adversos sean leves y bien tolerados. Además, algunos de los mismos desaparecen o disminuyen entre la primera y la segunda semana de tratamiento. La sedación, efecto colateral más frecuente, muchas veces es beneficiosa y coadyuva para mejorar el sueño, por lo cual los AND-T se administran en una sola toma nocturna.

Interacciones medicamentosas: son frecuentes, de tipo farmacocinético (interferencia en el metabolismo y la unión a proteínas plasmáticas, con los anticoagulantes orales, fenotiacinas, difenilhidantoína y AINEs) y farmacodinámico (potenciación del efecto de fármacos antihipertensivos, el alcohol y otros depresores del SNC).

Dosificación en el tratamiento del dolor

- Amitriptilina: 12, 5 a 75 mg/día (períodos de 3 a 12 meses).
- Clorimipramina: 75 a 150 mg/día.
- Imipramina: 25 a 100 mg/ día.
- Desipramina: 30 a 150 mg/día.

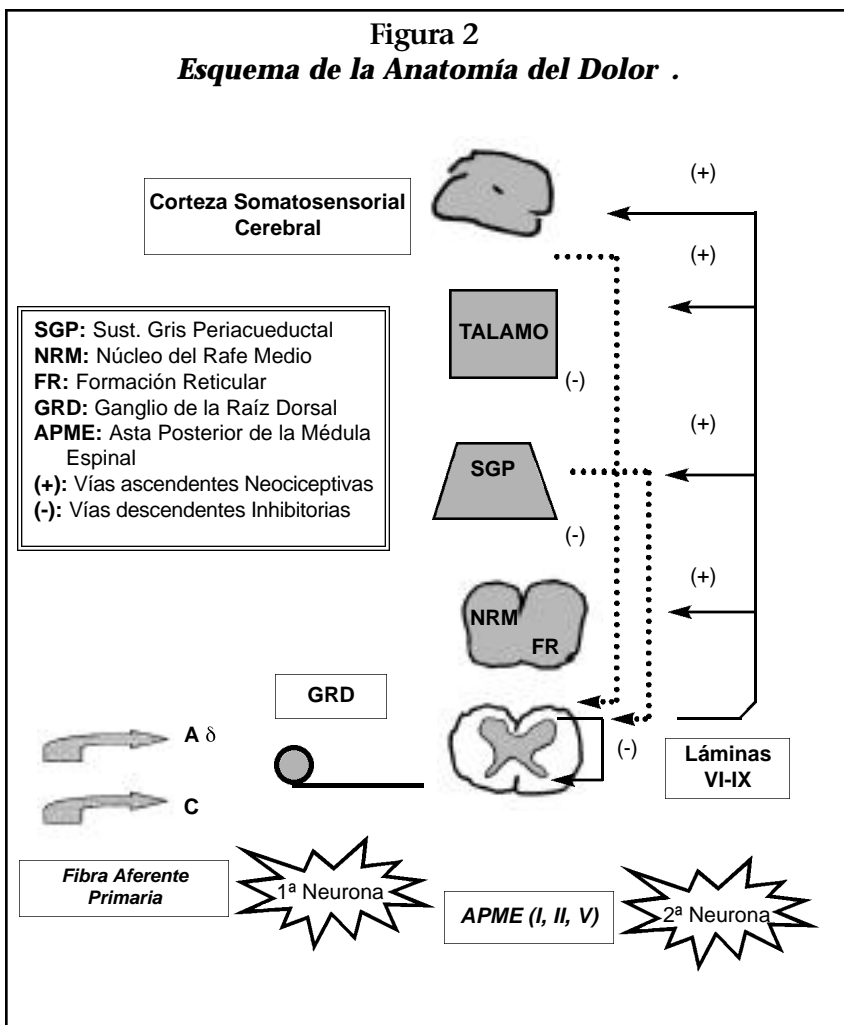


Tabla 1 (continuación)
Psicofármacos Coadyuvantes en el Tratamiento del Dolor
 (Tomado de Ceraso(9), modificado)

Acción General	Clase	Mecanismo de Acción Postulado	Nivel de Acción Farmacológica	Grupo	Fármacos
Depresores No Selectivos del SNC	Hipnóticos	Depresión del pot. presináptico (estabilización de membranas)	S. A. R. A., Sist. Límbico, Corteza Cerebral, Cerebelo.	Benzodiacepinas Hipnóticas	<i>Nitrazepam</i> <i>Flurazepam</i> <i>Triazolam</i>
	Anestésicos Generales	Antagonismo NMDA (canal iónico)	Central (espinal)	Ciclopirrolonas	<i>Zopiclona</i>
				Deriv. de la Fenilciclo-hexanona	<i>Ketamina</i>
Depresores del SNC	Anticolinérgicos	Bloqueo colinérgico por antagonismo competitivo con la acetilcolina	Fibras Parasimpáticas Postganglionares Sinapsis Colinérgicas Centrales	Anticolinérgicos Cuaternarios	<i>Atropínicos</i>
				Anticolinérgicos Terciarios	<i>Antiparkinsonianos</i>
				Amino-glucósidos	<i>Gentamicina</i>
				Neurolépticos	<i>(ver más arriba)</i>
	Simpaticolíticos	Bloqueo alfa adrenérgico Bloqueo beta adrenérgico	Receptores Adrenérgicos Postsinápticos	Simpatico-miméticos Sistémicos	<i>Prazosim</i> <i>Fentolamina</i> <i>Fenoxibenzamina</i>
				Depletantes Simpáticos	<i>Guanetidina</i>
				Derivados del Isoproterenol	<i>Propranolol</i>
Estimulantes del SNC	Simpatico-miméticos	Agonismo alfa ₂ -adrenérgico	Receptores Adrenérgicos Presinápticos Centrales		<i>Clonidina</i> <i>Tizanidina</i> <i>Dexmedetomidina</i>
Bloqueantes de Canales Iónicos (Anti-excitatorios de la Neurona Sensitiva)	Bloqueantes Cálcicos	Inhibición de la entrada de calcio a la neurona	Central y Periférica (canales cálcicos clásicos y neuro-específicos)	Derivado Homoveratrílico	<i>Verapamilo</i>
				Dihidropirinas	<i>Nifedipina</i>
				Benzodiacepinas	<i>Diltiazem</i>
				Conopéptidos	<i>Ziconotide</i>
	Bloqueantes Sódicos	Inhibición de la conducción sódica neuronal	Central y Periférica	A. L. (Amidas)	<i>(ver más arriba)</i>
				Anticonv.-Antiarrítmicos	
	Bloqueantes Glutamatérgicos	Inhibición de la entrada de glutamato a la neurona.	Central (sitios de liberación de neuropéptidos)	Antineuro-péptidos	<i>Antineurokininas</i> <i>Capsaicina</i> <i>Otros (experimentales)</i>
				Anticonv. de 2º Generación	<i>Lamotrigina</i>
	Moduladores Potásicos	Inhibición de la entrada de potasio a la neurona	Central	Canales de Conductancia Calcio- dependientes	<i>NS 004</i> <i>NS 1619</i> <i>(experimentales)</i>
				Canales Sensibles al ATP	<i>Cromakalim</i> <i>Pinacidil</i> <i>(experimentales)</i>

- **Antidepresivos Inhibidores de la Monoaminoxidasa (MAO):** son de escasa aplicación en el tratamiento del dolor, fundamentalmente por su acotado empleo clínico en función de sus efectos adversos.

Mecanismo de acción: es la inhibición más o menos selectiva de las enzimas MAO- A y B, que actúan desaminando en grado variable a la noradrenalina, la dopamina y la serotonina, entre otras, aumentando su disponibilidad en el terminal postsináptico neuronal.

Indicaciones: los escasos reportes acerca de la utilidad de este grupo de drogas en el tratamiento del dolor citan casos de dolor facial atípico, migrañas refractarias y la depresión endógena con componente doloroso.

Efectos adversos: son frecuentes e importantes. Hipotensión ortostática, arritmias, cuadros excitatorios del SNC, aumento de peso, efectos anticolinérgicos intensos, etc.

Interacciones medicamentosas: reacciones anómalas neurológicas y cardiovasculares en interacción con alimentos que contengan tiramina, con fármacos simpaticomiméticos indirectos y con la meperidina, y la potenciación de los efectos de los anestésicos generales, AINEs, antihistamínicos, alcohol, anestésicos locales, anticolinérgicos, etc.

Dosificación en el tratamiento del dolor

- Tranilcipromina: 10 a 20 mg/ día.
- Moclobemida: 150 a 300 mg/ día.

Otros antidepresivos: conformado por un grupo heterogéneo de drogas timoanalépticas, de utilidad clínica moderada en el tratamiento del dolor. Se incluye en este grupo a drogas como venlafaxina, mianserina, fluoxetina, duloxetina, paroxetina, trazodona, sertralina y fluvoxamina.

Anticonvulsivantes

Grupo heterogéneo de fármacos empleados en la terapéutica de las crisis convulsivas, algunos han demostrado poseer mecanismos de analgesia muy beneficiosos (coadyuvantes de 1º orden, como los AND- T)(14, 46).

Clasificación

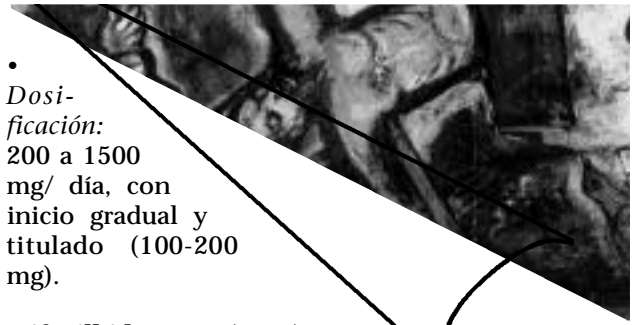
Anticonvulsivantes de 1ª generación:

Carbamacepina (14, 19).

- *Mecanismo de acción:* farmacológicamente relacionada con los AND- T, actúa evitando la descarga neuronal repetitiva (efecto bloqueante del dolor lancinante de las neuralgias) e inhibiendo en grado moderado a leve la recaptación de noradrenalina.

- *Indicaciones:* neuralgia del trigémino, neuralgia postherpética (NPH), dolor de la polineuropatía diabética, dolor por deafferentación y miembro fantasma, dolor post simpatectomía, dolor por HIV-Sida, dolor paroxístico en la esclerosis múltiple y otras patologías, enfermedades metabólicas que cursan con dolor (porfirias, Enfermedad de Fabry).

- *Efectos adversos:* trastornos de la sensibilidad distal de los miembros, trastornos hematológicos, sedación, náuseas y vómitos, diplopía, hipertensión, vértigo, ictericia hepatocelular y colestática, etc.



- *Dosificación:* 200 a 1500 mg/ día, con inicio gradual y titulado (100-200 mg).

Difenilhidantoína (9, 14).

- *Mecanismo de acción:* es un estabilizador de membranas neuronales, por alteración del flujo iónico del sodio, del calcio y del potasio.

- *Indicaciones:* dolor central, dolor por deafferentación, dolor postamputación y miembro fantasma, dolor neuropático postquirúrgico y postraumático, cefalea migrañosa, dolor por HIV- Sida, etc.

- *Efectos adversos:* disfunción cerebelo- vestibular, reacciones alérgicas, irritación gastrointestinal, hepatotoxicidad, hiperglucemia, hiperplasia gingival, hirsutismo, nistagmo, etc.

- *Dosificación:* 100 a 500 mg /día.

Clonazepam (14, 27).

- *Mecanismo de acción:* como benzodiacepina, el clonazepam actúa mejorando la actividad GABAérgica, que involucra vías moduladoras antinociceptivas descendentes y el bloqueo de la excitación neuronal.

- *Indicaciones:* cuadros de dolor neuropático en general, que no respondieron a los anteriores anticonvulsivantes, o en los que debieron ser retirados por intolerancia a sus efectos adversos.

- *Efectos adversos:* son leves a moderados: letargo, sedación, alteraciones del humor, síndrome de abstinencia por privación brusca, etc.

- *Dosificación:* 0, 5 a 6 mg/ día.

Ácido Valproico(14, 46)

- *Mecanismo de acción:* incrementa la actividad GABAérgica, por interferencia con la GABA- transaminasa.

- *Indicaciones:* dolor neuropático en general, es un anticonvulsivante analgésico de segundo orden.

- *Efectos adversos:* diversos grados de disfunción hepática; se han descrito desde trastornos reversibles enzimáticos hasta raros casos de falla hepática fulminante.

- *Dosificación:* 15 a 60 mg/kg.

Anticonvulsivantes de 2ª generación:

Gabapentina (43)

- *Mecanismo de acción:* aún se desconoce el mecanismo real de acción analgésica. Se postula cierta modulación GABAérgica sin fijación a receptores GABA, posiblemente a través de la modulación de neuronas de amplio rango dinámico; también se pro-

pone la ocurrencia de cierto grado de bloqueo de canales sódicos.

- *Indicaciones:* ha demostrado gran eficacia en la NPH, en el dolor de la polineuropatía diabética y en la neuralgia del trigémino (a veces, en protocolos previos a la descompresión microvascular).

- *Efectos adversos:* somnolencia, temblor, vértigo, dislalia.

- *Dosificación:* 100 a 300 (hasta 3200) mg/ día, repartidos en tres tomas.

Lamotrigina (29)

- *Mecanismo de acción:* se postulan, al menos, dos mecanismos posibles: el bloqueo de canales sódicos y el bloqueo glutamatérgico.

- *Indicaciones:* dentro del dolor neuropático en general, ha demostrado gran utilidad en el dolor asociado a HIV- Sida, en la neuralgia del trigémino y en el dolor central.

- *Efectos adversos:* se han reportado exantemas cutáneos, hepatotoxicidad (especialmente en caso de administración de altas dosis, en dolor central) y anemia aplásica.

- *Dosificación:* 25 a 300 mg/ día, con aumento gradual durante seis a siete semanas.

Topiramato (14)

- *Mecanismo de acción:* se postulan los cuatro mecanismos principales: bloqueo de canales sódicos, glutamatérgicos y cálcicos, y potenciación GABAérgica, aparentemente, por un sitio regulador único. Además, inhibe las isoenzimas II y IV de la anhidrasa carbónica.

- *Indicaciones:* cuadros neuropáticos en general, por la versatilidad de mecanismos de acción.

- *Efectos adversos:* somnolencia, fatiga y dificultad en la concentración, a veces incapacitante.

- *Dosificación:* se comienza con 25 a 50 mg/ día, escalando de a 25 mg, hasta un máximo de 300 mg/ día.

Baclofén (14, 22)

- *Mecanismo de acción:* más antiespasmódico que anticonvulsivante, el baclofén explica la potenciación GABAérgica producida por acción directa sobre receptores GABA-B en la presinapsis de las láminas I a IV de la médula espinal; así también, se ha descrito que optimiza de esta manera la analgesia opioidea.

- *Indicaciones:* tratamiento de la espasticidad dolorosa y el dolor central asociado con mayor o menor grado de espasticidad, como en la injuria espinal y en la esclerosis múltiple. También ha resultado beneficioso en la neuralgia del trigémino y en casos de dolor lancinante.

- *Efectos adversos:* sedación, fatiga y debilidad muscular, vértigo, hipotensión ortostática, cefalea, rash, aumento de la frecuencia urinaria y disfunción gastrointestinal.

- *Dosificación:* por vía oral, se comienza con 5 mg cada 8 horas, aumentando gradualmente hasta 20 mg cada 8 horas, lo cual minimiza la incidencia de efectos adversos. Es también útil por vía intratecal, en infusión continua mediante bombas implantables, en pacientes seleccionados.

Antipsicóticos

Estas drogas son consideradas globalmente coadyuvantes de segunda línea. El objetivo de su empleo es obtener sedación, antiemesis y potenciación con los AND- T(35, 44).

Mecanismo del efecto analgésico: se postula que las acciones antidopaminérgica, antiserotoninérgica, antimuscarínica, antihistamínica y antiadrenérgica alfa tendrían poca injerencia en la analgesia; en cambio, se ha involucrado un mecanismo de cooperación con el sistema opioide endógeno mediado por endorfinas.

Indicaciones: dolor agudo con ansiedad extrema, dolor crónico neuropático en asociación con AND- T, dolor simpáticamente mantenido, producción de sedación conciente de enfermos terminales, emesis refractaria e incoercible, tratamiento del tenesmo vesical o rectal.

Efectos adversos: además del cuadro neuroléptico (estado disociativo con indiferencia afectiva y emocional), producen importantes efectos a nivel vegetativo (hipotensión ortostática), neurológico (parkinsonismo) y neuroendócrino (amenorrea - galactorrea), por la suma de las acciones antidopaminérgicas, antimuscarínicas y antiadrenérgicas alfa. Otros efectos adversos reportados son la ictericia obstructiva, las reacciones cutáneas alérgicas, la agranulocitosis, la fotosensibilidad y la disminución del umbral convulsivo. Además, no se debe olvidar el riesgo de que ocurra un síndrome neuroléptico maligno.

Antipsicóticos más empleados en el tratamiento del dolor

• Levomepromacina

Único neuroléptico con efecto analgésico per se, dosis-dependiente. Es útil en pacientes que presentan tolerancia a los opioides, en la oclusión intestinal, en la emesis refractaria y en la excitación psicomotriz del paciente terminal. Presenta un gran sinergismo con los opioides, los AND- T y los AINES.

Dosificación: se inicia el tratamiento con 10 a 20 mg/ día, escalando la dosis hasta 300 mg/ día, por períodos no mayores a seis meses.

• Haloperidol

Si bien no tiene efecto analgésico propio, es empleado en la sedación conciente de enfermos terminales y en cuadros de excitación psicomotriz con dolor. Tiene mayor acción antidopaminérgica que antiadrenérgica, por lo cual produce menos hipotensión ortostática.

Dosificación: en el anciano, se comienza con dosis de 0, 25 a 0, 5 mg; en el adulto joven, con 1mg diario. La escalada de dosis se realiza tituladamente, hasta los 5- 10 a 30 mg/ día. Si en dos semanas no se obtuvo el efecto esperado, debe retirarse el fármaco.

Ansiolíticos

Son un tipo de fármacos muy indicados como coadyuvantes en la terapia antálgica; además, fre-

cuentemente son tomados por el paciente antes de iniciar su cuadro doloroso. Dado que los más empleados son las benzodiacepinas (BZD), serán tratadas con exclusividad en este apartado 27, 44.

Clasificación

Mecanismo de acción: es la inhibición pre y postsináptica de las vías polisinápticas, aumentando indirectamente la neurotransmisión GABAérgica de las vías supraespinales descendentes inhibitorias, además del efecto directo sobre el ionóforo cloro del receptor GABA.

Mecanismo del efecto analgésico: además del efecto puramente coadyuvante anticomitial, ansiolítico y miorelajante, las BZD presentan un gran sinergismo con los analgésicos opioides, anestésicos locales, AND- T, etc. Se ha postulado también un efecto facilitador adenosínico, a través del aumento de la liberación de adenosina endógena.

Indicaciones: ansiedad, agresividad y excitación psicomotriz asociadas al dolor agudo o crónico, insomnio, espasmo muscular, cuadros comiciales, dolor neuropático en general y cefaleas tensionales.

Efectos adversos: son leves, escasos y bien tolerados. Se reportan efectos adversos a corto plazo: somnolencia, alteraciones psicomotoras en pacientes caquéticos y trastornos mnésicos; y efectos adversos a largo plazo: síntomas de insomnio de rebote, de dependencia y "efectos paradójales": conductas agresivas o suicidas, generalmente en pacientes con trastornos previos de la personalidad.

Dosificación: acorde al cuadro que originó la indicación.

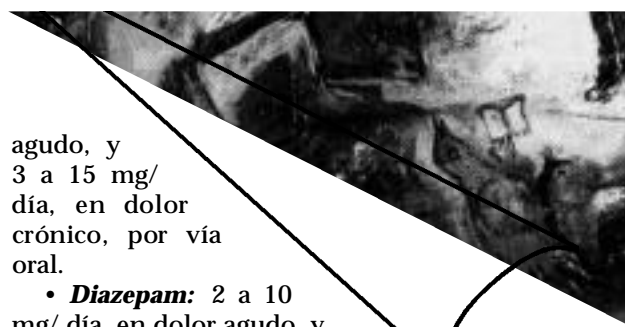
• **Midazolam:** por vía oral, 7, 5 a 15 mg/ día; por vía IV, en bolos de 0, 5 a 2 mg, en dolor agudo, o en infusión continua (sedación final del paciente terminal).

• **Lorazepam:** por vía oral, 0, 5 a 5 mg/ día, ya sea en dolor agudo o crónico.

• **Alprazolam:** 0, 5 a 3 mg/ día, en dolor agudo o crónico, por vía oral.

• **Clonazepam:** 0, 5 a 6 mg/ día, en dolor crónico, por vía oral.

• **Clorazepato dipotásico:** 1 a 5 mg/ día, en dolor



agudo, y 3 a 15 mg/ día, en dolor crónico, por vía oral.

• **Diazepam:** 2 a 10 mg/ día, en dolor agudo, y 2, 5 a 15 mg/ día, en dolor crónico, por vía oral. Por vía IV, suele administrarse en dosis de 2 a 5 mg, en dolor agudo.

Conclusiones

Quedarían por comentar numerosos psicofármacos y agentes neuromoduladores, actualmente en etapa experimental básica o clínica, portadores de mecanismos de coadyuvancia analgésica interesantes y prometedores, tales como los agonistas adenosínicos(12, 26, 42), cannabinoides(25, 39), galanínicos(39), nicotínicos(15), adrenérgicos(40) y somatostatínicos(20, 39), así como los de los antagonistas NMDA(16), bradikinínicos(7, 20), citokínicos(7, 5, 20, 39), neurokinínicos(7, 20, 39), endotelínicos(20, 39), nuevos bloqueantes sódicos(13), cálcicos neurono- específicos (ziconotide)(8, 30) y potásicos(20, 39), y anticuerpos antineurotrofinas(15, 20).

El tratamiento del dolor basado en psicofármacos debe ser siempre encarado teniendo en cuenta la coadyuvancia analgésica, con relación a los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, a la etiología, a los síntomas asociados a la progresión de la enfermedad y a los efectos colaterales del tratamiento, sin descuidar aspectos farmacoeconómicos que racionalicen su implementación ■

Referencias bibliográficas

1. Ardid D. et al. Antinociceptive effects of acute and chronic injections of tricyclic antidepressant drugs in a new model of mononeuropathy in rats. *Pain* (1992); 49: 279- 287.
2. Atcheson R. and Rowbotham D. J. Pharmacology of acute and chronic pain. In: *Rawal N. Management of Acute and Chronic Pain*. B. M. J. Books - London, 1º ed. (1998): 25- 31.
3. Attal N. Effects of Intravenous Lidocaine on Spontaneous and Evoked Pains in Patients with CNS Injury. In: M. Devor, M. C. Rowbotham and Z. Wiesenfeld-Hallin (Eds). *Proceedings of the 9º World Congress on Pain*. Progress in Pain Research and Management. IASP Press, Seattle (2000): 863- 874.
4. Bonica J. J. (Ed.) *The Management of Pain* - Lea & Febiger. 2º ed. Philadelphia. (1990).
5. Breedveld F. C. Future trends in the treatment of rheumatoid arthritis: cytokine targets. *Rheumatology* (1999); 38, suppl. 2: 11- 13.
6. Brunton L. L. Fármacos que afectan la función gastrointestinal. En: A. Goodman- Gilman et al (Eds.). *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Ed. Panamericana. Buenos Aires. 8º ed. (1991): 876.
7. Calixto J. B. et al. Kinins in pain and inflammation. *Pain* (2000); 87, 1: 1- 5.

8. Calvillo O. Ziconotide: el péptido de los caracoles marinos - Conferencia- 8º Curso Internacional sobre Dolor para Médicos. Buenos Aires, 12/ 05/ 2001.
9. Ceraso O. Analgésicos Coadyuvantes – Coanalgésicos- Educación a Distancia. *Diagnóstico y Tratamiento del Dolor*. (1999): 69- 91.
10. Ceraso O. L. Reconceptualización del Dolor. *Educación a Distancia – Diagnóstico y Tratamiento del Dolor*. CEDynia (1999): 18.
- 11.Coderre T. J., Katz J., Vaccarino A. L. et al. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* (1993); 52: 259. Chabal C. et al. The use of oral mexiletine for the treatment of pain after peripheral nerve injury. *Anesthesiology* (1992); 76: 513- 517.
12. Cronstein B. N. A novel approach to the development of anti-inflammatory agents: adenosine released at inflamed sites. *J. Invest. Med.* (1995); 43.: 50- 57.
13. Cummins T. R. et al. Sodium Channels as Molecular Targets in Pain. In: M. Devor, M. C. Rowbotham and Z. Wiesenfeld-Hallin (Eds). *Proceedings of the 9º World Congress on Pain, Progress in Pain Research and Management. IASP Press, Seattle* (2000): 77- 91.
14. Dickenson A. H. et al. New and Old Anticonvulsants as Analgesic. In: M. Devor, M. C. Rowbotham and Z. Wiesenfeld-Hallin (Eds). *Proceedings of the 9º World Congress on Pain, Progress in Pain Research and Management. IASP Press, Seattle* (2000): 875- 886.
15. Dray A. Inflammatory mediators of pain. *Br. J. Anaesth.* (1995); 75: 125- 131.
16. Eide P. K. Clinicals Trials of NMDA- Receptor Antagonists as Analgesics. In: M. Devor, M. C. Rowbotham and Z. Wiesenfeld-Hallin (Eds). *Proceedings of the 9º World Congress on Pain, Progress in Pain Research and Management - IASP Press - Seattle* (2000): 817- 832.
17. Eschauer A. et al. Why are antidepressants affective as pain relief? *CNS Drugs* (1994); 2: 261- 267.
18. Fernandez Vigil M. A. Drogas Adyuvantes, Farmacología e Implicancias Clínicas – Conferencia – Curso Superior de Expertos en Dolor, Buenos Aires, 23/06/1995.
19. Fernandez Vigil M. A. Neuralgia del Trigémino. *Rev. Arg. Anest.* (1996); 54, 6: 395- 399.
20. Finkel D. M. ¿Qué hay después de los AINEs clásicos? – Conferencia – *Actas del XV Congreso Argentino de Dolor y VI Congreso Argentino de Dolor para Enfermería*, Buenos Aires, 22/10/1999.
21. Florez J., Reig E. Fármacos Coadyuvantes. I: Psicofármacos. En: J. Florez y E. Reig (Eds). *Terapéutica Farmacológica del Dolor*. Ed. Universidad de Navarra S. A. – Pamplona - (1993).
22. Fromm G. H. Baclofen as an adjuvant analgesic. *J. Pain Symp. Man.* (1994); 9: 500- 509.
23. Gómez Sancho M. y Ojeda Martín M. Farmacoterapia en Cáncer. En: M. González Barón (Ed.). *Tratado de Medicina Paliativa*. Ed. Panamericana – Madrid - 1º ed. (1996): 469- 479.
24. González O., González E., Toro R. y col. Fisiopatología del Dolor. *Rev. Ven. Anest.* (1998); 3, 1: 26.
25. Holdcroft A. et al. Cannabinoids and Pain Modulation in Animals and Humans. In: M. Devor, M. C. Rowbotham and Z. Wiesenfeld-Hallin (Eds). *Proceedings of the 9º World Congress on Pain, Progress in Pain Research and Management - IASP Press – Seattle* (2000): 915- 926.
26. Karlsten R. et al. The Role of Adenosine in the Treatment of Neuropathic Pain. In: M. Devor, M. C. Rowbotham and Z. Wiesenfeld-Hallin (Eds). *Proceedings of the 9º World Congress on Pain, Progress in Pain Research and Management. IASP Press – Seattle -* (2000): 897- 906.
27. King S. A. et al. Benzodiazepines and Chronic Pain. *Pain* (1990); 41: 3- 4.
28. Kittelberger K. P. and Borsook D. Bases neurológicas del dolor. In: D. Borsook, A. A. LeBel and B. Mc Peek (Eds.). *Massachusetts General Hospital – Tratamiento del Dolor*. Marbán Libros - Madrid - 1º ed. (1999): 8.
29. Luria Y et al. Lamotrigine in the Treatment of Painful Diabetic Neuropathy: A Randomized, Placebo- Controlled Study. In: M. Devor, M. C. Rowbotham and Z. Wiesenfeld-Hallin (Eds). *Proceedings of the 9º World Congress on Pain, Progress in Pain Research and Management. IASP Press – Seattle -* (2000): 857- 862.
30. Mathur V. S. Ziconotide: A New Pharmacological Class of Drug for the Management of Pain. *Sem. in Anesth., Periop. Med. and Pain.* (2000); 2: 67- 75.
31. Mohamed S. A. et al. Elección del Abordaje Farmacoterapéutico: Analgésicos no Opioides y Adyuvantes. En: D. Borsook, A. A. LeBel y B. McPeek (Eds). *Massachusetts General Hospital – Tratamiento del Dolor*. Marban S. L. Ed. – Madrid - 1º ed. (1999): 76- 104.
32. Onghena P et al. Antidepressant- induced analgesia in chronic nonmalignant pain: a meta- análisis of 39 placebo-controlled studies. *Pain* (1992); 49: 205- 219.
33. Paeile C. Fisiopatología del Dolor: Vías de conducción del estímulo doloroso. En: C. Paeile y N. Bilbeny (Eds.). *El Dolor – Aspectos Básicos y Clínicos*. Publicaciones Técnicas Mediterráneo. Sgo. de Chile - 2º ed. (1997): 28.
34. Paeile C. J. Fármacos que interfieren en la conducción del estímulo nervioso. *Tratamiento Farmacológico del Dolor*. En: C. Paeile y N. Bilbeny (Eds). *El Dolor – Aspectos Básicos y Clínicos*- Publicaciones Técnicas Mediterráneo. Sgo. de Chile - 2º ed. (1997): 197- 204.
35. Patt R. B. et al. The neuroleptics as adjuvant analgesics. *J. Pain Symp. Man.* (1994); 9: 446- 453.
36. Patt R. B. Farmacoterapia para el Dolor en Cáncer: Punto de Vista de un Anestesiólogo. *Rev. Arg. Dolor*. (1998); 17, 3: 27- 38.
37. Pelisier T. Antidepresivos. *Tratamiento Farmacológico del Dolor*. En: C. Paeile y N. Bilbeny (Eds). *El Dolor – Aspectos Básicos y Clínicos*- Publicaciones Técnicas Mediterráneo - Sgo. de Chile - 2º ed. (1997): 231- 241.
38. Pruvost M. de los A. Papel de los analgésicos no opioides y adyuvantes en el manejo del dolor y otros síntomas en el paciente con cáncer – Conferencia - *Actas del Simposio Internacional sobre Manejo del Dolor Agudo y Crónico - “Dolor en Argentina ‘98”* – 15/08/1998.
39. Rang H. P. et al. New Molecules in Analgesia. *Br. J. Anaesth.* (1995); 75: 145- 156.
40. Rauck R. L. et al. Epidural clonidine treatment for refractory reflex sympathetic dystrophy. *Anesthesiol.* (1993); 79, 6: 1163- 1169.
41. Ren K., Zhuo M and Willis W. D. Multiplicity and Plasticity of Descending Modulation of Nociception: Implications for Persistent Pain. In: M. Devor, M. C. Rowbotham and Z. Wiesenfeld-Hallin (Eds.). *Proceedings of the 9º World Congress on Pain – Progress in Pain Research and Management. IASP Press – Seattle -* (2000): 387.
42. Sawynok J. et al. Caffeine as an Analgesic Adjuvant: A Review of Pharmacology and Mechanisms of Action. *Pharmacol. Rev.* (1993); 45, 1: 43- 78.
43. Serra i Calafau J. Experiencia con Gabapentina en Dolor Neuropático – Conferencia – *Actas del 7º Curso Internacional sobre Dolor para Médicos*, Buenos Aires, 30/06/2000: 73- 76.
44. Sierralta F. Neurolépticos y Ansiolíticos. *Tratamiento Farmacológico del Dolor*. En: C. Paeile y N. Bilbeny (Eds). *El Dolor – Aspectos Básicos y Clínicos*- Publicaciones Técnicas Mediterráneo - Sgo. de Chile - 2º edición. (1997): 242- 247.
45. Sunshine A. and Olson N. Z. Non- Narcotic Analgesics. In: P. D. Wall and R. Melzack (Eds). *Textbook of Pain*. Churchill-Livingstone Ed. - Edinburgh - 2º ed. (1994): 923- 942.
46. Tanelian D. L. et al. Neuropathic pain can be relieved by drugs that use- dependent channel blockers: Lidocaine, carbamazepine, and mexiletine. *Anesthesiol.* (1991); 74: 949- 951.
47. Watson C. P. Antidepressant drugs as adjuvant analgesics (Review). *Pain J. Symp. Man.* (1994); 9: 392- 405.
48. Wilson P. y Larner T. Mecanismos del Dolor: Anatomía y Fisiología. En: P. Prithvi Raj (Ed.). *Manejo Práctico del Dolor* - Mosby Ed. - Madrid - 2º ed. (1994): 65.
49. Wood J. N., Akopian A. N., Cesare P. et al. The Primary Nociceptor: Special Functions, Special Receptors. In: M. Devor, M. C. Rowbotham and Z. Wiesenfeld-Hallin (Eds.). *Proceedings of the 9º World Congress on Pain – Progress in Pain Research and Management. IASP Press – Seattle -* (2000): 47.

Citoquinas y psiquiatría

M. Teresa Guereño, Roberto A. Diez

Laboratorio de Inmunofarmacología, II Cátedra de Farmacología, Dpto de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Paraguay 2155, Piso 16º, 1121 Buenos Aires, Argentina. Teléfono/fax (5411)4964-0505. Correo electrónico: farmaco@fmed.uba.ar

Introducción

Esta breve revisión apunta a presentar algunos datos recientes sobre la comunicación bidireccional entre el sistema inmune y el sistema nervioso, limitándose a los aspectos mediados por citoquinas. No abordaremos la participación del sistema endocrino (salvo menciones incidentales), pese a ser parte necesaria de la red de integración del organismo e interactuar en casi todos los niveles con el sistema inmune y el sistema nervioso. Existen revisiones recientes sobre temas relacionados (por ejemplo ref. 46), en las que el lector podrá encontrar aspectos complementarios. Comenzaremos por una breve descripción conceptual de las citoquinas y luego abordaremos su efecto sobre tejido neural, el origen de las citoquinas en el SNC –incluyendo su producción local– y algunas de las interacciones mejor caracterizadas al presente en condiciones patológicas.

¿Qué son las citoquinas?

El término citoquina (frecuentemente presentado también como citocina) alude a varias proteínas, usualmente glicoproteínas (aunque hay excepciones importantes, por ejemplo el interferón γ), que una vez liberadas son empleadas por el sistema inmune como forma, por un lado, de comunicación entre sus componentes celulares, particularmente leucocitos, y por otro, para comunicarse con estructuras ajenas al sistema inmune, como el propio sistema nervioso. Es importante destacar que las citoquinas no están restringidas al sistema inmune, sino que son produ-

cidas y empleadas por diversos tipos celulares no hematopoyéticos, aunque probablemente el mayor número de citoquinas ha sido descubierto y caracterizado en células inmunocompetentes. Las citoquinas, mediadores solubles de comunicación intercelular, son una de las herramientas más importantes de interacción y regulación de las células inmunocompetentes. Hay dos conceptos importantes para contextualizar estas moléculas:

1. La estrategia de mediadores solubles NO es la única forma usual de comunicación dentro del sistema inmune, ni de éste con otros tejidos. Igualmente importante es la comunicación con otras células o con proteínas u otros elementos de la matriz extracelular a través de moléculas de adhesión (como las integrinas, las selectinas y las moléculas de adhesión de la superfamilia de las inmunoglobulinas). Ambas estrategias de comunicación (mediadores solubles y moléculas de adhesión) tienen múltiples puntos de contacto y mutua regulación.

2. Entre los mediadores solubles, las citoquinas son probablemente el grupo más numeroso e importante (al menos en la actualidad), pero NO son los únicos. Los leucocitos producen y liberan mediadores no proteicos (por ejemplo eicosanoides, otros derivados lipídicos, nucleótidos, etc.) que son relevantes como medio de comunicación, así como proteínas cuya función no parece ser la comunicación (por ejemplo enzimas).

¿Las citoquinas son una especie de hormonas?

Aunque existen algunos parecidos, en principio la

Resumen

Se presenta en forma sucinta el concepto de citoquina, las familias más estudiadas, en particular en relación al SNC, algunos de sus efectos en sistema nervioso (en particular la conducta asociada a enfermedad), el origen de las citoquinas allí presentes, y algunos datos de su participación en trastornos psiquiátricos seleccionados (depresión, esquizofrenia, Alzheimer y demencia asociada a HIV), obviando por motivos de espacio otra serie de trastornos relevantes.

Palabras clave: Citoquina – Comportamiento asociado a enfermedad – Depresión – Enfermedad de Alzheimer – Demencia asociada al SIDA

CYTOKINES AND PSYCHIATRY

Summary

This short review address the concept of cytokine and cytokine families, their relationship with CNS, cytokine effects on nervous system (namely, sickness behavior) and the cellular source of brain cytokines. In addition, it provides selected data on the role of cytokines in mental disorders such as depression, schizophrenia, Alzheimer's disease and AIDS-related dementia.

