

VERTEX

REVISTA ARGENTINA DE PSIQUIATRÍA

64



FALTA DE RESPUESTA A LA FARMACOTERAPIA: TEORÍA Y CLÍNICA

*Bertera / Levin / Leiderman
Strejilevich / Toro-Martínez / Wikinski*

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

Volumen XVI - Nº 64 Noviembre - Diciembre 2005

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

Comité Científico

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

Comité Editorial

Martín Agrest, Norberto Aldo Conti, Pablo Gabay, Gabriela Silvia Jufe, Eduardo Leiderman, Santiago Levin, Daniel Matusevich, Alexis Mussa, Martín Nemirovsky, Fabián Triskier, Ernesto Wahlberg, Silvia Wikinski.

Corresponsales

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

Corresponsales en el Exterior

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

Informes y correspondencia:

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

En Europa: Correspondencia Informes y Suscripciones

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

Diseño
Coordinación y Corrección:
Mabel Penette

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

Impreso en:
Sol Print. Salmun Feijóo 1035. Buenos Aires

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

Hecho el depósito que marca la ley.

VERIEX, Revista Argentina de Psiquiatría, Vol. XVI N° 64, NOVIEMBRE – DICIEMBRE 2005

Todos los derechos reservados. © Copyright by VERTEX.

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

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

SUMARIO

Vertex
Revista Argentina de
Psiquiatría

Aparición
bimestral

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

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

Ilustración de tapa
María Giuffra
Sin título
30 x 40 cm
lápiz y acuarela
1999

REVISTA DE EXPERIENCIAS CLINICAS Y NEUROCIENCIAS

- Experiencia de ocho años de internación en pacientes con trastornos de la conducta alimentaria, A. M. García de Amusquibar, D. Matusevich, C. Finkelsztejn y otros pág. **405**
- Trastorno por estrés post-traumático y trastorno por uso de sustancias: abordaje terapéutico, J. Martínez-Raga, J. Dida, A. Job, C. Knecht, S. Cepeda, L. San, B. Pérez-Gálvez pág. **412**
- Arte visual, creatividad y demencias, C. Serrano, R. Allegri, M. Martelli, F. Taragano, P. Ranalli pág. **418**

DOSSIER

FALTA DE RESPUESTA A LA FARMACOTERAPIA: TEORIA Y CLINICA

- Apuntes para la discusión del concepto de resistencia en psicofarmacología, S. A. Levin pág. **433**
- Mecanismos farmacocinéticos de resistencia en el tratamiento psicofarmacológico. El rol de la glicoproteína-P, S. Wikinski pág. **438**
- Manejo farmacológico del trastorno obsesivo compulsivo resistente al tratamiento, E. Toro-Martínez pág. **442**
- Esquizofrenia resistente al tratamiento: consideraciones terapéuticas, E. A. Leiderman pág. **446**
- Resistencia al tratamiento en los trastornos bipolares: problemas conceptuales, consecuencias terapéuticas, S. A. Strejilevich pág. **454**
- Tratamiento farmacológico de la depresión resistente, H. J. Bertera pág. **460**

EL RESCATE Y LA MEMORIA

- Complicaciones de aspecto extrapiramidal en el curso de los tratamientos con clorpromacina y reserpina: estudio clínico y electromiográfico, J. Delay, P. Deniker, A. Bourguignon y T. Lempérière pág. **469**

CONFRONTACIONES

- Una perspectiva histórico-epistemológica del problema ontológico del positivismo. Positivismo y psiquiatría, J. C. Fantin pág. **473**

LECTURAS Y SEÑALES

- Lecturas pág. **478**
- Señales pág. **479**

EDITORIAL

E

n vísperas de la reunión de la Cumbre de las Américas a realizarse en nuestro país cabe una reflexión sobre las relaciones que pueden tener sus conclusiones en relación a la salud mental de los habitantes de la región.

Si nos atenemos a una perspectiva estrictamente biológica de los trastornos mentales el evento no pareciera, en una primera apreciación, estar directamente relacionado con los intereses de nuestra especialidad y los de los pacientes que atendemos aunque, como señalamos más abajo, ni aún desde esta perspectiva se los puede disociar. Pero, si entendemos a la salud mental como la resultante de una compleja trama de factores entre los que se cuentan los educacionales, los nutricionales, los habitacionales, la seguridad de las personas y sus familias y toda una gama de principios reconocidos por las declaraciones internacionales relativas a los derechos políticos, económicos y sociales de los seres humanos, caeremos en la cuenta de que los resultados de la Cumbre de las Américas tienen mucho que ver con nuestro quehacer.

En efecto, cuando se estudian los factores determinantes de la salud mental de una población se comprueba fácilmente que la correcta alimentación y los cuidados indispensables para la díada madre-hijo constituyen, junto a la unidad y seguridad del grupo familiar al que pertenecen, el comienzo de una vida sana para el nuevo ciudadano. Madres bajo estrés, carencias dietarias, falta de controles obstétricos y educación materna, grupos disfuncionales, inseguridad (desempleo del padre, violencia familiar y social en el lugar de habitación se cuentan entre las principales causas perjudiciales) son una manera infausta de empezar la evolución de un ciclo vital. Los mismos factores mencionados respecto del grupo familiar y social asociados a la ausencia de escolaridad y el analfabetismo consecuente, así como la imposibilidad de incorporarse a un trabajo digno y creativo en edades posteriores, contribuyen en forma significativa a incrementar la vulnerabilidad para los trastornos de personalidad y de adaptación. Las adicciones y el alcoholismo vienen, frecuentemente, a complicar el destino de los más desfavorecidos en la escala social. Otro tanto podría decirse de la mayoría de nuestros viejos, desprotegidos sanitariamente y pauperizados económicamente, y de las personas que afectadas por enfermedades mentales crónicas no reciben la adecuada asistencia en el plano de su rehabilitación psíquica y social.

Los trabajadores de la salud mental no están exentos, como tantas veces lo hemos señalado, de las consecuencias deletéreas de su trabajo ejercido en las condiciones antedichas.

Por eso es que la reunión mencionada que discutirá las líneas políticas relativas a la región para los próximos años es clave. Con desocupación, pobreza de masas, analfabetismo, violencia, y narcotráfico dominando la escena no es posible pensar una buena salud mental para nuestra gente. Pero, quizás, lo más grave sea lo que impide que esos flagelos se corrijan: la indiferencia, una organización social basada en el modelo de la sociedad de consumo y el individualismo, la creencia que ciencia, medicina y política constituyen compartimientos separados, la violencia de la dominación de países ricos sobre pobres, y de los ricos de cada país sobre sus compatriotas pobres, son las principales causas de la mayor parte del sufrimiento mental que vemos en nuestra práctica ■

J. C. Stagnaro – D. Wintrebert

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

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

INSTRUCTIONS FOR PUBLICATION

- 1) Articles for publication must be sent to **Vertex**, Revista Argentina de Psiquiatría, Moreno 1785, 5° piso, (C1093ABG), Buenos Aires, Argentina.
- 2) Articles submitted for publication must be original material. The author must send to the attention of the Editorial Board three printed copies of the article and one copy in PC, 3.5" DS/HD diskette, indicating the software program used and the file name of the document. The title of submitted article must be short and precise and must include the following: author/s name/s, academic titles, institutional position titles and affiliations, postal address, telephone and facsimile number and electronic mail address (e-mail). The article must be accompanied by a one page summary with the title in English. This summary must be written in Spanish and English languages, and consists of up to 150 words and should include 4/5 key words. The text itself must have a length of up to 15 pages, (aprox. 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.,

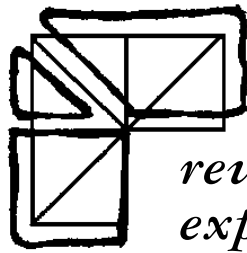
- a) Journals and Periodicals publications: author/s surname name/s, initials of first and second name/e, title, name and year of publication, indicating volume number, issue number, and first and last page of the article.
 - b) Books: surname of author/s, initials of first and second name/s, title of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



Experiencia de ocho años de internación en pacientes con trastornos de la conducta alimentaria

Ana M. García de Amusquibar

Coordinadora de la Sección de Interconsultas del Servicio de Psiquiatría del Hospital Italiano de Buenos Aires. Subdirectora de la Carrera de Médico Especialista en Psiquiatría U.B.A.