Key words: Cytokine – Sickness behavior – Depression – Alzheimer's disease – AIDS-related dementia



respuesta es NO. Las hormonas, al menos en el sentido clásico del término, ejercen efectos endocrinos, actuando a distancia de su sitio de producción y alcanzando su blanco por vía sanguínea. En la mayoría de los casos el efecto de las citoquinas se produce sobre células que están en la vecindad inmediata de su sitio de producción (efecto paracrino), a las que llegan difundiendo por el espacio extracelular, sin necesidad de alcanzar el torrente sanguíneo. Las citoquinas también pueden actuar sobre la propia célula que las produce (efecto autocrino). Sin embargo, algunas citoquinas (como la interleukina 1 -IL-1- o la IL-6) acceden en forma significativa al torrente sanguíneo, alcanzando órganos blanco distantes, sobre los que ejercen importantes efectos regulatorios. Una restricción importante para que las citoquinas lleguen a sitios distantes, y en particular, al sistema nervioso, es su naturaleza proteica, como discutiremos más adelante. Resumiendo, la principal diferencia entre citoquinas y hormonas es la modalidad usual de acción: las citoquinas tienen preponderantemente efectos paracrinos o autocrinos.

¿Cuáles son las citoquinas más relevantes?

No se puede decir con seriedad que una citoquina sea más o menos relevante que otra en sentido absoluto. En un campo rápidamente cambiante, existen numerosas citoquinas, que se clasifican sobre la base de varios criterios. Uno usual, que no adoptaremos en estas líneas, utiliza la homología entre los recep-

tores como principal criterio (sólo lo incorporaremos como criterio secundario). El otro, utilizado aquí, centra la clasificación en el tipo de actividad funcional o interacción celular mediada. La Tabla 1 presenta un listado, seguramente incompleto, de la mayoría de las familias de citoquinas estudiadas en leucocitos, muchas de las cuales pueden tener interacción directa o indirecta con circuitos de integración, al tiempo de presentar superficialmente su función. Existen varias revisiones recientes que pueden ser consultadas para detalles adicionales (por ejemplo la referencia 37 y las contenidas en ella).

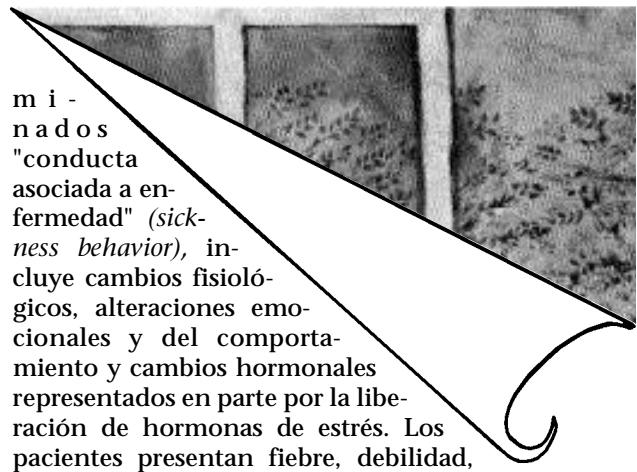
Mientras que casi todas esas familias de citoquinas fueron descubiertas o tempranamente identificadas en leucocitos, la de las neurotrofinas merece un comentario aparte. Clásicamente, estas citoquinas eran consideradas como productos generados por tejidos inervados que mantenían la viabilidad de la neurona inervante, y más recientemente, se incorporó la noción de la producción presináptica de neurotrofinas. Estas citoquinas y sus receptores también pueden ser producidas por linfocitos T(32), B(9) y NK(15), así como por monocitos(5) y granulocitos(24), incluyendo eosinófilos(19). Su producción periférica está demostrada en modelos muy diversos(2, 48). Llamativamente, su producción por células inmunocompetentes dentro del sistema nervioso puede constituir un mecanismo protector en el contexto de enfermedades como la encefalitis alérgica autoinmune(34), y su contrapartida en patología humana, la esclerosis múltiple(43).

Efectos de citoquinas en SNC

Existe comunicación bidireccional entre el sistema inmune y el SNC. Los estados emocionales, el estrés y diversos factores psicosociales pueden afectar distintos aspectos de la respuesta inmune. Por su parte, la inflamación sistémica se acompaña de una respuesta de fase aguda (fiebre, anorexia, somnolencia) desencadenada por mediadores inflamatorios a nivel del SNC (*Sickness behavior*), que ilustra algunos de los efectos mejor estudiados de citoquinas en el SNC.

¿Qué significa Sickness Behavior?

El conjunto de síntomas no específicos de los procesos infecciosos e inflamatorios comúnmente deno-



minados "conducta asociada a enfermedad" (*sickness behavior*), incluye cambios fisiológicos, alteraciones emocionales y del comportamiento y cambios hormonales representados en parte por la liberación de hormonas de estrés. Los pacientes presentan fiebre, debilidad,

Tabla 1
Familias de citoquinas
(adaptada de Turnbull & Rivier, 1999, ref. 46; ver abreviaturas al pie).

Familia	Miembros	Actividad Biológica
Interleukinas	IL-1 a IL-26	Categorización como ILno implica función; las IL tienen numerosas y diversas acciones immunoregulatorias; algunas IL tienen acciones proinflamatorias (e.g., IL-1, IL-1, IL-8, IL-9), mientras que otras tienen efectos anti-inflamatorios (e.g., IL-1ra, IL-4, IL-10, IL-13). Muchas IL también inducen aspectos sistémicos de la respuesta de fase aguda (por ej., fiebre)
Factor de necrosis tumoral	TNF- , TNF-β	Citotoxicidad contra células tumorales e infectadas por virus, en algunas condiciones, también contra células normales. Amplio rango de actividad inmunológica; inducción de muchas otras citoquinas; inmunoestimulante; mediador proximal de la respuesta inflamatoria.
Interferones	IFN- , - y -	Inhibición de la replicación viral; regulación de varios aspectos de la respuesta inmune.
Quimioquinas	IL-8/cinc/gro/ NAP-1, MIP-1 , -β, RANTES	Quimiotaxis; en algunos casos, activación de las células en los sitios de inflamación.
Hematopoyetinas (neuropoyetinas)	IL-6, CNTF, LIF, OM, IL-11, CT-1	Todos utilizan la subunidad gp130 del receptor para señalizar; múltiples efectos immunoregulatorios sobre células B y otras; promueven la supervivencia neuronal.
Factores estimulantes de colonias	G-CSF, M-CSF, GM-CSF, SCF, IL-3, IL-5	Promoción del crecimiento y diferenciación de células progenitoras multipotenciales de médula ósea; aumento células B y otras; promueven la supervivencia neuronal.
Neurotrofinas	NGF, BDNF,	Crecimiento y diferenciación neuronal durante el desarrollo y, en menor medida, GDNF, NT-3, NT-6 en el cerebro adulto. Emplean receptores que reclutan tirosina-kinasas.
Factores de crecimiento	IGF-I, IGF-II, EGF, aFGF, bFGF, PDGF, TGF- , TGF- , activina	Crecimiento y diferenciación celular.

Abreviaturas: aFGF, Factor ácido de Crecimiento de Fibroblastos; BDNF, Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro; bFGF, Factor básico de Crecimiento de Fibroblastos; CINC Quimiotáctico de Neutrófilos Inducido por Citokinas; CNTF, Factor neurotrófico ciliar; CT-1, cardiotrofina-1; EGF, factor de crecimiento epidérmico; G-CSF, Factor Estimulante de Colonias Granulocíticas; GDNF, Factor Neurotrófico Derivado de la Glía; GM-CSF, Factor Estimulante de Colonias Granulocíticas-Macrofágicas; gro, Oncogén Relacionado al Crecimiento; IGF, Factor de Crecimiento Similar a la Insulina; IL, interleukina; IL-1ra, antagonista del receptor de IL-1; IFN, interferón; LIF, Factor Inhibitorio de la Leucemia; M-CSF, Factor Estimulante de Colonias Macrofágicas; MIP, Proteína Inflamatoria del Macrófago; NAP, Proteína Activadora de Neutrófilos; NGF, Factor de Crecimiento Neural; NT, Neurotrofina; OM, Oncostatina M; PDGF, Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas; RANTES, (Factor) regulado por activación, expresado y secretado por células T normales (Regulated on Activation, Normal T-Cell Expressed and Secreted); SCF, Factor de Células Madre; TGF, Factor de Crecimiento Transformante; TNF, Factor de Necrosis Tumoral

somnolencia, disminución del umbral para la percepción del dolor, disminución de la libido, anorexia, dificultad para concentrarse y depresión. Este conjunto de síntomas representan una estrategia organizada del organismo para combatir la enfermedad.

A nivel molecular, esos cambios son mediados en buena medida por las citoquinas proinflamatorias, IL-1 y TNF- secretadas tanto en el SNC como en la periferia, las que proveen la sincronización necesaria entre los componentes metabólicos, psicológicos y conductuales de la respuesta inflamatoria sistémica. Existen varias revisiones, siendo particularmente recomendables las de R. Dantzer(7, 20). Estas citoquinas proinflamatorias han sido postuladas como mediadores clave de la comunicación entre el sistema inmune y el SNC, siendo ambas necesarias y suficientes para generar el *sickness behavior*, que puede ser bloqueado con la administración de antagonistas o inducido con la administración de las mismas en ausencia de enfermedad(28). Parte de los efectos de IL-1 y de TNF- son mediados por una vía de señalización que se inicia en la unión a sus respectivos receptores, pasa por varios pasos de fosforilación de proteínas y concluye con la inducción de genes cuya expresión depende de un factor transcripcional denominado NF- B.

Entre los componentes del *sickness behavior*, uno de los más estudiados es la fiebre, que es el resultado de un mecanismo homeostático adaptativo, caracterizado por un aumento en el punto de ajuste *-Set point-* en la regulación de la temperatura corporal, como consecuencia de la inducción de ciclooxigenasa-2 en hipotálamo, aumentando la termogénesis y reduciendo la pérdida de calor (termólisis). Este aumento de la temperatura favorece la proliferación de células del sistema inmune y contribuye a la configuración de un medio poco apto para el crecimiento de muchos patógenos. Además de las citoquinas ya mencionadas, varias otras participan en mayor o menor medida en la producción de fiebre, incluyendo interferones y varias quimioquinas.

Con respecto a la anorexia, uno de los estudios más categóricos ha sido la infusión en los ventrículos cerebrales de varias citoquinas para analizar su efecto sobre ingesta de alimentos y agua(39). La IL-1, y en menor medida, TNF- e IL-8, disminuyeron en forma dosis-dependiente la alimentación nocturna, sin afectar la ingesta líquida. La pérdida del apetito es un hallazgo frecuente durante el empleo terapéutico de citoquinas en humanos. Se ha sugerido una alteración en la producción de IL-2 en pacientes con anorexia nerviosa, con valores plasmáticos bajos de esta citoquina y de TGF- 2, aunque el significado clínico no es claro. Llamativamente, las pacientes con anorexia nerviosa no suelen tener complicaciones infecciosas significativas, incluso en condiciones de desnutrición marcada.

En cuanto a la somnolencia, hay varios estudios mostrando efectos de citoquinas individuales sobre el sueño en modelos animales. Las primeras citoquinas involucradas fueron IL-1, TNF- e Interferón . El efecto de IL-1 parece ser mediado, al menos en parte, por la Hormona Liberadora de Hormona de Crecimiento (GHRH). El efecto de la IL-1 y del TNF-

han sido documentados por inyección intracerebral en animales y en humanos se han medido sus niveles en LCR en correlación con el sueño(8). Parte del efecto de IL-1 puede ser explicado a través de la regulación de la función de lo que en ratas se denomina "zona reguladora del sueño sensible a prostaglandina D2", en la región rostral basal del cerebro anterior. En experimentos indirectos, ha surgido evidencia sobre la participación de IL-1 de origen cerebral en la regulación del sueño inducida por privación de sueño.

Otras citoquinas asociadas a modificación del sueño en modelos animales incluyen IL-2, IL-15, IL-18 entre las que aumentan el sueño no-REM experimental, y el GM-CSF, que aumenta el sueño REM (y en menor medida el no-REM), en tanto que IL-4, IL-10, IL-13 y TGF- 1 se hallan entre las que inhiben la producción de sueño (revisado en ref. 22). Todos estos hallazgos deben ser considerados como observaciones aisladas, cuyo significado, en una compleja trama que incluye citoquinas, neurotransmisores y neuropéptidos, está aún por dilucidarse.

Por último, como parte común de la respuesta a numerosas condiciones de estrés, incluyendo enfermedades, existe una activación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal(46). No describiremos aquí sus diversos elementos, que exceden los límites de estas líneas, pero mencionaremos que las citoquinas inductoras de la misma incluyen IL-1, TNF-, y las de la familia cuyos receptores emplean gp130 como IL-6 (hematopoyetinas en la Tabla 1, revisado en la referencia 31).

Existen otros múltiples efectos de citoquinas individuales en diversos modelos, que no abordaremos aquí. Algunos van a ser sucintamente comentados al analizar los modelos patológicos.

¿Cuál es la fuente de citoquinas en el SNC?

Las citoquinas como tales no pueden atravesar la barrera hematoencefálica, al menos en condiciones fisiológicas. Se han postulados tres mecanismos posibles, mediante los cuales las citoquinas producidas en la periferia o sus mediadores podrían tomar contacto con las células del SNC:

1. Transporte pasivo de citoquinas en los sitios que carecen de barrera hematoencefálica;
2. Transporte mediado por transportadores (*carrier*), y
3. Unión de citoquinas al endotelio vascular cerebral induciendo la producción de segundos mensajeros.

Todos estos mecanismos cuentan con ejemplos experimentales, aunque su relevancia relativa es controvertida.

Adicionalmente, puede existir producción local de citoquinas (que parece ser importante), e incluso en ausencia de citoquinas en el SNC, éstas podrían modificar la función de células del SNC como consecuencia de activar terminales nerviosos aferentes en los sitios periféricos de liberación de citoquinas. La Tabla 2 resume los datos de producción dentro del SNC de citoquinas o sus receptores, diferenciando el tipo celular en que han sido detectadas.

Adicionalmente, a partir de un modelo en ratón, se ha sugerido que durante la gestación, la producción materna de citoquinas frente a situaciones co-

mo procesos infecciosos virales, puede afectar el cerebro en desarrollo, con cambios a largo plazo y aumentando la probabilidad de anomalías de conducta y en la respuesta a drogas(38). Recientemente se ha hallado asociación entre la presencia de TNF- en el suero materno *durante la gestación* y la aparición de psicosis en la vida adulta(4).

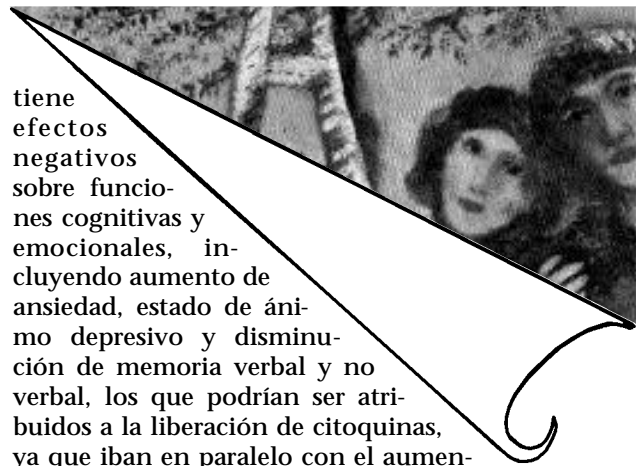
Participación de citoquinas en trastornos psiquiátricos

En la década pasada han aparecido numerosos datos mostrando la participación de diversas citoquinas en afecciones del SNC y desórdenes psiquiátricos (revisados recientemente por Kronfol y Remick, ref. 21). La Tabla 3 presenta algunos de los ejemplos mejor caracterizados de efectos psiquiátricos de citoquinas y anti-citoquinas al ser empleadas en terapéutica o en investigación clínica en humanos.

Es importante recordar sin embargo que la respuesta inmune dentro del sistema nervioso parece tener rasgos sutilmente diferentes a las manifestaciones usuales en la periferia. Un ejemplo ilustrativo es que un trasplante intracerebral tiene mucho menor probabilidad de ser rechazado que en la periferia. Como consecuencia del avance de los conocimientos en modelos periféricos, usualmente inflamatorios, lo que más ha avanzado es, por un lado, la caracterización de componentes relacionados directamente o indirectamente con la inflamación, y por otro, modelos derivados del paradigma TH1/TH2 de regulación de la respuesta inmune¹. A continuación analizaremos brevemente un cuadro con características relativamente similares a la respuesta de fase aguda (la depresión mayor), un trastorno con componentes autoinmunes (la esquizofrenia), un trastorno neurodegenerativo con componentes de inflamación crónica (la enfermedad de Alzheimer) y un cuadro infeccioso con componentes agudos, directos e indirectos (demencia asociada al SIDA). Adrede han sido excluidos otros trastornos, como fatiga crónica, autismo, etc., cuya consideración excedería la extensión prevista de esta revisión.

Depresión Mayor

En muchas enfermedades en cuya patogénesis está involucrado un proceso inflamatorio, sea agudo o crónico, se ha demostrado tanto la presencia de citoquinas en el SNC como una alta prevalencia de depresión. La estimulación de la respuesta inmune con bajas dosis de endotoxina, durante endotoxemia experimental en humanos sanos,



tiene efectos negativos sobre funciones cognitivas y emocionales, incluyendo aumento de ansiedad, estado de ánimo depresivo y disminución de memoria verbal y no verbal, los que podrían ser atribuidos a la liberación de citoquinas, ya que iban en paralelo con el aumento de TNF- e IL-6(42). Llamativamente, también iban en paralelo con el aumento de la citoquina anti-inflamatoria IL-1ra, que en varios modelos es un indicador de magnitud de estrés superior incluso a la propia IL-1. Los niveles de citoquinas también tienen alguna correlación con el recambio de serotonina cerebral y varios agentes antidepressivos afectan negativamente algunas funciones inmunes (revisado en ref. 47).

Por otra parte, la administración exógena de citoquinas con fines terapéuticos (ver Tabla 3) puede producir síntomas depresivos. La depresión mayor está acompañada de indicadores directos e indirectos

Tabla 2
Citoquinas (C) y receptores de citoquinas (R) expresados en células del DEL SNC

(tomado con modificaciones de. Mantovani et al., 2000, ref. 29).

Citoquina	Neuronas	Astroцитos	Oligodendrocitos	Microglía
IL-1	C/R	C/R	C/R	C
IL-2	C/R		R	R
IL-3	C/R	C/R	R	R
IL-4		R	R	R
IL-5		C		C/R
IL-6	C/R	C/R		C/R
IL-7		R	R	R
IL-8	R	C/R		R
IL-9		R		
IL-10		C/R		C/R
IL-11		C		
IL-12				C
IL-15		C		C
TNF	R	C/R	R	C/R
IFN-g		C/R		R
TGF-b		C/R	C/R	C/R
GM-CSF	R	C/R	R	R
M-CSF		C	R	C/R
NGF	C/R	R		

Abreviaturas: las siglas de las citoquinas son las mismas que en la Tabla 1

Tabla 3
Citoquinas y anti-citoquinas usadas en terapéutica y sus efectos psiquiátricos
(modificado de Kronfol & Remick, 2000, ref. 21)

Tratamiento:	Enfermedad tratada¹	Efectos psiquiátricos
Citoquinas Interferón- sucida,	Hepatitis C, LMC, Melanoma metastásico, Carcinoma renal, etc	Fatiga, depresión, psicosis, ideación alteraciones cognitivas.
Interferón-	Esclerosis múltiple	Fatiga, depresión, alteraciones cognitivas, psicosis, ideación suicida.
Interferón-	Enfermedad granulomatosa crónica, Sarcoma de Kaposi	Fatiga, depresión, alteraciones cognitivas, psicosis, ideación suicida.
Factor de Necrosis Tumoral (TNF-)	Cáncer avanzado	Anorexia, fatiga.
Interleuquina-1	Cáncer metastásico	Somnolencia, confusión, delirio.
Interleuquina-2	Cáncer metastásico, Sida	Confusión, delirio, depresión, psicosis.
Eritropoyetina	Anemia	Irrelevante
Factor Estimulante de Colonias Granulocíticas (G-CSF)	Granulocitopenia	Irrelevante
Anti-citoquinas Antagonista del receptor de Interleuquina-1 (IL-1ra)	Artritis reumatoidea, Lupus eritematoso sistémico, Enfermedad inflamatoria intestinal.	Irrelevante o no determinado
Terapias anti-factor de necrosis tumoral (anticuerpo monoclonal -infliximab- o proteína de fusión entre receptor soluble de TNF y Fc de IgG -etanercept)	Artritis reumatoidea, Rechazo de transplantes, enfermedad de injerto contra huésped.	En general, Irrelevante o no determinado. Se ha comunicado su asociación con desmielinización (ref. 33; se sugiere contraindicación en esclerosis múltiple).

1. Como terapéutica o en ensayos clínicos. No implica que se trate de indicaciones de las moléculas mencionadas.

de activación moderada de una respuesta inflamatoria sistémica. Si bien los resultados son controvertidos en cuanto a las citoquinas involucradas, confirman en general un incremento en los niveles plasmáticos de las proteínas de fase aguda, particularmente haptoglobina, lo que sugiere que esa respuesta inflamatoria podría estar gatillada por citoquinas proinflamatorias. No obstante, la intervención de las mismas en la fisiopatología de la depresión es altamente especulativa.

Esquizofrenia

Gran variedad de hipótesis se han construido tratando de ligar esquizofrenia y alteraciones de la respuesta inmune, aunque los resultados distan de ser coincidentes.

La idea de adjudicar un rol relevante a la autoinmunidad en la etiología de la esquizofrenia no es nueva y se ha trabajado en ella durante años(12). El principal soporte es la detección de autoanticuerpos

en pacientes esquizofrénicos, incluyendo algunos que reconocen estructuras no identificadas(30), proteínas de choque térmico² (17, 25), factor de crecimiento neural (NGF, ref. 18) o incluso receptores como el nicotínico o el M1 colinérgicos(3, 35). Pese a la limitación impuesta por el "sesgo de publicación" (en general sólo se publican los hallazgos positivos), hay comunicaciones de no detección de anticuerpos contra estructuras sinápticas en pacientes esquizofrénicos(44) y de cifras sanguíneas normales de linfocitos usualmente asociados a producción de autoanticuerpos(13). Una limitación importante es que la expresión de autoanticuerpos es un fenómeno relativamente común, y que en ocasiones puede mostrar más las consecuencias de algún tipo de agresión celular o daño que el propio mecanismo por el cual ese daño está siendo generado, por lo que asignarles un rol patogénico suele requerir información adicional. Aunque pueden existir significativas excepciones, esta teoría basada en asignar relevancia a autoanticuerpos es consistente con una desviación de la respues-

ta inmune a citoquinas TH2, con menor producción de citoquinas de tipo TH1. Si bien los resultados son controvertidos, se ha descrito un aumento de la citoquina TH2 IL-10(27) y una disminución en los niveles séricos de IL-2 y aumento de IL-6 (asociada pero no en forma exclusiva a respuesta TH2) y del receptor soluble de IL-2(11, 41). En pacientes vírgenes de tratamiento, la presencia de bajos niveles de IL-2 se correlaciona con la aparición de los síntomas a edad más temprana y con la severidad de la enfermedad(11). Es importante recordar que uno de los efectos biológicos relevantes de la IL-10 es disminuir la producción de IL-2. En el mismo sentido, se ha encontrado asociación entre el haplotipo productor alto de IL-10 (individuos que genéticamente están capacitados para producir, frente a los estímulos, niveles más altos de IL-10 que el resto de la población) con la esquizofrenia(6).

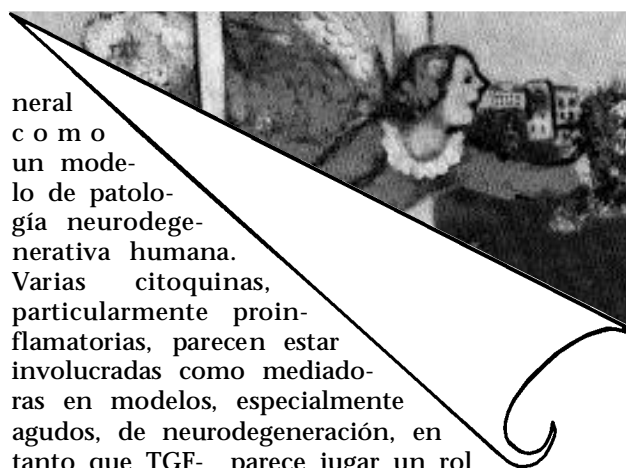
En contraposición, otros autores han buscado evidencia de actividad pro-inflamatoria y sesgo hacia una respuesta de tipo TH1. Aunque estos datos también son controvertidos, el hallazgo en sangre de niveles elevados de IL-8(27) e IL-18(45) y la posible mejoría sintomática obtenida al agregar un inhibidor de la enzima COX-2 al tratamiento antipsicótico con risperidona(36) son consistentes con esa hipótesis. Aunque hasta donde sabemos no ha sido empleado para analizar el rol de citoquinas en SNC, en varios paradigmas de respuesta inflamatoria en la periferia, y notablemente en inflamación sistémica, tal como se encuentra en pacientes críticos, se supone que existe un balance entre respuesta pro-inflamatoria y respuesta anti-inflamatoria, que tratan de compensarse mutuamente, probablemente en oleadas sucesivas, de modo que es usual que coexistan mediadores, en particular citoquinas, de ambos componentes. Si el mismo modelo se extrapolara al SNC, no debería ser llamativo encontrar coexistencia de citoquinas pro y anti-inflamatorias, o de citoquinas de tipo TH1 y de tipo TH2, en proporciones variables según el momento en que se hiciera el estudio.

Otras teorías, con menor cantidad de evidencia al presente, relacionan las neurotrofinas con el desarrollo de esquizofrenia(10). Por otra parte, las drogas antipsicóticas, como clorpromacina, risperidona, quetiapina y clozapina, afectan la producción de citoquinas(40).

Recientemente, Hinze-Selch y Pollmächer(16) revisaron los trabajos sobre la producción de citoquinas *in vitro* realizados en pacientes esquizofrénicos y concluyeron que la inconsistencia de los resultados no puede correlacionarse sistemáticamente con los procedimientos metodológicos ni con subtipos diagnósticos, señalando la posible importancia de factores como la medicación recibida. Asimismo, sugieren atinadamente que se deberían realizar estudios diseñados de acuerdo a una hipótesis y que se debería optimizar la comunicación entre investigadores básicos y clínicos para poder obtener resultados que permitan dilucidar el posible rol de las citoquinas en la esquizofrenia.

Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es considerada en ge-



neral como un modelo de patología neurodegenerativa humana. Varias citoquinas, particularmente proinflamatorias, parecen estar involucradas como mediadores en modelos, especialmente agudos, de neurodegeneración, en tanto que TGF- parece jugar un rol protector en ellos(1). *In vitro*, IL-1 e IL-6 inducen la expresión del gen de β -amiloide, compatible con que la amiloidogénesis en enfermedad de Alzheimer pueda ser parte de una respuesta de fase aguda comandada por estas citoquinas. Por su parte, el β -amiloide induce citoquinas proinflamatorias. En esos modelos parece claro que la neurodegeneración no involucra un único mecanismo sobre algún tipo particular de célula, sino que depende del balance de varias acciones, que pueden ser tanto perjudiciales como beneficiosas para la integridad neural.

Apoyando su posible extrapolación a humanos, se ha detectado la expresión de citoquinas proinflamatorias y quimioquinas en material de autopsia temprana de pacientes con enfermedad de Alzheimer, incluyendo cultivos primarios de microglia y astrocitos, tanto en condiciones espontáneas como frente al desafío con β -amiloide(26).

Demencia asociada a SIDA

Una enfermedad infecciosa de alto y creciente impacto es el SIDA. La demencia asociada a infección por HIV se caracteriza por deterioro de la memoria y daño motor progresivo. Presenta infiltración de macrófagos y marcada activación de la microglia, con liberación de citoquinas proinflamatorias, especialmente IL-1, IL-6 y TNF-, en el parénquima cerebral(23). Eventualmente puede existir atrofia cerebral y pérdida neuronal. Se ha sugerido que esas citoquinas proinflamatorias contribuyen al daño neural. Es de recordar que otras moléculas, incluyendo efectores de las citoquinas (por ejemplo metabolitos tóxicos del triptofano, como el ácido quinolínico) y proteínas virales (como la gp120) tienen efectos neurotóxicos bien documentados(49). Adicionalmente, pueden ser importantes factores como inflamación o infección previas o concomitantes, cepa de HIV involucrada, etc, que no discutiremos aquí.

¿Cómo se explica la presencia de HIV en el cerebro? Hasta su agotamiento o extinción, la inmunidad celular contribuye a acotar la replicación productiva de HIV-1 en el SNC, pero el tráfico celular (regulado por quimioquinas) es un importante componente (si no el principal) de la llegada de HIV-1 al SNC, en particular en fagocitos mononucleares. El tráfico viral a través de la barrera hematoencefálica no está bien caracterizado. En la infec-

ción del SNC por HIV la barrera hematoencefálica presenta alteraciones que se manifiestan por una pérdida de integridad de la misma, lo que permite la migración de células del torrente sanguíneo. Otros estudios sugieren que podrían intervenir las células endoteliales, cuya expresión en superficie de moléculas de adhesión facilita el transporte de células infectadas.

Breve comentario sobre los métodos de estudio

Buena parte de la información mencionada surge de estudios con métodos diferentes, cada uno de los cuales tiene ventajas y limitaciones: En la mayoría de los casos, la detección de una citoquina se basa en su detección por métodos inmunológicos (inmunohistoquímica, ELISA, citometría de flujo y similares, tanto en tejidos como en sangre o en células aisladas y cultivadas, con o sin estimulación). Todos ellos comparten como limitación que lo detectado es sólo una porción usualmente pequeña de la molécula, lo que en sentido estricto no permite diferenciar molécula intacta de fragmentos. Dado que la mayor parte de la degradación es intracelular, la circulación de fragmentos proteolíticos detectables por estos méto-

dos, siendo posible, es causa poco probable de error. Más importante es que los estudios en sangre pueden dar sólo una imagen parcial de lo que está ocurriendo en compartimientos extravasculares, aunque en general algún impacto es detectable. Los estudios con células aisladas, estimuladas, pese a gozar de cierta aceptación en varios ambientes académicos, se basan en condiciones de estimulación que no son extrapolables usualmente al ambiente real en el organismo entero.

Por su parte, los estudios funcionales, además de engorrosos, frecuentemente tienen menor sensibilidad que los métodos inmunológicos, y según la forma de realización, pueden medir la actividad integrada de varias citoquinas (tanto en el sentido de adición o potenciación, frecuentes ya que muchas citoquinas tienen significativa superposición de efectos, como en el sentido de antagonismo, tanto a nivel de receptores como funcional), sin permitir definir fácilmente la cantidad de la molécula relevante.

Es de esperar avances interesantes mediante animales manipulados genéticamente (transgénicos o *knock-out*), pese a la dificultad de inferir válidamente efectos en funciones cerebrales superiores o desórdenes psiquiátricos en animales, y de los estudios sobre polimorfismos genéticos en humanos, especialmente a partir del reciente clonado del genoma humano ■

Referencias bibliográficas

- Allan SM., Rothwell NJ., Cytokines and acute neurodegeneration. *Nature Reviews in Neuroscience* 2002; 2:734 - 744
- Bonini S, Lambiasi A, Bonini S, Levi-Schaffer F, Aloe L., Nerve growth factor: an important molecule in allergic inflammation and tissue remodelling. *International Archives of Allergy and Immunology* 1999; 118:159-162
- Borda T, Perez Rivera R, Joensen L, Gomez RM, Sterin-Borda L., Antibodies against cerebral M1 cholinergic muscarinic receptor from schizophrenic patients: molecular interaction. *Journal of Immunology* 2002; 168:3667-3674
- Buka SL, Tsuang MT, Torrey EF, Klebanoff MA, Wagner RL, Yolken RH., Maternal cytokine levels during pregnancy and adult psychosis. *Brain, Behavior and Immunity* 2001; 15:411-420
- Caroleo MC, Costa N, Bracci-Laudiero L, Aloe L., Human monocyte/macrophages activate by exposure to LPS overexpress NGF and NGF receptors. *Journal of Neuroimmunology* 2001; 113:193-201
- Chiavetto LB, Boin F, Zanardini R, Popoli M, Michelato A, Bignotti S, Tura GB, Gennarelli M., Association between promoter polymorphic haplotypes of interleukin-10 gene and schizophrenia. *Biological Psychiatry* 2002; 51:480-484
- Dantzer R., Cytokine-induced sickness behavior: mechanisms and implications. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2001; 933:222-234
- Dickstein JB, Moldofsky H, Lue FA, Hay JB., Intracerebroventricular injection of TNF-alpha promotes sleep and is recovered in cervical lymph. *American Journal of Physiology* 1999; 276:R1018-R1022
- D'Onofrio M, de Grazia U, Morrone S, Cuomo L, Spinsanti P, Frati L, Gulino A, Ragona G., Expression of neurotrophin receptors in normal and malignant B lymphocytes. *European Cytokine Network* 2000; 11:283-291
- Durany N, Michel T, Zochling R, Boissl KW, Cruz-Sanchez FF, Riederer P, Thome J., Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin 3 in schizophrenic psychoses. *Schizophrenia Research* 2001; 52:79-86
- Ganguli R, Brar JS, Chengappa KR, DeLeo M, Yang ZW, Shurin G, Rabin BS., Mitogen-stimulated interleukin-2 production in never-medicated, first-episode schizophrenic patients. The influence of age at onset and negative symptoms. *Archives of General Psychiatry* 1995; 52:668-672
- Ganguli R, Brar JS, Rabin BS., Immune abnormalities in schizophrenia: evidence for the autoimmune hypothesis. *Harvard Reviews in Psychiatry* 1994; 2:70-83
- Ganguli R, Rabin BS., CD5 positive B lymphocytes in schizophrenia: no alteration in numbers or percentage as compared with control subjects. *Psychiatry Research* 1993; 48:69-78
- Ganguli R, Yang Z, Shurin G, Chengappa KN, Brar JS, Gubbi AV, Rabin BS., Serum interleukin-6 concentration in schizophrenia: elevation associated with duration of illness. *Psychiatry Research* 1994; 51:1-10
- Hammarberg H, Lidman O, Lundberg C, Eltayeb SY, Gielen AW, Muhallab S, Svenningsson A, Linda H, van Der Meide PH, Cullheim S, Olsson T, Piehl F., Neuroprotection by encephalomyelitis: rescue of mechanically injured neurons and neurotrophin production by CNS-infiltrating T and natural killer cells. *Journal of Neurosciences* 2000; 20:5283-5291
- Hinze-Selch D, Pollmächer T., In Vitro cytokine secretion in individuals with schizophrenia: Results, confounding

- factors, and implications for further research. *Brain, Behavior, and Immunity* 2001; 15:282-318.
17. Kim JJ, Lee SJ, Toh KY, Lee CU, Lee C, Paik IH., Identification of antibodies to heat shock proteins 90 kDa and 70 kDa in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2001; 52:127-135
 18. Klyushnik TP, Danilovskaya EV, Vitolkina OE, Turkova IL, Tsutsul'kovskaya MYa, Orlova VA, Kaleda VG., Changes in the serum levels of autoantibody to nerve growth factor in patients with schizophrenia. *Neuroscience and Behavioral Physiology* 1999; 29:355-357
 19. Kobayashi H, Gleich GJ, Butterfield JH, Kita H., Human eosinophils produce neurotrophins and secrete nerve growth factor on immunologic stimuli. *Blood* 2002; 99:2214-2220
 20. Koonsman JP, Parnet P, Dantzer R., Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications. *Trends in Neurosciences* 2002; 25:154-159
 21. Kronfol Z, Remick DG. Cytokines in the brain: Implications for clinical psychiatry. *American Journal of Psychiatry* 2000; 157:683-694
 22. Krueger JM, Obal FJ, Fang J, Kubota T, Taishi P., The role of cytokines in physiological sleep regulation. *Annals of New York Academy of Sciences*. 2001;933:211-21
 23. Langford D, Masliah E., Crosstalk between components of the blood brain barrier and cells of the CNS in microglial activation in AIDS. *Brain Pathology* 2001; 11:306-312
 24. Laurenzi MA, Beccari T, Stenke L, Sjolinder M, Stinchi S, Lindgren JA., Expression of mRNA encoding neurotrophins and neurotrophin receptors in human granulocytes and bone marrow cells: enhanced neurotrophin-4 expression induced by LTB4. *Journal of Leukocyte Biology* 1998; 64:228-234.
 25. Leykin I, Spivak B, Weizman A, Cohen IR, Shinitzky M. Elevated cellular immune response to human heat-shock protein-60 in schizophrenic patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 1999; 249:238-246
 26. Lue L-F, Rydel R., Brigham E F, Yang L-B, Hampel H, Murphy Jr. GM., Brachova L, Yan S-D, Walker DG, Shen Y, Rogers J., Inflammatory repertoire of Alzheimer's disease and nondemented elderly microglia in vitro. *Glia* 2001; 35:72-79
 27. Maes M, Bocchio Chiavetto L, Bignotti S, Battista Tura GJ, Pioli R, Boin F, Kenis G, Bosmans E, de Jongh R, Altamura CA., Increased serum interleukin-8 and interleukin-10 in schizophrenic patients resistant to treatment with neuroleptics and the stimulatory effects of clozapine on serum leukemia inhibitory factor receptor. *Schizophrenia Research* 2002; 54:281-291
 28. Maier SF, Watkins LR., Cytokines for psychologists: implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition. *Psychological Review* 1998; 105:83-107
 29. Mantovani A., Dinarello CA, Ghezzi P., Pharmacology of cytokines. New York, Oxford University Press Inc., 2000
 30. Maze D, Sirota P, Patya M, Novogrodsky A., Antibodies to neuroblastoma cell line proteins in patients with schizophrenia. *Journal of Neuroimmunology* 1998; 84:218-222
 31. Melmed S., Series introduction. The immuno-neuroendocrine interface. *Journal of Clinical Investigation* 2001; 108:1563-1566
 32. Moalem G, Gdalyahu A, Shani Y, Otten U, Lazarovici P, Cohen IR, Schwartz M., Production of neurotrophins by activated T cells: implications for neuroprotective autoimmunity. *Journal of Autoimmunity* 2000; 15:331-345
 33. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton H, Richert JR, Siegel JN., Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis and Rheumatism* 2001; 44:2862-2869
 34. Muhallab S, Lundberg C, Gielen AW, Lidman O, Svenningsson A, Piehl F, Olsson T., Differential expression of neurotrophic factors and inflammatory cytokines by myelin basic protein-specific and other recruited T cells infiltrating the central nervous system during experimental autoimmune encephalomyelitis. *Scandinavian Journal of Immunology* 2002; 55:264-273
 35. Mukherjee S, Mahadik SP, Korenovsky A, Laev H, Schnur DB, Reddy R., Serum antibodies to nicotinic acetylcholine receptors in schizophrenic patients. *Schizophrenia Research* 1994; 12:131-136
 36. Müller N, Riedel M, Scheppach C, Brandstatter B, Sokullu S, Krampe K, Ulmschneider M, Engel RR, Moller HJ, Schwarz MJ., Beneficial antipsychotic effects of celecoxib add-on therapy compared to risperidone alone in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 2002; 159:1029-1034
 37. Oppenheim JJ., Cytokines: past, present, and future. *International Journal of Hematology* 2001; 74:3-8
 38. Patterson PH., Maternal infection: window on neuroimmune interactions in fetal brain development and mental illness. *Current Opinion in Neurobiology* 2002; 12:115-118
 39. Plata-Salaman CR., Cytokine-induced anorexia. Behavioral, cellular, and molecular mechanisms. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1998 29;856:160-170
 40. Pollmächer T, Haack M, Schuld A, Kraus T, Hinze-Selch D., Effects of antipsychotic drugs on cytokine networks. *Journal of Psychiatric Research*. 2000; 34:369-382
 41. Rapaport MH, McAllister CG, Pickar D, Nelson DL, Paul SM., Elevated levels of soluble interleukin 2 receptors in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 1989; 46:291-292.
 42. Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A, Kraus T, Haack M, Morag A, Pollmächer T., Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Archives of General Psychiatry*. 2001; 58:445-452
 43. Stadelmann C, Kerschensteiner M, Misgeld T, Bruck W, Hohlfeld R, Lassmann H., BDNF and gp145trkB in multiple sclerosis brain lesions: neuroprotective interactions between immune and neuronal cells? *Brain* 2002; 125:75-85
 44. Schott K, Batra A, Richartz E, Sarkar R, Gunthner A, Bartels M, Buchkremer G., Antibrain antibodies in mental disorder: no evidence for antibodies against synaptic membranes. *Journal of Neural Transmission* 1998; 105:517-524
 45. Tanaka KF, Shintani F, Fujii Y, Yagi G, Asai M., Serum interleukin-18 levels are elevated in schizophrenia. *Psychiatry Research* 2000; 96:75-80
 46. Turnbull AV, Rivier CL., Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis by cytokines: Actions and mechanisms of action. *Physiological Reviews* 1999; 79:1-71
 47. van West D, Maes M., Activation of the inflammatory response system: A new look at the etiopathogenesis of major depression. *Neuroendocrinology Letters* 1999; 20:11-17
 48. Virchow JC, Julius P, Lommatzsch M, Luttmann W, Renz H, Braun A., Neurotrophins are increased in bronchoalveolar lavage fluid after segmental allergen provocation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1998; 158:2002-2005
 49. Wesselingh SL, Thompson KA., Immunopathogenesis of HIV-associated dementia. *Current Opinion in Neurology* 2001; 14:375-379

Notas:

1. Aunque excede este texto, el paradigma se refiere a la diversidad de linfocitos T con capacidad de colaboración (*T-helper*, de donde TH), que incluye dos grandes subtipos: TH1, que colaboran en el desarrollo de respuestas a predominio celular, usualmente acompañadas de inflamación manifiesta, por ejemplo contra una infección viral (generación de linfocitos T citotóxicos, inflamación alrededor del área de replicación, etc.), y TH2, que colaboran en la producción de respuestas con predominio de anticuerpos y actividad humoral, no siempre con inflamación manifiesta. Aunque hay innumerables excepciones y en principio toda respuesta inmune normal incluye componentes TH1 y TH2, el modelo ha sido exitoso para caracterizar en grandes rasgos algunas condiciones patológicas. Aunque hay otras diferencias, las células TH1 y TH2 producen algunas citoquinas en forma diferencial.

2. Las proteínas de choque térmico (*Heat Shock Proteins*) son una familia de proteínas con variada función, incluyendo la estabilización conformacional de otras proteínas (por ejemplo receptores de esteroides, entre numerosas otras). Su nombre deriva de que tras someter las células a hipertermia, su cantidad aumenta significativamente, como parte de la defensa contra la desnaturalización térmica de las proteínas.

Terapéutica Hormonal de Reemplazo

Beneficios y riesgos

Alicia M. Lapidus

Jefe de Unidad Internación Obstetricia, Hosp. "Juan A. Fernández". Directora de Latina.Obgyn.net (<http://latina.obgyn.net/espanol>).
Coordinadora del Programa de Educación a Distancia de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires.

El final de la vida reproductora de la mujer se conoce como perimenopausia. El Comité Científico de la OMS define la menopausia como el cese permanente de las menstruaciones que resulta de la pérdida de actividad folicular ovárica. Es la última regla y suele ocurrir aproximadamente a los 50 años. Mientras que la perimenopausia se define como el período inmediatamente anterior a la menopausia (cuando comienzan las manifestaciones endocrinológicas, biológicas y clínicas indicativas de que se aproxima la menopausia). Finalmente la postmenopausia establecida es el período que comienza a partir de la menopausia, si bien este momento no se puede determinar hasta que se hayan observado 12 meses de amenorrea espontánea.

Los trastornos premenopáusicos suelen tener una duración de dos a tres años antes de la desaparición

total de las menstruaciones; estando caracterizados por los síntomas propios del déficit hormonal, lo cual clínicamente se percibe como alteraciones menstruales, y por trastornos vasomotores (sofocos y sudoración profusa sin motivo aparente). En casos extremos puede ir acompañado de signos de atrofia urogenital, que aumenta de manera significativa las molestias de la mujer tanto en su vida personal como de relación. Además comienzan la pérdida de masa ósea y las alteraciones cardiovasculares.

Una de las decisiones más difíciles y complejas respecto al cuidado de la salud de las mujeres es si usar o no terapéutica hormonal de reemplazo en la postmenopausia. Una mujer promedio, en los Estados Unidos vive cerca de treinta años en menopausia y en nuestro medio, aproximadamente veinticinco años.

La población por encima de los 65 años está au-

Resumen

Una mujer en promedio vive entre 25 y 30 años en menopausia. Ésta se asocia con frecuencia con patologías crónicas. Los estrógenos son efectivos en el control de los síntomas vasomotores y urogenitales, así como sobre la pérdida de masa ósea, disminuyendo el riesgo de fracturas entre el 25 y el 50%. El uso de estrógenos no asociado a progesterona, aumenta de 8 a 10 veces el riesgo de cáncer de endometrio, y el riesgo de trombosis venosa profunda se ve aumentado al doble o triple. Hasta este momento no se había demostrado un aumento de la incidencia de cáncer de la mama en mujeres con tratamientos de menos de 5 años de duración, pero sí del 35% en tratamientos prolongados, más aun si están asociados a progesterona. Con la difusión de los sorprendentes resultados del trabajo denominado Iniciativa de la Salud de las Mujeres se demuestra un ligero pero significativo aumento del riesgo de Cáncer de Mama con el uso de estrógenos combinados con progesterona proporcional al tiempo de uso de la medicación. La reducción de los niveles plasmáticos de las lipoproteínas de baja densidad, que los estrógenos producen, no se asocia a una protección cardiovascular evidente. Hay un mayor riesgo cardiovascular en el 1º año de tratamiento, así como en las mujeres con enfermedad coronaria previa. No se ha comprobado la mejoría de la enfermedad de Alzheimer en pacientes en Terapia Hormonal de Reemplazo. Está en investigación su utilidad en la prevención. *Conclusiones:* 1) se debe realizar un cuidadoso análisis de los riesgos y beneficios potenciales de la THR. 2) El médico tratante debe discutir en forma individual el tratamiento con su paciente.

Palabras clave: Menopausia – Terapia hormonal de reemplazo – Estrógenos – Osteoporosis – Climaterio – Posmenopausia.

HORMONAL REPLACEMENT THERAPY. BENEFITS AND RISKS

Summary

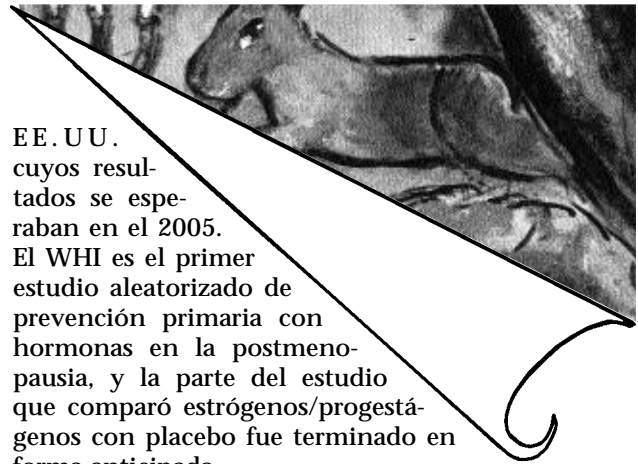
A woman lives an average of between 25 to 30 years since the beginning of menopause. This period of life is characterized for the appearance of chronic diseases. Estrogens are effective in controlling vasomotor symptoms and also over the loss of bone mineral density, therefore lowering the risk of fractures in about 25-30%. The use of unopposed estrogens (without progesterone) raises 8 to 10 times the risk of endometrial and 2 to 3 times the risk of deep venous thrombosis as well. Until now, no raise was seen in breast cancer in short treatments (less than 5 years) especially if they are not opposed with progesterone. The recent publication of the surprising data of the trial Women's Health Initiative demonstrates a significant but small increase in the risk of breast cancer associated with the use of combined estrogen/progestin therapy proportional to the duration of the treatment. The reduction of the plasmatic levels of low density lipoproteins associated with the use of Hormonal Replacement Therapy (HRT), has not been linked to evident cardiovascular protection. There is a higher cardiovascular risk with the use of HRT in the first year of the treatment. No clear benefit of HRT has been associated to treatment of Alzheimer disease, and is still under investigation its role in the prevention of the disease. *Conclusions:* 1) A careful analysis of advantages and risks of HRT must be done before its use. 2) The treatment must be instituted on an individual basis and should be discussed with each patient.

Key words: Menopause – Hormonal Replacement Therapy – Estrogens – Osteoporosis – Postmenopause

mentando progresivamente, y puede esperarse que para el año 2010, en la Argentina el 10% de la población supere esa edad. Esto vuelve aún más importante la decisión de indicar o no la terapia hormonal de reemplazo (Tabla 1).

Esta etapa se acompaña generalmente de un aumento de la incidencia de enfermedades crónicas, incluyendo enfermedades cardiovasculares, cáncer, osteoporosis, y declinación cognitiva. La terapia hormonal de reemplazo antiguamente fue indicada primariamente para el alivio de los síntomas vasomotores, pero actualmente está vista como una posible estrategia para la prevención o el retardo en la aparición de algunas de estas enfermedades. A pesar de que muchas mujeres consultan a sus médicos para tener respuestas definitivas respecto a si deberían usar o no terapia hormonal de reemplazo, evaluar el balance de riesgos y beneficios para una paciente en particular es un desafío, aun para el profesional más avezado. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que para este año habrá 700 millones de mujeres de más de 45 años en todo el mundo. En Latinoamérica sólo una de cada diez mujeres recibe tratamiento de Terapéutica Hormonal de Reemplazo (THR). En Estados Unidos aproximadamente un 38% de las mujeres usa THR(23). En ese mismo país sólo en el año 200 se escribieron 46 millones de recetas de estrógenos conjugados, siendo ésta la segunda medicación más frecuentemente prescrita y sumando más de mil millones de dólares en ventas. Por otra parte la combinación estrógeno/progesterona fue recetada en Estados Unidos en el mismo año 22.3 millones de veces. Este uso amplio contrasta con la falta de datos concluyentes acerca de los riesgos y beneficios de esta terapéutica. A pesar de que existen numerosos estudios descriptivos que han apoyado el uso de la THR, datos recientes de varios estudios aleatorizados(6, 18, 20, 21, 22, 26) han puesto en duda la prescripción de esta terapéutica para la prevención de la enfermedad cardiovascular y han introducido la posibilidad de que puedan llevar a un aumento a corto plazo de dicho riesgo. Los beneficios vistos en los estudios descriptivos grandes pueden ser, por lo menos en parte, debidos a las diferencias entre las mujeres que eligen tomar hormonas después de la menopausia y aquellas que no lo hacen, incluyendo diferencias en el nivel de educación, acceso al cuidado médico, diferentes estilos de vida, y el deseo de obedecer a la terapia prescrita(27, 3).

La evidencia definitiva con respecto a los beneficios y riesgos de la terapia hormonal de reemplazo ha surgido recientemente de la publicación de los resultados de un ensayo, de gran potencia, aleatorizado, que se estaba realizando: la Iniciativa para la Salud de las Mujeres (*Women's Health Initiative-WHI*) en los



EE.UU. cuyos resultados se esperaban en el 2005. El WHI es el primer estudio aleatorizado de prevención primaria con hormonas en la postmenopausia, y la parte del estudio que comparó estrógenos/progestágenos con placebo fue terminado en forma anticipada.

Esa investigación –en la que participaban 16.608 mujeres de entre 50 y 79 años, con sus úteros intactos– tenía como objetivo principal examinar los efectos de este tratamiento en la prevención de enfermedades cardiovasculares y algún riesgo asociado al cáncer de mamas y de colon.

El estudio debía durar hasta el año 2005. Sin embargo, cuando el Instituto de Corazón, Pulmón y Sangre (perteneciente al NIH) revisó los resultados preliminares, decidió detenerlo, pues mostraban que el uso de esa terapia aumenta el riesgo de cáncer de mama (riesgo relativo: 1.26 –IC 95% 1.00-1.59), el riesgo de accidente cerebrovascular (RR 1.41; IC 95%, 1.07-1.85) y el de ataques cardíacos (RR, 1.29; IC 95%, 1.02-1.63) y embolia de pulmón (RR, 2.13; IC 95%, 1.39-3.25). Asimismo, establecieron que reduce el riesgo de cáncer colorrectal (RR, 0.63, IC 95%, 0.43-0.92) y el de fractura de cadera (RR, 0.66; IC 95%, 0.45-0.98). En este sentido, los resultados de la investigación señalan que anualmente por cada 10 mil mujeres posmenopáusicas que siguen esta terapia combinada se presentarán ocho casos más de cáncer de mama, otros 8 de derrames cerebrales y siete de ataques cardíacos, en comparación con otro grupo similar de mujeres que no toman esas hormonas.

Esto supone un bajo porcentaje de riesgo, pero es una variable que los médicos deberán evaluar en cada paciente. Aquellas mujeres sin síntomas derivados de la menopausia pueden no ser tratadas con esta terapia.

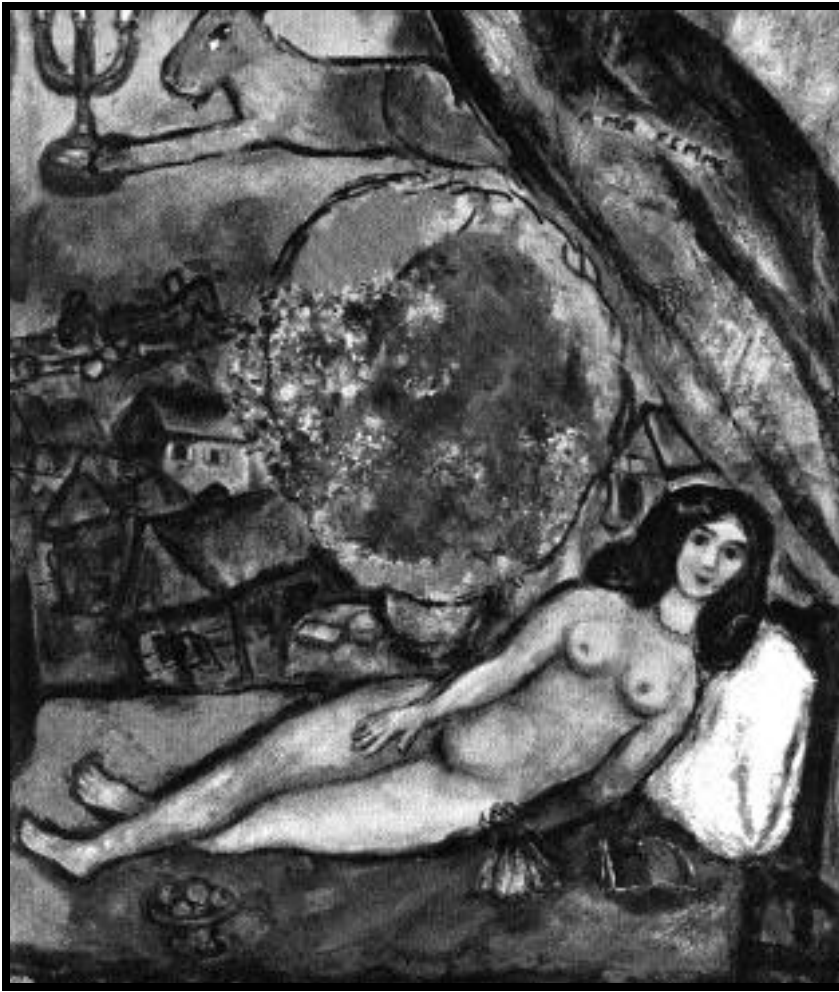
Se están esperando aún los resultados del Estudio Internacional Femenino de Estrógenos de Larga duración después de la Menopausia (*Women's International Study of Long Duration Oestrogen after Menopause*) en 14 países, cuyos resultados se esperan en el año 2012. Hasta entonces, millones de mujeres y sus médicos deben lidiar con la decisión sobre el uso del reemplazo hormonal postmenopáusico.

Evidencia Actual

Los datos de los estudios descriptivos y los ensayos aleatorizados confirman que el uso de la terapia hormonal de reemplazo alivia los síntomas de la menopausia y aumenta la densidad mineral ósea al mismo tiempo que eleva el riesgo de cáncer de mama, even-

Tabla 1
Estimación del porcentaje de la población de 65 años y más
Total del país - Años 1990-2010

	1990	1995	2000	2005	2010
Total del país	8.9	9.4	9.7	9.9	10.2



tos coronarios, accidente cerebrovascular, tromboembolismo venoso y, en las mujeres con el útero intacto que reciben terapia "sin oposición" (el estrógeno sin la progesterona), aumentan el riesgo de cáncer endometrial (Tabla 2).

Beneficios comprobados

Síntomas menopáusicos

Se calcula que aproximadamente un 50% de las mujeres refieren síntomas asociados a la menopausia, como "calores", sudores nocturnos, sequedad vaginal, insomnio, cambios de carácter y depresión.

Existe una fuerte evidencia, incluyendo datos de trabajos clínicos controlados aleatorizados, de que los estrógenos son una terapéutica altamente efectiva para el control de los síntomas vasomotores y urogenitales. Otras alternativas terapéuticas, que incluyen el uso de la clonidina, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, la vitamina E, o el consumo de productos basados en la soja u otros fitoestrógenos (como la cimicifuga), pueden ofrecer también algún alivio, pero son menos efectivas que la terapéutica hormonal de reemplazo. Para los síntomas urogenitales la eficacia de los estrógenos aplicados localmente (intravaginales) es similar a la de los estrógenos por vía oral o transdérmicos.

Osteoporosis

Los estrógenos inhiben la pérdida de masa ósea asociada con la edad que ocurre en la mayoría de las mujeres después de la menopausia. Estudios observacionales han indicado que el uso de los estrógenos disminuye el riesgo de fractura vertebral en aproximadamente un 50% y el riesgo de fractura de cadera del 25 al 30%(4). Como los beneficios disminuyen cuando se suspenden los estrógenos, un modelo predijo que el riesgo de fracturas podía reducirse en un 75% en las mujeres de entre 75 y 85 años de edad que habían usado estrógenos en forma ininterrumpida desde la menopausia, disminuiría en un 57 a 69% en las mujeres que comenzaron su THR a la edad de 65 años, y en un 25% en las mujeres que iniciaron la THR en la menopausia, pero que la suspendieron a los 65 años aproximadamente(11).

Desafortunadamente hay escasos datos de trabajos clínicos aleatorizados sobre este tópico (Tabla 3). Los resultados del estudio WHI confirman que la asociación estrógeno/progesterona disminuye las fracturas clínicas de cadera y vertebrales en un tercio comparado con el placebo, lo que fue significativo estadísticamente en dicho estudio.

Tanto los bifosfonatos como el raloxifeno (un modulador selectivo de los receptores estrogénicos) han mostrado que aumentan la densidad ósea y disminuyen el riesgo de fracturas. El aumento de la actividad física y una adecuada ingesta de calcio y vitamina D también pueden ayudar a reducir el riesgo de las fracturas relacionadas con la osteoporosis.

Riesgos comprobados

Cáncer endometrial

Más de 30 estudios descriptivos han demostrado que el uso prolongado de estrógenos sin oposición (con progesterona) aumenta entre 8 a 10 veces el riesgo de cáncer de endometrio, lo que resultaría en un aumento de 46 casos cada 10.000 mujeres que usan estrógenos sin oposición por al menos 10 años(12). Estos datos fueron confirmados por el estudio aleatorizado *Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial*, en el que en el 24% de las mujeres que fueron asignadas a recibir estrógenos sin oposición durante tres años, se desarrolló una lesión premaligna (hiperplasia atípica endometrial), comparado con el 1% de las mujeres asignadas a recibir placebo(9). El agregado de una dosis suficiente de progesterona elimina estos riesgos y debería ser parte inte-

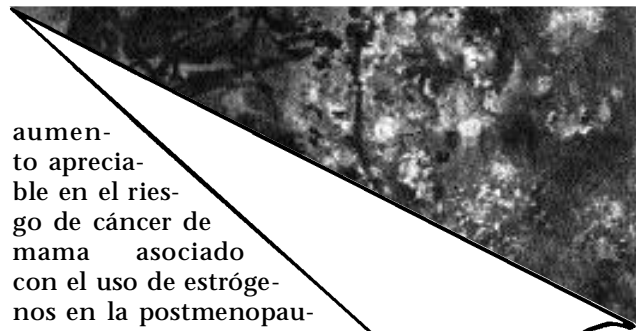
gral de la terapéutica hormonal de reemplazo en toda mujer con el útero intacto.

Tromboembolismo Venoso

Estudios descriptivos indican que el uso de estrógenos en la postmenopausia aumenta el riesgo de trombosis venosa profunda en 2 a 3 veces. Estos hallazgos fueron confirmados por el estudio HERS (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*)(13). Como el tromboembolismo venoso idiopático en las mujeres de más de 50 años es muy poco frecuente, el riesgo absoluto asociado con el uso de estrógenos en la postmenopausia es relativamente pequeño, con un aumento de la incidencia de 20 casos cada 100.000 mujeres-años. Con los resultados actuales del WHI se confirman estos datos ya que este estudio mostró un aumento en la incidencia de embolia de pulmón de 8 casos por cada 10.000 mujeres por año de uso.

Cáncer de mama

Un metaanálisis de 51 trabajos caso control y de cohorte que incluyó a más de 52.000 mujeres con cáncer de mama de todo el mundo no encontró un



aumento apreciable en el riesgo de cáncer de mama asociado con el uso de estrógenos en la postmenopausia a corto plazo (menos de 5 años). Por el contrario, el riesgo de cáncer de mama aumentó un 35% en las mujeres que usaron estrógenos por más de 5 años. Datos recientes sugieren que la terapia combinada con estrógenos y progesterona puede aumentar el riesgo de cáncer de mama más que la terapia con estrógenos sola(33).

El estudio WHI, que seguramente habrá de cambiar el uso de la Terapia Hormonal de Reemplazo a partir de ahora, muestra que el uso de THR combinada (estrógenos/progesterona) produce un aumento de la frecuencia del cáncer de mama significativa. Este estudio fue interrumpido como ya se relató a los 5.2 años (dura-

Tabla 2
Beneficios y Riesgos de la Terapia Hormonal de Reemplazo

Variable	Efecto	Fuente
Beneficios comprobados		
Síntomas menopáusicos (vasomotores, urogenitales)	Mejoría	Estudios observacionales y ensayos aleatorizados
Osteoporosis	Aumento definido de la densidad mineral ósea; probable disminución de la incidencia de fracturas	Estudios observacionales, y limitados datos de estudios aleatorizados
Riesgos comprobados		
Cáncer de endometrio	Aumento en el riesgo con el uso de estrógenos sin oposición con progesterona; sin aumento cuando se usa conjuntamente con progesterona	Estudios Observacionales y trabajos aleatorizados
Tromboembolismo venoso	Aumento del riesgo	Estudio HERS; estudios observacionales
Probable aumento del riesgo		
Cáncer de mama	Probable aumento del riesgo con el uso prolongado (5 años)	Metaanálisis de 51 estudios observacionales
Enfermedad vesicular	Probable aumento del riesgo	Estudio HERS
Beneficios y Riesgos inciertos		
Enfermedad cardiovascular		
Prevención primaria	Podría variar desde sin beneficio hasta sin daño	Estudios observac. y aleatorizados
Prevención secundaria	Probable aumento del riesgo	Estudios observac. y aleatorizados
Cáncer colorrectal	Posible (pero no probada) disminución del riesgo	Estudios observacionales
Disfunción cognitiva	Disminución no probada del riesgo	Estudios observac. y aleatorizados

Tabla 3
Resultados de trabajos clínicos aleatorizados sobre la efectividad de las diferentes terapéuticas para prevenir o tratar la osteoporosis

Terapéutica	Efecto sobre la densidad mineral ósea	Efecto sobre las fracturas	Observaciones
<i>Terapia hormonal de reemplazo</i>	Disminución de la tasa de pérdida de masa ósea; aumento de la densidad de la columna y caderas	Disminución del riesgo de fracturas vertebrales de aproximadamente el 50%; disminución del riesgo de fractura de muñeca, cadera y otras fracturas no vertebrales del 25 al 30% ²⁵	Datos limitados de trabajos randomizados; resultados similares con la terapia combinada, con regímenes diferentes y distintas vías de administración; los beneficios podrían ser menores en mujeres mayores de 60 años.
<i>Bifosfonatos (alendronato, risedronato)</i>	Aumenta la densidad mineral ósea de la columna, y caderas	Disminución del riesgo de fracturas vertebrales, de cadera y otras fracturas no vertebrales de aproximadamente el 50% ²⁵	Puede causar efectos colaterales esofágicos y gastrointestinales.
<i>SERMs Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (raloxifeno)</i>	Aumenta la densidad de la columna, y caderas	Disminución del riesgo de NUEVAS fracturas vertebrales del 30% entre las mujeres con y sin fracturas preexistentes. Sin efecto significativo sobre las fracturas no vertebrales. ¹⁰	Puede aumentar los "calores", puede aumentar el riesgo de tromboembolismo venoso; puede disminuir el riesgo de cáncer de mama; a diferencia de los estrógenos, no aumenta significativamente el Colesterol HDL, pero al igual que los estrógenos, reduce el colesterol total y el LDL
<i>Calcitonina</i>	Aumenta la densidad mineral ósea de la columna, y caderas	Disminución del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en aproximadamente 30% ²²	Datos limitados de trabajos aleatorizados; aprobado para el tratamiento pero no para la prevención de la osteoporosis; la eficacia puede disminuir con el uso a largo plazo
<i>Suplementación con Calcio Vitamina D y ejercicio</i>	Generalmente preserva o aumenta la densidad mineral ósea en varios sitios	Puede disminuir el riesgo de fracturas, pero los datos de trabajos clínicos son muy limitados ²⁵	Necesarios para mantener el hueso y prevenir una pérdida ósea acelerada; diversos beneficios para la salud adicionales

ción planeada, 8.5 años), por haber mostrado un aumento del riesgo de cáncer de mama consistente en todos los subgrupos de análisis, a partir de los tres años de uso de la medicación. Un dato interesante, sin embargo, es que durante el estudio, el 42% de las mujeres recibiendo droga activa y 38% de las que recibían placebo suspendieron las medicaciones asignadas, por lo tanto, como sugieren los autores del trabajo, los análisis de *intención-de-tratamiento* pueden haber subestimado los verdaderos efectos. También, si la duración del tratamiento es importante, como parece ser el caso para el riesgo de cáncer de mama, y si la adherencia disminuye a lo largo del tiempo, los resultados a 5 años, pueden haber subestimado los efectos del tratamiento a largo plazo.

Probable aumento del Riesgo

Enfermedad vesicular

Muchos estudios descriptivos han encontrado que

el riesgo de cálculos vesiculares o colecistectomía está aumentado 2 a 3 veces en las mujeres posmenopáusicas que toman estrógenos.

En el estudio HERS el riesgo de patología vesicular fue un 38% superior entre las mujeres aleatorizadas para recibir terapia con estrógenos/progesterona al riesgo de aquellas asignadas a recibir placebo⁽²⁰⁾. En esta primera publicación del estudio WHI no se mencionan los resultados respecto a esta patología, pero en el futuro, en otra publicación lo harán.

Áreas de incertidumbre

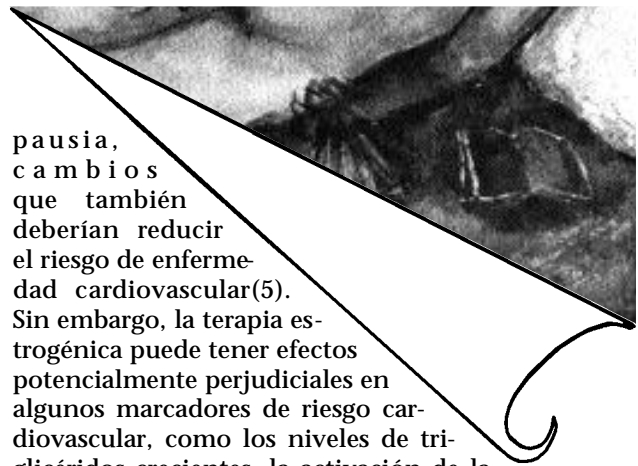
Se necesita información acerca de las diferentes fórmulas, dosis, regímenes y vías de administración de la terapia hormonal de reemplazo y acerca de los efectos de los fitoestrógenos en los diferentes órganos y sistemas. Datos de trabajos descriptivos sugieren que el uso de la THR se asocia con muchos otros efectos sobre la salud. De todos modos hasta ahora esos datos son inconsistentes, y los datos de los estu-

dios aleatorizados, o faltan, o difieren de las observaciones previas.

La Enfermedad Cardiovascular: un rompecabezas

Mucho del reciente entusiasmo para el uso de terapia del reemplazo hormonal en la postmenopausia ha sido debido a sus posibles efectos cardioprotectores. Más de 40 estudios observacionales llevados a cabo en las últimas tres décadas sugirieron que las mujeres que toman estrógenos tienen un riesgo de enfermedad coronaria del 35 a 50 por ciento menor que el riesgo entre aquellas que no toman estrógenos(3,15).

Por otra parte, los ensayos aleatorizados han mostrado que la terapia estrogénica reduce los niveles plasmáticos de lipoproteína de baja densidad del 10 al 14 % y aumenta los niveles de la lipoproteína de alta densidad entre el 7 y el 8%; es sabido que estas modificaciones se asocian con un riesgo reducido de enfermedad cardiovascular(20, 9). También se ha demostrado la capacidad de los estrógenos para reducir los niveles de la Lp(a) lipoproteína, inhibir la oxidación de la lipoproteína de baja densidad, y mejorar la función vascular endotelial, así como para invertir el aumento del fibrinógeno que ocurre en la postmeno-



pausia, cambios que también deberían reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular(5). Sin embargo, la terapia estrogénica puede tener efectos potencialmente perjudiciales en algunos marcadores de riesgo cardiovascular, como los niveles de triglicéridos crecientes, la activación de la coagulación como resultado de los aumentos en el factor VII, los fragmentos 1 y 2 de protrombina, el fibrinopéptido A10; y niveles crecientes de proteína C-reactiva, (un marcador de inflamación asociado con un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares).

Los resultados del primer ensayo clínico aleatorizado importante sobre prevención secundaria diseñado para evaluar el efecto de la terapia de reemplazo hormonal (mediante una combinación de estrógenos y progesterona) sobre el riesgo de eventos cardiovasculares clínicos aparecieron en 1998 en la revista JAMA.

El estudio HERS involucró a 2763 mujeres postmenopáusicas con una edad promedio de 67 años, que fueron tratadas por aproximadamente 4 años (Tabla 4). Las mujeres eran asignadas en forma aleatoria a recibir una combinación de estrógenos/progesterona o placebo.

Los resultados de este estudio resultaron sorprendentes a la luz de observaciones previas, por lo que merecen un análisis.

Podemos definir los resultados fundamentales de este estudio: a) el mayor riesgo ocurre durante el primer año del uso de la terapia hormonal de reemplazo combinada, b) hay un aumento del riesgo de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar, y c) aquellas mujeres con enfermedad cardiovascular previa tienen un riesgo aún mayor (Tabla 5).

Los autores especularon sobre la diferente acción de la terapéutica hormonal a lo largo del tiempo. Al examinar los resultados por años, encontraron que había una tendencia a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares durante el primer año de uso de la terapéutica hormonal de reemplazo combinada, pero esa tendencia se revertía durante los dos años finales. Al final del estudio, no había diferencias significativas en la aparición de enfermedad cardiovascular entre los dos grupos (Tabla 6).

Una explicación posible para el incremento temprano en los eventos cardiovasculares podría ser debido al efecto de la THR sobre la producción de fenómenos tromboembólicos. Los autores sugieren que con el tiempo estos efectos negativos son compensados por el efecto positivo a largo plazo sobre la progresión de la arteriosclerosis por los cambios favorables sobre el colesterol. En estudios previos el riesgo cardiovascular se ve disminuido sólo después

Tabla 4
Estudio HERS – Población

Estudio HERS

- Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study
- 2763 mujeres con enfermedad coronaria
– Edad Promedio: 67
- Hormonas versus placebo
- Duración promedio del estudio: 4.1 años

Tabla 5
Estudio HERS - Resultados

	Placebo (n=1383)	THR (n=1380)
Primer año		
Infarto de miocardio	29 (2%)	42(3%)
Muerte	11	17
Fin del estudio		
Infarto/muerte	176	172

Tabla 6
Riesgo de enfermedad cardiovascular por año de uso de THR - Estudio HERS

Riesgo de enfermedad cardiovascular en usuarias de THR

- 1ºAño.....aumento del 52%
- Años 2-3.....disminución del 13%
- Años 4-5.....disminución del 23%

de 1 a 2 años del uso de la THR. Muchas de las mujeres en el estudio HERS pueden no haber estado el tiempo suficiente para que los efectos favorables de la Terapia Hormonal sobre el colesterol hayan disminuido el riesgo cardiovascular. A pesar de esta explicación, los investigadores concluyen diciendo que hasta que no estén los resultados de los otros estudios aleatorizados que están en marcha, los estrógenos asociados a la progesterona no deberían ser utilizados en mujeres con enfermedad coronaria para prevenir los infartos.

La decisión de continuar o suspender la THR es difícil, y los riesgos y beneficios del tratamiento deben decidirse en forma individual, basados en cada caso en particular. El perfil de salud de una mujer y su historia familiar de enfermedad cardíaca, cáncer uterino, mamario y de ovario, y osteoporosis deberían ser considerados al decidir sobre la THR.

El *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI) está apoyando numerosos ensayos clínicos aleatorizados incluyendo el estudio *Women's Health Initiative* (WHI) –una de cuyas ramas ya terminó y a la que nos referimos más arriba– el ensayo *Women's Angiographic Vitamin and Estrogen* (WAVE), el *Women's Estrogen/Progestin and Lipid Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial* (WELL-HART), y el *Trial Estrogen Replacement and Atherosclerosis* (ERA).

En el estudio controlado con placebo ERA (Reemplazo Estrogénico y Arteriosclerosis), ni los estrógenos solos ni en combinación con la progesterona afectaron la progresión de la arteriosclerosis coronaria, seguida mediante angiografía(18).