Pje. M. Padilla 4065, (1430) Ciudad de Buenos Aires - Tel.: 4551-5386 - E-mail: garcia_ana_m@hotmail.com

Daniel Matusevich, Susana Gutt, Inés de la Parra, Paula Girard, Carlos Finkelsztein

Introducción

Los Trastornos de la Conducta Alimentaria (T.C.A.) son patologías de etiopatogenia compleja. En su génesis se imbrican factores biológicos, del desarrollo individual, familiares y sociales. En una sociedad en la

cual la delgadez es considerada como un valor muypreciado relacionada con la belleza y el éxito, y la realización de dietas es una conducta aceptada y promovida desde diversos medios, los T.C.A. se prestan para que pacientes con diversas historias vitales, diferentes rasgos de personalidad y patologías comórbidas expresen su padecer.

Resumen

Los Trastornos de la Conducta Alimentaria (T.C.A.) son patologías multideterminadas que requieren la asistencia de un equipo multidisciplinario. El objetivo de este trabajo es analizar las internaciones (n=80) de pacientes con trastornos en la conducta alimentaria durante ocho años. Las mismas estuvieron a cargo del equipo de trastornos de la alimentación del Hospital Italiano de Buenos Aires. El abordaje de la etapa aguda de los TCA incluye la internación clínica y/o psiquiátrica como uno de los principales recursos para salvaguardar la vida del paciente y prevenir las cronificaciones. El 77,5% de los pacientes fue internado en la sala de psiquiatría, 5% en clínica médica y 17,5% en clínica médica con posterior pase a psiquiatría. El B.M.I. promedio en la admisión fue de 16,83. La estadía en la sala de psiquiatría fue de 35 días. Durante la internación psiquiátrica el 21,25% requirió la colocación de una sonda nasogástrica y el 82% fue medicado con psicofármacos. La mortalidad fue de 1,25%. Durante el tratamiento ambulatorio posterior a la internación, el 32,5% reingresó a la sala de psiquiatría y el 10% abandonó el tratamiento. La internación de estos pacientes busca lograr hábitos alimentarios saludables y establecer una alianza terapéutica que permita el seguimiento de un tratamiento ambulatorio.

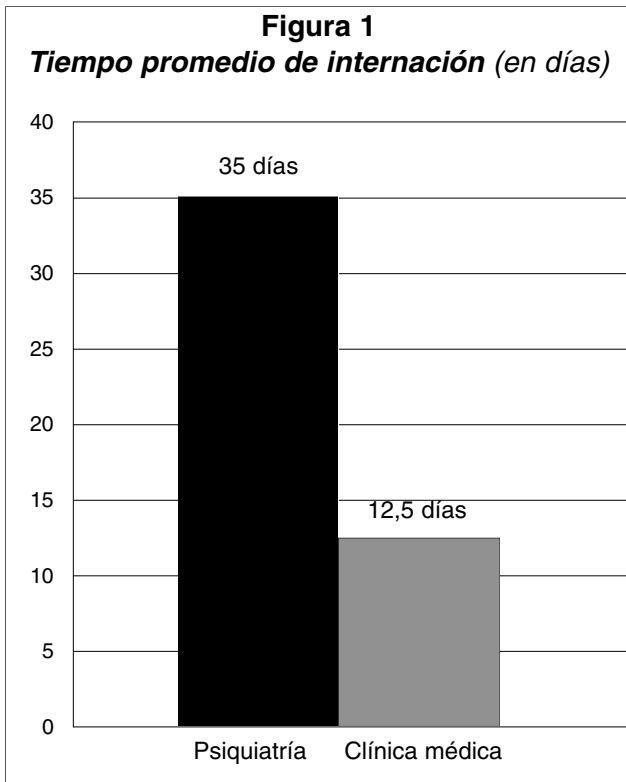
Palabras clave: Internación psiquiátrica – Anorexia nerviosa – Bulimia nerviosa

HOSPITALIZATION OF PATIENTS WITH EATING DISORDERS: AN EIGHT YEARS REVIEW

Summary

Eating disorders (Eds) are pathologies with a multifactorial etiopathogenesis. Their treatment requires an interdisciplinary team. The aim of this paper is to discuss in patient treatment (n=80) of patients with eating disorders during eight years. This treatment was in charge of the Eating Disorders Team of the Hospital Italiano of Buenos Aires. The approach to critical stages of eating disorders involves the clinical or psychiatric admission of the patients as the principal means to ward off patients from death or the appearance of cronifications. 77,5% of the patients were admitted to the psychiatric ward, 5% to a clinical ward and 17,5% to a clinical followed by a psychiatric ward. The average B.M.I. in admission was 16,83. The average time in psychiatry was 35 days. During inpatient treatment 21,25% required a nasogastric tube and 82% received psychopharmacological treatment. The mortality rate was 1,25%. During the ambulatory treatment that followed hospitalizations, 32,5% were readmitted to the psychiatric ward and there were 10% of dropouts. Hospitalization of these patients looks after the achievement of healthier eating habits and the establishment of a therapeutic alliance which allows the follow up of an ambulatory treatment.

Key words: Psychiatric inpatient - Anorexia Nervosa – Bulimia Nervosa



Según el DSM IV(9) los T.C.A. se clasifican en: anorexia nerviosa (AN), bulimia nerviosa (BN) y trastorno de la conducta alimentaria no especificado (TANE). La AN se caracteriza por marcado rechazo a mantener un peso mínimo normal para la edad y talla de la paciente, intenso temor a aumentar de peso, distorsión en la percepción de la imagen corporal y amenorrea. Generalmente comienza durante la pubertad o adolescencia temprana. La AN es el más letal de los desórdenes psiquiátricos. El porcentaje de mortalidad oscila entre el 6 y el 10% si se considera un seguimiento de cinco años, pero si éste se extiende a veinte años la mortalidad alcanza el 20%(19).

La BN se caracteriza por episodios de "atracones" con o sin conductas purgativas (vómitos, abuso de laxantes, diuréticos, etc.) para evitar ganar peso. La autoevaluación de la paciente está fuertemente determinada por el peso. Comienza generalmente en la adolescencia tardía. La tasa de mortalidad es de alrededor del 2,4% (5). Presenta una elevada comorbilidad con trastornos afectivos, desórdenes de personalidad, adicciones y antecedentes de experiencias traumáticas infantiles(12). Los TANE comprenden a aquellos pacientes que no cumplen con la totalidad de los criterios diagnósticos de los dos trastornos detallados anteriormente.

Reseña histórica

La primera mención de la internación de estos pacientes hallada en la bibliografía es del año 1689 en la obra *Phthisiología* del autor inglés Richard Morton, quien hace referencia a un estado denominado "consunción nerviosa" debida tanto a causas físicas como emocionales y fue conocido como el caso clínico de la

hija del Sr. Duke(2). La paciente presentaba amenorrea, problemas de alimentación, emaciación e hipotermia, no pudiéndose encontrar causa física para su estado. Frente a la gravedad del cuadro, el Dr. Morton sugiere la internación con aislamiento como un intento desesperado para cambiar la conducta de la paciente, a lo que la familia se opone; finalmente la niña fallece.