Algunos datos preliminares del Estudio Papworth de Reemplazo Hormonal y Arteriosclerosis, que evaluó el uso de estradiol transdérmico solo o combinado con noretindrona, también mostraron la ausencia de beneficios cardiovasculares del uso de la medicación y posiblemente un ligero incremento de los "eventos" cardiovasculares durante los primeros dos años del estudio.

Por lo tanto, sobre la base de los trabajos clínicos aleatorizados, la THR no parece reducir el riesgo cardiovascular en las mujeres con enfermedad coronaria establecida. Ciertos subgrupos como por ejemplo, las mujeres con niveles basales de colesterol LDL podrían beneficiarse(34), mientras que aquellas con hipertensión y/o una mutación de la protrombina podrían tener un riesgo aumentado(32).

Desde la publicación en Julio de 2002 de los resultados del trabajo WHI, es claro que la terapia hormonal de reemplazo no disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares entre las mujeres posmenopáusicas que no tienen patología cardiovascular, sino que hay un ligero aumento en el número de infartos de miocardio, accidentes cerebrovasculares, y eventos tromboembólicos durante el primero o segundo año entre las mujeres en el grupo con THR, comparadas con aquellas en el grupo placebo(24).

Un análisis de 22 trabajos de corto plazo que evaluaron otros efectos de la terapia hormonal de reemplazo, mostró un aumento insignificante del riesgo cardiovascular entre mujeres que fueron asignadas en forma aleatoria a recibir THR(17).

Cáncer Colorrectal

Estudios descriptivos han sugerido que la terapia hormonal de reemplazo disminuye el riesgo de cáncer colorrectal. Sin embargo el metaanálisis de esos estudios ha mostrado resultados inconsistentes, que van desde un 33% de reducción en el riesgo de cáncer de colon (estadísticamente significativo) hasta una insignificante reducción del 8%(26).

Remitiéndonos nuevamente al estudio WHI, se encontró una disminución del cáncer colorrectal del 37%, en las mujeres con THR de estrógenos/progesterona comparadas con el grupo que tomaba placebo. El mecanismo protector aún no es claro.

Disfunción Cognitiva

Un cierto número de los primeros estudios descriptivos sugirieron que la disfunción cognitiva (una de ellas es la enfermedad de Alzheimer) tenía menos probabilidades de desarrollarse en las mujeres que tomaban estrógenos después de la menopausia. Estudios descriptivos más recientes no han podido demostrar esa hipótesis(14), y un reciente estudio clínico aleatorizado no ha demostrado ningún beneficio de la THR como tratamiento para la enfermedad de Alzheimer leve a moderada(29). El estudio *Women's Health Initiative* está evaluando el rol de los estrógenos sobre la prevención de la pérdida de la memoria y la declinación cognitiva, pero estos datos todavía no se han dado a conocer.

Cáncer de Ovario y Otros Desórdenes

Limitados datos descriptivos sugirieron que la terapia hormonal de reemplazo podría estar asociada con un aumento del riesgo de cáncer de ovario y ciertas enfermedades vasculares del colágeno, así como un riesgo reducido de diabetes mellitas tipo 2. Todas estas suposiciones, requieren confirmación.

Desórdenes emocionales de la posmenopausia

Los datos actuales sugieren que los estrógenos, o su ausencia, están ampliamente implicados en la regulación del humor y el comportamiento. Los múltiples efectos de los estrógenos y su compleja interacción con el Sistema Nervioso Central y sistema endocrino han sido bien documentados, pero el rol específico de los estrógenos en los diferentes estados difóricos aún no se ha dilucidado. Basado en el conocimiento actual se ha postulado que los estrógenos podrían ser eficaces en dos situaciones: 1) para estabilizar y restaurar la homeostasis alterada (premenstruo, postparto o perimenopausia) y 2) para actuar como un psicomodulador durante períodos de disminución en los niveles de estrógenos (postmenopausia).

En un análisis retrospectivo de un trabajo controlado con placebo de fluoxetina en mujeres mayores con depresión, aquellas que recibieron fluoxetina que estaban en THR, mostraron una respuesta ligeramente mejor que aquellas que recibieron sólo fluoxetina(35). De todos modos las pacientes que recibieron sólo THR tuvieron una peor respuesta que las

que no recibieron THR. Se informaron similares resultados en un análisis retrospectivo de sertralina con y sin THR(36).

En este trabajo la asignación no fue aleatorizada, lo que le resta valor a los resultados, y puede haber contribuido a un sesgo. Estos reportes no fueron confirmados por otro análisis retrospectivo de mujeres tratadas con fluoxetina o placebo (doble ciego) en que las mujeres postmenopáusicas en THR no tuvieron una mejor respuesta que aquellas que no recibieron THR(37). Este estudio sufre las mismas fallas metodológicas que los dos anteriores.

A pesar de que los estrógenos han sido sindicados como una eficaz coadyuvancia antidepressiva, se necesitan todavía, trabajos prospectivos, bien diseñados, para evaluar la eficacia de los estrógenos en estas circunstancias.

Conclusiones y Recomendaciones

El desarrollo de una estrategia racional para la prescripción de la THR requiere un cuidadoso análisis de los riesgos y beneficios potenciales.

Lo primero es determinar si la paciente tiene una indicación para iniciar la terapia hormonal de reemplazo. Las dos indicaciones actuales de más valor son los síntomas menopáusicos y la prevención y/o tratamiento de la osteoporosis. El médico debe revisar con la paciente los riesgos y beneficios de la THR, enfatizando el hecho de la falta de certeza en varios puntos. Ante esto, es fundamental evaluar las preferencias de la paciente, las que deben ser incluidas en el proceso de decisión. Deben también ser evaluadas exhaustivamente las contraindicaciones. Dada la evidencia actual, la THR no debería ser prescrita con el propósito de prevenir la enfermedad coronaria o los eventos cardiovasculares en las mujeres sanas, las que tienen factores de riesgo, ni aquellas con enfermedad cardíaca previa. Se puede usar la THR en las



mujeres con riesgo aumentado de enfermedad coronaria, pero sólo si los beneficios extracardíacos superan a los riesgos. La THR no necesita ser suspendida en aquellas pacientes con enfermedad coronaria que han estado tomando estrógenos por más de uno o dos años con buena tolerancia, pero esto debe ser evaluado en conjunto con la paciente

La práctica presente de terapia hormonal de reemplazo genérica para la menopausia, sin tener en cuenta las verdaderas necesidades o la respuesta, es inapropiada y actualmente se están imponiendo los regímenes de "Baja Dosis Ajustable". De todos modos para este nuevo esquema terapéutico aún falta determinar los riesgos y beneficios.

El principio central es que la menopausia no siempre requiere tratamiento farmacológico. El control de los síntomas y la prevención de enfermedades crónicas pueden intentarse con cambios en el estilo de vida, como dejar de fumar, aumentar la actividad física, y mantener una dieta saludable. Para algunas mujeres la terapia hormonal de reemplazo también puede tener un rol importante. La consideración cuidadosa de las indicaciones y contraindicaciones de la terapia hormonal de reemplazo, guiada por las preferencias de la paciente, puede llevar a un uso más racional de estos medicamentos, hasta tanto estén los resultados de los trabajos en marcha, que contestarán muchas de las dudas actuales ■

Referencias bibliográficas

1. A decision tree for the use of estrogen replacement therapy or hormone replacement therapy in postmenopausal women: consensus opinion of the North American Menopause Society. *Menopause* 2000; 7:76-86.
2. AACE medical guidelines for clinical practice for management of menopause. *Endocr Pract* 1999; 5:355-366.
3. Barrett-Connor E, Grady D., Hormone replacement therapy, heart disease, and other considerations. *Annu Rev Public Health* 1998; 19:55-72.
4. Barrett-Connor E., Hormone replacement therapy. *BMJ* 1998; 317:457-461.
5. Chae CU, Manson JE., Postmenopausal hormone replacement therapy. In: Hennekens CH, ed. *Clinical trials in cardiovascular disease: a companion to Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999:399-414.
6. Clarke S, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Sharples L, Slack M, Schofield PM., Transdermal hormone replacement therapy for secondary prevention of coronary artery disease in postmenopausal women. *Eur Heart J* 2000;21:Suppl:212-212.abstract.
7. Col NF, Pauker SG, Goldberg RJ., et al. Individualizing therapy to prevent long-term consequences of estrogen deficiency in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1999; 159:1458-1466.
8. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350:1047-1059.
9. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995; 273:199-208. [Erratum, *JAMA* 1995; 274:1676.]
10. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al., Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 282:637-645. [Erratum, *JAMA* 1999;282: 2124.]
11. Ettinger B, Grady D., Maximizing the benefit of estrogen therapy for the prevention of osteoporosis. *Menopause* 1994; 1:19-24.
12. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D., Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85:304-313.
13. Grady D, Wenger NK, Herrington D, et al., Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2000;132:689-696
14. Grodstein F, Chen J, Pollen DA, et al. ,Postmenopausal hormone therapy and cognitive function in healthy older women. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48:746-752.
15. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ., A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000; 133:933-941.
16. Guide to clinical preventive services: report of the U.S. Preventive Services Task Force. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996.
17. Hemminki E, McPherson K., Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. *BMJ* 1997; 315:149-153.
18. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al., Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343:522-529.
19. Hormone replacement therapy. ACOG educational bulletin 247. Washington, D.C.: American College of Obstetricians and Gynecologists, 1998.
20. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II), Cardiovascular Disease Outcomes During 6.8 Years of Hormone Therapy. *JAMA*. 2002;288:49-57
21. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II), Noncardiovascular Disease Outcomes During 6.8 Years of Hormone Therapy. *JAMA*. 2002; 288: 58-66.
22. Hulley S, Grady D, Bush T, et al., Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280:605-613.
23. Jacobs Institute of Women's Health Expert Panel on Menopause Counseling. Guidelines for counseling women on the management of menopause. Washington, D.C.: Jacobs Institute of Women's Health, 2000.
24. Kanis JA, McCloskey EV., Effect of calcitonin on vertebral and other fractures. *QJM* 1999; 92:143-149.
25. Keating NL, Cleary PD, Rossi AS, Zaslavsky AM, Ayanian JZ., Use of hormone replacement therapy by postmenopausal women in the United States. *Ann Intern Med* 1999; 130:545-553.
26. Lenfant C., *Preliminary trends in the Women's Health Initiative*. Bethesda, Md.: National Heart, Lung, and Blood Institute Communications Office, April 3, 2000.
27. Lindsay R, Meunier PJ., eds. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporos Int* 1998; 8: Suppl 4:S1-S88.
28. MacLennan SC, MacLennan AH, Ryan P., Colorectal cancer and oestrogen replacement therapy: a meta-analysis of epidemiological studies. *Med J Aust* 1995; 162:491-493.
29. Manson JE., Postmenopausal hormone therapy and atherosclerotic disease. *Am Heart J* 1994; 128:1337-1343.
30. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, et al., Guide to preventive cardiology for women: AHA/ACC Scientific Statement Consensus Panel statement. *Circulation* 1999; 99:2480-2484.
31. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, et al., Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial: Alzheimer's Disease Cooperative Study. *JAMA* 2000; 283:1007-1015.
32. Nanda K, Bastian LA, Hasselblad V, Simel DL., Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1999; 93:880-888.
33. Nawaz H, Katz DL., American College of Preventive Medicine practice policy statement: perimenopausal and postmenopausal hormone replacement therapy. *Am J Prev Med* 1999; 17:250-254.
34. Psaty BM, Smith NL, Lemaitre RN, et al., Hormone replacement therapy, prothrombotic mutations, and the risk of incident nonfatal myocardial infarction in postmenopausal women. *JAMA* 2001; 285:906-913.
35. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R., Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283:485-491.
36. Shlipak MG, Simon JA, Vittinghoff E, et al., Estrogen and progestin, lipoprotein(a), and the risk of recurrent coronary heart disease events after menopause. *JAMA* 2000; 283:1845-1852.
37. Schneider LS, Small GW, Hamilton SH, et al., Estrogen replacement and response to fluoxetine in a multicenter geriatric depression trial. Fluoxetine Collaborative Study Group. *Am J Geriatr Psychiatry* 1997; 5 (2): 97-106.
38. Schneider LS, Small G, Clary C., Estrogen replacement therapy and antidepressant response to sertraline [abstract]. In: *Annual Meeting of the American Psychiatric Association*; 1998 May 30-June 4; Toronto (ON); 1998.
39. Amsterdam J, Garcia-Espana F, Fawcett J, et al., Fluoxetine efficacy in menopausal women with and without estrogen replacement. *J Affect Disord* 1999; 55 (1): 11-7.
40. Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial-Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators-*JAMA*. 2002;288: 321-333.

Citocromo P450: un panorama desde la clínica

Santiago Andrés Levin

Médico. Especialista en Psiquiatría.

*Miembro del Grupo Universitario de Neuropsicofarmacología
Arenales 2557 5ºG, 1425 Buenos Aires. E-mail: salevin@intramed.net.ar*

Introducción

El citocromo P450 (sistema enzimático que participa en el metabolismo oxidativo de numerosos grupos de drogas) es el sitio en el que se produce la mayor parte de las interacciones farmacocinéticas de importancia clínica. Para apreciar la magnitud del problema se menciona, por ejemplo, que en 1994 las muertes por reacciones adversas a fármacos ocuparon del 4° a 6° lugar entre las principales causas de muerte en los Estados Unidos, y cerca del 7% de las internaciones en hospitales se debieron a reacciones adversas graves(10, 49). Se comprende, entonces, el gran interés que tiene tanto para la medicina como para la Salud Pública el estudio de las interacciones farmacológicas (que pueden generar reacciones adversas). Muchos otros factores confluyen en el interés señalado, entre los que pueden mencionarse el creciente aumento del número de drogas disponibles en las distintas especialidades (compárese la farmacopea de 1970/80 con la actual), el incremento del promedio de vida de la población (y por lo tanto de la prevalencia de enfermedades crónicas que requieren farmacoterapia crónica), los avances en la investigación básica (por ejemplo en farmacogenética) y clínica, la preocupación por el impacto económico de las reacciones adversas(10, 17, 49), la aparición en escena de las demandas judiciales por mala praxis(41), las intervenciones farmacológicas paralelas

determinadas por la fragmentación del paciente en distintas especialidades, etc.

Pero el interés médico en el citocromo P450 no se agota en el terreno de las interacciones farmacológicas. Las diferencias genéticas de individuo a individuo (polimorfismo genético) que exhibe este sistema enzimático contribuyen a la comprensión del fenómeno de la variación interindividual en la respuesta a algunos fármacos (falta de respuesta, exceso de sensibilidad a los efectos adversos, dosis subterapéuticas que resultan eficaces, etc.). Por otro lado, la influencia del ambiente (dieta, contaminantes) sobre la actividad de algunas enzimas del citocromo ha despertado interés a partir de la descripción de interacciones clínicamente significativas (droga-alimentos, droga-contaminantes). Existen todavía más motivos de interés médico alrededor del sistema P450 (oncogénesis, enfermedades autoinmunes, etc.), que no serán desarrollados en este artículo.

A continuación se describirá la estructura y funcionamiento del sistema citocromo P450 y se intentará trazar un panorama de su importancia desde el punto de vista de la clínica.

Sistema enzimático citocromo P450

El sistema enzimático citocromo P450 (CYP450) consiste en una superfamilia de hemoproteínas con actividad enzimática ubicadas en el retículo endoplás-

Resumen

El citocromo P450 es un sistema enzimático que participa en el metabolismo oxidativo de numerosos grupos de fármacos. La mayor parte de las interacciones farmacocinéticas de importancia clínica se vinculan con alteraciones en el metabolismo, en el que el citocromo P450 juega un papel central. En este artículo se describe la estructura y funcionamiento de este sistema enzimático, y los mecanismos involucrados en las interacciones metabólicas. Se plantean, además, dos importantes aspectos vinculados con este complejo sistema, como son el polimorfismo genético que exhibe y la influencia que sobre su funcionamiento pueden tener los factores ambientales tales como los alimentos y algunos contaminantes. Se propone, finalmente, una reflexión sobre la importancia del citocromo P450 desde el punto de vista de la práctica clínica.

Palabras clave: Farmacocinética - Interacciones farmacológicas - Citocromo

THE CYTOCHROME P450 AS VIEWED FROM CLINICAL PRACTICE

Summary

The cytochrome P450 is an enzymatic system involved in the oxidative metabolism of a large number of drugs. Most clinically significant pharmacokinetic interactions are related to alterations in drug metabolism, in which the cytochrome P450 is implicated. The present article describes the structure and functioning of this enzymatic system and the mechanisms involved in metabolic interactions. Two important aspects related to this complex system are underlined: the genetic polymorphism and the influence of the environment in the activity of the enzymes. Finally, the importance of the P450 system is analyzed from the point of view of clinical practice.

Key words: Pharmacokinetics - Drug interactions - Cytochrome



mico de células de varios órganos incluyendo hígado, intestino, riñón, pulmón y cerebro(41). Constituye la principal herramienta para el metabolismo de las sustancias extrañas al organismo, conocidas como xenobióticos (los fármacos son un tipo particular de xenobióticos), y participa en la biosíntesis de hormonas esteroides, de colesterol y de varios biofactores lipídicos(64). El CYP450 recibió este nombre hace más de cuatro décadas(41, 64) cuando se observó que los inductores enzimáticos como el fenobarbital producían acumulaciones de un pigmento rojo en los microsomas hepáticos. Cuando se lo combinaba con monóxido de carbono, este pigmento absorbía luz con un pico de longitud de onda en 450 nanómetros. Así surge el nombre: cito (vesícula, célula), cromo (color), P (pigmento) y 450 (longitud de onda en nm).

El objetivo final del metabolismo de xenobióticos es su transformación en compuestos fácilmente ex-

cretables por el organismo. Esto se logra haciéndolos más hidrosolubles, proceso que en general requiere de dos etapas (las llamadas Fase I y Fase II del metabolismo). La Fase I consiste en reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis y la Fase II en reacciones de conjugación (en las que se agrega un ácido, por ejemplo glucurónico, al metabolito de la fase I para aumentar su solubilidad en agua). También aquí participan otras familias de enzimas (como las glucuronil transferasas). La Fase I del metabolismo es predominantemente mediada por el CYP450, aunque existe otra familia de monooxigenasas llamada FMO (*flavin-containing monooxygenases*) menos estudiada, que aparentemente trabajaría en conjunto con el sistema CYP450(72). Es importante tener presente que algunas drogas son directamente conjugadas (Fase II) sin atravesar las reacciones de Fase I, y por lo tanto su metabolismo es independiente del CYP450. Hay, además, muchas otras enzimas metabolizadoras en el organismo (aldehído deshidrogenasa, epóxido hidrolasa, varias glutatión transferasas, etc.). A pesar de que CYP450 ha acaparado gran parte de la atención de los investigadores, de a poco crece el interés en estos otros sistemas enzimáticos en búsqueda de su posible participación en interacciones farmacológicas.

La superfamilia del CYP450 puede subdividirse en familias, subfamilias y enzimas individuales. Se conocen hasta ahora varias decenas de isoenzimas (enzimas relacionadas), cada una codificada por un gen diferente(10). La nomenclatura utilizada para designar

a cada isoenzima es la siguiente: el primer número designa a la familia (que se define como un grupo de enzimas con una similitud en su secuencia aminoacídica de por lo menos el 40%), luego una letra para la subfamilia (grupo que comparte una similitud igual o mayor al 55%), y finalmente otro número que representa el gen individual dentro de la subfamilia (por ejemplo CYP2D6). Las enzimas de una determinada subfamilia comparten una relativa especificidad por ciertas drogas (sustratos), aunque una droga puede ser metabolizada por diferentes enzimas. Es decir, estas enzimas no son selectivas: reconocen varias configuraciones químicas de las moléculas más que a las moléculas mismas, lo que determina cierto grado de especificidad en el sentido de que una cierta isoenzima metabolizará preferentemente a un determinado sustrato. Pero la ausencia de dicha enzima no interrumpe el metabolismo de

esa sustancia sino que produce una considerable merma en la eficiencia del proceso(41).

Del gran número de isoenzimas conocidas hasta el presente, las de mayor importancia clínica son siete (42): CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP2B6. Se mencionarán a continuación las características más sobresalientes de cada una, aclarando que no es un objetivo del presente trabajo presentar una lista exhaustiva de sustratos, inductores e inhibidores de cada isoenzima. Para esto se remite al lector a la bibliografía correspondiente(9,15, 42, 44).

CYP1A2

Participa en la activación de varias sustancias carcinogénicas y mutagénicas. Es inducida por el humo del cigarrillo, lo que se relacionaría con el aumento de incidencia de ciertos cánceres en fumadores. Otros inductores conocidos son las carnes cocinadas al carbón, las crucíferas (brócoli, repollitos de bruse-las, repollo, etc.), el omeprazol y la cafeína. Es una enzima específica del hígado.

CYP2C9

Entre sus sustratos se incluyen varios antiinflamatorios no esteroideos, la warfarina, la fenitoína y el tetrahidrocanabinol. El polimorfismo genético (ver más adelante) es poco frecuente.

CYP2C19

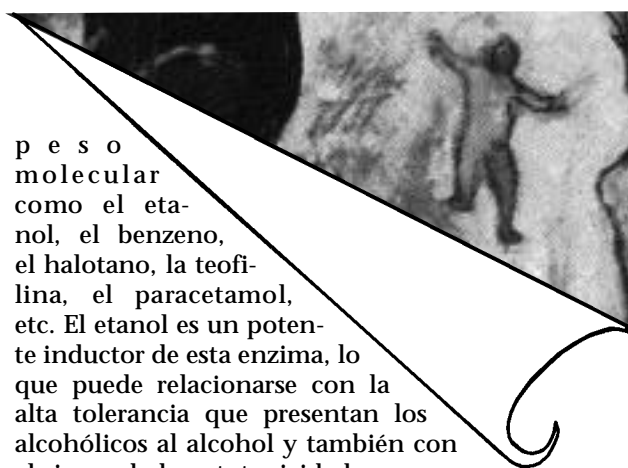
El polimorfismo de esta enzima es bastante frecuente, especialmente en la población asiática. Entre sus sustratos se incluyen el omeprazol, el diazepam, el propranolol, varios antidepresivos tricíclicos, el citalopram, la moclobemida. El omeprazol, la tranilcipromina y, en menor medida, la fluoxetina son inhibidores de esta enzima, mientras que la rifampicina es inductora (también del CYP2C9).

CYP2D6

Es la isoenzima más conocida por los psiquiatras debido al interés científico (y de mercado) por comprender el metabolismo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)(42). Por otro lado, la importancia de esta enzima se explica por el polimorfismo genético que presenta, con importantes consecuencias clínicas (ver más adelante). La lista de drogas metabolizadas por el CYP2D6 es larga, e incluye antiarrítmicos (ecainida, flecainida), antidepresivos tricíclicos, algunos beta bloqueantes, la venlafaxina, la codeína, el dextrometorfano y algunos antipsicóticos (risperidona, tioridazina). No es una enzima específica del hígado: entre sus ubicaciones extrahepáticas se incluye el cerebro. La presencia o ausencia de esta enzima se ha relacionado con diferencias en la susceptibilidad para padecer enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, ciertos tumores, etc.(42).

CYP2E1

Participa en el metabolismo de sustancias de bajo



peso molecular como el etanol, el benzeno, el halotano, la teofilina, el paracetamol, etc. El etanol es un potente inductor de esta enzima, lo que puede relacionarse con la alta tolerancia que presentan los alcohólicos al alcohol y también con el riesgo de hepatotoxicidad por paracetamol en alcohólicos (que constituye el tipo más frecuente de falla hepática aguda en los Estados Unidos) por el aumento en la producción de metabolitos hepatotóxicos.

CYP3A4

Las enzimas de la familia CYP3A son las más abundantes en el hígado humano (25% del total del sistema CYP) y la forma predominante en la mucosa intestinal. Participan en el metabolismo de gran cantidad de fármacos de uso corriente tales como benzodiazepinas (especialmente las triazol benzodiazepinas), antibióticos macrólidos, la ciclosporina, la warfarina, varios bloqueantes cálcicos, el zolpidem, antidepresivos tricíclicos amina terciarias, la sertralina, el cisapride, el tamoxifeno, inhibidores de la proteasa del HIV-1 tales como el saquinavir, el ritonavir y el indinavir, antihistamínicos como la terfenadina y el astemizol, etc. Algunos inductores son la dexametasona, la prednisona, el fenobarbital, la fenitoína, la rifampicina y la carbamazepina. Entre los inhibidores se encuentran antimicóticos (itraconazol, ketoconazol), antibióticos macrólidos, la nefazodona, la fluvoxamina, la cimetidina, algunos bloqueantes cálcicos, etc. Por su amplia participación en el metabolismo de drogas, el potencial de interacciones a nivel de esta enzima es realmente grande.

CYP2B6

Aunque es la menos estudiada hasta el momento, se cree que su importancia cuantitativa no es tan grande (metabolizaría pocas drogas y no se encontraría en cantidades importantes)(42). Es la principal enzima en la conversión de bupropión en hidroxibupropión. Participa también en el metabolismo de la mianserina, la ciclofosfamida, el halotano, el diazepam y la nicotina.

Interacciones metabólicas.

Inducción e inhibición enzimática

Puede definirse interacción farmacológica como una alteración en la actividad de una droga debida a la coadministración (o administración reciente) de otra droga(70). El resultado final puede ser el aumento o la disminución de los efectos de uno o de ambos fármacos o la aparición de un nuevo efecto que no se

observa con ninguno de ellos por separado(29). No todas las interacciones tienen importancia clínica ni constituyen siempre un problema clínico. De hecho hay interacciones beneficiosas de uso común en la práctica (por ejemplo algunas asociaciones fijas como levodopa-carbidopa), y se encuentran en estudio otras que podrían ser de utilidad(48). Las interacciones a las que se hace referencia en este artículo podrían llamarse, para mayor claridad, interacciones adversas. Las interacciones adversas que interesan desde el punto de vista clínico son las que pueden ocasionar una disminución de la eficacia terapéutica o un aumento de la toxicidad o de las reacciones adversas.

Las interacciones farmacológicas se clasifican en farmacodinámicas (es decir, vinculadas con el mecanismo de acción de las drogas involucradas) y farmacocinéticas (las que se producen por alteraciones en la absorción, distribución, metabolismo o excreción). La mayor parte de las interacciones farmacocinéticas de importancia son metabólicas, ocurren a nivel del CYP450(81), y básicamente pueden ser atribuidas a fenómenos de inducción o de inhibición enzimática.

La inducción enzimática (que produce un aumento de la cantidad de enzima disponible) es un proceso gradual que demora varios días. Esto explica, por ejemplo, por qué los niveles plasmáticos de carbamazepina (que induce su propio metabolismo en un proceso denominado autoinducción) tardan varios días y aún semanas en disminuir mientras se mantiene la misma dosis oral. Para mencionar otro ejemplo: el humo del cigarrillo es un potente inductor del CYP1A2, lo que determina que el *clearance* (depuración) de olanzapina sea un 40% mayor en los fumadores. Esto explicaría el requerimiento de mayores dosis que las esperables en ciertos pacientes(41).

La inhibición enzimática, en cambio, ocurre rápidamente, produciendo un aumento en los niveles plasmáticos de la droga madre. Un ejemplo lamentablemente clásico es la interacción terfenadina-ketoconazol(61): la terfenadina es una prodroga que debe activarse a través del CYP3A4 en su metabolito antihistamínico activo. Los inhibidores del CYP3A4 como el ketoconazol (y muchos antidepresivos tales como la nefazodona, la nortriptilina, y en menor medida la fluvoxamina, la norfluoxetina, la sertralina, la trazodona, etc.) no sólo impiden esta activación sino que producen la acumulación de la droga madre, en este caso cardiotoxicidad. Como consecuencia de esta interacción se produjeron casos de arritmias fatales (como la torsión de punta). Vale la pena mencionar que en la literatura son más abundantes los reportes de interacciones adversas por inhibición que por inducción enzimática(81).

Polimorfismo genético y variaciones interindividuales en el metabolismo

El polimorfismo genético del CYP450 determina que dentro de una población normal algunos individuos tengan una enzima funcionante mientras que otros no. No todas las enzimas del sistema exhiben este fenómeno. Las enzimas para las que se describe polimorfismo son el CYP2C19, el CYP2D6 y el CYP2E1. Por ejemplo, en estudios hechos en los Estados Unidos

se determinó que alrededor del 10% de la población blanca carece de CYP2D6, mientras que cerca del 20% de la población asiática no posee CYP2C19.

Como puede deducirse, aquellos individuos que no posean una enzima funcionante tendrán un metabolismo mucho menos eficiente de los sustratos de esa enzima, y se los llama metabolizadores lentos. En contraste, aquellos que tienen una funcionalidad enzimática intacta son llamados metabolizadores rápidos (o normales, según la bibliografía). Existen clasificaciones más complejas (atendiendo a la diferencia entre nula y poca actividad enzimática) que sobrepasan los objetivos de este artículo. En todo caso, lo que interesa remarcar aquí es que el polimorfismo genético explica, en parte, por qué un determinado fármaco puede tener un marcado efecto en un paciente y apenas moderado en otro. Por ejemplo, un individuo con deficiencia en la actividad del CYP2D6 obtendrá poco o nulo efecto analgésico con codeína, opiáceo que debe ser desmetilado a morfina (a través de esta isoenzima) para lograr el efecto farmacológico. Se ha descrito el caso contrario(41): una mujer con mayor actividad metabólica de la esperada (metabolizador ultrarrápido), que presentó euforia, mareos y un severo dolor abdominal a los treinta minutos de recibir este analgésico.

Es decir, los metabolizadores lentos (para una enzima determinada) van a tener mayores concentraciones de la droga madre y menores de los metabolitos, y serán poco susceptibles a la inhibición e inducción de esa enzima. Recíprocamente, los metabolizadores rápidos presentarán menores concentraciones de la droga madre y mayores de los metabolitos y serán especialmente susceptibles a los fenómenos de inhibición y de inducción enzimática. Dada la importancia clínica de este fenómeno, numerosos autores(16, 18) sostienen la necesidad de explorar en los pacientes (antes de una farmacoterapia) su estatus metabolizador, con el objeto de predecir más adecuadamente la respuesta farmacológica y de evitar posibles interacciones adversas. Esto puede explorarse de dos maneras: analizando el fenotipo metabolizador (mediante la administración de un sustrato específico y el análisis de sus metabolitos) o determinando el genotipo (procedimiento económicamente más costoso). La importancia, validez y estandarización de estos procedimientos se encuentran aún en discusión.

El polimorfismo genético es uno de los factores, pero no el único, que permiten explicar las variaciones interindividuales en el metabolismo de drogas. Se mencionan otros factores que deben ser tenidos en cuenta(15):

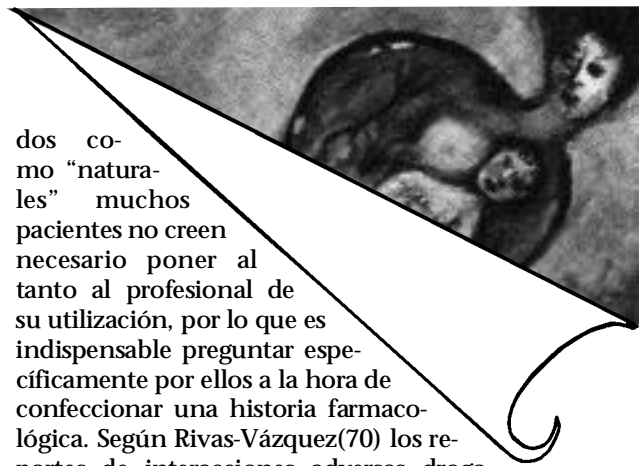
- *Enfermedades*: la insuficiencia hepática y la renal, por ejemplo, alteran el metabolismo y la excreción de gran número de fármacos.
- *Dieta*: como se describirá más adelante, algunos alimentos y bebidas pueden alterar el funcionamiento de las enzimas del CYP450 y modificar las concentraciones plasmáticas de algunos medicamentos.
- *Tabaquismo*: por inducción del CYP1A2 puede reducir los niveles plasmáticos de drogas metabolizadas por esta enzima (por ejemplo olanzapina).
- *Alcohol*: la intoxicación aguda tiene un efecto inhibitorio mientras que el abuso crónico provoca inducción enzimática.

La influencia ambiental

La influencia del ambiente (alimentos, bebidas, contaminantes, etc.) en el funcionamiento del citocromo P450 es muy grande, lo que no sorprende si se piensa que, en realidad, la principal función del sistema es facilitar la eliminación de sustancias potencialmente dañinas que incorporamos a nuestro organismo en forma permanente. Tsuneo Omura(64), uno de los pioneros en el estudio del CYP P450, lo dice con estas palabras: "Puesto que casi todas las drogas son compuestos químicos artificiales con los que el animal nunca se ha encontrado a lo largo de la extensa historia de la evolución, debe haber sustratos naturales, probablemente productos vegetales, para las enzimas del citocromo P450. Tal vez se trate de una situación fortuita la de estar equipados con una batería de enzimas inducibles capaces de metabolizar una cantidad de compuestos hidrofóbicos químicamente inertes, que son casi inaccesibles al ataque por parte de otras enzimas y que tenderían a acumularse en el cuerpo del animal si no se metabolizaran a productos hidrofílicos, considerando que estamos expuestos a esas sustancias presentes en nuestro medio ambiente".

Dicho de otro modo, el sistema enzimático citocromo P450 no está allí con el único propósito de metabolizar los fármacos que los médicos indicamos, sino que procesa una gran cantidad de sustancias (sustratos no farmacológicos) que también pueden provocar inducción o inhibición de algunas de sus enzimas. De aquí se desprende que no sólo las drogas pueden generar interacciones con otras drogas a este nivel sino que cualquier xenobiótico no farmacológico puede hacerlo. La disciplina que estudia la relación entre dieta y farmacología (llamada por Jefferson(42) *nutrifarmacología*) es relativamente nueva y promete explicar varios de los cambios llamativos en los niveles plasmáticos de algunas drogas no provocados por interacciones con otras drogas ni por problemas de adherencia al tratamiento (*compliance*). En los últimos años, el jugo de pomelo ha recibido gran atención por parte de los farmacólogos debido a su potencial para inhibir las enzimas CYP3A4 y CYP1A2 de forma clínicamente significativa. Un flavonoide presente en el jugo de pomelo (llamado naringina o dihidroxibergamotina) sería el responsable de esta inhibición(81), capaz de ocasionar el aumento en los niveles plasmáticos de gran cantidad de fármacos, incluyendo la ciclosporina, el midazolam, el triazolam, la terfenadina, el etinilestradiol, varios bloqueantes cálcicos, la cafeína, etc. Se ha intentado utilizar esta capacidad del jugo de pomelo como una herramienta para aumentar los niveles plasmáticos de un agente antiviral muy costoso y de variable biodisponibilidad(48), experiencia que permite entrever nuevas estrategias farmacológicas derivadas de un mayor conocimiento del CYP450.

Un caso aparte lo constituyen los preparados de hierbas con supuestas propiedades medicinales que se venden tanto en el mercado oficial como en el "extraoficial". Sin desconocer sus posibles propiedades terapéuticas (gran número de fármacos se obtuvieron a partir de productos vegetales), es necesario enfatizar que es poco lo que se sabe acerca de sus propiedades farmacológicas y de su potencial para interactuar con fármacos. Más aún, por tratarse de productos publicita-



dos como "naturales" muchos pacientes no creen necesario poner al tanto al profesional de su utilización, por lo que es indispensable preguntar específicamente por ellos a la hora de confeccionar una historia farmacológica. Según Rivas-Vázquez(70) los reportes de interacciones adversas droga-hierbas son cada vez más abundantes. El mismo autor señala que estas interacciones (poco conocidas) pueden generar problemas clínicamente relevantes y aún fatales, y cita dos reportes de rechazo agudo de trasplante cardíaco por disminución de los niveles plasmáticos del inmunosupresor ciclosporina, ocasionado por el uso concomitante (no informado) de hipérico (*hypericum perforatum*), conocido también como hierba de San Juan.

Por último, parecería ser que el metabolismo de drogas puede ser influenciado intraútero por la exposición a determinados medicamentos tomados por la madre(43), produciendo alteraciones permanentes en los mecanismos de inducción, a la manera de un *imprinting* bioquímico. Se propone esto en un estudio hecho con ratas expuestas a fenobarbital en la etapa neonatal(2), en el cual los autores llaman la atención sobre el hecho de que entre 1950 y 1970 unos 23 millones de niños norteamericanos nacieron de madres que recibieron barbitúricos durante el embarazo.

El citocromo desde la clínica

No sería descabellado pensar en un investigador dedicando toda su vida a un objeto específico de estudio como el sistema enzimático citocromo P450. Incluso a tal investigador hablar en general del CYP450 podría parecerle demasiado vago si se ha especializado en alguno de sus componentes. No es nuestro caso. Quienes nos dedicamos a la clínica (en cualquier especialidad) sentimos cada vez más la dificultad para integrar, digerir, elegir, desechar y manejar la montaña de información que diariamente nos acecha desde Internet, las publicaciones médicas, los congresos. Aquellos que vivimos en la periferia del mundo tenemos, además, una dificultad añadida: no ya sólo cómo administrar la cantidad de información sino, antes que eso, cómo acceder a ella (por mencionar únicamente una traba: las publicaciones más importantes no son de acceso gratuito y nuestras bibliotecas carecen de colecciones completas y de accesos ilimitados a las versiones electrónicas). Dentro del contexto señalado (y desde él), se plantean a continuación algunas cuestiones de relevancia clínica que surgen de la lectura del material presentado, a mitad de camino entre la reflexión y la propuesta.

- Se producen muchas más interacciones farmacológicas de las que suponemos. Las que nos impor-

tan son las que tienen consecuencias clínicas (resulta útil la diferenciación entre lo estadísticamente significativo y lo clínicamente significativo). No tiene sentido, entonces, pensar en evitar interacciones a toda costa (desembocando en lo que Jefferson llama parálisis terapéutica). Nuestra intervención farmacológica no está guiada primariamente por el objetivo de evitar interacciones sino por el de lograr un resultado beneficioso para nuestro paciente. Dicho en otras palabras, debería buscarse una manera creativa (y no defensiva) de incorporar a la práctica farmacológica la complejidad de las interacciones metabólicas.

- Muchos pacientes no comunican al médico los tratamientos farmacológicos "no oficiales" que reciben o los fármacos de venta libre (incluidas las hierbas) que toman regularmente, por lo que es necesario preguntar específicamente por ellos. Por otro lado, un paciente que consulta a varios médicos corre el albur de ser medicado por todos en forma paralela, a menos que alguno de ellos asuma la tarea de centralizar y analizar toda la información. Pero ¿quién se encarga de hacer esto? Estamos cada vez más lejos (en nuestro deteriorado sistema de salud) de contar con una historia clínica centralizada, con información al día sobre el paciente que estamos entrevistando. Por lo tanto es indispensable que cada profesional que indique un tratamiento farmacológico indague acerca de todos los otros fármacos que el paciente recibe, y ante la menor duda se comunique con el colega correspondiente para evaluar en conjunto la mejor decisión. En resumen, la historia clínica farmacológica ayuda a no repetir lo que no sirvió y a tener presente las estrategias que fueron exitosas; sirve para analizar esquemas de múltiples drogas con la intención de evitar interacciones adversas, y ayuda a deducir perfiles individuales de respuesta que permiten afinar la estrategia actual.

- Las drogas con mayor potencial para generar interacciones adversas son las de menor índice terapéutico, es decir, aquellas cuya dosis terapéutica es muy cercana a la tóxica (por lo que pequeñas variaciones en los niveles plasmáticos pueden producir grandes cambios en el efecto final). Es muy importante identificar, en un esquema farmacológico, dichos fármacos y prestarles especial atención. Según Ereschefsky(26) los momentos de mayor riesgo para la generación de interacciones metabólicas son cuando se inicia o interrumpe un tratamiento farmacológico, o cuando se modifican las dosis establecidas. Ejemplo de fármacos con bajo índice terapéutico son los antidepresivos tricíclicos, la clozapina, la warfarina, la fenitoina, la flecainida, la carbamazepina, varios inmunosupresores, varias estatinas hipolipemiantes, etc.(15).

- Se pueden identificar pacientes con riesgo aumentado de sufrir interacciones adversas(26):

I. Pacientes con enfermedades orgánicas que son tratados con múltiples drogas. Como es lógico, cuanto mayor es el número de drogas en un esquema farmacológico, mayor es el riesgo de interacciones adversas. Es por esto que Cadieux(15) recomienda, antes de agregar un nuevo fármaco a un esquema, pensar si es posible eliminar algún otro.

II. Pacientes ancianos: según el mismo autor, el paciente promedio mayor de 65 años recibe diariamente alrededor de ocho drogas diferentes.

III. Pacientes con enfermedad hepática o renal (o ambas).

IV. Pacientes que reciben una sola droga pero de alto poder inhibitorio (ejemplos: quinidina para el CYP2D6, ketoconazol para el CYP3A4).

- Un problema no menor es el de cómo jerarquizar la información que circula acerca del CYP450, como es el caso de los estudios *in vitro*. Si bien los estudios *in vitro* sobre interacciones (por ejemplo estudios en preparados de microsomas hepáticos) son fundamentales en la etapa preclínica de la elaboración de un fármaco, es importante tener presente sus limitaciones(26, 31) para evitar conclusiones clínicas apresuradas. La potencialidad última para generar interacciones adversas se observa recién *in vivo*, ya que la unión a proteínas, la presencia de metabolitos, las dosis usadas en clínica, etc., completan el escenario real, difícil de modelizar en forma experimental.

- Es casi imposible mantenerse actualizado en el terreno de las interacciones sin estar familiarizado con el manejo de Internet. Gran cantidad de sitios médicos tienen buscadores que permiten acceder a los artículos de actualización (ejemplo de palabras clave de utilidad: "pharmacokinetics", "drug interaction" y "cytochrome"). Hay páginas dedicadas exclusivamente al tema, como por ejemplo www.druginteractions.com (incluso hay una dedicada sólo a las interacciones con jugo de pomelo). Internet cambia a cada segundo, y lo que sirve hoy puede no servir mañana (o no existir más cuando se lo busca), por lo que lo importante es familiarizarse no tanto con sitios o páginas determinadas sino con el lenguaje hipertextual que permite recorrer un tópico de interés en varias dimensiones. Hay varios libros sobre el CYP450 y las interacciones(8).

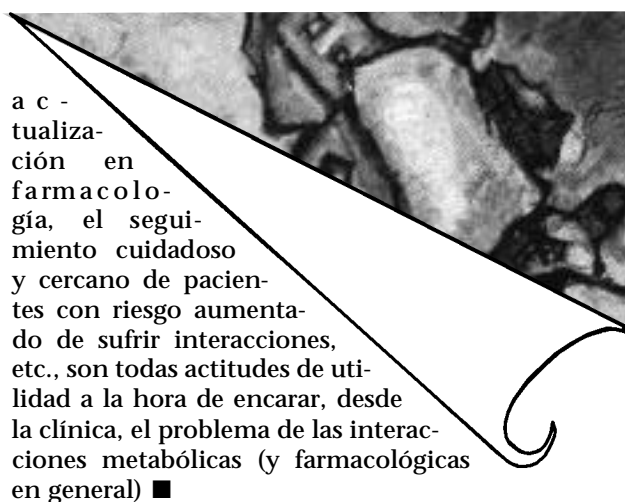
- En nuestro medio es muy poco usual que se reporten las reacciones adversas a la autoridad correspondiente (ANMAT). Hacerlo nos permitiría tener un registro del impacto del problema en nuestro país y comenzar a construir una estadística propia que permita, por ejemplo, inferir particularidades en el fenotipo metabolizador (si las hubiere) en nuestra población. El conocimiento de la población a la que se asiste es un paso fundamental para trazar políticas sanitarias (y actitudes clínicas) serias, y el vacío en este terreno constituye uno de los datos más demostrativos del estado actual de nuestro sistema de salud.

- La información que se le brinda al paciente puede jugar un importante rol en la prevención de interacciones adversas. A todo paciente que reciba un psicofármaco se le debe recordar la necesidad de informar de la medicación que recibe a cualquier otro profesional que eventualmente consulte. En algunos países se han hecho experiencias con fichas de medicación que deben permanecer en poder de cada paciente para ser presentadas ante cada profesional. Esta y otras estrategias que incluyen la participación activa del paciente(3) pueden jugar un papel importante en la prevención de las interacciones adversas.

- La determinación sistematizada de las concentraciones plasmáticas de los fármacos con bajo índice terapéutico sería de gran ayuda en la prevención de interacciones adversas, pero su aplicación en el paciente ambulatorio no es sencilla por diversos motivos, entre

ellos el costo económico y la falta de estandarización de muchos de estos procedimientos (cabe destacar que ninguna de estas trabas es insalvable).

• Por último, es necesario tener presente que no existe una receta prefabricada para evitar las interacciones metabólicas. No tiene ningún sentido memorizar largas tablas o diagramas de flujo que rápidamente quedarán desactualizados. La aproximación a los sistemas complejos requiere de enfoques no lineales, que habiliten la comprensión del conjunto sin la simplificación de una receta tradicional (que sólo sirve para crear una falsa sensación de tranquilidad frente al problema). El conocimiento de la farmacocinética de las drogas que utilizamos, el análisis cuidadoso de los esquemas de múltiples drogas, el contacto fluido con colegas de las otras especialidades, la consulta a los colegas de mayor experiencia, la



actualización en farmacología, el seguimiento cuidadoso y cercano de pacientes con riesgo aumentado de sufrir interacciones, etc., son todas actitudes de utilidad a la hora de encarar, desde la clínica, el problema de las interacciones metabólicas (y farmacológicas en general) ■

Referencias bibliográficas

1. Abernethy DR. Grapefruit and drugs: when is statistically significant clinically significant. *The J Clin Invest.* 1997; 99(10): 2297-2299
2. Agrawal AK, Shapiro BH. Imprinted overinduction of hepatic CYP2B1 and 2B2 in adult rats neonatally exposed to phenobarbital. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996; 279: 991-999
3. Alderman CP. Patient-oriented strategies for the prevention of drug interactions. *Drug Saf.* 2000; 22(2): 103-109
4. Alderman J, Prescorn SH, Greenblatt DJ, Harrison W, Penenberg D, Allison J, Chung M. Desipramine pharmacokinetics when coadministered with paroxetine or sertraline in extensive metabolizers. *J Clin Psychopharmacology.* 1997; 17(4): 284-291
5. Alfaro CL, Lam YW, Simpson J, Ereshefsky L. CYP2D6 status of extensive metabolizers after multiple-dose fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine or sertraline. *J Clin Psychopharmacology.* 1999; 19(2): 155-163
6. Anzenbacher P, Anzenbacherova E. Cytochromes P450 and metabolism of xenobiotics. *Cell Mol Life Sci* 2001; 58(5-6): 737-747
7. Armstrong SC, Cozza KL. Med-psych drug-drug interactions update. *Psychosomatics* 2001 Sep-Oct; 42(5):435-7
8. Armstrong SC, Cozza KL. *The Cytochrome P450 System. Drug interaction principles for medical practice.* Washington, American Psychiatric Publishing, Inc. 2001.
9. Bazire S. *Directorio de Fármacos Psicotrópicos 2000: Manual del Profesional.* Reino Unido, Quay Books, 2000.
10. Beaird SL. HMG-CoA reductase inhibitors: assessing differences in drug interactions and safety profiles. *J Am Pharm Assoc* 40(5): 637-644, 2000.
11. Bertilsson L, Dahl ML, Dalen P, Al-Shurbaji A. Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs. *Br J Clin Pharmacology.* 2002; 53(2): 111-122
12. Bertz RJ, Gramerman GR. Use of in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32: 210-258
13. Bonn D. Adverse drug reactions remain a major cause of death. *The Lancet.* 1998; 351(9110): 1183
14. Caccia S. Metabolism of the newer antidepressants. An overview of the pharmacological and pharmacokinetic implications. *Clin Pharmacokinet* 1998; 281-301
15. Cadieux RJ. Antidepressant drug interactions in the elderly. Understanding the P-450 system is half the battle in reducing risks. *Postgrad-Med.* 1999 Nov; 106(6): 321-2, 237-40, 245-9
16. Caraco Y. Genetic determinants of drug responsiveness and drug interactions. *Ther Drug Monit* 1998; 20(5): 517-524
17. Chou WH, Yan FX, de León J, Barnhill J, Rogers T, Cronin M, Pho M, Xiao V, Ryder TB, Liu WW, Teiling C, Wedlund PJ. Extension of a pilot study: impact from the cytochrome P450 2D6 polymorphism on outcome and costs associated with severe mental illness. *J Clin Psychopharmacology* 2000 Apr; 20(2): 245-51
18. De León J, Barnhill J, Rogers T, Boyle J, Chou WH, Wedlund PJ. Pilot study of the cytochrome P450 2D6 genotype in a psychiatric state hospital. *Am J Psychiatry.* 1998 Sep; 155(9): 1278-80
19. DeSilva KE, Le Flore DB, Marston BJ, Rimland D. Serotonergic syndrome in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy and fluoxetine. *AIDS.* 2001; 15: 1281-1285
20. DeVane CL, Markowitz JS. Avoiding psychotropic interactions in the cardiovascular patient. *Bull-Meminger-Clin.* 2000 Winter; 64(1): 49-59
21. DeVane CL, Nemeroff CB. 2000 guide to psychotropic drug interactions. *Primary Psych;* 70(10): 40-68
22. DeVane CL: Drug interactions and antipsychotic therapy. *Pharmacotherapy.* 1996; 16(1): 15-20
23. Donaldson D. Cytochrome P450 enzymes. *J R Soc Health.* 2000; 120(3): 150-15
24. Dormann H, Muth-Selbach U, Krebs S, Criegee-Rieck M, Tegader I, Schneider HT, Hahn EG, Levy M, Brune K, Gersslinger G. Incidence and costs of adverse drug reactions during hospitalisation: computerised monitoring versus spontaneous reporting. *Drug Saf.* 2000; 22(2): 161-169
25. Edgar VA, Guardo GM, Poulisis MR. Interacciones farmacológicas de los psicofármacos. *Revista Argentina de Farmacología Clínica y Farmacoepidemiología.* 1999; 5(4): 158-184
26. Ereshefsky L. Drug-drug interactions involving antidepressants: focus on venlafaxine. *J Clin Psychopharm* 1996; 16 N° 3: Supl 2 pp 37S-49S
27. Fuhr U. Induction of drug metabolizing enzymes: pharmacokinetic and toxicological consequences in humans. *Clin Pharmacokinet.* 2000; 38(6): 835-847
28. Goldberg RJ., The P-450 system: definition and relevance to the use of antidepressants in medical practice. *Arch Fam Med.* 1996; 5(7): 406-412
29. Goodman & Gilman., *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.* Capítulo 4. McGraw-Hill-Interamericana, México DF, Novena Edición, 1996.
30. Goodsell DS., The molecular perspective: cytochrome P450. *Stem Cells* 2001; 19: 263-264
31. Greenblatt DJ, von Moltke L, Harmatz JS, Shader RI., Human cytochromes and some newer antidepressants: kinetics, metabolism and drug interactions. *J Clin Psychopharmacology.* 1999; 19(5): 23S-35S
32. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, Shader RI., Drug interactions with newer antidepressants: role of human cytochrome P450. *J Clinical Psychiatry* 1998; 59 (Supl 15)
33. Hamilton RA, Briceland LL, Andritz MH., Frequency of hospitalization after exposure to known drug-drug interactions in Medicaid population. *Pharmacotherapy.* 1998; 1112-1120
34. Hansten PD., Understanding drug-drug interactions. *Sci*

Med 1998 (Jan/Feb): 16-25

35. Hemerick A, Belpaire FM., Selective serotonin reuptake inhibitors and cytochrome P-450 mediated drug-drug interactions: an update. *Curr Drug Metab.* 2002; 3(1): 13-3
36. Idins Cupp M, Tracy T., Cytochrome P450: new nomenclature and clinical implications. *Am Fam Phys* 1998; 18: 84-112
37. Ingelman-Sundberg M, Oscarson M, McLellan RA. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20:342-349
38. Janicak PG, Davis JM., Pharmacokinetics and drug interactions. 2000 In BJ Sadock & VA Sadock (Eds). *Comprehensive Textbook of Psychiatry* (7th ed, pp 2250-2259). Philadelphia: Williams & Wilkins.
39. Jankel CA, Fitterman LK., Epidemiology of drug-drug interactions as a cause of hospital admissions. *Drug Saf* 9:51-55, 1993
40. Jefferson JW, Greist JH., Brussels sprouts and psychopharmacology: understanding the cytochrome P450 enzyme system. *Psychiatr Clin North Am* 3: 205-222, 1996
41. Jefferson JW., Drug and diet interactions: avoiding therapeutic paralysis. : *J-Clin-Psychiatry.* 1998; 59 (Suppl 16) 31-9; discussion 40-2
42. Jefferson JW., Drug interactions—friend or foe? *J-Clin-Psychiatry.* 1998; 59 (Suppl 4) 37-47
43. Johnson NG, White JR., Clinically significant drug interactions. *Postgrad Med.* 1999; 105(2): 193-5, 200, 205-6
44. Jufe G., *Psicofarmacología Práctica.* Buenos Aires, editorial Plemos, 2001.
45. Kane GC, Lipsky JJ., Drug-Grapefruit juice interactions. *Mayo Clinic Proceedings.* 2000; 75(9): 933-942
46. Kennedy NB, Psocysyn RM., Rational antipsychotic polypharmacy. *Can-J-Clin-Pharmacol.* 2000 Autumn; 73(3): 155-9
47. Kirk JK., Drug interactions. *Hospital Pharm.* 1999; 34(9): 1122-1125
48. Kupferchmidt HHT, Faltruger KE, Ha HR, Fallah F, Krähenbühl S., Grapefruit juice enhances the bioavailability of the HIV protease inhibitor saquinavir in man. *Br J Clin Pharmacology.* 1998; 45(4): 355-359
49. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN., Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200-5
50. Lessard E, Yessine M-A, Hamelin BA, Gauvin C, Labbé L, O'Hara G, LeBlanc J, Turgeon J., Diphenhydramine alters the disposition of venlafaxine through inhibition of CYP2D6 activity in humans. *J Clin Psychopharmacology.* 2001 Apr; 21(2): 175-184
51. Lilja JJ, Kivistö KT, Backman JT, Lamberg TS, Neuvonen PQ., Grapefruit juice substantially increases plasma concentrations of buspirone. *Clin Pharmacol & Ther.* 1998; 64(6): 655-660
52. Lin JH, Lu AY., Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. *Clin-Pharmacokinet.* 1998 Nov; 35(5): 361-90
53. Lin JH, Lu AY., Interindividual variability in inhibition and induction of cytochrome P450 enzymes. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41:535-567
54. Markowitz JS, DeVane CL., The emerging recognition of herb-drug interactions with a focus on St. John's wort. *Psychopharmacology Bull* 2001; 35: 53-64
55. McKindley DS, Dufresne RL., Current knowledge of the cytochrome P-450 isozyme system: can we predict clinically important drug interactions? *Med Health R I.* 1998; 81(2): 38-42
56. Mege J., Drug interactions with cytochrome P-450. *Pa Med* 1998 Sep; 101(9): 16-7
57. Meyer UA, Amrein R, Balant LP, Bertilsson L, Eichelbaum M, Guentert TW, Henaner S, Jackson P, Laux G, Mikkelsen H, Peck C, Pollock BG, Priest R, Sjoqvist F, Delmi-Stula A., Antidepressants and drug-metabolizing enzyme-expert group report. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 93: 71-79
58. Michalets E, Smith LK, Van-Tassel ED., Torsade de pointes resulting from the addition of droperidol to an existing cytochrome P450 drug interaction. *Ann-Pharmacother.* 1998 Jul-Aug; 32(7-8): 761-5
59. Michalets EL., Update: clinically significant cytochrome P-450 drug interactions. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 84-112
60. Mok H, Mulpeter K, O'Connor P., Drug-drug interactions in the hospital. *Ir Med J* 1991; 26: 84-88
61. Monahan BP, Ferguson CL, Killeavy ES, Lloyd BK, Troy J, Cantilena LR., Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use. *JAMA* 1990; 264: 2788-2790
62. Murray M., Induction and inhibition of CYPs and implications for medicine. *Mil-Aspects-Med.* 1999 Feb-Apr; 20(1-2): 24-137
63. Nemeroff CB, DeVane CL, Pollock BG., Newer antidepressants and the cytochrome P450 system. *Am J Psychiatry.* 1996; 153(3): 311-320
64. Omura T. Forty years of cytochrome P450. *Biochem-Biophys-Res-Commun.* 1999 Dec 29; 266(3): 690-8
65. Ozminkowsky RJ, Hylan TR, Melfi CA, Meneades LM, Crown WH, Croghan TW, Robinson RL., Economic consequences of selective serotonin reuptake inhibitor use with drugs also metabolized by the cytochrome P-450 system. *Clin-Ther.* 1998 Jul-Aug; 20(4): 780-96
66. Preskorn SH, Magnus RD., Inhibition of hepatic P-450 isoenzymes by serotonin selective reuptake inhibitors; in vitro and in vivo findings and their implications for patient care. *Psychopharmacol Bull.* 1994; 30(2): 251-259
67. Raucy JL, Allen SW., Recent advances in P450 research. *Pharmacogenomics J* 2001; 1(3): 178-186
68. Raunio H, Rautio A, Gullstén H, Pelkonen O., Polymorphisms of CYP 2A6 and its practical consequences. *Br J Clin Pharmacology.* 2001 Oct; 52(4): 357-363
69. Richelson E., Pharmacokinetic drug interactions of new antidepressants: a review of the effects on the metabolism of other drugs. *Mayo Clinic Proceedings.* 1997; 72(9): 835-847
70. Rivas-Vazquez R., Understanding drug interactions. *Professional psychiatry: Research and practice.* 2001; 32(5): 543-547
71. Salzman C., Medication compliance in the elderly. *J Clin Psychiatry* 1995; 56 (Supl 1): 18-22
72. Scein JR., Cigarette smoking and clinically important drug interactions. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 1139-1148
73. Schmider J, Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shader RL., Enzyme kinetic modelling as a tool to analyse the behaviour of cytochrome P450 catalysed reactions: application to amitriptyline N-demethylation. *Br J Clin Pharmacology.* 1996; 41(6): 593-604
74. Schmucker D., Liver function and phase I drug metabolism in the elderly, a paradox. *Drugs Aging.* 2001; 18(11): 837-851
75. Shen WW., Cytochrome P450 monooxygenases and interactions of psychotropic drugs: a five-year update. *Int J Psychiatry Med.* 1995; 25(3): 277-290
76. Shen WW., The metabolism of psychoactive drugs: a review of enzymatic biotransformation and inhibition. *Biol Psych* 1997; 41: 814-826
77. Spigset O, Hedemmalin K, Dahl ML, Winholm B-E, Dahlqvist R., Seizures and myoclonus associated with antidepressant treatment: assessment of potential risks factors, including CYP 2D6 and CYP 2C19 polymorphisms, and treatment with CYP 2D6 inhibitors. *Acta Psychiatr Scand.* 1997 Nov; 96(5): 379-84
78. Steffens DC, Krishnan KRR, Doraiswamy PM., Psychotropic drug interactions. *Primary Psych* 1997; 4: 24-53
79. Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ et al., Drug-related problems: their structure and function. *Ann Pharmacother* 1999; 24: 1093-1097
80. Tanaka E, Hisawa S., Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with psychoactive drugs: antidepressants and antipsychotics and the cytochrome P450 system. *J-Clin-Pharm-Ther.* 1999 Feb; 24(1): 7-16
81. Tanaka E., Clinically important pharmacokinetic drug-drug interactions: role of cytochrome P450 enzymes. *J Clin Pharm & Ther* 1998 Dec; 23(6): 403-16
82. Taylor D, Malemlader., Cytochromes and psychotropic drug interactions. *Br J Psychiatry* 1996; 168: 529-532
83. Tessler J, Iannantuono R y Zieher LM., Farmacocinética. Absorción, distribución y eliminación de fármacos. En: *Farmacología General.* LM Zieher (editor). Gráfica Integral, Buenos Aires, 1997.
84. Tseng AL, Foisy MM., Management of drug interactions in patients with HIV. *Ann Pharmacother* 31: 1040-1058, 1997.
85. Venkatakrisnan K, Von Moltke LL, Greenblatt DJ. Human drug metabolism and the cytochromes P450: application and relevance of in vitro models. *J Clin Pharmacol* 2001; 4(11): 1149-1179
86. Wennerholm A, Dandara C, Sayr J, Svensson J-O, Abdi YA, Ingelman-Sundberg M, Bertilsson L, Holser J, Gustafsson L., The african-specific CYP2D6*17 allele encodes an enzyme with changed substrate specificity. *Clin Pharm & Ther.* 2002; 7(1): 77-88
87. Wikinski, S., Metabolización de psicofármacos. Avances en el conocimiento del sistema citocromo p450. *Revista Argentina de Farmacología Clínica.* 1997; 4(2): 56-59

Reacciones hepáticas por psicodrogas

Víctor Pérez

Profesor Honorario. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. Miembro Titular de la Academia Nacional de Medicina. Suipacha 1219 Buenos Aires 1011. Tel. 5411 4393-8413. E-mail: vicperez@intramed.net.ar

Antes de comenzar a considerar las reacciones hepáticas por determinadas drogas, es necesario establecer algunos conceptos generales sobre la metabolización de medicamentos y sobre los distintos mecanismos de hepatotoxicidad.

Metabolismo de drogas

Los medicamentos, una vez que llegan a la sangre ya sea por absorción digestiva o por administración parenteral, son transportados hasta el hígado por la albúmina. Posteriormente son captados por el hígado donde son metabolizados por distintos procesos químicos (oxidación, reducción, hidrólisis, síntesis). De esa manera se forman metabolitos que pueden ser o no activos farmacológicamente. Los mismos se eliminan principalmente por vía renal, ejerciendo antes su acción farmacológica sobre los distintos efectores (Fig.1).

La insuficiencia hepática puede significar un retardo en la metabolización de las distintas drogas. A su vez, un retardo de la eliminación por insuficiencia renal prolonga la vida media del medicamento.

Hay una serie de sustancias que aceleran el metabolismo hepático por un mecanismo de inducción enzimática. Tal es el caso del fenobarbital que estimula el metabolismo al inducir al citocromo P450 en

el microsoma hepático. Ello puede tener implicancias en el metabolismo y la farmacodinamia de distintas sustancias, cuando se usan simultáneamente con el fenobarbital. Este puede acortar la vida media de otro medicamento dado al mismo tiempo; otras veces la aparición brusca de metabolitos activos inducidos por el uso previo del inductor puede producir un efecto adverso, que no se hubiera producido de no mediar esta asociación terapéutica.

Tipos de hepatotoxicidad

Con Popper y Schaffner(17) clasificamos las reacciones hepáticas por drogas en Predecibles y No Predecibles. La gran mayoría de las reacciones por el uso de medicamentos en la práctica diaria son no predecibles.

Mecanismos de hepatotoxicidad

Toxicidad directa

Determinadas sustancias producen daño hepático cada vez que son administradas o llegan accidentalmente al hígado. Hay una relación directa entre la dosis recibida y la cuantía del daño hepático. Además las lesiones pueden ser reproducidas en animales de

Resumen

Las reacciones hepáticas por drogas pueden ser predecibles o no predecibles. La gran mayoría de los medicamentos producen reacciones no predecibles, a menos que el paciente haya tenido una reacción previa con la misma droga. Las reacciones hepatotóxicas adoptan en la gran mayoría de los casos uno de dos tipos de lesiones: la colestasis y las hepatitis tipo viral. Hay reacciones menos frecuentes como las hepatitis crónicas, las cirrosis, la esteatosis, la peliosis y las trombosis intrahepáticas. Las colestasis casi siempre son de evolución benigna mientras que las reacciones hepáticas tienen una mortalidad que varía entre 2 y 10%, según las series. Los dos mecanismos más aceptados de hepatotoxicidad son la hipersensibilidad y la idiosincrasia a la droga. Muchas veces el diagnóstico de lesión hepática por una determinada droga se hace por exclusión de otras etiologías. Los pacientes con terapias prolongadas y con varias drogas simultáneamente, deben ser monitoreados periódicamente mediante el estudio de enzimas hepáticas.

Palabras clave: Hepatotoxicidad - Hipersensibilidad - Idiosincrasia

HEPATIC REACTIONS TO PSYCHIATRIC DRUGS

Summary

Hepatic Drug Reactions can be divided in predictable and nonpredictable. The vast majority of drugs produce nonpredictable reactions, unless the patient had a previous reaction with the same drug. There are two main pathological lesions produced by drugs: one is a cholestasis with mild portal inflammation. The other is a viral hepatitis like lesion with variable degree of necrosis. Less frequent are chronic hepatitis, cirrhosis, steatosis, peliosis, intrahepatic thrombosis. Cholestasis is a benign and reversible lesion. The hepatic lesion could produce an extensive necrosis with mortality between 2-20%. Very often the diagnosis of drug reaction is made by exclusion of other etiologies. Patients on prolonged treatments with multiple drugs, should be monitored periodically with the study of liver enzymes.

Key words: Hepatotoxicity - Hypersensitivity - Idiosyncrasy



experimentación. Como ejemplos nombraremos a la amanita phalloides, el fósforo, el tetracloruro de carbono y el DDT. La mayoría de ellos entran al organismo de manera accidental.

La lesión hepática es una necrosis de grado y localización variable. Para algunos el alcohol es un tóxico hepático directo(16).

Hipersensibilidad

La droga sensibiliza al organismo y su uso ulterior

desencadena una reacción de hipersensibilidad a veces con rash cutáneo, eosinofilia sanguínea y tisular. Si se repite la administración de la droga, reaparece la reacción de hipersensibilidad.

Idiosincrasia

Determinados pacientes sufren una reacción hepatotóxica con medicamentos que son utilizados por muchos miles de enfermos que los toleran perfectamente. Este tipo de reacción no es predecible y aparece con una frecuencia muy baja (0,5 a 1 por mil). Aun no han podido ser establecidos los mecanismos intrínsecos por los cuales se produce la lesión hepática.

Tipos de daño hepático

La gran mayoría de las reacciones hepatotóxicas se manifiestan en una de dos formas patológicas: una lesión indistinguible de una hepatitis viral, o como una colestasis intrahepática.

En las formas hepatíticas aparece una inflamación y necrosis difusa del hígado, que puede adquirir una gravedad variable desde una hepatitis leve hasta una necrosis masiva. En el laboratorio hepático predomina la elevación de la bilirrubina y de las transaminasas. Desde el punto de vista clínico la única manera de distinguirla de una hepatitis viral es mediante la investigación de los marcadores virales. La mortalidad de este tipo de reacción oscila entre el 1 y el 10% según la droga que la produzca.

En las reacciones colestásicas hay ictericia, elevación moderada de transaminasas y marcado aumento de la fosfatasa alcalina y de la gamaglutamiltranspeptidasa. Suelen producir un grado variable de prurito. La lesión histológica es la de una colestasis. El pronóstico de este tipo de reacción es casi siempre benigno.

Además de estos dos tipos de reacciones se han descrito otras como la esteatosis (por alcohol, tetraciclinas) la peliosis (dilatación extrema de sinusoides (por esteroides anabólicos), las hepatitis crónicas (por la oxifenisatina, un laxante ahora en desuso), la cirrosis (por uso prolongado del metrotexate en la psoriasis), las trombosis intrahepáticas (por anticonceptivos) y las porfirias (por barbitúricos y derivados).

Diagnóstico de reacción hepatotóxica

El diagnóstico de una reacción hepática por un determinado medicamento se suele hacer por exclusión de otras etiologías. Si se trata de una forma hepática, hay que excluir una forma viral, solicitando especialmente los marcadores de los virus A, B y C. Si éstos dan negativos se deben descartar las hepatitis autoinmunes. Hay que diferenciar formas colestásicas de una obstrucción biliar, con el estudio de las imágenes de vías biliares.

Hay un porcentaje de hepatitis fulminantes que se consideran idiopáticas, ya que no es posible establecer su etiología. En caso de que el paciente esté tomando una determinada droga, ésta podría ser inculpada como la causante de la reacción hepática. En esa instancia conviene publicar el caso, dejando siempre abierta la posibilidad de que la etiología no sea por el medicamento. Es la suma de varias publicaciones la que por "conurrencia de evidencias" hace responsable a un determinado medicamento de la lesión hepática.

Reacciones hepáticas por psicodrogas

No es posible referirse a todas ellas pero señalaremos los casos más conocidos.

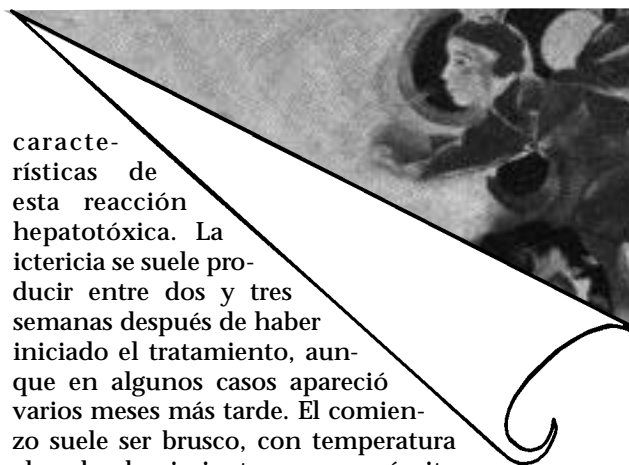
Fenotiazinas

Clorpromazina

Muchos de los pacientes que toman esta droga presentan alteraciones hepáticas subclínicas como elevación de las transaminasas y fosfatasa alcalina, con bilirrubina normal. Estas manifestaciones se detectan sólo si uno monitorea la administración de la droga con estudios periódicos de laboratorio. A veces revierten espontáneamente a pesar de continuar con la medicación.

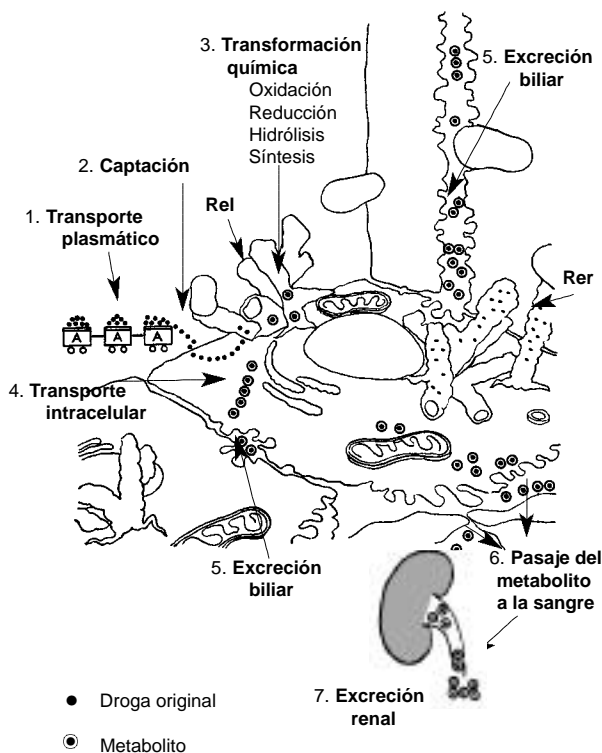
Los casos con ictericia se presentan con una frecuencia de alrededor del 1%, y son debidos a un mecanismo de hipersensibilidad a la droga, con manifestaciones alérgicas cutáneas y eosinofilia humoral y tisular. Debido a ello, un paciente que desarrolla una reacción hepática, seguramente la reproducirá si reinicia una nueva serie de tratamiento.

En una revisión que hicimos de 34 casos de ictericia por clorpromazina(18), pudimos definir algunas



características de esta reacción hepatotóxica. La ictericia se suele producir entre dos y tres semanas después de haber iniciado el tratamiento, aunque en algunos casos apareció varios meses más tarde. El comienzo suele ser brusco, con temperatura elevada, decaimiento, a veces vómitos y dolor en la zona hepática. En la era pre-imágenes algunos casos fueron confundidos con un cuadro biliar e intervenidos quirúrgicamente. La ictericia tiene las características de colestasis y se acompaña de prurito, elevación de la fosfatasa alcalina y en menor grado de las transaminasas. Son característicos también una marcada elevación de la eritrosedimentación y de los niveles séricos del colesterol. En los casos en que se hizo biopsia hepática ésta mostró una colestasis a predominio centrolobulillar y un infiltrado portal con algunos eosinófilos. La evolución es benigna y se resuelve en un tiempo entre dos semanas y tres meses(21). Se han descrito algunos casos prolongados que pueden hacer confundir con una cirrosis biliar primaria, pero que finalmente revirtieron(25). Es importante consignar que no hay relación entre la dosis y el efecto. Peque-

Figura 1
Esquema representativo de las distintas etapas del metabolismo de drogas en el hígado



Cuadro Nº 1
Tipos de lesiones

- Cuadro similar a hepatitis viral
- Cuadro colestásico
- Esteatosis, macrovacuolar, microvacuolar
- Peliosis
- Trombosis intrahepática
- Hepatitis crónica
- Cirrosis

ñas dosis (75 mg) pueden desarrollar un cuadro completo. Los casos mortales son excepcionales.

Promazina

Los casos de ictericia son mucho más raros. Probablemente la menor hepatotoxicidad se deba a la ausencia del cloro en el carbono₂. Algunas muertes parecen asociarse más a una agranulocitosis que a lesiones hepáticas(13). No se ha observado sensibilidad cruzada entre la clorpromazina y la promazina. Los raros casos de ictericia eran también de tipo colestásico.

Mepazina

Hay algunas referencias de reacciones hepatotóxicas producidas por este medicamento. Sobre una serie de 76 casos tratados, dos desarrollaron ictericia(14).

Trifluoperazina

También hay algunos raros casos de ictericia colestásica(11). Con las otras fenotiazinas se han relatado casos aislados con el mismo tipo de ictericia, todas ellas con evolución favorable.

Antidepresivos

Inhibidores de la Monoaminoxidasa (MAO)

El primero de los MAO utilizado como antidepresivo fue la iproniazida. Inhibe la monoaminoxidasa que transforma la serotonina en el ácido 5-hidroxi indol acético que se excreta por el riñón. Por este mecanismo aumenta la concentración de serotonina cerebral.