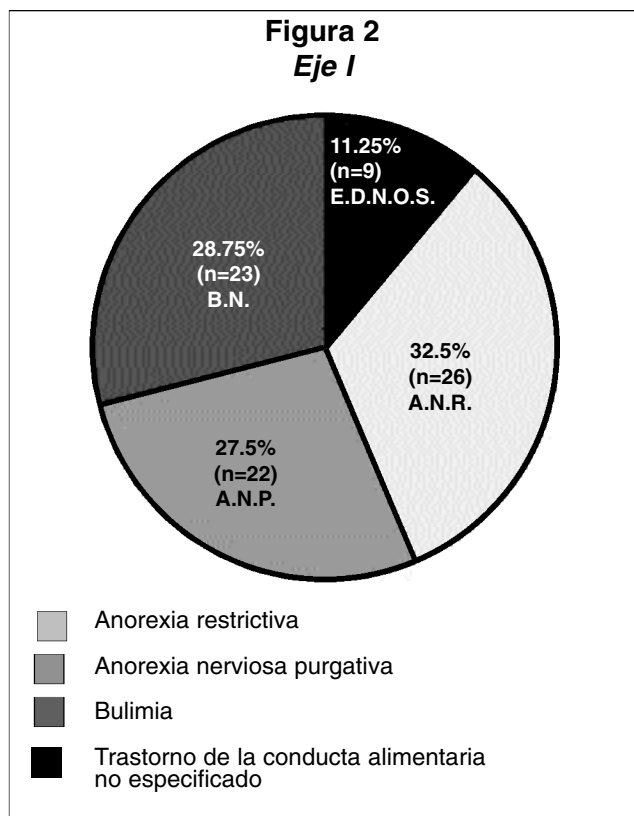
Años más tarde, en 1882, Charcot plantea en su *Lectura XVII*(21) el caso de una paciente con AN o como fue llamada por el autor "Anorexia Histérica", recomendando que estas personas deben ser puestas al cuidado de personal competente y con experiencia: "... es fundamental retirar al paciente del lugar donde la enfermedad se originó y suprimir todas las visitas de familiares o amigos en una primera etapa del proceso...".

En 1874, Sir William Gull(3) refiere: "... estos pacientes deben ser alimentados en intervalos regulares y deben ser cuidados por personas que tengan control moral sobre ellos; los parientes y amigos son generalmente las personas menos indicadas para asumir esa responsabilidad...".

Indicación de internación

La Guía para Trastornos de la Alimentación de la Asociación Americana de Psiquiatría(1) señala que el tratamiento ambulatorio en el caso de los pacientes con un peso 20% inferior de lo esperado para su edad y talla es difícil y sólo debería indicarse cuando se comprueba motivación, cooperación familiar y corta evolución de la enfermedad.

Dada la elevada morbilidad de estas patologías, la indicación de internación se impone en diversas circunstancias. Entre los motivos de internación se destacan: a) descompensación clínica: desnutrición severa, deshidratación, alteraciones hidroelectrolíticas, alteraciones electrocardiográficas; b) descompensación psi-



quiátrica: ideación y/o conducta suicida, alto monto de ansiedad, falta de continencia familiar, situación en el medio familiar que descompensa al paciente, falta de progreso en el tratamiento ambulatorio, alta frecuencia de atracones y vómitos, etc.

Los trabajos(16, 24) de seguimiento a quince años de pacientes anoréxicas demuestran que las internaciones prolongadas que permiten una mayor recuperación del peso corporal al alta tienen una menor tasa de mortalidad y menor porcentaje de cronicidad que las internaciones breves con menor incremento de peso.

Objetivos

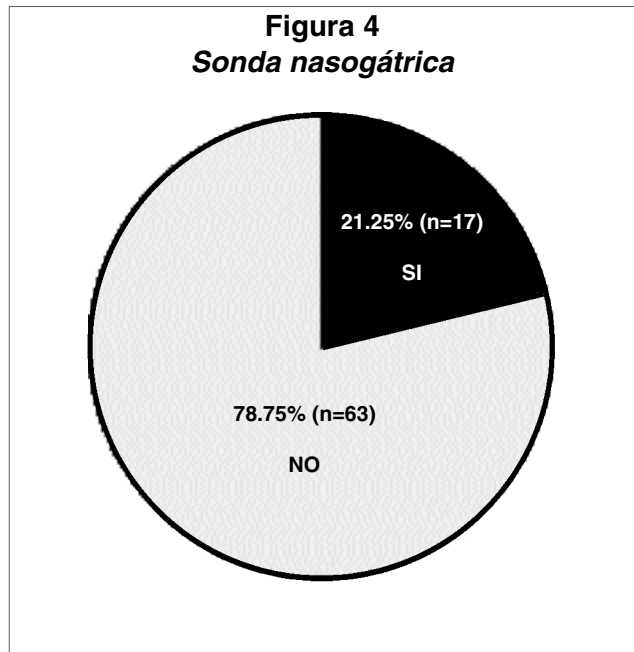
Realizar una revisión retrospectiva de las internaciones realizadas por el equipo de Trastornos de la Conducta Alimentaria del Hospital Italiano de Buenos Aires durante el período 1 de enero 1995 - 1 de enero 2003.

Material y método

Durante el citado período consultaron al equipo de Trastornos de la Conducta Alimentaria 804 pacientes que cumplían con los criterios diagnósticos de trastornos de la conducta alimentaria según DSM IV, siendo éste el criterio de inclusión para el presente trabajo.

Se revisaron las historias clínicas de las pacientes con T.C.A. a las cuales se les indicó internación clínica y/o psiquiátrica (n=80) analizando: edad, sexo, tipo de T.C.A. según el DSM IV, eje II del DSM IV, motivo de internación, índice de masa corporal (B.M.I.), antecedentes de tratamientos previos, colocación de sonda nasogástrica (S.N.G.), indicación de psicofármacos, tiempo de internación, indicaciones al alta y reinternaciones.

Durante el período de estudio los 80 pacientes que



habían requerido internación fueron seguidos por el equipo de trastornos de la conducta alimentaria. Con aquellos pacientes que residían en el interior del país se realizaron supervisiones cada tres o cuatro meses. A aquellos que abandonaron el tratamiento se los contactó telefónicamente.

Resultados

Nº de consultas: 804 pacientes.

Nº de internaciones: 80 pacientes.

Porcentaje de internaciones: 9,95% (n=80).

Edad media de los pacientes: 23 años (rango 14-55).

Sexo: F: 98% (n=79 pacientes).
M: 2% (n=1 paciente).

B.M.I.: 16,83 (rango 10,8-27,7)

Internación en sala de:

Clínica Médica exclusivamente: 5% (n=4 pacientes).

Psiquiatría exclusivamente: 77,5% (n=62 pacientes).

Clínica médica con posterior pase a Psiquiatría: 17,5% (n=14 pacientes).

Tiempo promedio de internación: (ver fig. 1)

Diagnóstico

Eje I: (ver fig. II).

Eje II: (ver fig. III).

Motivo de internación:

En Clínica Médica por:

Desequilibrio hidroelectrolítico:

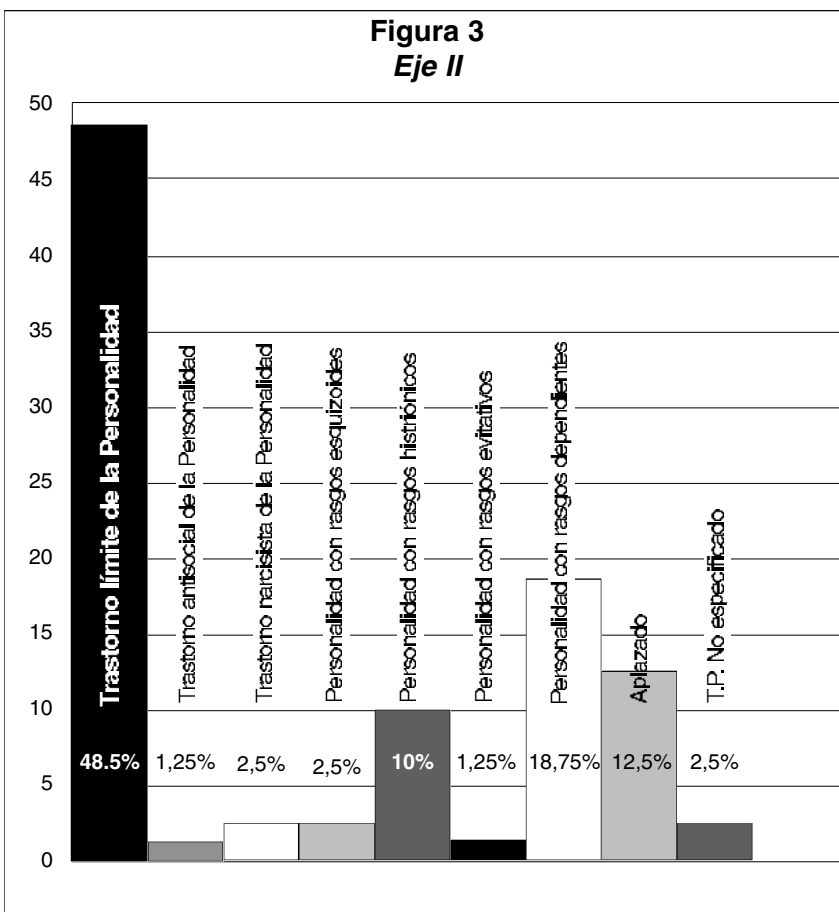
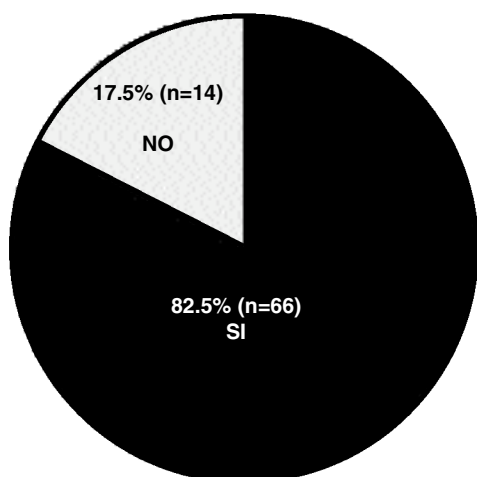