La droga comenzó a utilizarse a fines de la década del '50, y muy pronto fue retirada del mercado después de que aparecieran casos de insuficiencia hepática, entre ellos nuestro estudio sobre 9 casos de hepatitis con dos casos mortales(10). El comienzo es similar al de una hepatitis viral con síntomas digestivos, astenia, náuseas, seguidos de coluria e ictericia. La duración del cuadro desde su inicio hasta su resolución osciló entre 47 y 126 días. Dos casos evolucionaron a la encefalopatía hepática, coma y muerte. En las necropsias se observaron necrosis submasiva y masiva, indiferenciables de las producidas por virus hepatotrópicos(19). En otras publicaciones se coincidió que una vez instalada la ictericia la mortalidad es del 20%(5). La iproniazida todavía se comercializa en algunos países. No obstante, han aparecido nuevos inhibidores de la MAO que demostraron tener mucho menos hepatotoxicidad, y de aquí la continuidad de su uso. Cabe destacar la diferencia con las reacciones producidas por las fenotiazinas que producen un cuadro colestásico benigno.

Antidepresivos tricíclicos

Para algunos estudios la incidencia de reacciones hepatotóxicas con ictericia estaría entre el 0,5 y 1% para la imipramina(17) y la amitriptilina. La reacción ictericia es del tipo colestásico leve. El mecanismo sería por idiosincrasia del paciente. Aparece habitual-

mente en el primer mes de tratamiento. Hay algunos casos mortales(20, 26).

Inhibidores de la recaptación de serotonina

Hay algunas referencias de reacciones ictericas por el uso de fluoxetina(6).

Otros tranquilizantes

Se han publicado casos de ictericia por el uso de meprobamatos(12), clordiazepóxido₂, midazolam. Un párrafo aparte merece el alprazolam, que ha producido cuadros severos de hepatitis(9, 15, 23).

El Atrium, un tetrabamato utilizado para tratar los síntomas de abstinencia alcohólica produjo algunos casos de hepatitis, a veces fatal(1, 8).

Miscelánea

Fenobarbital

Es un potente estimulador del metabolismo hepático y por ello la asociación con otros psicofármacos conlleva el riesgo de inducir una rápida aparición de metabolitos tóxicos.

En algunos pacientes con porfiria latente son capaces de desencadenar un episodio por la mayor síntesis de ALA-sintetasa, enzima reguladora de la producción de porfirinas(22).

Se han relatado algunos casos de hepatitis producidos por el fenobarbital(4, 29).

Ácido Valproico

Se utiliza en varias formas de epilepsia en forma de valproato de sodio. Son numerosos los casos en que se ha presentado un grado variable de daño hepático. Hay dos estudios importantes donde se comunican 31 y 22 casos fatales(27, 29). En algunos controles hasta el 67% de los pacientes que recibieron la droga presentaban alteraciones de las enzimas hepáticas.

Los niños afectados comienzan con aletargamiento, anorexia, náuseas y molestias abdominales. Inmediatamente aparece ictericia, hipoglucemia, y trastornos hemorrágicos, seguidos de ascitis y coma hepático. Las transaminasas sufren una modesta elevación. El comienzo se produjo entre uno y tres meses de iniciada la terapia. La histología mostró una microesteatosis difusa semejante a la que se produce en el síndrome de Reye(7).

En muchos de estos casos se habían tomado en forma previa o simultánea barbitúricos que actuaron de inductores enzimáticos.

El uso de fenobarbital seguido de ácido valproico ha sido capaz de producir esteatosis en ratas de experimentación.

Haloperidol

Las reacciones hepáticas son muy raras. Sin embargo, dosis elevadas pueden producir alteraciones

enzimáticas. Se han producido casos de ictericia colestásica acompañada de una reacción inmunoalérgica. Los casos de ictericia fueron colestásicos y de evolución benigna(3, 7).

Difenilhidantoína

Este agente antiepiléptico, además de ser un potente inductor enzimático, ha producido casos de hepatitis en pacientes con uso prolongado de la droga. Previamente a la aparición de la ictericia es posible observar manifestaciones sistémicas como fiebre, adenopatías periféricas, leucocitosis con marcada linfocitosis y linfocitos atípicos simulando una mononucleosis infecciosa. La histología muestra una típica hepatitis con algunos componentes colestásicos que se expresan en el laboratorio por una marcada elevación de la fosfatasa alcalina. En una serie el 50% de los casos tuvo una evolución fatal. Se han encontrado anticuerpos contra la droga, lo que hablaría a favor de la naturaleza alérgica de la reacción hepática(24).



Comentarios finales

Toda droga puede ser hepatotóxica si encuentra un paciente que no la tolere. Hay drogas cuya hepatotoxicidad no se detecta en la fase III pero sí cuando entra al mercado y se asocia a otras medicaciones.

Todo paciente medicado en forma prolongada debe ser monitoreado con enzimas hepáticas, al menos cada seis meses ■

Referencias bibliográficas

1. Brocheriu I, Zafrani ES, Marrier P., Severe acute hepatitis caused by Atrium. *Gastroenterol Clin Biol* 17:305, 1993.
2. Caccioppo J, Merlis S., Chlordiazepoxide hydrochloride (Librium) and jaundice. Report of a case. *Am. J. Psychiatry*. 1961, 117:1040.
3. Crane GE., A review of clinical literature on haloperidol. *Acta Psychiat. Scand* 1964, 40:65.
4. Di Martino V, Mallat A et al., Severe hepatitis caused by phenobarbital. *Gastroenterol Clin Biol* 1994, 18:904.
5. Felix A, Swartz E, Rifkin H. J., Iproniazid hepatitis *Arch. Intern. Med.* 1959, 104:172.
6. Freidenberg FK, Rothstein KD., Hepatitis secondary to fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 1996, 153:580.
7. Gerle B., Clinical observations of the side effects of haloperidol. *Acta Psychiat. Scand* 1964, 40:65.
8. Horsmans Y, Lannes D, Pessayre D, Larrey D., Possible association between poor metabolism of mephenytoin and hepatotoxicity caused by Atrium, a fixed combination preparation containing phenobarbital, fe-barbamate, and difenilhidantoína. *J Hepatol* 21:1075, 1994.
9. Judd F, Norman TR, Marriott PF, Burrows GD., A case of Alprazolam related hepatitis. *Am J Psychiatry* 143:389, 1986.
10. Khan M, Perez V., Jaundice associated with the administration of iproniazid (Marsilid). Report of nine cases. *Amer. J. Med.* 1958, 25:898.
11. Khon N, Myerson R M., Cholestatic hepatitis associated with trifluoperazine. *New Engl. J. Med.* 1961, 264:549.
12. Klatskin G., Toxic and Drug induced hepatitis. In: *Diseases of the Liver*. Schiff L et al. Lipincott. Philadelphia, 1975.
13. Korn R.J, Rock W, Zimmerman H J., Studies of hepatic function in patients receiving promazine. *Am. J. Med. Sc.* 1958, 235:431.
14. Molesworth, BD., Narayanaswan PS. Toxic effects of diani nodipheylsulphone. *Lancet* 1952, 1:567.
15. Moulin CH, et al., Fulminant hepatitis secondary to alprazolam. *Therapy* 49:362, 1994.
16. Perez V. *Hígado y Drogas*. Ed. Paidós, Buenos Aires, 1969.
17. Perez V., Popper H., Schaffner F., en *Progress in Liver Disease*. Grune & Stratton, 1975.
18. Perez V., Ictericia por clorpromazina. Estudio de 34 casos. *Arch. Arg. Enf. Apar. Dig.* 1958, 33:380.
19. Popper H., Pathologic findings in jaundice associated with iproniazid therapy. *JAMA* 1958, 168:2235.
20. Powel W, Koch Wesser J, Williams R., Lethal hepatic necrosis after therapy with imipramine and desipramine 206:642, 1968.
21. Read A. E, Harrison C V, Sherlock S., Chronic clorpromazine jaundice with particular reference to its relationship with primary biliary cirrhosis. *Am. J. Med.* 1961, 31:249.
22. Roberts EA, Spielberg SP, et al., Phenobarbital hepatotoxicity in an 8 month old infant. *J Hepatol* 1990, 2: 235.
23. Roy-Byrne P, Vittone BJ, Uhfe TW., Alplazolam related hepatotoxicity. *Lancet* 1983, 19:786.
24. Siegel S, Berkowitz J., Diphenylhydantoine hypersensitivity with infectious mononucleosis like syndrome and jaundice. *J Allergy* 1961, 32:447
25. Walker CD, Combes B., Biliary cirrhosis induced by chlorpromazine. *Gastroenterology* 1966, 51:253.
26. Yon J, Anures S., Hepatitis caused by amitriptyline therapy *JAMA* 1975, 232:833.
27. Zafrani ES, Berthelot P., Sodium Valproate in the induction of unusual hepatotoxicity. *Hepatology* 1982, 2; 648.
28. Zimmerman H.J., *Hepatotoxicity*. Appleton New York, 1978.
29. Zimmerman HJ, Ishak K G., Valproate induced hepatic injury: Analyses of 23 fatal cases. *Hepatology* 1982, 2:591.

Reflexiones de un médico clínico acerca del lenguaje de los síntomas somáticos

Alberto Agrest

Médico Clínico. Miembro titular de la Academia Nacional de Medicina. Castex 3575, 15 "B". E-mail: aagrest@interlink.com.ar

Como médico clínico me coloco frente a un enfermo con la intención de descifrar su mensaje, un mensaje de que algo anda mal. Cuando el paciente concluye que la anormalidad se genera en el campo de la mente generalmente consulta a psicólogos o psiquiatras, y cuando considera que se genera en su cuerpo consulta a un clínico o a un especialista no *psi*.

Por supuesto que no todas las percepciones del cuerpo originan una demanda. Hay percepciones previsibles o anticipables que no se consideran anormales ya que son justificadas para el paciente mismo. La cefalea de la resaca de una borrachera, la somnolencia tras una noche en vela, la distensión abdominal tras una comilona, o la disnea y palpitaciones tras un esfuerzo desusado, no suelen provocar demandas al clínico. Hemos aprendido la normalidad de esas respuestas con nuestra propia experiencia o con la ajena.

La percepción que estimula la demanda al profesional de la salud es la que se considera anormal. El origen de lo que se considera anormal puede ser la calidad de la percepción, la magnitud o duración del presunto estímulo en su desproporción con la percepción, en la significación amenazante que se da a esa percepción con la ansiedad, por el temor o la depresión que esto origina o por la tinción que estas mismas cualidades emocionales otorgan a la percepción. También resulta anormal lo que hemos desaprendido u olvidado que era normal.

El enfermo espera que yo erradique su malestar y

yo he sido programado para creer que si descifro su mensaje, comprendo en qué consiste su malestar, colijo la causa del mismo, conozco los recursos médicos, tengo la voluntad de aplicarlos y sé cómo aplicarlos a ese paciente en particular; podré, entonces, cumplir con el precepto de curar, aliviar o consolar según lo permitan las circunstancias.

Para descifrar el mensaje se debe partir de reconocer que el mensaje nos llega a los clínicos de distintos modos: son las palabras que emite el paciente y son los signos de su cuerpo.

El código de las palabras es difícil, impreciso y cambiante, atravesado por racionalidades deformadas por sentimientos y sentimientos deformados por racionalidades, gramáticas ignoradas, palabras para despistar y palabras para engañar. Es el mensaje de un observador de sí mismo, que a su vez es quien está en contacto conmigo, de un yo fuera de sí. Quizás el creerse enfermo lo ha puesto más fuera de sí, más observador de sí, más engañado por sí mismo.

El médico debe diferenciar en el mensaje del paciente lo coherente de lo incoherente, lo real de lo imaginario, lo verdadero de lo falso, la fabulación compulsiva del simple engaño, el pedido de ayuda para curarse o aliviarse del pedido que enmascara tendencias autodestructivas y que pueden llegar a usarnos como su instrumento.

Contamos con un modelo preformado con respecto a la localización, intensidad, temporalidad, se-

Resumen

El presente artículo sintetiza una serie de reflexiones sobre la tarea del médico clínico. Su actividad comienza teniendo que descifrar la complejidad del mensaje que llega por medio de las palabras del paciente y debiendo valorar la significación de los signos corporales. Mientras que la primera de estas tareas implica acompañar al paciente en su particular forma de autointerpretar sus sensaciones somáticas y de inventar su realidad física, la segunda tarea es relativamente más sencilla y se basa en el uso de un modelo preformado con respecto a la localización, intensidad, temporalidad, secuencia e interpretaciones normales de los síntomas. El autor propone distintas metáforas para comprender la actividad abductiva del médico clínico ante la demanda de curación que proponen los pacientes.

Palabras clave: Clínica médica - Síntoma - Signos - Diagnóstico - Teoría - Abducción

A FEW REFLECTIONS OF A CLINICIAN ON THE LANGUAGE OF THE SOMATIC SYMPTOMS

Summary

This paper presents a series of reflections upon the clinician's activity. His duty begins by having to understand what the words uttered by the patient mean and by assigning a clinical value to somatic symptoms. While the former of these tasks means that the patient must be followed in his particular way of self-diagnosis of his somatic perceptions and in his particular way of inventing his physical reality, the latter is rather easier and it's based on the use of a preformed model of the localization, intensity, duration, sequence and normal interpretation of the symptoms. The author proposes different metaphors in order to understand the abductive method used by clinicians faced with patients' demands.

Key words: Physician's work - Theory - Symptoms - Signs - Diagnosis - Abduction

cuencia e interpretaciones normales de los síntomas y este modelo fisiológico, aunque rígido, suele ser útil para descubrir si se trata de una realidad real, de una realidad real que debía mantenerse inconsciente, de una ilusión o de una alucinación.

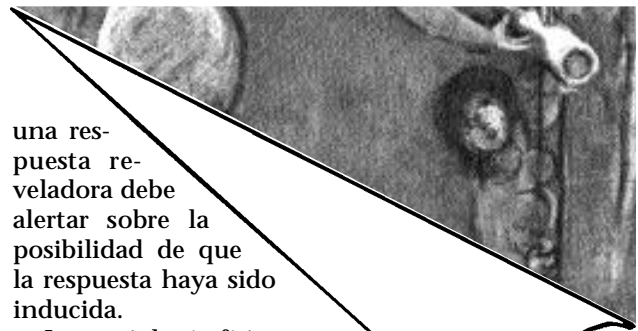
¡Cuánto más fácil es comprender los signos del cuerpo! Los médicos hemos aprendido a descifrarlos y, entonces, la tarea consiste en narrar, explicar y, a veces, justificar la visión clínica de los síntomas. No deja de sorprender que una explicación razonable de los síntomas tenga valor paliativo y, ocasionalmente, hasta curativo.

Los signos son autónomos, el código de su cifrado es monótono, transformable en imágenes que permiten una reconstrucción precisa del original; y en tanto reconstrucción podrá ser precisa, pero no será el original. El mensaje de los signos tiene una regularidad objetivable, universalizable, que lo convierten en terreno de la ciencia.

No es que no lleve tiempo aprender el arte de detectar y valorar los signos; los hay verdaderos positivos y falsos positivos, verdaderos negativos y falsos negativos. Palpar un hígado 5 centímetros por debajo del reborde costal representa en general un agrandamiento hepático pero también puede significar que el hígado está descendido porque el diafragma está descendido o porque algo se ha interpuesto entre el hígado y el diafragma. La palpación es un método adecuadamente sensible pero de poca especificidad. De este modo se puede definir la especificidad y la sensibilidad de la presencia o ausencia de un signo y todo esto puede convertirse en números que transmiten una información perfectamente acotada y de límites bastante precisos. Nuestro error habitual, en este terreno, es no reconocer esos límites. En el caso anterior, aceptar la palpación como demostrativa del agrandamiento hepático puede conducir a interpretar el hallazgo como de significado trascendente y en realidad tratarse de una condición intrascendente (como la interposición del colon).

Se dice que no se encuentra lo que no se busca pero hay que estar preparados para encontrar lo que no se buscaba y para desconfiar de la veracidad y validez de un síntoma o signo que se presumía. Es común palpar un bazo agrandado cuando se trata simplemente del diafragma, especialmente cuando se espera una esplenomegalia en el curso de una enfermedad febril o una hepática.

La semiología es el arte de recoger información en la historia clínica del interrogatorio y el examen físico. Tanto la recolección de la información como la interpretación de su valor predictivo están sujetos a distorsiones generadas por la experiencia, las expectativas, los deseos, los distintos tipos de evidencia y la ingenuidad. Tomar conciencia de estas distorsiones debe generar una visión crítica sobre el valor de la información obtenida. Existen riesgos de inducir respuestas en el interrogatorio. Las historias clínicas espontáneas pueden adquirir un curso errático e irrelevante para una interpretación clínica y las respuestas a preguntas específicas pueden estar afectadas por incompreensión o por el deseo de satisfacer al médico, ya que si una pregunta se repite varias veces el paciente puede creer que las respuestas anteriores han sido insatisfactorias. La avidez médica por obtener



una respuesta reveladora debe alertar sobre la posibilidad de que la respuesta haya sido inducida.

La semiología física también está sometida a los prejuicios del médico que observa los signos. Es conveniente hacer una graduación semicuantitativa del grado de certeza en la presencia de un signo y en el de su significación. La observación clínica es subjetiva y en ella también los médicos inventamos una realidad. Los médicos podemos ser *overfinders* (sobredescubridores) o *underfinders*, (infra-descubridores), e ilusionables o de sentidos amortiguados, podemos observar concentrados o distraídos, y es importante que conozcamos nuestras habilidades y nuestras limitaciones.

La actitud de los pacientes puede ir desde el monitroador obsesivo al hipervigilante hipocondríaco y desde el amortiguador carpe diem al negador maníaco. En un juego que resulte de combinar las variedades de médicos con las de pacientes, el peor resultado de calidad de vida y económico se logra con un médico *overfinder* y un paciente hipervigilante hipocondríaco y el peor resultado de sobrevida con un *underfinder* y un negador maníaco.

La construcción de un diagnóstico, así como la semiología, también es un arte. El conocimiento y la experiencia son sus herramientas pero el acertar con más frecuencia suele ser producto del análisis implacable de los errores que uno mismo comete y un análisis comprensivo de los que cometen los demás.

En medicina el conocimiento clínico es abductivo o retroductivo: va de lo particular a lo particular. Es del estilo del de Sherlock Holmes y analizado por Peirce. No es deductivo, no va de lo general a lo particular. Y tampoco es inductivo, no va de lo particular a lo general. Se trata de homogeneizar un mundo heterogéneo y de saber que esa homogeneización tiene el riesgo de mutilar lo esencial.

El trabajo del clínico comienza por dar una explicación razonable a lo que le sucede al paciente. Tal explicación es aquella que utiliza argumentos fisiológicos o fisiopatológicos expresados con una capacidad docente de hacerlos claros y comprensibles (para el paciente y no tan sólo para el médico). Generalmente, esta claridad que hace al argumento evidente se consigue con una metáfora apropiada. Estas metáforas deberán fundarse en las vivencias habituales de cada paciente y del mayor contenido emocional. El desafío es llenar el espacio entre el síntoma y la explicación. La percepción de ese espacio es variable para cada paciente y aun para cada agente de salud. Para alguien será suficiente saber que una cefalea tensional ocurre como consecuencia de tensión emocional; otro necesitará pensar que ocurre porque esa tensión emocional provoca contractura de los músculos de la nuca como



consecuencia de la reacción de alerta; otros que la reacción de alerta se prolonga por la situación de estrés; y otros aún que esa reacción de alerta provoca hiperactividad circulatoria y que como consecuencia de esa hiperactividad aumenta la circulación sanguínea por músculos encerrados en compartimientos aponeuróticos rígidos. El aumento de volumen de sangre en un compartimiento rígido genera dolor. De ahí la cefalea tensional. A veces se hace necesario visualizar cada uno de los eslabones para conseguir la adherencia a la simple indicación de hacer ejercicios cervicales para evitar la cefalea tensional.

Si la pregunta es por qué, algunas veces la enfermedad se expresa en el cuerpo y no por palabras, sólo podría decir que la pregunta me parece teológica y para hacerla a un experto en fe, que yo no soy, pero quizás debería aclarar lo que entiendo por enfermedad.

Creo que si los médicos nos ocupamos de la enfermedad, deberíamos definirla como toda aquella situación en la que la aplicación de los recursos médicos del momento tiene mejores resultados que su no aplicación. Cuando me refiero a mejores resultados quiero

decir "aumentar los años de sobrevivencia" (patrón cronológico absoluto) y "mejorar la calidad de la sobrevivencia" (patrón relativo definido por cada paciente). Cuando exista discrepancia entre las conductas que logran uno u otro objetivo, la prioridad la debe decidir el paciente. Esto es respetar la autonomía que, por supuesto, exige que el paciente esté capacitado para ejercerla.

El concepto de enfermedad no es el de guerra santa contra los infieles. No es la destrucción de los gérmenes o las células neoplásicas o de las expresiones somáticas de los trastornos emocionales. Es un permanente comprender para dominar.

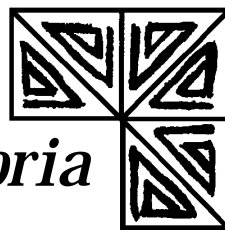
Volviendo a la pregunta de ¿por qué el cuerpo en lugar de las palabras? tal vez convenga aclarar que, probablemente, el interrogante encierra el concepto que la respuesta a cualquier estímulo tiene la alternativa de efectuarse por medio de la palabra a través de los movimientos del aparato de fonación o a través de expresiones corporales. El estímulo puede ser psicológico o físico, externo o interno. El llanto, la risa, el rubor, la palidez, la postura alicaída triste, la marcha arrogante o solemne han servido como espejos del alma, pero ¿qué son la boca seca o amarga, la disnea suspirosa, la hiperventilación o el asma, la visión nublada, el cosquilleo de manos y pies o peribucal, el sudor de palmas y plantas, el mareo, la náusea, la distensión abdominal, la indigestión, las deposiciones explosivas, las mialgias y artralgias, las cefaleas, palpitaciones, lipotimias o el pánico, la astenia o el sentirse mal? ¿Son mensajes por sí mismos o mensajes sustitutos de palabras?

El paciente tiene la alternativa de observar sus propias manifestaciones psicológicas, sus manifestaciones somáticas subjetivas o sus manifestaciones objetivables. Puede ser ordenado o desordenado en su mensaje, puede valorizar sus manifestaciones con una tabla de valores similar a la nuestra o con una tabla de valores distinta, mejor, peor o aberrante.

Supongo que es posible preguntarse si alguien se "hace" el cáncer, la leucemia, la tuberculosis o el lupus eritematoso. Puede ser que esa "voluntad" sea necesaria pero dudo mucho que sea suficiente. El "hacerse" la enfermedad me recuerda a ese dibujo paradójico de Escher de una mano que dibuja una mano que dibuja la mano que la dibuja.

La comprensión de los síntomas somáticos es un camino retrógrado. Consiste en establecer el camino de entrada partiendo de la salida del laberinto y planteándose en cada encrucijada: ¿tengo en ese punto una solución diagnóstica y terapéutica adecuada? o ¿debo progresar en ese laberinto? Aún cuando responda correctamente a esas preguntas queda el problema más difícil: no soy yo el que debe salir del laberinto sino el paciente. Sólo se trata de ser un hilo de Ariadna. El Minotauro es la enfermedad del paciente; sin salir del laberinto, con el Minotauro vivo o muerto, el paciente quedará con ella. El hilo ayudará a no demorar en salir más de lo necesario. Los límites de mi responsabilidad son que el hilo sea lo más corto y evidente posible pero no incluye cargar a los pacientes sobre mis espaldas, aunque algunos parecen exigir eso.

Los lectores *in fábula*, como diría Umberto Eco, recrean el texto que leen. Me pregunto qué harán los lectores con esto. Personalmente, espero olvidarlo como si lo hubiera pensado otro. De ustedes, espero que lo recuerden como si fueran pensamientos propios ■



Evolución histórica del término catatonía

Gerardo Hugo Fasolino

Doctor en Medicina. Docente de la Cátedra de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de la USAL. Médico del Servicio de Guardia del Hospital "José T. Borda". Coordinador médico del área de internaciones del C.I.P.B.A. Cap. Gral. Ramón Freire 2350 1 D (1428), Ciudad de Buenos Aires. Tel/Fax: (54 11) 4542-3213. E-mail: gerardo.fasolino@mail.salvador.edu.ar

La catatonía ha sido interpretada de diferentes maneras a lo largo de la historia de la Ciencia Médica. Si bien, quien introduce el término catatonía es Karl Ludwig Kahlbaum, el origen del concepto ya estaba en los griegos a través de la denominación de catalepsia.

Tan pronto como en el año 460 a.C., la catatonía fue vagamente entrevista por *Hipócrates de Cos*. Los médicos hipocráticos describieron un cuadro delirante, cuya evolución era mortal en unos tres a siete días, y lo llamaron "frenesí agudo"(30). Este cuadro podría corresponder a lo que hoy se conoce como catatonía letal de Stauder, que se caracteriza por su comienzo brusco con hipertermia e hiperkinesia y un decurso tormentoso que llega a la acinesia y a la muerte en sólo unos pocos días.

Cuando en el año 100 a.C., el médico griego, *Asclepiades de Bitinia* llegó a Roma no fue bien recibido y no se le permitió ejercer la Medicina, ya que por ese entonces se rechazaba todo lo griego. Ocurre, pues, un acontecimiento notable: Asclepiades hace detener un cortejo fúnebre que pasaba por las calles de Roma. Lue-

go de observar al difunto asegura que ese hombre no estaba muerto, y en ante el asombro de todos, así era. Posiblemente se trataba de un enfermo catatónico acinético e hipotérmico. Tal fue el prestigio ganado por Asclepiades y sus discípulos que, en el año 46 a.C., Julio Cesar les otorga carta de ciudadanía a todos los médicos griegos y, de este modo, pudieron ejercer libremente su profesión. Es notable el poder de observación de los griegos en ese entonces, pues han pasado más de 2000 años y *el diagnóstico de catatonía se continúa haciendo por la simple observación*(30).

En el año 131 d.C., *Galeno de Pérgamo* ya había dado su primera observación, pero quien emplea el término "catalepsia" es *Coelius Aurelianus* en el año 230 d.C., que traducido del griego significa: acción de tomar, ocupar, apoderarse, adueñarse, capturar, tomar alcance, sobrecogimiento, pasmo, caer enfermo, sobrevenir, sorprender, etc. Equivaldría al sobrecogimiento que se apodera de los pacientes en el momento de su crisis e inmovilidad con estupor(30).

Es a la brillante escuela francesa del siglo XIX a quien debemos las descripciones semiológicas más

Resumen

El autor muestra la evolución del término catatonía a lo largo de la historia de la Ciencia Médica, desde los griegos, pasando por las brillantes escuelas francesa y alemana, hasta los criterios diagnósticos operacionales (DSM IV y CIE 10) y la postura actual de la Psiquiatría Argentina.

Palabras clave: Catalepsia – Melancolía atónita – Catatonía – Psicosis de la motilidad – Síndrome catatónico.

HISTORICAL EVOLUTION OF CATATONIA TERM

Summary

The author shows the evolution of catatonia term throughout Medical Science History, from the Grecians, French and German High Schools, DSM-IV and ICD-10, and its actual position in the Argentine Psychiatry.

Key Words: Catalepsy – Melancholia attonita – Catatonía – Psychosis of the motility – Catatonic syndrome

Catatonía

detalladas de este cuadro, que por ese entonces se lo incluía dentro de los estados de confusión mental.

A fin de una mejor comprensión de la evolución del concepto de catatonía, debemos mencionar que **Philippe Pinel**, en el año 1801, hablaba de "idiotismo" y se refería no solo a una alteración incurable, sino también a una perturbación accidental o curable, que aparece bruscamente, consecuencia de intensas emociones y que puede rematar en un prolongado estado de manía antes de alcanzar el restablecimiento(17).

Es de hacer notar que, la nosografía de Pinel admitía, solamente, cuatro categorías de alienación mental a saber: la manía, la melancolía, la idiocia y la demencia(8). Pero confundió en estas dos últimas formas estados muy diversos, desde la idiocia y el cretinismo hasta la demencia y el estupor melancólico(30).

Jean Etienne Dominique Esquirol, discípulo dilecto de Pinel, en 1814, introduce el término de "idiotez" para designar la ausencia congénita de las facultades, enviando hacia la demencia algunos casos que Pinel incorporaba en el idiotismo(17). A las cuatro formas de locura distinguidas por su predecesor, Esquirol agrega una quinta categoría de enfermedad: las monomanías(8). Además para el "idiotismo accidental" admitido por Pinel, creo una denominación especial y probablemente poco afortunada: "demencia aguda"(17).

En el año 1820, **Etienne Jean Georget**, discípulo de Esquirol, separa algunos casos de demencia en jóvenes para incluirlos en los cuadros de estupor y hace la diferencia entre la abolición incurable de las facultades y la mera depresión o supresión de las facultades. Además propone la palabra "estupidez" para reemplazar a la esquiroliana demencia aguda(17).

Para Georget, la estupidez consiste en "una ausencia accidental de las manifestaciones del pensamiento, ya sea porque el enfermo no tiene ideas, o porque no puede expresarlas" (8).

En este floreciente estado del saber psiquiátrico, surgió el pensamiento de **Jules Gabriel Françoise Baillarger**, quien describió la "Folie à double forme" y la "mélancolie avec stupeur". Este investigador reaccionó en 1843 contra la tendencia de Georget, señalando que los alienados designados bajo el nombre de estúpidos no tenían, en su mayoría, más que la apariencia de la estupidez, que hay en ellos un delirio interior, del cual pueden dar cuenta después de su curación, y que se caracteriza por ideas tristes con trastornos de sensaciones e ilusiones. Según él, la estupidez no sería más que un alto grado de melancolía y propone el término "melancolía con estupor"(8). A continuación se transcribe una de sus observaciones: "...el paciente esta acostado sobre su espalda en un estado de completa inmovilidad, no responde a ninguna pregunta, su fisonomía ha perdido toda expresión, sus ojos están fijos, la boca entreabierta, las moscas se posan sobre su cara, y no hace ningún movimiento para sacárselas. Se le puede pinchar el brazo, no intenta retirarlo y no se le modifica el rostro, no expresando dolor, la piel no está caliente, el pulso late a 68 por minuto, la orina y la materia fecal son eliminados involuntariamente... se pasa el día en una inmo-

vilidad completa... a los veinte días se produce en la paciente un cambio notable, sale del mutismo y de la inmovilidad..."(30).

Baillarger adjudica a la melancolía, todos los casos de estupor, por lo que se deja de describir, al menos en los trabajos franceses, la estupidez(21). Mientras que para este autor, la melancolía con estupor, comprendía todos los cuadros de melancolía con inmovilidad completa y mutismo absoluto, para otros autores, y sobre todo para aquellos no pertenecientes a las escuelas psiquiátricas francesas que permanecían fieles a la tradición de Esquirol y Georget, algunos de esos cuadros debían ser relacionados con la estupidez y preferían la denominación de "melancolía atónita" para su designación(9).

Si bien Pinel, Esquirol, Georget y Baillarger fueron modificando la nosografía psiquiátrica francesa de acuerdo a sus observaciones, todos ellos describieron un cuadro cuyas características eran semejantes y se caracterizaba, por un lado, por presentar un comienzo brusco y una resolución rápida, y por el otro, un estado de inmovilidad con mutismo o de agitación psicomotriz. Además, es de hacer notar el interés de estos investigadores en apartar dicho cuadro agudo de los que por entonces se los describía como cuadros incurables.

Wilhelm Griesinger (1817-1868) introduce en Alemania los conocimientos de Pinel y la escuela francesa, y publica en 1845, a los 28 años de edad, su exitoso texto de psiquiatría: "*Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten*". Cuando se refiere en su obra a la melancolía con estupor de Baillarger dice textualmente: "... tiene una gran importancia con relación a la práctica, puesto que con frecuencia se la confunde fácilmente con la demencia, lo cual puede llevar a graves errores con relación al pronóstico y al tratamiento"; "... las declaraciones hechas por los enfermos luego de su curación alcanzan para evidenciar la diferencia..."; "... aparece con frecuencia en mujeres jóvenes, debido a un sacudón moral profundo; algunas veces también la misma sucede a algunos ataques de epilepsia, a la manía o bien alterna con ésta última"(20).

En el año 1874, **Karl Ludwig Kahlbaum** pone en circulación su célebre monografía titulada: "*Die Katatonie oder das Spannungsirresein*" que traducido significa "La catatonía o la locura tensa". En ella sostiene que el cuadro que describe presenta una estrecha relación con la llamada melancolía atónita e intenta delinear una nueva entidad en la que se presentan síntomas musculares tales como los que acompañan a las manifestaciones psíquicas en la Parálisis General Progresiva, y que tienen una significación fundamental para la configuración del proceso mórbido en su totalidad(22).

Es aquí donde advertimos la influencia de Antoine Laurent Bayle, quien en su tesis doctoral de 1822, postula que la Parálisis General Progresiva es una entidad autónoma y la adjudica a una aracnoiditis crónica, cuya traducción sintomatológica eran los delirios y las fallas motoras, que podrían aparecer en conjunto o en forma independiente, rebatiendo de esta manera la concepción anterior que indicaba que las fallas motoras eran secundarias al delirio(8).

De este modo, Kahlbaum propone que los síntomas físicos que acompañan al síndrome catatónico,

tales como ataques epileptiformes y estados espasmódicos, no son fenómenos accidentales, sino que constituyen manifestaciones esenciales(22).

Es decir que, mientras en la Parálisis General Progresiva los síntomas psiquiátricos se acompañan de fenómenos paralíticos (junto a las ideas de grandeza encontramos temblor y disartria), en la creación de Kahlbaum coexisten estados estrictamente psiquiátricos y manifestaciones espasmódicas.

El nuevo cuadro es entonces, una forma de alienación mental ligada a un aumento del tono muscular.

Cuando Kahlbaum(22) se refiere a la melancolía atónita dice textualmente: "Los signos típicos de la condición denominada melancolía atónita pueden ser descritos como un estado en el cual el paciente permanece enteramente inmóvil, en mutismo, y con una facie rígida, los ojos enfocados a la lejanía; aparentemente desprovisto de toda voluntad para moverse, sin reaccionar a los estímulos; puede estar completamente desarrollada la flexibilidad cérea, como en los estados catalépticos, o solo indicadores, pero precisos, de este sorprendente fenómeno".

Para Kahlbaum, los ataques coreiformes o epileptiformes, los movimientos funcionales espásticos tónicos o clónicos, la flexibilidad cérea cataleptiforme, la rigidez involuntaria de los miembros, la resistencia pasiva a los movimientos y los movimientos extraños repetitivos, son fenómenos que aunque aparentemente no tienen ninguna relación entre ellos, sus combinaciones reconocen una etiología común y solo representan manifestaciones evolutivas de una misma entidad. De este modo desea demostrar que los trastornos musculares, presentes en el cuadro, son fundamentales y expresa: "Quiero denominar a esta entidad morbosa el Trastorno Tónico-Mental (Spannungs-irresein), o Vesania Katatónica (Katatonía)"(22).

Cuando Kahlbaum(22) la define, dice: "La catatonía es una entidad cerebral cíclica, de curso alternante, en la cual los síntomas mentales son consecutivamente, melancolía, manía, estupor y eventualmente demencia. Uno o más de estos síntomas pueden estar ausentes en la serie completa del cuadro. Adicionalmente, se observan manifestaciones motoras con características de convulsiones como síntomas típicos".

Al revisar la catatonía de Kahlbaum y su relación con la melancolía con estupor de Baillarger, Golder(17) señala: "Lo que Kahlbaum desea demostrar, es sobre todo, que el estado de atonidad no puede reducirse a la melancolía sino que se trata esencialmente de un trastorno de la motilidad... Quiere, por así decirlo, establecer un límite: hasta aquí, melancolía, pero, desde aquí, alteración motora. Es lo que podríamos llamar límite de Kahlbaum. Un paciente melancólico que se transforma en paciente atónito ha pasado el límite de Kahlbaum".

De este modo, Kahlbaum sostiene que la melancolía atónita no puede ser considerada como una entidad morbosa separada y la coloca dentro de un curso polimorfo. Es decir que la misma representa una etapa transitoria o una parte de un cuadro complejo de distintas formas de enfermedad.

En efecto, el investigador alemán intenta señalar que el estado atónito surge generalmente después de una melancolía más simple o bien después de una fase melancólica seguida de una exaltación maníaca (de es-

Catatonía

te modo la melancolía atónita sería la tercera fase de un curso). Mas aún, si no llega la recuperación, dicho curso puede rematar en la demencia, de tal manera que en un mismo caso existen cuatro estados diferentes. Asimismo hace hincapié en las disfunciones del sistema locomotor que, conformando patrones continuos, tienen relación directa con otros trastornos cerebrales, refiriéndose particularmente a estados espasmódicos o convulsiones que aparecen durante los primeros estadios de la enfermedad y a movimientos y posturas anormales en los estadios finales. De este modo intenta establecer un nexo entre la catatonía y la epilepsia.

Es de hacer notar que, cuando nace la Clínica Psiquiátrica a fines del siglo XVIII y principios del XIX surge, a partir de las investigaciones de Pinel, el concepto paradigmático de Alienación Mental, como enfermedad única y distinta a todas las otras afecciones que conocía por entonces la medicina, pero que podía tener diversas formas de presentación (manía, melancolía, demencia e idiotismo). Con posterioridad a Pinel, Esquirol y sus discípulos fueron haciendo más compleja la nosografía psiquiátrica a partir de nuevas observaciones, pero sin apartarse del dogma inicial. Es en la segunda mitad del siglo XIX que, con la obra de Bayle, la conceptualización de la locura circular de Falret, la catatonía de Kahlbaum y los aportes de otros autores como Baillarger, Sander y Snell, se inaugura el segundo paradigma de la historia de la Psiquiatría, el de las Enfermedades Mentales(19).

En la década siguiente a la aparición del opúsculo de Kahlbaum, mas precisamente en el año 1886, se publicó el tratado de *Schüle*, en el cual se señala que la *locura histérica puede tener forma catatónica*(15).

Este concepto acerca del vínculo entre la catatonía y la histeria, fue apoyado también por algunos investigadores franceses.

Seglas y Chaslin (18.) en 1890, publicaron un artículo titulado "*Katatonía*", en él se puede leer un interesante interrogante: "...no es en la histeria, principalmente, que se ven convulsiones más o menos definidas, de carácter histeroepiléptico, ataques de catalepsia, letargia, contracciones musculares?".

Entre 1894 y 1900, *Carl Wernicke* publica en Leipzig su "*Grundriss der Psychiatrie*", donde señala que la melancolía atónita o melancolía con estupor no esta relacionada con la melancolía afectiva y sugiere reemplazar dicha nominación por el de "*Psicosis de la motilidad*". En la lección 34 del "*Grundriss*", Wernicke admite que la psicosis de la motilidad integra la catatonía de Kahlbaum y dice textualmente: "*Kahlbaum debe ser reconocido como el genuino fundador de la docencia sobre la psicosis de la motilidad*"(38).

Es de tener en cuenta que, el sabio de Breslau, hablaba de psicosis de la motilidad en un sentido semiológico, así es que consideraba la catatonía como una "psicosis de la motilidad de fondo hebefrénico"(35).

Por otra parte, la psiquiatría de Carl Wernicke se fundamenta en la teoría de Griesinger (1817-1868), para quien la etiología de las enfermedades mentales no difieren de las otras enfermedades del cerebro(11).

Recordemos que Wilhelm Griesinger(20), fue el

Catatonía

introducir de Pinel en Alemania e hizo famosa la categórica afirmación: "... debemos ver siempre, antes que nada en las enfermedades mentales, una enfermedad del cerebro".

Emil Kraepelin, en el año 1905, incorpora el cuadro morbosos delineado por Kahlbaum en el gran grupo de la demencia precoz (*"Daementia praecox"*). Con respecto a su evolución, sostiene que algunos enfermos sufren un desenlace letal(24).

Es necesario recordar que, al comenzar el siglo, Wernicke y Kraepelin eran las dos estrellas de la clínica psiquiátrica, y que existía entre ellos un duro antagonismo.

Wernicke caracterizó y separó las psicosis por él descriptas de acuerdo a cuadros y síntomas de enfermedad que ordenaba en un mismo sistema de coordenadas de mecanismos y localizaciones psíquicas, proyectado sobre el cerebro. Kraepelin, por el contrario, caracterizó las enfermedades mentales por sus causas, evolución y terminación, y dio a estas características la primacía sobre el cuadro sintomatológico, el cual sin embargo también debía ser característico para cada enfermedad(23).

De esta manera podemos afirmar que, mientras Wernicke sostenía una ideología sintomática, su oponente se apoyaba en una ideología clínica de entidades morbosas. Es por tal motivo que, Wernicke, consideraba a la psicosis de la motilidad como un complejo sindromático y no una enfermedad.

Siendo director de la Universidad de Halle, Wernicke murió en 1905 a los 57 años de edad, por un accidente que sufrió cuando paseaba con su bicicleta(28).

Entonces, Kraepelin pudo imponer sus doctrinas durante varias décadas y actuar sin resistencias importantes.

Karl Leonhard, uno de los más importantes psicopatólogos de la centuria, dijo: "... la historia de la Psiquiatría hubiera tenido un curso muy diferente si Wernicke no hubiese muerto tan joven"(15).

En 1911 *Eugen Bleuler*, propone el término *esquizofrenia* y describe cuatro formas clínicas: paranoide, hebefrénica, *catatónica* y simple. Acerca de la catatonía ha observado que la misma comienza con un acceso agudo con características parecidas a la excitación esquizofrénica, pero que muestra desde el inicio síntomas catatónicos (formas de estupor combinadas con síntomas catalépticos e hipercinesias)(12).

Según este autor solamente el 1% de los esquizofrénicos que ingresa al hospital fallece por causa directa a su enfermedad. En los de curso letal él ve causas esencialmente indirectas a las psicosis, tales como la negativa a alimentarse, la automutilación y el suicidio(30).

R. Sommer (18), en 1922, publicó un artículo titulado: "Las relaciones entre esquizofrenia, catatonía y epilepsia". En él escribió: "... a veces aparecen en la catatonía ataques de tensión muscular generalizada, con mutismo, que se confunden ocasionalmente con ataques epilépticos".

En el año 1934 *K. Stauder* publicó su artículo "*Die Tödliche Katatonie*" ("la catatonía letal"), que se constituyó en una obra clásica, de consulta insoslayable para

cualquier interesado en el tema catatonía. Por entonces trabajaba en la Clínica de Munich, cuyo director era el distinguido psiquiatra danés Oswald Bumke. En este famoso trabajo presenta tres pacientes que padecían de catatonía mortal, que clínicamente eran cuadros de hipercinesia hipertérmica, caracterizados por un comienzo brusco, un decurso tormentoso que llega rápidamente a una excitación muda y luego a la acinesia y a la muerte. Además de la hipertermia presenta otras manifestaciones somáticas: voluminosos hematomas y extrema acrocianosis. Desde el estallido de la excitación hasta el final, la enfermedad a veces sólo dura 72 horas, pero puede tener un máximo de duración de 12 a 14 días. También menciona como características del cuadro algunos hallazgos negativos y otros positivos. Entre los negativos ubica la ausencia de síntomas previos al proceso, la ausencia de una personalidad premórbida definida y la ausencia o poca frecuencia del hábito esquizoide de Kretschmer. Como dato positivo describe un temperamento preprocesual hipertímico. Dice textualmente: "En cerca del 75 % de los pacientes de nuestro grupo, se dice de ellos que eran vivaces, sociables, emprendedores, alegres, llenos de luces, locos por el baile". También hace notar que no ha encontrado en sus pacientes elementos anatomopatológicos que justifique la gravedad del cuadro y la muerte final(37).

En la literatura nacional se puede leer el trabajo que, en el año 1937, *A. Bonhour* tituló: "Catatonía sin demencia. Curación en ocho meses". En él, critica la sistemática de Kraepelin y de Bleuler y, ateniéndose a las ideas de Kahlbaum y Hecker, habla de "estado catatónico" sin mencionar a la demencia precoz ni a la esquizofrenia(30).

No sólo Sommer pudo captar el vínculo existente entre la catatonía y la epilepsia, sino que otro investigador, *Helmut Sebach* (15), en 1953 escribió: "... en los epilépticos crónicos las acinesias psicomotoras tienen no pocas veces un sello catatónico, de manera que frecuentemente estos cuadros sólo se aclaran con los datos anamnésicos".

Karl Kleist (1879-1960), discípulo de Wernicke, fue el único investigador que siguió sus ideas y, por lo tanto, creía fuertemente en la unidad científica de la neurología y de la psiquiatría. Pero también integró en su pensamiento las ideas de Kraepelin sobre el origen, evolución y desenlace de las enfermedades mentales, ya que tuvo la posibilidad de recibir personalmente sus enseñanzas(11). Incluyó a la demencia precoz de Kraepelin dentro de lo que él denominó enfermedades neurogénicas. Según este investigador alemán, no era posible introducir en el sistema de Kraepelin todos los casos que había observado y los agrupo dentro de lo que llamó psicosis degenerativas(23).

Vale la pena aclarar que la denominación de psicosis degenerativa es de P. Schröder y fue adoptada por Kleist, aunque posteriormente se haya popularizado más su denominación de psicosis marginales(34).

Kleist clasificó a las psicosis de degeneración en epilépticas, aquellas que duran minutos, días o algunas semanas, y fásicas las que duran por lo general meses. Estas últimas pueden tener una estructura simple monopolar o multiforme bipolar. Dentro de las psicosis fásicas de estructura bipolar ubicó a la "psicosis de la motilidad akinética-hiperkinética"(10-23).

En cuanto a las esquizofrenias se refiere, Kleist, las

Catatonía

clasificó en 24 subtipos, pertenecientes a 4 categorías (afectivas, psicomotrices, paranoides y confusas) y dos clases principales (típicas o simples y atípicas o extensivas). En la categoría psicomotrices ubicó 7 *catatonías típicas (bradifémica, parafémica, akinética, parakinética, negativista, manerística y estereotipada)* y 1 *catatonía atípica (iterativa)* (26, 34).

El 23 de abril de 1988 falleció en Berlín a la edad de 84 años uno de los psiquiatras más destacados de este siglo, el profesor *Karl Leonhard* (29).

Leonhard matizó la clasificación de Kleist, integrando también las descripciones más elaboradas de los fenómenos psicopatológicos según Wernicke, así como la noción de Kraepelin de una psiquiatría con orientación pronóstica y etiológica.

Tanto Kleist como Leonhard tenían la convicción que en la base de las esquizofrenias hay un proceso sistemático. Pero mientras Kleist consideraba válido este principio para todo el grupo de las esquizofrenias, Leonhard separó de éstas un grupo no sistemático por estar estructuradas de manera completamente diferente (25, 27).

Para Leonhard, el término común general de esquizofrenia sólo se justifica por razones históricas, pues al respecto dice: "Las esquizofrenias sistemáticas y no sistemáticas no tienen, en esencia, nada en común. El nombre que comparten sólo se justifica por la tradición ya que nos hemos acostumbrado desde Kraepelin y Bleuler a concebir, con la noción de esquizofrenia, a todas las psicosis endógenas que llevan a un estado deficitario" (11).

Leonhard identificó y separó cinco grupos de trastornos principales (con 35 enfermedades clínicas diferentes) dentro de las psicosis que Kraepelin incluyó como insania maniaco depresiva y demencia precoz. De las cinco categorías principales, tres son a pronóstico favorable (psicosis fásicas monopolares, psicosis fásicas bipolares y psicosis cicloides) y dos a pronóstico desfavorable (esquizofrenias no sistemáticas y esquizofrenias sistemáticas). Dentro de las psicosis cicloides o marginales ubicó a la "*psicosis de la motilidad*", dentro de las esquizofrenias asistemáticas incluyó a la "*catatonía periódica*" y dentro de las sistemáticas a las "*catatonías parakinética, manerística, prokinética, negativista, locuaz y lacónica*" (25, 27).

Un sistema diagnóstico bastante novedoso, el Manual Diagnóstico y estadístico de Trastornos Mentales (*DSM-I*), fue publicado por la Asociación Psiquiátrica Norteamericana (EE.UU.) en 1952, y en él, la *catatonía* es ubicada como un subtipo o forma clínica del trastorno esquizofrénico (3).

Este sistema, y especialmente las ediciones que le siguieron, ha suscitado un considerable interés en muchos países, incluyendo Latinoamérica, probablemente por presentar, como características principales, el uso de criterios diagnósticos específicos o explícitos y un enfoque diagnóstico multiaxial.

En 1968 fue publicada la segunda edición del manual norteamericano, el *DSM-II*, (4) en donde permanece igual el concepto de catatonía. Lo mismo ocurre con la edición de 1980, el *DSM-III*, (5) y su revisión de 1987, el *DSM-III-R* (6).

En las dos última décadas varios investigadores han relacionado la catatonía con los trastornos afectivos. *Morrison* (31), *Abrams y Taylor* (1, 2), *Ries* (36),

y *Fein y Mc Grath* (14) sosteniendo que los síntomas catatónicos se ven con mayor frecuencia en los *desórdenes afectivos*, sobretudoo en la manía.

En 1985, Ries propuso a la Asociación de Psiquiatras Americanos la inclusión de la catatonía en el trastorno bipolar en el manual norteamericano (36).

En 1994 fue editado el *DSM-IV*, en el que se sigue incluyendo a la *catatonía en el círculo esquizofrénico*. Pero además, en la tercera parte de la sección de los *trastornos del estado de ánimo* se describen especificaciones que tienen la finalidad de mejorar la especificidad diagnóstica y crear subgrupos. Uno de ellos es una alteración "*con síntomas catatónicos*", siendo los criterios diagnósticos iguales a los de esquizofrenia tipo catatónico (295.20-F20.2x) y específica: "puede ser aplicado al episodio depresivo mayor, episodio maniaco o episodio mixto actual o más reciente de un trastorno depresivo mayor, un trastorno bipolar I o un trastorno bipolar II". (7)

En la última edición de la clasificación de los trastornos mentales y del comportamiento (*CIE-10*) de la Organización Mundial de la Salud (32, 33), publicada en Ginebra en el año 1992, se incluye a la *catatonía* como un subtipo de esquizofrenia.

En nuestro medio, cabe señalar la postura de *Juan Carlos Goldar*, quien propone en su artículo de 1988 -"La posición clínica de la catatonía" - revalorar las relaciones existentes entre la catatonía y los síntomas espasmódicos, epilépticos e histéricos (17).

Este mismo investigador sostiene que la *catatonía* y la *esquizofrenia* pertenecen a categorías diagnósticas distintas, pues mientras la primera es un síndrome agudo, una psicosis transitoria, la otra es una alteración constante y progresiva (16).

En el prólogo del libro "Catatonía - Propuesta de reubicación nosológica del cuadro de Kahlbaum", publicado por Higa y Fasolino en 1993, Goldar (21) aclara este último concepto cuando dice textualmente lo siguiente: "En los últimos diez años hemos estudiado las múltiples formas que los ataques catatónicos pueden tomar en el sexo femenino y, sobre todo, los diversos terrenos donde surgen tales formas. Pacientes histéricas, asténicas, irritables, lábiles de ánimo, ansiosas o fóbicas -a veces tratadas durante largos años como neuróticas- muestran de pronto el núcleo de sus problemas cuando ingresan a la guardia con el impresionante cuadro de la catatonía. Enfermas que han atravesado incontables ondas de manía y depresión, sorpresivamente despliegan el perfil inconfundible del síndrome catatónico. Esquizofrénicas crónicas, que parecen alejadas de todo estado agudo o productivo, pueden presentar un ataque catatónico no sólo inesperado sino idéntico al que surge en personas que nunca tuvieron manifestaciones esquizofrénicas. Todo esto, que ya estaba claramente señalado en los viejos manuales centroeuropeos, indica que la catatonía se extiende por los distintos dominios de la psiquiatría".

En 1994 *Goldar, Rojas y Outes* publican el libro "Introducción al diagnóstico de las psicosis". Ellos desarrollan un nuevo esquema nosográfico, y proponen

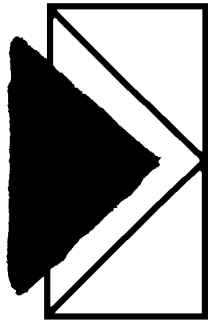
abandonar la denominación esquizofrenia catatónica, para hablar solamente de "brotes catatónicos" y únicamente cuando existe primariamente un síndrome esquizofrénico, porque, de lo contrario, sugieren hablar sencillamente de "catatonía". Es de hacer notar que, para esta novedosa clasificación, las formas catatónicas de las esquizofrenias sistemáticas de Leonhard, serían combinaciones de lo que ellos consideran las tres entidades básicas del círculo esquizofrénico (hebefrenia y demencia precoz que traducen alteraciones en la esfera pragmática de la mente y tienen un fenómeno característico que es la desinhibición, y esquizofrenia apática que es expresión de una alteración en la esfera praxica de la mente y su rasgo característico, la inercia). Por tal motivo dejan de llamarlas catatonías, para nominarlas como: esquizofrenia parafémica, esquizofrenia procinética, esquizofrenia negativista, esquizofre-

nia hipofémica, esquizofrenia paracinética y esquizofrenia manerística(18).

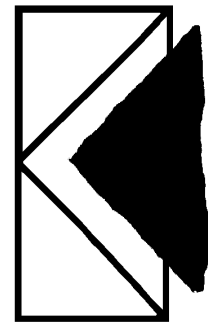
Gerar do H. Fasolino, en su tesis doctoral de 1999, define a la catatonía como: un síndrome psicomotor agudo e inespecífico, que se acompaña habitualmente de síntomas en la esfera somática, que es producto de una reacción cerebral, consecuencia de factores causales tanto endógenos (enfermedades psiquiátricas) como exógenos (enfermedades neurológicas, enfermedades metabólicas, enfermedades infecciosas, enfermedades inmunológicas y causas tóxicas), y que puede tener un desenlace fatal si no es diagnosticado precozmente y tratado adecuadamente. Por lo tanto considera que la catatonía debería excluirse del círculo esquizofrénico y, por lo tanto, no tendría que exigirse el diagnóstico de esquizofrenia para su diagnóstico, como aún lo hacen el DSM-IV y la CIE-10(13) ■

Referencias bibliográficas

- Abrams, R. y Taylor, M., "Catatonia. A prospective clinical study". *Arch. Gen. Psychiatry*, 33, 1976, 579-581.
- Abrams, R. y Taylor, M., "Catatonia: prediction of response to somatics treatments". *Am. J. Psychiatry*, 134(1), 1977, 78-80.
- American Psychiatric Association, "DSM-I. Diagnostic and statistical manual of mental disorders". Washington, D. C., Mental Hospital Service, 1952.
- American Psychiatric Association, "DSM-II. Diagnostic and statistical manual of mental disorders". Washington, D. C., 1968.
- American Psychiatric Association., "DSM-III. Diagnostic and statistical manual of mental disorders". Washington, D. C., 1980.
- American Psychiatric Association, "DSM-III-R. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales". Barcelona, Ed. Masson, 1989.
- American Psychiatric Association., "DSM-IV. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales". Barcelona, Ed. Masson, 1995.
- Ballet, G., "Les psychoses" en: Charcot, Bouchard y Brissaud, *Traité de Médecine*. Tomo VI. París, Masson editeurs, 1899.
- Ballet, G., "Les psychoses" en: Bouchard y Brissaud, *Traité de Médecine*. Tomo X. París, Masson et. cie., editeurs, 1905.
- Ban, T. H. y Ucha Udabe, R., "Clasificación de las psicosis". Buenos Aires, Ed. Salerno, 1995.
- Beckman, H. y Franzek, E., "La nosología de Wernicke-Kleist-Leonhard y su importancia en la investigación y la práctica clínica" en: Pichot, P. y Rein, W., *El abordaje clínico en Psiquiatría*. Tomo III. Buenos Aires, Ed. Polemos, 1995.
- Bleuler, E., *Demencia precoz. El grupo de las esquizofrenias*. Buenos Aires, Ed. Paidós, 1960.
- Fasolino, G. H., "Propuesta de reubicación nosográfica de la catatonía. Su importancia diagnóstica y terapéutica en la Medicina Interna". *Tesis doctoral*, Facultad de Medicina, Universidad del Salvador, Buenos Aires, septiembre de 1999.
- Fein, S. y Mc. Grath, M., "Problems in diagnosing bipolar disorder in catatonic patients". *J. Clin. Psychiatry*, 51(5), 1990, 203-205.
- Florian, L. y Outes, M., "Iconografía cerebral para neuropsiquiátras". Buenos Aires, Ed. Salerno, 1994.
- Goldar, J. C., "El concepto de catatonía". *Vertex, Rev. Arg. de Psiq.* V(15), 1994, 7-14.
- Goldar, J. C., "La posición clínica de la catatonía". *Acta psiquiát. psicol. Amér. Lat.*, 34(3), 1988, 197-209.
- Goldar, J. C., Rojas, D. y Outes M., *Introducción al diagnóstico de las psicosis*. Buenos Aires, Ed. Salerno, 1994.
- Griesinger, W., *Patología y Terapéutica de las Enfermedades Mentales*. Primera parte. Buenos Aires, Ed. Polemos, 1997.
- Griesinger, W., "Patología y Terapéutica de las Enfermedades Mentales". Segunda parte. Buenos Aires, Ed. Polemos, 1997.
- Higa, O. y Fasolino, G. H., *Catatonía. Propuesta de reubicación nosológica del cuadro de Kahlbaum*. Buenos Aires, Ed. Salerno, 1993.
- Kahlbaum, K. L., *Die katatonie oder das spannungirreseins*. Berlín, Hirschwald, 1874.
- Kleist, K., "Progresos de la Psiquiatría". *Alcmeon*, 1(2), 1991, 216-236.
- Kraepelin, E., *Clínica psiquiátrica. Treinta y dos lecciones*. Madrid, Ed. Saturnino Calleja Fernández, 1905.
- Leonhard, K., *Aufteilung der Endogenen Psychosen und ihre differenzierte Aitiologie*. Berlín, Akademie-Verlag, 1986.
- Leonhard, K., "Clasificación de las psicosis endógenas en la línea de investigación de Wernicke y Kleist". *Alcmeon*, IV(1), 1995, 75-107.
- Leonhard, K., *Le psicosis endogene*. Milano, Feltrinelli editore, 1968.
- Marietán, H., "Karl Wernicke". *Alcmeon*, 2(1), 1992, 107-122.
- Martínez, D.R., "Comentario sobre el catálogo de síntomas de Karl Leonhard". *Alcmeon*, I(2), 1991, 249-260.
- Monchablon Espinoza, A. J., *Catatonías. Formas malignas perdedoras de peso. Su evolución favorable con el tratamiento electroconvulsivante*. Buenos Aires, Ed. Toquito, 1994.
- Morrison, J., "Catatonia. Retarded and excited types". *Arch. Gen. Psychiatry*, 28, 1973, 39-41.
- Organización Mundial de la Salud., CIE-10. Trastornos mentales y del comportamiento. Criterios diagnósticos de investigación. Madrid, Ed. Meditor, 1994.
- Organización Mundial de la Salud., CIE-10. Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. Madrid, Ed. Meditor, 1992.
- Outes, D. L. y Castaño, A. M., *Las esquizofrenias según la escuela de Kleist-Leonhard. Las catatonías*. Buenos Aires, Instituto Nacional de Salud Mental, 1971.
- Outes, D. L. y Goldar, J. C., "Las psicosis marginales de Kleist". *Acta psiquiát. psicol. Amér. Lat.*, 15, 1969, 81-91.
- Ries, R., "DSM-III implications of the diagnoses of catatonia and bipolar disorder". *Am. J. Psychiatry*, 142(12), 1985, 1471-1474.
- Stauder, K. H., "Die Tötliche Katatonie". *Arch. F. Psychiat.*, 102, 1934, 614.
- Wernicke, C., "Grundriss der Psychiatrie". Traducción: Outes, D. L. y Tabasso, J. V., *Tratado de Psiquiatría*. Buenos Aires, Ed. Polemos, 1996.



confrontaciones



Funcionamiento ideal de un sistema de Salud Mental en el sector privado Diez parámetros para evaluarlo

Martín Agrest

Lic. en Psicología (UBA). Master en Administración de Sistemas y Servicios de Salud (Univ. Favaloro). 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). Gurruchaga 2463, 1 B (C1425 FEK) Buenos Aires. 4833-5485. mnemirov@intramed.net.ar

Introducción

Un Sistema de Salud Mental (SM) es un conjunto de servicios interrelacionados, inscriptos en un Sistema de Salud más abarcativo, cuyo objetivo es dar respuesta a las necesidades de SM de una población determinada. Dicho término puede aludir tanto a la red entera de servicios de una ciudad o de un país como a la red dispuesta por una empresa de medicina prepaga (EMP) para atender a sus afiliados. En cualquier caso es imperativo definir cuáles deberían ser los parámetros que permitirían determinar si un Sistema está cumpliendo con sus objetivos.

Estos parámetros deberán ser relevantes, específicos y operacionalizables. Ellos son la respuesta a la pregunta "¿qué aspectos hay que considerar para saber cómo funciona o debe funcionar un Sistema?" Su fin último es poder operacionalizarse y transformarse en indicadores susceptibles de tomar algún valor concreto –de ser mensurables– y así establecer con la mayor precisión posible cuál es el real funcionamiento del Sistema de acuerdo a cada parámetro. Sin parámetros no se sabe qué buscar; sin indicadores no se sabe qué se halló.

Conocemos dos importantes referencias conceptuales locales acerca de cuáles son los parámetros para diseñar y evaluar un Sistema de SM: el Plan Nacional de Salud Mental(18) y la Ley de Salud Mental de la Ciudad de Buenos Aires(12). Estas referencias especifican que el Sistema debe ser: equitativo, solidario, eficaz, eficiente, tener calidad, priorizar la atención primaria y la asis-

tencia ambulatoria o los talleres para externar a los pacientes y dar importancia a los grupos y a la pluralidad de líneas teóricas en el seno de los profesionales de SM. Sin embargo, estas precisiones no se han traducido en hechos concretos, no se proponen ser exhaustivas ni jamás mencionan cómo se operacionalizarán estos parámetros ni cómo sería posible auditar su marcha.

Teniendo en cuenta la fundamental relevancia de los trastornos mentales a nivel sanitario (dado que representan el 12% de la carga de morbilidad total a nivel mundial y casi el 30% de los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) que se pierden(24)), el presente trabajo se propone establecer, para las EMP, en qué puede consistir y cómo debería operar la equidad, la accesibilidad o el gerenciamiento en un sistema que sea al mismo tiempo ideal y posible. Los parámetros planteados en el Plan Nacional de SM y la Ley de SM de la Ciudad de Buenos Aires no tienen una expresión consecuente en el Programa Médico Obligatorio (PMO) ni en el seno de las EMP(18, 12, 19). En este trabajo revisamos estos parámetros y proponemos algunos nuevos para caracterizar cómo funcionan en la actualidad, y cómo deberían hacerlo, los Sistemas de SM en este sector.

Es forzoso reconocer que el ánimo de lucro de estos Sistemas no se condice necesaria ni espontáneamente con su mejor funcionamiento. Por lo tanto, algunos de los parámetros que planteamos deben entenderse como ejes sobre los cuales algún organismo gubernamental pueda controlar y/o exigir a estas instituciones.

Las EMP tienen un impacto poblacional de 2.000.000 de personas aproximadamente, sin contar al personal de algunas empresas que, a través de las Obras Sociales (OS), contratan servicios de las EMP y han incrementado el volumen de individuos cubiertos por estas empresas. Representan al sector con mayor poder adquisitivo (el segmento ABC1). Es posible que algunos de los conceptos para el análisis de los Sistemas de SM que planteamos aquí sean extendibles a las OS y que otros puedan necesitar mayores discusiones y/o ajustes para poder aplicarse a este otro sector.

Caracterización del funcionamiento actual de los Sistemas de Salud Mental en las EMP a través de 10 parámetros

1. La inequidad de discriminar según poder adquisitivo para afrontar tratamientos costosos en los casos de patologías psiquiátricas severas, es una de las características más fundamentales y lamentables de los sistemas actuales. Por ejemplo, sólo algunos pueden recibir antipsicóticos atípicos pese a estar demostrado que con esos fármacos se obtiene una mejoría de la calidad de vida de los pacientes y una mayor adherencia a los tratamientos; las internaciones de más de 30 días, tal como lo establece el PMO, no reciben cobertura alguna; los pacientes más graves no cuentan con ninguna consideración adicional ni con mayores coberturas que los pacientes más leves. Los pacientes alcohólicos no cuentan con una cobertura específica (19). Las políticas más activas en relación al uso de recordatorios para las citas de los pacientes, prácticas preventivas, estudios, talleres protegidos, la subvención del 100% en medicamentos más costosos para pacientes más graves, etc., no se usan tan frecuentemente porque, si bien son convenientes a largo plazo, a corto plazo pueden ser demasiado costosos para un sistema que no tiene cautivo al afiliado, que no tiene ningún incentivo para la prevención y que tampoco recibe control alguno por parte del Estado. Mientras tanto el Sistema soporta tratamientos ambulatorios a granel para gente que padece de "dificultades del vivir". Tenemos que decir que en aras de la equidad, de tratar a todos los pacientes por igual, y haciendo un culto a la ignorancia de las necesidades específicas, nuestro Sistema pretende ofrecer lo mismo a todos y sólo termina dando bastante a los menos afectados y casi nada a los más necesitados. Nuestro sentido de la equidad parece haberse distorsionado. Pretender darle a todos lo mismo puede no ser equitativo (y, de hecho, no lo es).

2. La solidaridad está ausente de estos sistemas (como lo está en líneas generales en múltiples aspectos de la sociedad argentina): el que más tiene busca sacar y consigue el mayor beneficio personal y, en cambio, el que menos tiene suele ser quien menos beneficios personales logra obtener. La solidaridad interna de los afiliados (de los menos graves con los más graves) no existe, no es requerida por las EMP ni es exigida por las regulaciones estatales.

Al mismo tiempo, tampoco existe la solidaridad externa (de los afiliados de las EMP con el resto de la sociedad). Se da el caso, por ejemplo, de que los pacientes graves de estos sistemas, que no tienen medios pa-

ra afrontar los copagos o que se les vence la cobertura en internación, son derivados para ser asistidos en el hospital público. Esta característica sobrecarga el ya castigado Sistema Estatal al tener que hacerse cargo también de la patología más grave y de resultados más difíciles. Se genera, así, la solidaridad (invertida) de toda la sociedad para con los afiliados de las EMP.

3. La penetración de estos sistemas suele ser escasa y la accesibilidad suele ser selectiva. Como se sabe que no es posible darlo todo (aunque se declame que se hará) se suelen ubicar barreras de acceso pero en vez de ser barreras inteligentes (que no dejen pasar a los que no lo necesitan y se abran para los necesitados) son barreras "bobas" que terminan funcionando justamente al revés. No se atienden pacientes que luego se internan o reinternan; hay muchas personas con graves patologías que apenas si llegan a los médicos clínicos y éstos muchas veces no saben detectarlas. No se practican métodos de vigilancia epidemiológica ni *screenings* para detectar pacientes que, pese a su patología, nunca ingresaron en el circuito asistencial especializado. Tiempos de espera para los turnos, urgencias reiteradas que se les obliga a pagar si las demandan más de un número limitado de veces y procesos de admisión más adecuados para pacientes menos graves, son algunas de las formas que los Sistemas habitualmente tienen para establecer barreras a sus afiliados. Simultáneamente, hay millares de pacientes neuróticos que reciben subsidios del sistema para atenderse ambulatoriamente a menor costo para resolver problemas derivados del vivir y del querer. Con ellos nuestras barreras poco hacen y, ahora que el PMO lo ha decretado por ley, no es posible coartarles su derecho a atenderse por un copago de \$5 por consulta (19). Para los otros, los graves, nuestras barreras (muchas veces invisibles para los organizadores de estos Sistemas) funcionan "maravillosamente bien" y solo alcanzan a recibir asistencia en bajas proporciones.

4. La intermediación y la falta de transparencia son dos de los mayores males de las organizaciones de SM. Alguien trae el "negocio", luego "lo pasa" a un tercero y cada uno se queda con una parte de los recursos que no termina siendo destinada a la asistencia de los pacientes. Se van "limando" algunos de los muy escasos centavos que se disponen para cada afiliado del Sistema, generando menores coberturas y peores remuneraciones para los profesionales y privando a los pacientes de algunas opciones terapéuticas más onerosas.

La administración de los recursos debe contarse también como intermediación ya que sólo debería hacer posible destinar la mayor cantidad de recursos a lo asistencial y no tiene un fin en sí mismo.

Habitualmente nadie sabe lo que realmente sucede a nivel gerencial, por qué bajan los honorarios, se usan nuevas planillas o deben completarse los papeles administrativos. Se comentan cosas sobre quiénes se quedan con la plata o con los pacientes, cuánto dinero se guardan los directores o lo que se gasta en administración, *marketing* o coimas. No se puede exigir transparencia a los profesionales si desde la gerencia no se la practica. Luego éstos son perseguidos por no llenar historias clínicas u ocultar lo que hacen con los pacientes en las reuniones de equipo, pero antes no se les da la información verdadera y se miente respecto del estado financiero de la organización.

Las organizaciones se sienten obligadas (con justificaciones más o menos verosímiles) a realizar una gran cantidad de transgresiones a las leyes impuestas, esperando que los afiliados no se den cuenta y sólo dispuestas a ceder en los casos en los que exista algún reclamo.

5. La falta de continuidad en los tratamientos y el escaso cumplimiento con los tratamientos indicados, sobre todo en los pacientes graves, es una de las características más lamentables y necesarias de revertir. No existe el criterio de cuidado continuo (*continuum of care* expresión en la lengua anglosajona). Los pacientes son abordados muchas veces en periodo agudo y cuando se cumplen los tiempos institucionales o la cobertura, suele perderse la continuidad. Estos se encuentran cautivos en el Sistema y, dado que ninguna otra organización los aceptaría, difícilmente se puedan ir. Actuando como si especulasen con esta situación, su atención suele ser deficitaria. Sin embargo, tanto por motivos humanos, sanitarios como económicos, la continuidad de los tratamientos que puedan prevenir recaídas es algo que podría (y debería) convenir al Sistema.

6. Los profesionales desarrollan conveniencias, intereses y estrategias absolutamente disociados de los que pueda tener la organización para la que trabajan. La enorme cantidad de profesionales *psi* por habitante (sobre todo en Buenos Aires y sus alrededores⁽³⁾) incide desfavorablemente para jerarquizar el trabajo, para alinear los objetivos de las instituciones con las de los terapeutas, para obtener mejores retribuciones o para balancear el poder de la empresa vs. el de los trabajadores. Dicha sobreabundancia termina generando una presencia masiva en las EMP, que en raras ocasiones llegan a derivar pacientes con la frecuencia necesaria como para satisfacer las expectativas y necesidades de los profesionales *psi*. Las magras derivaciones incentivan que los terapeutas “estiren” los tratamientos de sus pacientes como para no tener “despoblado” su consultorio y, por ende, “adelgazados” sus ingresos. El vínculo entre los profesionales y las EMP se ha transformado en un mercado de oferta laboral y no de demanda por parte de las empresas. Eso hace que en la lucha por la negociación (beneficios para los “empleados” a cambio del trabajo que entregan), los profesionales *psi* deban estar dispuestos a casi cualquier cosa y que las empresas no se esmeren por ofrecerles (casi) nada porque igual los conservarán trabajando para ellas⁽¹⁾. La variable de ajuste en las EMP ha sido en muchas ocasiones el honorario del profesional, redundando en una baja satisfacción, alta suspicacia y/o resentimiento hacia la empresa del lado del trabajador. Los profesionales de las EMP suelen sospechar que las decisiones gerenciales no se guían por una búsqueda de la calidad, carecen de buen criterio clínico ni seleccionan a sus terapeutas sobre la base de la capacidad o de las credenciales sino que se mueven por intereses espurios, subordinan lo clínico al menor costo inmediato y escogen a los psiquiatras y psicólogos sobre la base de amistades o lazos de parentesco.

7. La eficacia rara vez es estudiada. Habitualmente, no se conocen los resultados de los tratamientos (ambulatorios, internación, hospital de día, etc), discriminados por grupos poblacionales y terapeutas.

Históricamente los trabajadores de la SM han desconfiado de este tipo de mediciones de eficacia. Sus



argumentos más resonantes se han basado en privilegiar únicamente el conocimiento directo que tienen ellos en detrimento de las apreciaciones superficiales que podrían hacer los auditores, desconfiar de la finalidad de este tipo de estudios o privilegiar exclusivamente la pura subjetividad que no admite estandarización o comparación alguna.

El no rendir cuentas a nadie (más que a un Otro al que cada uno reconozca como el que sabe) es intrínseco al funcionamiento de los profesionales de la salud de nuestro medio (“¿quién es este personaje para venir a decirme a mí lo que tengo que hacer?”). Esta oposición a ser auditados, con cierta responsabilidad de algunos auditores que solo veían en estos estudios un mecanismo para controlar y perseguir sin buscar que nada sustancial mejor, habría sido un escollo difícil de sortear para estudiar la eficacia de los procedimientos.

La baja tasa de uso de los servicios y un superávit que duró bastantes años restaron interés a muchos gerentes para usar este parámetro con inteligencia.

8) La eficiencia, la ecuación de la eficacia y los costos para lograrla, tampoco forman parte de los estudios habituales. Una comparación de los resultados con el dinero invertido para lograrlos es aún menos frecuente que los estudios de eficacia. En el campo de la SM se ha tomado a este tipo de abordajes como si fuera una herejía. Sin embargo, sin demasiada reacción, este cálculo se usó sin explicitarlo cuando se bajaron costos sin modificar la eficacia de las intervenciones. En vez de buscar otras estrategias para ser más eficientes se siguió funcionando del mismo modo pero con menores remuneraciones. La opción de mejorar la eficacia y mantener los costos también podría haber redundado en una mayor eficiencia (sin tanto perjuicio para los profesionales) pero ésta ha sido una posibilidad raramente explorada.

9. Los Sistemas de SM suelen estar desarticulados del Sistema de Salud general de la EMP. Siguiendo una tradición controvertida de la Medicina, la SM está disociada de la salud “física”. Pese al intento en algunos sectores de la red sanitaria de volver a reunir lo mental con lo corporal (disolviendo neuropsiquiátricos, intentando que haya profesionales de la SM

en donde se realiza la APS, internando pacientes psiquiátricos en los centros polivalentes, etc.), sigue siendo fuerte la desvinculación entre los sistemas especializados y el de salud general.

Mientras que el sector público avanzó en esta integración, las EMP internan exclusivamente en clínicas psiquiátricas, segregan la enfermedad mental del resto de sus "clientes/afiliados" y acentúan la disociación antes mencionada.