Figura 5
Indicaciones de Psicofármacos



28,57% (n=6 pacientes).

Desnutrición severa: 47,61% (n=10 pacientes).

Intento de suicidio: 9,52% (n=2 pacientes).

Lipotimia: 14,28% (n=3 pacientes).

En Psiquiatría por:

Intento de suicidio: 18,75% (n=15 pacientes).

Ideación suicida: 8,75% (n=7 pacientes).

Conductas impulsivas, agresividad, fugas: 5% (n= 4 pacientes).

Alta frecuencia de vómitos y/o atracones: 18,75% (n=15 pacientes).

Abuso de diuréticos, laxantes y/o levotiroxina: 10% (n=8 pacientes).

Conflicto familiar que imposibilita la convivencia: 5% (n=4 pacientes).

Restricción alimentaria severa: 33,75% (n=27 pacientes).

Tratamientos previos:

Sí: 92,5% (n=74 pacientes).

No: 7,5% (n=6 pacientes).

Sonda Nasogástrica: (ver fig. IV).

Indicación de psicofármacos: (ver fig. V).

Indicaciones al alta: (ver fig. VI).

Reinternaciones durante el período de estudio: (ver fig. VII).

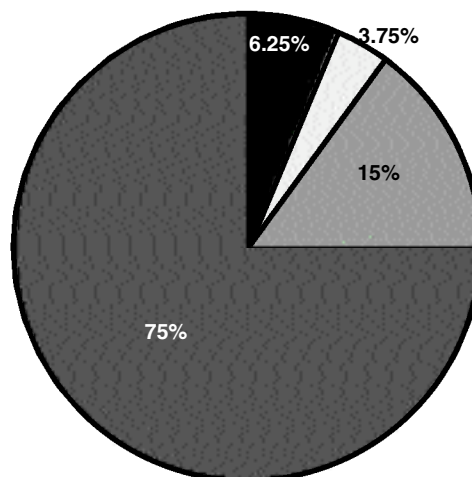
Evolución: (ver fig. VIII).

Discusión

La internación es una indicación terapéutica de reconocida eficacia para los trastornos de la conducta alimentaria, especialmente para la AN.

En un trabajo referente a los efectos a largo plazo (siete años) de la internación de pacientes con AN(13),

Figura 6
Indicaciones al alta



■ Traslado
■ Hospital de día
■ Tratamiento ambulatorio
■ Alta contra opinión médica

se observó que el 45% presentó una buena evolución (con peso superior al 85%, con menstruaciones y buen funcionamiento social); el 30,7% presentó una evolución intermedia (con peso superior al 85%, amenorrea o preocupación intensa por el peso y por los alimentos); el 20% mostró una evolución pobre (con igual sintomatología al grupo anterior pero con un peso inferior al 85%) y un 2,6% de mortalidad.

Respecto a la evolución se vio que las pacientes anoréxicas externadas con B.M.I. inferior a 19 o peso menor al 90% tienen más riesgo de no progresar en el tratamiento de Hospital de Día o de ser readmitidas en sala. Aquellas pacientes externadas con un B.M.I. aceptable tuvieron más posibilidades de lograr un B.M.I. cercano al ideal y menstruar en un seguimiento a 5 años(14). Asimismo Russell señala que las pacientes externadas con un B.M.I. inferior a 19 tienen mayor riesgo de tener menor densidad mineral ósea, mayores indicadores de depresión severa y alteraciones en la función reproductiva en un seguimiento a 10 años(20). Bruch(4) explica a sus pacientes que su capacidad de pensar y comunicarse va a mejorar si su peso aumenta.

Evaluación psicopatológica

En nuestra muestra (804 pacientes), el porcentaje de internaciones fue bajo (9,95%). El 92,5% de los pacientes había recibido tratamiento previo en otras instituciones. Al ser el Hospital Italiano una institución de alta complejidad recibe derivaciones de diversos sitios del país. Aproximadamente el 69,3% de nuestros pacientes ambulatorios concurre al equipo habiendo realizado consultas previas(11).

Si bien la restricción alimentaria y la consecuente pérdida de peso fueron síntomas altamente frecuentes, las descompensaciones psiquiátricas fueron las que mayormente motivaron la internación.

Figura 7
Reinternaciones durante el período de estudio

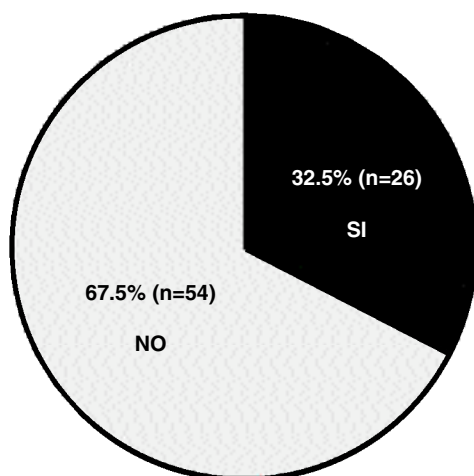
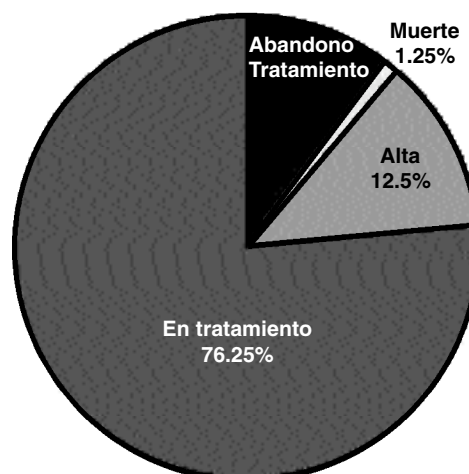


Figura 8
Evolución



A pesar de que el diagnóstico de trastorno de la conducta alimentaria no especificado es el más frecuente de la literatura(1) y, en nuestro centro(11), los diagnósticos prevalentes en los pacientes internados fueron Anorexia Nerviosa y Bulimia Nerviosa, lo cual es acorde con la gravedad de ambas patologías.

Todos los pacientes internados realizaron psicoterapia individual, grupal, familiar y ocupacional, con tratamiento nutricional y seguimiento endocrinoginecológico(18). El 82,5% recibió medicación psicofarmacológica. Los psicofármacos más utilizados fueron: a) ansiolíticos: clonazepam, lorazepam; antidepresivos: fluoxetina; y b) antipsicóticos: trifluoperazina, olanzapina.

La relación entre trastornos de la conducta alimentaria y rasgos de personalidad fue reiteradamente estudiada(17). La anorexia nerviosa restrictiva se relaciona más frecuentemente con rasgos obsesivo compulsivos, dependientes y evitativos. La asociación entre bulimia nerviosa y trastorno límite de la personalidad fue señalada en diversas ocasiones(25) e indica mal pronóstico, configurando cuadros de bulimia multi-impulsiva. En nuestra muestra los pacientes con anorexia restrictiva tuvieron un diagnóstico prevalente en el Eje II de rasgos dependientes, evitativos, histriónicos y esquizoides.

Los pacientes con anorexia nerviosa purgativa y bulimia nerviosa tuvieron mayor frecuencia de trastornos de personalidad asociados en el Eje II. En nuestra muestra la mayoría de las pacientes con un diagnóstico de BN requirió internación en sala de psiquiatría exclusivamente y el 86,95% (n = 20) recibió medicación psicofarmacológica.

Evaluación nutricional

El inicio de la alimentación oral era paulatino partiendo del valor calórico total (VCT) que la paciente cumplía previamente a la internación y respetando su selección alimentaria. Se realizó un programa progresivo de aumento del valor calórico total de 250 calorías cada 48 horas, en pequeñas cantidades e incluyendo alimentos rechazados por la restricción autoimpuesta dia-

riamente(18). El miedo a perder el control es trabajado no sólo en los espacios terapéuticos, sino también acompañando al paciente a través de un plan de frecuentes pero pequeñas comidas con supervisión de un miembro de enfermería(10).

La alimentación por vía enteral con sonda nasogástrica o nasoyeyunal fue indicada en pacientes con B.M.I. menor a 14 o en aquellos pacientes que no respondían a la progresión de la alimentación oral luego de tres a cuatro días de internación. Se inicia la alimentación enteral con fórmulas poliméricas progresando su concentración calórica cada 48 horas, de acuerdo a la tolerancia gastrointestinal, para evitar la aparición de diarreas osmóticas y disminuir el edema por realimentación que produce un marcado aumento del peso corporal mal tolerado por las pacientes. Simultáneamente se indicó alimentación oral ofreciendo una dieta ligeramente hipocalórica, variada, armónica y adecuada a cada caso.

La confección de una alimentación individual en la etapa inicial garantiza una mayor adhesión en los pacientes. Se realiza simultáneamente un trabajo de reentrenamiento alimentario con réplicas de alimentos para modificar conductas y hábitos alimentarios(18). Los miembros del equipo terapéutico necesitarán reasegurar al paciente que no permitirán un aumento de peso más allá del adecuado para el mismo, lo cual ayuda a desarrollar una mayor confianza(10).

Evaluación endócrino-ginecológica

En el período agudo, se realiza una evaluación endócrina (estudios hormonales) y ecografía pelviana, completando el estudio con la densitometría ósea en aquellos casos en los que la amenorrea sea mayor de seis meses, para poder hacer diagnóstico de la alteración de la masa ósea. En un estudio(23) sobre un total de 28 pacientes, se hallaron en 19 de ellos (67,86%) alteraciones en la densitometría ósea, incrementándose el riesgo a mayor tiempo de amenorrea.

Luego de transcurrido el período agudo de la enfermedad, aproximadamente a los dos meses de iniciado el mismo, se indica un tratamiento sustitutivo hormonal

asociado o no con la ingesta de calcio (durante este período la actividad física es limitada, hasta que no se reestablece la menstruación). Se suspende la medicación cuando la paciente se encuentra con un peso de alrededor del 90% del ideal para edad y talla.

En nuestra población, en general, el tiempo de recuperación del ciclo osciló entre seis meses y siete años aproximadamente. En el caso de las pacientes con bulimia nerviosa, el índice de masa corporal (B.M.I.) en el momento de la recuperación no varió con respecto al BMI del inicio de la enfermedad.

Al igual que en la anorexia, la bulimia nerviosa se caracteriza por notables alteraciones endócrinas. Estas pacientes pueden tener ciclos menstruales regulares, pero frecuentemente llegan a presentar irregularidades menstruales o amenorrea, muchas veces se someten a diversos estudios y tratamientos sin mencionar sus alteraciones alimentarias. Estas disfunciones del ciclo menstrual en ocasiones se presentan en pacientes con peso corporal normal, lo que pone en evidencia una alteración a nivel hipotalámico. En el año 1992, de la Parra y col.(9), hallaron una incidencia de ciclos bifásicos en el 22,2%, de ciclos monofásicos en el 36,7% y de amenorrea en el 2,10%. También se halló la asociación de bulimia nerviosa con síndrome ovárico poliquístico e insulinoresistencia. La exagerada respuesta a la insulina fue observada como una adaptación fisiológica a las purgas intermitentes que presentan estas pacientes siendo reversible el cuadro en aquellos casos en los que se logra la mejoría de la enfermedad.

La evaluación que se realiza a las pacientes bulímicas desde el punto de vista endócrino-ginecológico en el período de internación de las mismas es la entrevista ginecoendócrina, labrando una historia clínica de sus antecedentes ginecoobstétricos, evaluando la existencia o no de alteraciones menstruales. Posteriormente se solicita una ecografía ginecológica pelviana o transvaginal, estudio a nivel del plasma sanguíneo del eje gonadotrófico, tiroideo, prolactínico y adrenal y si hay presencia de hiperandrogenismo. Finalmente se realiza un test de tolerancia oral a la glucosa con insulina basal y a los 30'-60'-120'. De la Parra y col.(8) destacan la existencia de un 40% de pacientes bulímicos con hiperinsulinemia, encontrando en este grupo antecedentes de irregularidades menstruales (66,66%) con un BMI mayor ($27,33 \pm 4,96$).

En el período agudo de la enfermedad, tanto en la anorexia nerviosa como en la bulimia nerviosa, no se realiza un tratamiento hormonal. La conducta del ginecólogo es acompañar al resto del equipo tratante mientras se aguardan los resultados de los estudios, tratando de que la paciente tome conciencia de la asociación del trastorno menstrual con la enfermedad de base.

Evolución

Diversos estudios(24, 1, 22, 15) demuestran la significativa disminución del tiempo promedio de internación en pacientes con trastornos de la conducta alimentaria. La Dra. Katherine Halmi atribuye sus resultados (149,5 días de internación promedio en 1984 contra

23,7 días promedio en 1998) a problemas de cobertura de prestaciones de salud.

En nuestra muestra el promedio de días de internación fue de 12,5 días en clínica médica y de 35 días en psiquiatría. La extensión del tratamiento en internación hasta alcanzar un peso adecuado reduce el promedio de recaídas. De esta manera el peso corporal al final de la internación es uno de los predictores más importantes de la evolución del paciente luego de la internación(6). Bruch(4) sostiene que ni las internaciones breves, ni programas de tratamiento que demandan un adecuado peso promedio ignorando la intensa ansiedad que dicha demanda acarrea, son curativos.

Al egresar de la internación la mayoría de los pacientes estuvieron en condiciones de continuar con un tratamiento ambulatorio (75%) que incluía psicoterapia individual, familiar, seguimiento nutricional y endocrinoginecológico, pudiéndose integrar progresivamente a sus actividades laborales, académicas y sociales.

El 32,5% (n = 26) de las pacientes fueron reinternadas durante el período de estudio, en muchos casos por no poder mantener el peso mínimo acordado en el momento previo al alta de la primer internación. Sólo 5 (21,73%) de las pacientes bulímicas requirieron ser reinternadas durante el período de estudio. Este dato concuerda con lo observado por K. Halmi y colaboradores(24) en una muestra de 1.185 pacientes.

El criterio de alta del tratamiento ambulatorio incluyó no sólo la completa remisión de la sintomatología del trastorno de la conducta alimentaria sino también un desarrollo psicosocial acorde con la edad y el medio del paciente.

Conclusión

Si bien hay acuerdo en que la internación es imprescindible en pacientes que presentan riesgo de vida o que atraviesan sin éxito otras instancias terapéuticas, sería conveniente su utilización en pacientes con menor deterioro psicofísico y menor tiempo de evolución de la enfermedad para así poder prevenir cronificaciones. Las pacientes con trastornos de la conducta alimentaria, especialmente las anoréxicas, presentan en su mayoría resistencia a iniciar y/o sostener un tratamiento y es frecuente que durante el tratamiento ambulatorio continúen con conductas restrictivas y/o purgativas más o menos intensas. La experiencia de la internación facilita el desarrollo de una alianza terapéutica positiva con el equipo multidisciplinario lo cual, generalmente, se evidencia en un mejor cumplimiento de las indicaciones luego del alta (hospital de día, tratamiento ambulatorio).