Una modalidad reciente que incentiva esta separación recibe el nombre de *carve-out*(7). La atención psiquiátrico/psicológica es capitada por separado de las otras prestaciones médicas. Algunas EMP funcionan usando este Sistema, estipulando un valor por cada afiliado que puede utilizar (potencialmente) los servicios de SM (ya sea que luego los requieran o no). El funcionamiento tipo *carve-out* tiene ventajas en el gerenciamiento por especialidad o también para poder sumar cápitas de distintos sistemas (OS y/u otras EMP). Pero estas ventajas deben sopesarse con una creciente fragmentación de la asistencia de la salud integral de las personas, un menor compromiso del Sistema especializado con los problemas que no sean de su absoluta incumbencia, y un incremento de zonas grises en las cuales unos pueden pretender que otros se hagan cargo.

10. Los sistemas actuales suelen carecer de recursos informáticos para las historias clínicas, no invierten en programas que permitan dinamizar los datos y trazar estrategias en función de la información. Este tipo de inversiones es visto como un gasto y, dado que en estas organizaciones se suele pensar a corto plazo, no se comprende que a más largo plazo se podría crecer, perfeccionar y evolucionar gracias a los datos que se pueden ir generando. Por otra parte, sin estos recursos los indicadores de calidad generarían un jeroglífico de números indescifrables. La falta de sistematización e informatización llega al punto de que no se respetan ni siquiera los criterios mínimos para homogeneizar la manera de hacer los diagnósticos –que sería la base más elemental de un sistema inteligente–.

Modelo de funcionamiento de un Sistema de Salud Mental en una EMP

Teniendo en cuenta los parámetros usados para evaluar el funcionamiento actual de los servicios de SM en las EMP, proponemos cómo debería ser la forma correcta de dichos parámetros.

Seguramente no faltará quien diga que sería ideal dar muchas más prestaciones u opciones terapéuticas para todos los afiliados, que todos deberían poder contar con coberturas completas del tratamiento que eligieren, que ninguna empresa con fin de lucro puede ser la encargada de brindar salud a población alguna y que, llevado al extremo, para el ideal bastaría con una única definición del principio de la equidad: "todo para todos". No faltará quien hable de la perversión del Sistema al pretender que la gente piense que no es posible "todo para todos". No faltará quien diga que no hay necesidad de sacar nada a nadie y que sólo es cuestión de agregar nuevos beneficios. En este sentido puede que la forma de entender los parámetros que aquí planteamos sea tildada de "engañada" (o "engañadora").

Dado el contexto actual de la organización del Sistema de Salud de la Argentina (una organización compleja, tripartita y con un sector privado o de EMP en funcionamiento y con severas falencias), y mientras que la medicina no esté completamente socializada, nuestra propuesta se dirige al perfeccionamiento de un sector del Sistema que adolece de los problemas antes mencionados. Llegado el momento de un monopolio de la oferta de atención de salud por parte del Estado (a la manera de Canadá o Suecia), aun si desaparecieran las EMP, algunas de las actuales consideraciones podrían seguir vigentes en el intento de contar con Sistemas más equitativos y eficientes.

1. La equidad es seguramente uno de los pilares básicos de cualquier Sistema que pretenda ser ideal, aun si se trata del sector privado. No es posible creer que uno se encuentra en el mejor sistema (de los posibles) si no se cumple el requisito de la equidad.

Según el Diccionario de la Real Academia, la equidad (en una de sus acepciones) es la "disposición del ánimo que mueve a dar a cada uno lo que merece" (5). Según el Diccionario Enciclopédico Salvat, es la "cualidad consistente en no favorecer a uno en perjuicio de otro" (9).

La equidad implica que todos somos iguales y que contamos con los mismos derechos. Sin embargo, las diferencias interindividuales hacen que la gente no sea igual (no parta de un mismo estado de salud, no cuente con iguales medios económicos para obtener los cuidados profesionales para restablecer su salud, y los efectos de su falta de salud tampoco sean idénticos). En este caso, la equidad, para no favorecer a unos en perjuicio de otros, debería consistir en favorecer a los más necesitados y a quienes, por su particular situación de salud y económica, tengan mayores dificultades para estar en iguales condiciones que el resto.

Para buscar ejemplos de la vida cotidiana que puedan graficar en qué consistiría la equidad deseada y contraponerla a la equidad habitual en nuestro país, podríamos usar el caso de los peatones y los vehículos. Mientras hay países que privilegian a los peatones (los menos "favorecidos" en comparación con los vehículos dado el daño que uno le puede provocar al otro en una coalición), lo instituido socialmente en nuestro país los equipara y los deja librados a la "ley de la selva". En las esquinas los autos parecen tener privilegio (porque imponen su envergadura) y nadie defiende verdaderamente a los peatones. En nuestro esquema actual de SM no es muy distinto: los que menos lo necesitan son los más favorecidos (como los autos en perjuicio de los peatones).

Para el caso, no está contemplado en el PMO que los pacientes más graves (los crónicos), sean cubiertos en forma total por las EMP. Eso sí ¡está muy bien especificado que todos tienen derecho a 30 sesiones anuales de psicoterapia con amplia financiación!

En nuestro sistema ideal, la equidad implicaría el privilegio asistencial de quienes mayor patología presentan. No creemos que eso signifique un perjuicio de peso para los menos necesitados (pero un sistema invertido como el actual sí representa un perjuicio para los más graves). Generalmente, la patología grave y/o crónica mina las posibilidades laborales y los vínculos familiares y horada la base económica del individuo y de su familia, haciendo todavía

más difícil afrontar los costos generados por la misma patología.

La pregunta básica que habría que formularse respecto de este parámetro es: ¿quiénes son los más beneficiados y quiénes los menos en el Sistema?

2. En consonancia con el concepto de equidad estaría el de solidaridad. Nuestro Sistema deberá partir de la idea que quienes más pueden (y con mejor salud cuentan) deben favorecer a quienes menos (salud) tienen.

Es cierto que cuando existe una crisis como la que atraviesa la Argentina comienzan a deteriorarse los vínculos de solidaridad y cada uno piensa en su mayor beneficio inmediato. Se hace difícil pensar en la conveniencia del sistema en su conjunto y verse como parte o resultante del éxito (o del fracaso) de un colectivo de personas.

Los afiliados de las EMP buscan aprovechar todas las ventajas que le ofrezca su prepaga (o incluso algunas que logran extraerle dada la imposibilidad de controlar algunos detalles) sin darse cuenta de que si todos hacen eso la cuota deberá aumentar y que la terminarán pagando entre todos. Muchos afiliados toman la credencial como si fuese una tarjeta de crédito cuya cuenta ya está paga de antemano con la cuota fija mensual. Las recetas a nombre de quien tiene la cobertura (para recibir el financiamiento del 50% del medicamento), la realización de estudios innecesarios (también alentados por especialistas que lucran con sus aparatos), el disfraz de antecedentes patológicos inexistentes para cubrir prácticas que de otro modo debería financiar el afiliado en forma total, son algunos de los ejemplos de cómo cada uno busca sacar la máxima ventaja sin considerar que el sistema entero colapsará si todos hacen lo mismo. A mayor escala, lo mismo pasa con los impuestos, el contrabando de mercadería, las patentes "camufladas" para no recibir multas fotográficas, o el inminente aumento del dólar por la desconfianza de los ahorristas en el valor futuro de su propia moneda y de la conducta de sus conciudadanos.

Nuestra propuesta de un sistema ideal implicaría privilegiar el beneficio del conjunto aun a expensas de perder algún privilegio individual. Será preferible perder algunas sesiones cubiertas para una población que podría financiarlas si tuviese verdadera motivación, pero ganar en atención para pacientes graves y sin las mismas posibilidades de financiarse costosos y prolongados tratamientos. Será preferible no ofrecer a todos 30 sesiones anuales y cubrir enteramente a quienes sufren trastornos más severos.

Si bien es posible que el Sistema no esté pensando en expulsar a los más necesitados, termina funcionando como si así lo prefiriera. Cuando se les exige a los más perjudicados que sean solidarios con los que más salud tienen, parecería una forma de desalentar su permanencia en el Sistema y un incentivo para su salida al ámbito público. Si bien este tipo de empresas tienen fines de lucro no dejan de cumplir un fundamental rol social y, por lo tanto, nuestro esquema ideal pretende que, en vez de expulsarlos, consiga la solidaridad del resto de los afiliados y subvencione su tratamiento sin sobrecargar al sistema hospitalario.

Para comprender este parámetro debemos preguntarnos ¿quién es financiado y quién es el que financia a los que más recursos necesitan?

3. La accesibilidad y la penetración son otros dos de los pilares del sistema ideal propuesto. Los pacientes más graves deben poder ser detectados activamente y deben contar con la ayuda necesaria sin demoras ni barreras físicas.

Ante la ausencia de datos sobre las tasas de uso en las EMP locales, valgan como parámetros de accesibilidad los porcentajes arrojados en otras latitudes. "Un total de aproximadamente 15% de la población adulta norteamericana utiliza los Servicios de SM en un año calendario. Algo más de la mitad de ese 15% de la población adulta, un 8%, usa los Servicios de SM y tiene un desorden mental o de adicción diagnosticable. Teniendo en cuenta que un 28% de la población tendría un desorden mental o de adicciones diagnosticable, solamente un tercio de ellos estaría recibiendo tratamiento en un año" (16).

En un documento de Canadá se afirma que "un descubrimiento significativo de los estudios epidemiológicos es que la mayoría de las personas que reúnen los criterios para diagnosticar un trastorno mental no reciben asistencia en el Sistema de Salud por esta condición. Para mayor preocupación adicional, el hallazgo de estos estudios es que una importante proporción de quienes sí reciben asistencia para su padecimiento mental no reúnen los criterios para un diagnóstico de trastorno mental" (13). Esto destaca la importancia de contar con estrategias activas para identificar a los pacientes con grandes necesidades y que podrían obtener los mayores beneficios en los Servicios de SM.

La penetración del Sistema es la contraparte de la accesibilidad. Según los estudios de otros países, solo el 30% de las personas con desórdenes mentales se encuentra siendo asistida en cada momento (21). "Una distancia crítica sigue existiendo entre quienes necesitan el servicio y aquellos que lo reciben" (16).

Por ejemplo, en los EE.UU. se sabe que de una población de 100.000 personas habrá 5.000 cada año que padecerá de un trastorno depresivo. De ellos, 100 se internarán, 850 serán tratados por un especialista de SM, 2250 se atenderán por su médico de cabecera y 1800 pasarán inadvertidos a todo el Sistema de salud (22). Los sistemas actuales de SM permanecerán indiferentes a los 1800 que no fueron detectados ("ahorrándose" el dinero que significaría atender a estos pacientes) pero un sistema ideal debería ocuparse de detectarlos en la mayor proporción posible a un costo que el Sistema pueda financiar y sabiendo que será preferible invertir en detectarlos y tratarlos que en financiar psicoterapias psicoanalíticas a los afiliados que pretenden continuar sus análisis de antes por medio de su cobertura actual (14). Que esta población sea detectada y asistida en la mayor proporción posible es la medida del grado de accesibilidad y de penetración del sistema.

La pregunta pertinente a este punto es ¿qué barreras existen para que la gente consulte y qué actividades se desarrollan para saber quiénes son, y así atender la demanda de los más necesitados?

4. La intermediación y la transparencia deben minimizarse y maximizarse respectivamente. El ideal sería "la menor intermediación" y "el máximo de transparencia posible". En tanto parámetros del funcionamiento del Sistema, indican en qué medida y con qué grado de conocimiento de los actores intere-

sados el dinero disponible se traduce en servicios para los afiliados. Siendo limitado el recurso destinado al financiamiento de la asistencia de la SM, el dinero invertido debería poder traducirse en (mejores) servicios para la gente que los necesita y en (mejores) remuneraciones para los profesionales que hacen el trabajo. El hecho de que parte de este recurso quede en manos de personas que no forman parte de la misión de la empresa –ayudar a la gente con problemas mentales– es en sí mismo un problema. Y la contradicción con el fin de lucro de la organización deberá salvarse por la vía de la regulación y las exigencias estatales en decidido apoyo a los usuarios necesitados.

Los procesos administrativos y gerenciales deben ser considerados simples “colaboradores” para que la misión se lleve a cabo y no como fines en sí mismos.

Por el lado de la transparencia, para erradicar la tan frecuente “radio pasillo” que mina a las instituciones y contraponen a unos con otros, la política debería ser de puertas abiertas (en la dirección, la administración y los indicadores de calidad). Los procesos y resultados del trabajo de los profesionales deberían estar a disposición de cualquiera que quiera consultarlos.

La pregunta a formular es ¿qué porcentaje del dinero dedicado a la SM llega a los profesionales, cuánto se gasta en los “procesos administrativos” y qué grado de conocimiento tienen ellos sobre los procesos de la organización?

5. La continuidad y la adherencia a los tratamientos en los pacientes graves debe ser un punto en el que es necesario insistir. Se ha demostrado en los estudios internacionales que lo más conveniente para evitar las reinternaciones de los pacientes “de puerta giratoria” (*revolving door patients*) es garantizar la continuidad de los tratamientos(11, 10, 6, 8). Deberían dedicarse muchos más esfuerzos que los que se destinan en la mayoría de estos sistemas a vigilar que los pacientes graves sigan sus tratamientos y no abandonen la medicación. Equipos interdisciplinarios, con la fundamental participación de Asistentes Sociales, podrían seguir especialmente a estos pacientes y prestar particular atención a los momentos en los que pasan de una instancia terapéutica a otra (como cuando salen de una internación y concurren al hospital de día o al tratamiento ambulatorio).

Una población de pacientes internados en una sala de agudos en el sistema público de nuestro país mostró que más del 50% había sufrido una internación con anterioridad a aquella durante la cual era estudiada(2). Es altamente probable que una adecuada continuidad de sus tratamientos hubiera podido evitar muchas de estas reinternaciones. Si bien no son comparables directamente porque toman períodos distintos, en una EMP líder del mercado, con un seguimiento estrecho post-internación, se registró una tasa interna de reinternación a lo largo de 24 meses consecutivos de 12% respecto del total de pacientes internados.

En Inglaterra se hizo un estudio en numerosos centros para ver cuál era la tasa de reinternación a los 90 días de la externación en relación a la adherencia al tratamiento y se vio que la mayoría de las instituciones oscilaron entre el 10 y el 20% pero hubo casos en los que se llegaba del 25 al 30% de pacientes que abandonaban el tratamiento y se reinternaban(15).

Weiden(23) calculó que la tasa de recidivas para la esquizofrenia era de 3,5 y 11% por mes, respectivamente, para los que tomaban medicación antipsicótica típica y para quienes la abandonaban, demostrando la fundamental relevancia de monitorear la adherencia al tratamiento para este tipo de pacientes.

La pregunta que es necesario contestar es ¿en qué medida son continuos los tratamientos de los pacientes graves y en qué medida estos pacientes adhieren a los tratamientos indicados?

6. El gerenciamiento de los profesionales debe contar con una visión estratégica de los recursos humanos. La alineación de los intereses de estos profesionales con la misión de la empresa es crucial. Los terapeutas deben poder decir qué esperan de la empresa y cómo eso se articula a los objetivos de la institución. Para ello, el número de profesionales no es un punto intrascendente sino que es algo que facilita o dificulta semejante alineación.

El número de profesionales deberá ajustarse estrictamente a la cantidad necesaria como para asegurarles a todos ellos un flujo de trabajo tal que no incentive la sobrestimación. Si bien podría ser bueno que los prestadores fueran propios y exclusivos (que no trabajaran para alguna empresa competidora), sería una carga para el Sistema difícil de soportar. Dado que no todos los pacientes requieren el mismo tipo de dedicación por parte de los terapeutas, éstos podrían ser seleccionados, contratados y remunerados de diferente manera según el grupo de pacientes con los que trabajasen.

La pregunta a contestar será ¿de qué tipo de gerenciamiento y tratamiento de los recursos humanos dispone la empresa?

7. Es indispensable la eficacia de las intervenciones utilizadas en el Sistema y para ello serán necesarios los estudios que permitan evaluarla. Como sugiere Cochrane hace ya 30 años, toda intervención, idealmente, debería cumplir una serie de requisitos para ser costeados por un Sistema de Salud:

- a. debe servir para lo que se supone que se utiliza,
- b. si algo es eficaz debe estar disponible para todos,
- c. se deben minimizar los tiempos de intervención durante la enfermedad,
- d. los pacientes deben ser tratados en donde se obtenga la mayor eficacia,
- e. se debe intentar prevenir únicamente lo que es susceptible de ser prevenido,
- f. se debe diagnosticar sólo si es tratable *a posteriori*(4).

Es cierto que en el terreno de la SM cualquiera de estas afirmaciones sería sumamente discutida si la quisiéramos aplicar a procedimientos psicoterapéuticos y aun a muchos tratamientos farmacológicos. La clínica del caso por caso, la resistencia a la auditoría externa, la alteración del campo a evaluar por la presencia del evaluador y el recelo ante otro profesional que se inmiscuya en el curso o resultado de un tratamiento, son todos argumentos de peso y, con mayor o menor fundamentación, deben ser cuidadosamente atendidos. De todos modos éste no debiera ser un impedimento para intentar avanzar en esta dirección.

Prácticamente todos los países desarrollados se plantean esta necesidad. Valgan como ejemplo las declaraciones de principios de Canadá(13), el Reino Unido(15) y Australia(17) acerca de cómo deben ser

los Sistemas de SM en sus países. En todos estos países, la eficacia forma parte de las prioridades fundamentales para el funcionamiento del sistema. En nuestro país, aunque parece haber pasado desapercibido, el Plan Nacional de SM también lo incluye dentro de sus principios(18).

La pregunta a realizar es, ¿qué resultados obtenemos en cada uno de nuestros tratamientos?

8. La eficacia debe ser cotejada con la eficiencia. Dado que se invierte dinero (pagando a los profesionales, a las farmacias o a los laboratorios medicinales, a las clínicas y a otros centros asistenciales, y a los administrativos) es necesario evaluar en qué medida se traduce en SM de los afiliados cada una de estas operaciones.

Es cierto que no es tarea sencilla escoger los indicadores que permitan cuantificar (sin eliminar o desconsiderar) los aspectos más importantes de lo que sucede entre un profesional y su paciente. Como dicen Ruggeri y Tansella(20), es común que los clínicos piensen de este tipo de mediciones que sólo atrapan lo superficial y que presentan un enfoque reduccionista de la problemática de la SM, lo cual encierra una buena dosis de verdad.

Sin embargo, los mismos países citados que se preocupaban por su eficacia también lo hacen sobre su eficiencia (y lo mismo vale para el Plan Nacional de SM de Argentina). Sin esta consideración, y una vez que hemos descartado que sea posible darle todo a todos, no hay manera de decidir racionalmente el destino de los recursos humanos y económicos.

Los argumentos que tantas veces se usan en nuestro medio para justificar que no se hagan estos estudios también incluyen el desconocimiento de que sí se hacen en países desarrollados. Otros argumentos señalan que afuera lo hacen porque tienen dinero pero que localmente no disponemos de tantos recursos (¿en cuyo caso estaría aun más indicado!!) o que acá lo haríamos mal y entonces es preferible no hacerlo (cuando lo que correspondería sería esforzarse por hacerlo correctamente pero no dejar de hacerlo).

La pregunta que los indicadores que escojamos deberán ayudarnos a contestar es, ¿qué inversión demandan los resultados que estamos obteniendo con cada una de nuestras intervenciones?

9. El Sistema de atención para los problemas psiquiátrico-psicológicos debe estar integrado con el resto del Sistema. Ya sea que se utilice un esquema del tipo *carve out* o, su opuesto, uno del tipo *carve in* (en el cual no hay una capitación independiente para la asistencia de la SM), lo fundamental es hacer hincapié en la integración de los servicios. En cualquier caso no pueden dejar de usarse estrategias tales como: la capacitación de los médicos clínicos para detectar y/o tratar a pacientes con trastornos mentales; ateneos conjuntos con alguna periodicidad para mejorar el trabajo interdisciplinario; que los interconsultores *psi* participen de las actividades académicas de las otras especialidades; la identificación y el tratamiento conjunto entre especialistas en SM y otros especialistas para los casos con patología clínica recurrente y diversa, y para aquellos con trastornos mentales severos que raramente consultan al clínico o de los que el clínico ha buscado cómo desembarazarse; la internación en salas generales de pacientes con trastornos mentales (con-



templando que habrá algunas excepciones, ésta deberá ser la primera opción).

La pregunta a formular es ¿en qué medida está integrada la asistencia de los pacientes con trastornos mentales a la del resto de los afiliados?

10. El Sistema debe ser inteligente y apoyado en las herramientas informáticas disponibles. A esta altura del desarrollo de la tecnología no podemos desconocer que la informática es una herramienta indispensable para el manejo eficiente de un Sistema de Salud. De este modo se podría ganar en eficiencia y mejorar la satisfacción del cliente/usuario externo e interno.

Un sistema ideal deberá contar con esta apoyatura para su desarrollo. Así podrá procesarse la información producida por los terapeutas, tanto en las historias clínicas, como en los indicadores seleccionados. Es indispensable contar con números que permitan ir teniendo una retroalimentación genuina de lo que esta sucediendo, para ir haciendo las modificaciones necesarias. El cuidado continuo que es tan necesario en los pacientes crónicos, se ve facilitado si la información se centraliza, y se encuentra a disposición en distintos momentos de la vida del paciente, para los terapeutas que puedan requerirlo.

Es por eso que se necesita una historia clínica común, en soporte magnético, donde se logren los acuerdos para una homogenización de los criterios y las formas de llenado.

La pregunta será ¿nuestro sistema de registro está informatizado y/o nos permite el adecuado seguimiento de los pacientes, los tratamientos y los indicadores de calidad?

Conclusiones

El sector privado cuenta con Sistemas de SM que, salvo raras excepciones, no parecen haber definido jamás los parámetros para justipreciar su funcionamiento. A la luz de la definición de dichos parámetros, estos sistemas muestran severas falencias en la equidad, la solidaridad, la accesibilidad, la transparencia, la continuidad de los tratamientos, la gestión de los recursos humanos, la eficacia, la eficiencia, la integración con los servicios generales de salud y en el uso de herramientas informáticas apropiadas. Seguramente existen determinantes de importancia para que éste sea el estado de situación. La legislación que debería regular a estos sistemas no cumple adecuadamente sus funciones, faltan organismos de control apropiados y los intereses contrapuestos de actores históricamente determinados desembocan en luchas encarnizadas con la obvia imposición del más fuerte sobre el más débil. El desarrollo de estas falencias requeriría de un extenso análisis que no hemos realizado en el presente trabajo.

Mientras que otros países y, por ende, sus organizaciones destinadas a la atención de la salud, con muchos más recursos que nosotros, se han preocupado por la racionalidad y eficiencia de sus inversiones en SM, nosotros aun parecemos estar lejos de semejante planteo. Las escasas puntualizaciones existentes (tales como el Plan Nacional de SM o la Ley de SM de la Ciudad de Buenos Aires) consideran algunos de estos as-

pectos pero no logran traducirse en formas de organización concretas y se encuentran en flagrante contradicción con aspectos del PMO. Por su parte, entre los profesionales, no faltan quienes ven en este planteo una forma de mercantilizar la salud (mental).

El presente artículo, por el contrario, sostiene que:

a. es necesario terminar de definir los parámetros del funcionamiento de los Sistemas de SM,

b. hay que aplicar estos parámetros al análisis de cómo operan estos sistemas y de cómo debieran hacerlo, llevando al terreno concreto los conceptos vertidos en algunos documentos y leyes,

c. el sector privado debe estar comprendido dentro de regulaciones y exigencias de equidad, accesibilidad, etc.,

d. si estos controles limitan la rentabilidad de estos Sistemas, el Estado deberá estar dispuesto a resistir las presiones del sector privado y contar con un diseño de auditoría adecuado para saber lo que es exigible y lo que es superfluo,

e. no es esperable que este sector quede al margen de usar parámetros de eficacia y, por último,

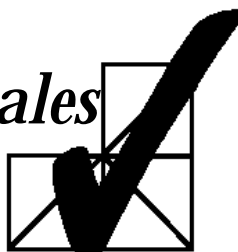
f. sin racionalidad y eficiencia quedaremos a merced de lógicas de mercantilización que deberían ser evitadas.

Nuestra propuesta pretende instalar esta problemática en el seno de los profesionales de la SM y aportar algunas herramientas para pensar una solución al complejo tema de diseñar y evaluar Sistemas de SM ■

Referencias bibliográficas

1. Agrest, M., La Psicoterapia en los Sistemas Prepagos de Salud. *Vertex, Rev. Arg. de Psiquiat* 2000. 11(41): 227-233.
2. Agrest, M; Nemirovsky, M; y otros., *Aspectos vinculados las reinternaciones psiquiátricas en una sala de pacientes agudos*. 1996. Inédito.
3. Alonso, M. (ed.), *Psicología en las Américas*. Caracas: Sociedad Interamericana de Psicología, 1999.
4. Cochrane, AL., *Effectiveness and Efficiency. Random Reflections on Health Services*. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust, 1972.
5. Diccionario de la Real Academia., España: Espasa Calpe, 21 edición, 1996.
6. Fernandez, GA.; Nygard, S., Impact of involuntary outpatient commitment on the revolving-door syndrome in North Carolina. *Hosp Community Psychiatry* 1990, 41 (9): 1001-1004.
7. Frank, R.; Huskamp, H.; McGuire, T.; Newhouse, J., Some Economics of Mental Health "Carve-outs". *Arch Gen Psychiatry* 1996, 53(10): 933-937.
8. Green, J., Frequent Rehospitalization and Noncompliance With Treatment. *Hosp Community Psychiatry* 1988, 39 (9): 963-966.
9. Gran Diccionario Salvat., Barcelona: Salvat Editores, 1992.
10. Harris, M.; Bergman, HC., Case management and continuity of care for the "revolving-door" patient. *New Directions for Mental Health Services* 1988, 40: 57-62.
11. Hiday, VA.; Scheid Cook, TL., Outpatient commitment for "revolving door" patients: Compliance and treatment. *J Nerv Mental Disease* 1991, 179 (2): 83-88.
12. Ley de Salud Mental de la Ciudad de Buenos Aires., Ley 448. 2000
13. McEwan, K & Goldner, E., *Accountability and Performance Indicators for Mental Health Services and Supports*. Ontario: Health Canada Pub. 2001. Consultable en internet en <http://www.hc-sc.gc.ca/hppb/mentalhealth/pdfs/a-pimhss.pdf>
14. Nemirovsky, M., La crisis asistencial de la Salud Mental en los Sistemas de Medicina Prepaga. *Tesis de Maestría*, 2001.
15. NHS., *Modernizing Health and Social services*, 2001 www.doh.gov.uk
16. NIMH, 2001 www.surgeongeneral.gov
17. Pirkis, J; Burgess, P; Dunt, D & Henry, L., *Measuring quality in Australian mental health services*, 1999 <http://www.mentalhealth.gov.au/>
18. Plan Nacional de Salud Mental., (1998)
19. Programa Médico Obligatorio., Resolución 247/96 MSy AS. *Boletín de la Superintendencia de Servicios de Salud*. 16-19- IV, 1996.
20. Ruggeri, M & Tansella, M., Evaluating outcome in mental health care. *Current Opinion in Psychiatry* 1995, 8:116-121
21. Rupp, A; Gause, E & Regier, D., Research policy implications of cost-of-illness studies for mental disorders. *Br J Psychiatry* 1998, 173 (Suppl. 36): 19-25.
22. Simon, G., Capitated Financing and Population-Based Care. En *Administrative Psychiatry. New concepts for a changing behavioral health system* (Talbot & Hales Eds.). Washington: American Psychiatric Publishing, Inc., 2001.
23. Weiden, PJ. & Olfson, M., Costs of relapse in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1995, 21: 419-429.
24. WHO., *World Health Report 2001*. New understanding, new hope. Geneva: WHO.

lecturas y señales



LECTURAS

Andrea Márquez López-Mato y otros. Psiconeuroinmunoendocrinología. Buenos Aires, Polemos, 2001, 478 págs.

Los autores de *Psiconeuroinmunoendocrinología* pertenecen a un grupo transgeneracional que ha conformado una verdadera corriente de pensamiento en nuestro medio. Convocados por Andrea Márquez López-Mato se concretó un trabajo en equipo en el que participaron sus colaboradores directos en el Instituto de Psiquiatría Biológica Integral (IPBI), de Buenos Aires, junto a otros destacados profesionales que comparten con ellos muchos puntos en común en su hacer y pensar. Se encuentra así, en el contenido de la obra, la huella de lo ya escrito en la Argentina sobre la temática en cuestión, ensamblado armónicamente, con las revisiones e investigaciones más actuales publicadas en el mundo.

La Psiconeuroinmunoendocrinología, nuevo macrovocablo holístico que permite operar de manera lingüística y a la vez didáctica, invita a la reconciliación del saber entre especialistas de distintas vertientes que han entendido que en la integración se halla una respuesta útil a la comprensión de la naturaleza humana, y que buscan, infatigablemente, la respuesta a los múltiples interrogantes que presenta el enigma clínico de sus pacientes.

Cabe destacar, también, el valor práctico de la obra. Un sinnúmero de informaciones, datos, cifras, valores de laboratorio, fundamentos y resultados de métodos com-

plementarios de la exploración clínica, provenientes del terreno de otras especialidades de la medicina que, habitualmente se encuentran dispersos en diversos Tratados y Manuales, aparecen aquí reunidos y articulados en un todo coherente a los efectos de ofrecer al lector los elementos necesarios para apoyar la tesis general de la obra. Esta característica hace del libro una herramienta útil y actualizada para los especialistas avezados pero, también, para médicos de otras especialidades y estudiantes de medicina y de psicología, y para quienes desde otros campos del conocimiento necesiten formación e información acerca de los fundamentos biológicos del acontecer psíquico humano y de su patología.

J. C. S.

María Martina Casullo, Pablo Daniel Bonaldi, Mercedes Fernández Liporace. Comportamientos suicidas en la adolescencia, morir antes de la muerte. Buenos Aires, Lugar Editorial, 2000, 141 págs.

El texto que presentamos fue escrito por docentes de las Facultades de Psicología y de Ciencias Sociales de la Universidad de Buenos Aires. Sus dos primeros autores son, además, investigadora y becario del CONICET respectivamente. En sus páginas se aborda una cuestión importante aunque descuidada en nuestro medio, como es la del suicidio de adolescentes. En efecto, aunque con deficiencias sustanciales en sus registros, podemos afirmar que el suicidio en nuestro país constituye, por su frecuencia en la población general, un grave problema de Salud Pública. La obra viene a llenar una necesidad práctica muy considerable y urgente ya

que poco teníamos publicado sobre el tema y además poco es lo que se transmite, generalmente, en los cursos de grado y postgrado de los universitarios que integran los equipos de salud mental.

El libro aporta en su primer capítulo un estudio de Casullo sobre las ideaciones y comportamientos suicidas, luego, en el segundo Bonaldi se interna en el estudio del suicidio desde una perspectiva sociológica describiendo un recorrido que va desde los enfoques "estadístico morales" hasta los "interpretativos" para luego, en el tercer capítulo, centrarse, específicamente, en el suicidio juvenil en la Argentina; a continuación Liporace presenta un estudio de campo que explora las actitudes y el riesgo suicida en adolescentes escolarizados de la ciudad de Buenos Aires y, por último, Casullo retoma el texto para sugerir una serie de actividades de prevención y postvención en contextos educativos. Sin ningún lugar a dudas esta obra, escrita en forma clara y precisa y apoyada en una bibliografía tan amplia como pertinente, merece el estudio de todos los especialistas en Salud Mental, así como su lectura debe ser de máximo interés para educadores de los distintos niveles, especialistas en Minoridad y Familia, jueces y abogados y personal de instituciones de seguridad relacionados con la casuística que se estudia.

Vertex

Marcos Einis. La sociedad dispersa. Córdoba, Argos, 2002, 80 págs.

Las conmociones del sujeto contemporáneo motivan la aparición de múltiples obras en la literatura actual. El psicoanálisis es una de las disciplinas más fecundas en ese

sentido porque su propio objeto de estudio está implicado de manera inextricable con dicha problemática. En este ensayo de Marcos Einis –destacado profesional que nos entrega su libro desde su Córdoba natal después de haber realizado un prolongado periplo de formación y trabajo en Inglaterra y Francia en donde trabajó junto a tan destacados maestros como Morton Schatzman y Georges Lanteri Laura– se estudian tanto los aspectos que mortifican y exigen al sujeto la adopción de una posición en medio de la tormenta socio-cultural que atraviesa la época, como aquello que interroga al propio psicoanalista desde su teoría y su práctica. El texto desgrana, a lo largo de trece concisos capítulos una indagación sobre los fenómenos mediáticos, tecnológicos, políticos, etc., que inciden sobre la subjetividad del “... hombre moderno [que] parece instalado en un movimiento circular, en una banda sin fin, o mejor aún: en una enciclopedia desordenada en la cual el Aleph está en todas partes y en ninguna al mismo tiempo, comprometiéndose en historias que quedarán para siempre en suspenso, o ya perdidas, a medio camino”, como nos apunta Einis en uno de los provocativos pasajes del final de su obra en la que explora dichos puntos cruciales de la cultura contemporánea.

D. S.

Héctor Ferrari y Sara Zac de Filc, edit., Desafíos al psicoanálisis en el siglo XXI, Salud Mental, Sexualidad y Realidad Social, Polemos, Buenos Aires, 2002, 224 págs.

El Comité de Conferencias Interregionales de la Asociación Psicoanalítica Internacional (IPA), con la colaboración de la Asociación Psicoanalítica de Buenos Aires (ApdeBA), la Asociación Psicoanalítica Argentina (APA) y la Sociedad Argentina de Psicoanálisis (SAP), organizaron, junto con el Departamento de Salud Mental de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires, la V Jornada Científica que se llevó a cabo en Buenos Aires. El tema central, “Desafíos al Psicoanálisis en el siglo XXI. Salud Mental, Sexualidad, Realidad Social”, fue seleccionado teniendo en cuenta el compromiso de cada una de las instituciones convocantes con

las problemáticas de la Salud Mental con que nos enfrenta el nuevo siglo que comienza y las propuestas que provienen del Psicoanálisis y de otras disciplinas afines. El campo de la Salud Mental convoca a psicoanalistas, psicólogos, psiquiatras, sociólogos, asistentes sociales, etc., preocupados en preservar, prevenir, mantener y recuperar la salud mental en las personas, los grupos y las comunidades. Este libro es la recopilación de los trabajos presentados por importantes autores argentinos y extranjeros en las conferencias, paneles y grupos interdisciplinarios de dicho evento.

Vertex

Federico Manson, Gustavo Rossi, Gabriel Pulice, María Laura Frank, Silvia Alderete, Luis Leblebidjian, Pablo Dragotto, Comp., Eficacia clínica del Acompañamiento Terapéutico - co, Polemos, Buenos Aires, 2002, 174 pág.

Esta publicación incluye una selección de trabajos de gran profundidad sobre el Acompañamiento Terapéutico. Sus autores son argentinos –de distintos puntos del país– y extranjeros, que recogen una amplia experiencia clínica apoyada en una teorización del rol del acompañante, que constituye un aporte novedoso al trabajo de los equipos de Salud Mental. El valor de este libro supera el de una mera compilación de textos. Por el contrario, puede observarse que hay, entre muchos de ellos, líneas de trabajo en común, así como también convergencia de problemáticas teórico-clínicas aún en plena ebullición, como para constituir un entramado conceptual de fuerte consistencia.

Por ello su lectura resultará, asimismo, fundamental para psiquiatras, psicólogos y demás profesionales abocados al trabajo asistencial con pacientes severamente perturbados.

J. C. S.

Grupo doce, Del fragmento a la situación. Notas sobre la subjetividad contemporánea, Ed. del autor, Buenos Aires, 2001, 112 pág.

Las notas de este libro del Grupo doce, un colectivo de autores

formado por diez psicoanalistas y dos historiadores, buscan pensar, cada una a su modo, la subjetividad y la subjetivación en condiciones contemporáneas. Para esta tarea se parte de una hipótesis. El agotamiento de los Estados Nacionales consiste en su agotamiento como paninstitución donadora de sentido. La destitución del ciudadano consiste en su destitución como tipo subjetivo socialmente instituido. Estos escritos no pretenden probar el agotamiento objetivo de las instituciones –Estado nación y ciudadano– en la Argentina o en alguna otra parte. Pretenden en cambio indagar las consecuencias, en diversos campos, de ese hipotético desfallecimiento. Dicho de otro modo, no se trata de ensayar una descripción sociológica general y en regla de una operatoria social en descomposición, sino de construir herramientas capaces de pensar en su especificidad las transformaciones actuales en la subjetividad y en las estrategias de subjetivación.

D. S.

SEÑALES

Fundación H. A. Barceló
Facultad de Medicina

Maestría en
Neuropsicofarmacología
Clínica
Acreditada por la CONEAU

Director: Prof. Dr. Alberto Monchablon Espinosa

Duración: 2 años

Para Especialistas o profesionales en formación en Psiquiatría, Neurología, Endocrinología, Farmacología o en Salud Mental

Horario de Clases: jueves y viernes por la mañana

Informes e inscripción: de lunes a viernes de 9 a 20 horas. Avda. Las Heras 2191. Tel/fax: 4805-2607/4576-2350 E-mail: infobarcelo@si-nectis.com.ar