Para finalizar consideramos que sería deseable que el tiempo de internación estuviera determinado por la particular evolución de cada paciente, teniendo presente las ventajas de la restauración del peso y hábitos alimentarios más saludables. Cuanto más adecuadas son las condiciones del paciente al egresar de la internación, mayores son sus posibilidades de aceptar y sostener el subsiguiente tratamiento ambulatorio y de reinsertarse en sus actividades ■

Autores:

Ana María García de Amusquibar, Coordinadora de la Sección de Interconsultas del Servicio de Psiquiatría del Hospital Italiano de Buenos Aires. Subdirectora de la Carrera de Médico Especialista en Psiquiatría U.B.A.

Daniel Matusevich, Coordinador de la Sala de Internación del Servicio de Psiquiatría del Hospital Italiano de Buenos Aires

Susana Gutt, Jefa del Servicio de Alimentación y Nutrición del Hospital Italiano de Buenos Aires. Subdirectora de la Carrera de Médico Especialista en Nutrición U.B.A.

Inés de la Parra, A cargo de la Sección de Adolescencia y Endocrinología del Servicio de Ginecología del Hospital Italiano de Buenos Aires. Profesora Auxiliar de Ginecología U.B.A.

Paula Girard, Médica de la Sala de Internación de Psiquiatría del Hospital Italiano de Buenos Aires

Carlos Finkelsztein, Jefe del Servicio de Psiquiatría del Hospital Italiano de Buenos Aires. Director de la Carrera de Médico Especialista en Psiquiatría del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Referencias bibliográficas

1. American Psychiatric Association – Practice Guideline for Eating Disorders, 1993.
2. Berrios G, Porter R. *History of clinical psychiatry*. London. The Athlone Press, 1995.
3. Berrios G. *The history of mental symptoms*. London. Cambridge University Press, 1996.
4. Bruch H. Psychotherapy in anorexia nervosa. *Int J Eat. Disord* 1(4):3-14,1982. (23)
5. Crow S. *Academy of Eating Disorders Newsletter*. Issue N° 14, fall, 1998.
6. Dalle Grave R, Ricca V, Tedesco T. The stepped-care approach in anorexia nervosa and bulimia nervosa: Progress and problems. *Eating Weight Disord*. 6:81-89
7. de la Parra I, Gutt S, Moses N. Curva de insulínemia en pacientes con Bulimia. Abstract X *Jornadas Argentinas de Ginecología Infante Juvenil*. Mar del Plata, octubre, 2000.
8. de la Parra I, Gutt S. y col. Alteraciones menstruales en pacientes bulímicas. *Revista de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires*. Vol 71, N°900: 173-191, 1992.
9. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition*. Published by the American Psychiatric Association. Washington D.C. 1994.
10. Gabbard G. Substance-Related Disorders and Eating Disorders. En: *Psychodynamic Psychiatry in Clinical Practice*. American Psychiatric Press. Third Edition, chapter 12, 341-362, 2000.
11. García de Amusquibar AM. Experiencias traumáticas infantiles en pacientes con trastornos de la conducta alimentaria. *Vertex. Revista Argentina de Psiquiatría*. Vol X, N°37: 165-9, Septiembre, Octubre, Noviembre 1999.
12. García de Amusquibar AM, Matusevich D, Finkelsztein C. Comorbilidad psiquiátrica en Trastornos de la Conducta Alimentaria. *Revista Clepios*. Vol 7, N°2: 55-58, 2001.
13. Gowers S. Impact of hospitalization on the outcome of adolescent anorexia nervosa. *Br.J.of Psychiatry*. 176: 138-41, February 2000.
14. Howard W, Evans K, Quintero-Howard Ch, Bowers W. Predictors of success or failure of transition to Day Hospital Treatment for inpatients with Anorexia Nervosa. *Am. J. Psychiatry* 156 (11): 1697- 1702, November 1999.
15. Kaplan A, MD. A comparison of inpatients and day treatment for anorexia nervosa. *American Psychiatric Association. Annual Meeting*. Chicago. 85, May 13-18, 2000.
16. La Via M, Kaze W. Anorexia Nervosa. Long-term consequences of short-term savings. *Eating Disorders Review. Gurze Books*. Vol 9, N° 1, January, February 1998.
17. Matsunga H, Kiriiken N, Nagata T, Yamagami S, et al. Personality Disorders in Patients with Eating Disorders in Japan. *International Journal of Eating Disorders*. Vol 23, N° 4: 399-408, May 1998.
18. Matusevich D, García A, Gutt S, de la Parra I, Finkelsztein C. Abordaje en la etapa aguda de los trastornos de la conducta alimentaria. *Revista Anales de Psiquiatría* 2001; 17 (9).
19. Neumarker, K. Mortality and sudden death in Anorexia Nervosa. *International Journal of Eating Disorders*. N° 3: 205 – 212, April, 1997.
20. Russell J. Anorexia nervosa and body mass index. *Am. J. Psychiatry*. 157 (12): 2060, December 2000.
21. Silverman J. Charcot's comments on the therapeutic role of isolation in the treatment of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 21: 295-298, 1997.
22. Striegel-Moore R, Leslie D, Petrill S, Garvin V, Rosenbeck R. One Year use and cost of inpatient and outpatient services among female and male patients with an Eating Disorder: Evidence from a National Database of Health Insurance Claims. *International Journal of Eating Disorders*. Vol 27, N° 4: 381-9, May 2000.
23. Vazquez de la Cueva T, de la Parra I, Gutt S. Alteración de la masa ósea en pacientes con Anorexia Nervosa. *Revista SA - GIF*. Vol 4, N° 3: 93-98, 1997.
24. Wiseman C, Sunday S, Klapper F, Harris W, Halmi K. Changing Patterns of Hospitalization in Eating Disorders. *Patients International Journal of Eating Disorders*. Vol. 30, N° I, July 2001.
25. Zanarini M, Frankenburg F, Dubo E, et al. Axis I comorbidity of borderline personality disorders. *Am. J. Psychiatry*. 155 (12): 1733-9, 1998.

Trastorno por estrés post-traumático y trastorno por uso de sustancias: abordaje terapéutico

José Martínez-Raga

Psiquiatra, Instituto de Drogas y Conductas Adictivas (IDYCA), Universidad Cardenal Herrera – CEU y Agencia Valenciana de Salud (España).

Javier Didia-Attas - Alfredo Job

Psiquiatra. Servicio de Psiquiatría Hospital Italiano de Buenos Aires (Argentina)

Carlos Knecht C - Sonsoles Cepeda

Psiquiatra. Servicio de Psiquiatría, Hospital Dr Peset, Valencia (España).

Luis San

Unidad Integrada de Psiquiatría, Hospital de San Rafael – Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona, Spain

Bartolome Pérez-Gálvez

Psiquiatra. Agencia Valenciana de Salud

Introducción

Dada la elevada prevalencia de la comorbilidad del Trastorno por Estrés Post-Traumático (TEPT) con el Trastorno por Uso de Sustancias (TUS) no es sorprendente el creciente interés por encontrar abordajes terapéuticos eficaces para este diagnóstico dual. Hay que tener en cuenta además que los trastornos comórbidos en general, y el TUS en particular, frecuentemente complican el curso y la evolución de TEPT, y viceversa. Si bien hasta la fecha el número de estudios continúa siendo reducido, por lo general se acepta que es necesario combinar tratamientos farmacológicos y psicoterapéuticos.

El primer aspecto a clarificar a la hora de plantear el abordaje terapéutico del paciente con TEPT y un TUS comórbido es si éste debe producirse de forma secuencial o de modo integrado.

Durante un tiempo se ha pensado que el tratamien-

to de los pacientes con un TUS y otro trastorno psiquiátrico comórbido debería producirse de forma secuencial. Se ha observado que tratando solamente el TEPT en etapas tempranas del abordaje se abre la “caja de Pandora” empeorando el TUS, interfiriendo en el sostenimiento de la abstinencia(29).

Actualmente hay coincidencia en señalar que el tratamiento integrado de los dos trastornos se acompaña con una mejoría sintomática del TEPT y conlleva a su vez una mejor evolución del TUS y viceversa, tanto a corto como a largo plazo(31, 40, 41, 43). De hecho, se ha demostrado que la remisión sintomática del TEPT se asocia con una mejor evolución del abuso de sustancias, si bien la abstinencia por sí sola no se asocia habitualmente con una mejoría de los síntomas de estrés post-traumático(39). Además, el tratamiento integrado de ambas patologías frente al tratamiento secuencial también sería preferido por los propios pacientes, según se desprende de un trabajo de investigación realizado con

Resumen

Existe un creciente interés por encontrar tratamientos eficaces para pacientes con Trastorno por Estrés Post-Traumático (TEPT) y Trastorno por Uso de Sustancias (TUS) comórbido. Por ello, en este trabajo se repasarán en forma crítica los estudios publicados sobre los tratamientos, tanto psicológicos como farmacológicos, para el abordaje del TEPT y el TUS comórbido que presenta una elevada prevalencia tal como se discutió en la primera parte. Los escasos estudios realizados hasta la fecha sugieren que los pacientes se benefician de un tratamiento integrado para las patologías comórbidas. Los tratamientos psicológicos basados en estrategias cognitivas conductuales parecen ser útiles para pacientes con un TEPT y un TUS comórbido. Fármacos como los ISRS y particularmente la sertralina, que son eficaces en el TEPT, también parecen serlo para esta patología dual. Asimismo, opciones farmacológicas, entre ellas la quetiapina o el bupropion han mostrado resultados prometedores en estudios preliminares.

Palabras clave: Trastorno por estrés post-traumático – Trastorno por uso de sustancias – Patología dual – Tratamiento

POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER AND SUBSTANCE USE DISORDER: TREATMENT INTERVENTION

Summary

There is an increasing interest to find efficacious treatments for patients with post-traumatic stress disorder (PTSD) and comorbid substance use disorder (SUD). Therefore, in this paper the studies published on the psychological and pharmacological treatment for the management of comorbid PTSD and SUD will be discussed, as these are highly prevalent and shown in part I. The few studies published to date suggest that patients benefit most from an integrated treatment approach for the comorbid disorders. Psychological treatments based on cognitive behavioural strategies appear to be useful for patients with PTSD and comorbid SUD disorder. Medications such as SSRIs and particularly sertraline that efficacious for PTSD, seem to be as well for this dual disorder. In addition, pharmacological options, among them quetiapine or bupropion have shown promising results in preliminary studies.

Key words: Post-traumatic stress disorder – Substance use disorder – Dual disorder – Treatment

una muestra clínica de 77 mujeres que presentaban TEPT y TUS comórbido. En dicho estudio las preferencias de tratamiento combinado para ambas patologías fue manifestado por un 80% de las pacientes, dato que contrastaba con el hecho de que la gran mayoría de ellas estaban en tratamiento únicamente para el TUS, siendo las intervenciones más empleadas en su tratamiento la psicoterapia individual, la farmacoterapia y la hospitalización(38). Del mismo modo, en otro estudio con pacientes que presentaban TEPT y dependencia de cocaína comórbida, aproximadamente el 41% prefería un modelo integrado de tratamiento en el que ambos trastornos son tratados simultáneos(5).

En el presente artículo se pretende revisar de forma crítica los trabajos publicados sobre los tratamientos, tanto psicológicos como farmacológicos, para pacientes con TEPT y un TUS comórbidos. Esto es de particular relevancia debido a la elevada prevalencia de esta comorbilidad, su relevancia clínica y la escasez de revisiones en este área. El objetivo es proporcionar a los clínicos una visión más clara del abordaje terapéutico de esta patología dual que, como se vio en la primera parte, es tan prevalente.

Tratamientos psicológicos de los pacientes con TEPT y un TUS comórbido

La terapia cognitivo-conductual (TCC) se ha mostrado eficaz tanto en el tratamiento del TEPT como en el TUS(26, 35, 37, 42). Por ello se han diseñado recientemente programas y protocolos terapéuticos manualizados específicos, que combinarían la terapia mediante técnicas de exposición empleada en el tratamiento del TEPT y técnicas cognitivo-conductuales empleadas habitualmente en el TUS, encaminadas a realizar un abordaje psicológico conjunto de ambas patologías(14, 36, 47). Asimismo, se ha propuesto incluir en estos programas otras técnicas cognitivo-conductuales, ya empleadas en otras entidades psiquiátricas tales como los trastornos disociativos o los trastornos de la personalidad límite, para aquellos casos en los que existiera comorbilidad o síntomas de estas patologías. Esto incluiría técnicas tales como terapias motivacionales, "manejo de ira", y otras técnicas específicas y, particularmente, la terapia conductual dialéctica (*Dialectical Behavioral Therapy*)(14).

En un estudio piloto de 12 sesiones, en el que se aplicó un programa de prevención de recaídas junto con tratamiento para el TEPT, se observó que los 42 pacientes con esta patología dual que recibieron este tratamiento combinado no sólo presentaron una mejoría de los síntomas del TEPT, sino también mayores tasas de abstinencia a los 6 y 9 meses de seguimiento que los pacientes que sólo recibieron terapia para el TEPT(1). Más recientemente se presentaron los resultados de un protocolo de intervención consistente en 24 sesiones de TCC grupal en el que participaron 17 mujeres con TEPT y dependencia de sustancias(37). También se observó una mejoría significativa en el abuso de sustancias, en los síntomas relacionados con el acontecimiento traumático, en el riesgo de suicidio y en los síntomas depresivos asociados. Otro estudio con una muestra de 107 mujeres con TEPT y TUS comórbido comparó la eficacia de una TCC manualizada y diseñada específicamente

para esta patología dual ("*seeking safety therapy*"), con una TCC manualizada de prevención de recaídas dirigida exclusivamente al abuso de sustancias y con tratamiento comunitario habitual para estos trastornos comórbidos, de modo que los pacientes fueron aleatorizados a recibir una de las tres formas de terapia(29). A los 3 meses de seguimiento los pacientes que recibieron las dos formas de TCC mostraron una reducción significativa en el consumo de sustancias, así como en los síntomas del TEPT, mientras que los que recibieron tratamiento comunitario empeoraron. A los 6 y 9 meses de seguimiento los dos grupos de pacientes que habían recibido TCC mantuvieron una mejoría más acentuada de los síntomas TEPT y del TUS que el grupo de tratamiento comunitario.

Por otro lado, un estudio piloto reciente sobre modelos de tratamiento en el abordaje psicoterapéutico de pacientes con TEPT y dependencia de cocaína comórbida, ha mostrado que la mejoría en los síntomas del TEPT se asociaba con una reducción significativa en el consumo de cocaína(5). De igual modo, el empeoramiento de los síntomas de TEPT se asociaba en un 86,4% de pacientes con un aumento significativo del consumo de cocaína. En contraste, la mejoría o el empeoramiento en el consumo de cocaína no estaba relacionado significativamente con cambios clínicos en los síntomas en el TEPT. Por ello, parece esencial el abordaje integral de esta patología dual también en los tratamientos psicológicos. Un aspecto que puede tener relevancia en la respuesta a la TCC en pacientes con dependencia de alcohol y TEPT comórbido es el orden de aparición temporal de ambos trastornos, tal como sugiere un reciente estudio con 94 pacientes –51 varones y 43 mujeres– con este trastorno dual(6). En general, el grupo con TEPT primario presentó una mejoría global mayor que el grupo con diagnóstico de dependencia de alcohol primario, en aspectos tales como el consumo de alcohol, el funcionamiento social o la salud física. De hecho, el grupo de mujeres con dependencia de alcohol primaria constituía un subgrupo particularmente vulnerable a presentar síntomas psiquiátricos y depresión al finalizar tratamiento.

Por lo tanto, los abordajes psicológicos basados en las estrategias cognitivo-conductuales parecen ser eficaces en el tratamiento de pacientes con un TEPT y abuso o dependencia de sustancias comórbido. Sin embargo, los escasos trabajos existentes hasta la fecha no permiten extraer conclusiones concluyentes. Es necesario confirmar los resultados prometedores de estos estudios mediante nuevos estudios controlados y con un mayor número de pacientes.

Tratamientos farmacológicos

Aunque prácticamente han sido utilizados todos los psicofármacos para el tratamiento del TEPT en pacientes sin trastornos comórbidos, son pocos los ensayos clínicos realizados hasta la fecha. Los fármacos que han mostrado resultados positivos en el tratamiento de los pacientes diagnosticados de TEPT en ensayos doble ciego y controlados con placebo, incluyen los antidepresivos tricíclicos amitriptilina e imipramina(4, 15, 23), el inhibidor de la monoamino-oxidasa fenelzina(4, 23), y los ISRS fluoxetina, paroxetina y sertralina(4, 10, 17, 18,

Tabla 1
Estudios de tratamientos farmacológicos para pacientes con TEPT y un TUS comórbido.

Autores y año	Diseño del estudio	Tratamiento farmacológico	Muestra	Duración	Resultados destacados
Brady et al, 1995	Ensayo abierto	Sertralina hasta 200 mg/día, en función de la respuesta clínica	9 pacientes con TEPT y dependencia de alcohol	12 semanas	Mejoría significativa en los síntomas del TEPT, en las puntuaciones de la escala de ansiedad de Hamilton, aumento en el número de días de abstinencia y reducción en el número de bebidas; 4 pacientes con abstinencia completa
Hertzberg et al, 2001	Ensayo clínico aleatorizado y doble ciego	Bupropion SR (300 mg/día) vs. placebo	15 pacientes con TEPT crónico y dependientes de nicotina	12 semanas de tratamiento 6 meses de seguimiento	Al final de las 12 semanas de tratamiento el 60% de pacientes con bupropion se mantenían sin fumar; a los 6 meses de seguimiento un 40% de los pacientes con bupropion seguían sin fumar.
Labatte et al, 2004	Ensayo clínico aleatorizado y doble ciego	Sertralina vs. Placebo	93 pacientes con TEPT, trastorno por uso de alcohol comórbido y un trastorno de ansiedad o depresivo adicional	12 semanas	La presencia de un diagnóstico de un trastorno de ansiedad o depresivo comórbido no parece modificar la respuesta al tratamiento con sertralina en pacientes con TEPT y dependencia de alcohol.
Monnelly et al, 2004	Retrospectivo, controlado	Quetiapina vs. tratamiento usual	50 pacientes dependientes de alcohol, 90% con TEPT	1 año	La media de días de abstinencia fue significativamente mayor y el número de hospitalizaciones significativamente menor en el grupo de pacientes tratados con quetiapina en comparación con el grupo control.
Brady et al, 2005	Ensayo clínico aleatorizado y doble ciego	Sertralina (150 mg/día) vs. placebo	94 pacientes con TEPT y un trastorno por uso de alcohol comórbido	12 semanas	Reducción significativa en consumo de alcohol con sertralina y placebo. La sertralina, en dependencia de alcohol menos grave e inicio precoz del TEPT se asociaba significativamente con menos bebidas/día. En dependencia de alcohol más grave e inicio tardío del TEPT, el placebo se asoció con una disminución más significativa en las bebidas/día consumo y en la media de bebidas/día

19, 32). De hecho, la sertralina y, posteriormente la paroxetina, han sido los primeros fármacos que han obtenido el registro en determinados países para el tratamiento del TEPT. Por todo ello, sumado a su mejor perfil de tolerancia frente a los antidepresivos tricíclicos, hoy se sigue considerando a los ISRS como de primera elección en el tratamiento del TEPT(4). No obstante, existen en la actualidad estudios prometedores para el tratamiento del TEPT con numerosos psicofármacos distintos a los ISRS.

Datos procedentes de estudios piloto indican resultados prometedores con el empleo de venlafaxina, trazodona, mirtazapina y nefazodona en el tratamiento del TEPT(4, 16, 21). Con este último fármaco se ha sugerido una eficacia similar a la de la sertralina en estudios de seguimiento de 12 semanas(33).

Otros tratamientos farmacológicos que han presentado resultados favorables para el tratamiento del TEPT son el bupropion(13) y determinados antiepilépticos de nueva generación como la gabapentina(25), el topiramato(8), y la lamotrigina, con la que se ha realizado un pequeño estudio doble ciego frente a placebo con resultados positivos (27, 48).

También los antipsicóticos atípicos, como es el caso de la clozapina(49), la olanzapina (45), la quetiapina(44) o la risperidona(7), ya sea en monoterapia o asociados a ISRSs, parecen ser útiles en el abordaje del TEPT, especialmente en pacientes en los que entre los síntomas predominantes figuran la paranoia o los *flash-backs*.

Finalmente se ha descrito en un estudio reciente una respuesta positiva de los síntomas del TEPT a la administración de dosis bajas de cortisol(3).

En cuanto a las benzodiazepinas, pese a que inicialmente se consideró su utilidad en el TEPT ante series de casos favorables, dicha utilidad parece no haberse confirmado en estudios doble ciego frente a placebo(4, 20).

Por otro lado, muchos de todos estos fármacos también se han mostrado útiles en el abordaje del TUS. Sin embargo, hasta la fecha muy escasos trabajos han evaluado con una correcta metodología el tratamiento farmacológico de pacientes con un diagnóstico de TEPT y abuso o dependencia de sustancias comórbido (Tabla 1).

En el primero de los trabajos publicados, un pequeño estudio abierto, nueve pacientes, seis mujeres y tres varones, con TEPT y un diagnóstico comórbido de de-

pendencia de alcohol fueron tratados durante 12 semanas. La dosis inicial de sertralina, 50 mg/día, se aumentó en función de la respuesta clínica hasta 200 mg/día(9). Se observó una mejoría significativa en los tres grandes grupos de síntomas del TEPT, junto con una disminución significativa en las puntuaciones de la escala de ansiedad de Hamilton. Estos cambios fueron mayores en las primeras cuatro semanas pero se mantuvieron durante el resto del período de seguimiento. Por otro lado, se apreció un aumento en el número de días de abstinencia y disminución en el número de bebidas durante las doce semanas de seguimiento. Asimismo, cuatro pacientes alcanzaron la abstinencia completa. Si bien estos resultados están limitados por el reducido tamaño muestral y por la naturaleza del estudio, sugieren que la sertralina podría ser un fármaco útil para el tratamiento de este diagnóstico dual. De hecho, recientemente se han publicado los resultados de un ensayo doble ciego en el que 94 pacientes con TEPT y un trastorno por uso de alcohol comórbido fueron aleatorizados a recibir sertralina (150 mg/día) o placebo durante 12 semanas(11). Si bien se observó una reducción significativa en el consumo de alcohol, tanto en el grupo sertralina como el grupo placebo, el análisis *post-hoc* de las características basales de los pacientes mostró que los pacientes tratados con sertralina, con dependencia de alcohol menos grave e inicio precoz del TEPT, presentaban significativamente menos consumo de bebida al día. Sin embargo, para los pacientes con dependencia de alcohol más grave e inicio tardío del TEPT, el placebo se asoció con una disminución más significativa en el consumo de bebidas por día y en la media de bebidas consumidas por día, sugiriéndose por lo tanto la existencia de subtipos de pacientes dependientes de alcohol con un TEPT comórbido que responden de forma diferenciada a la administración de ISRS. La presencia de un diagnóstico de trastorno de ansiedad o depresivo comórbido, no parece modificar la respuesta al tratamiento con sertralina en pacientes con TEPT y dependencia de alcohol, tal como se observó en un ensayo doble ciego y controlado con placebo de 12 semanas de duración en el que participaron 93 sujetos(30). A las 12 semanas de tratamiento con sertralina se apreció una mejoría significativa en el consumo de alcohol, así como una mejoría moderada en la sintomatología del TEPT y en síntomas depresivos en los pacientes que presentaban éstos. Sin embargo, estas mejorías no mostraron diferencias significativas entre los distintos grupos.

Existe también una fuerte asociación entre la dependencia de nicotina, particularmente la dependencia de nicotina grave, y el TEPT, siendo esta asociación mayor entre hombres que entre mujeres(12, 46). Por ello, no es sorprendente que también se haya evaluado el tratamiento para dejar de fumar en pacientes con TEPT. Así, se ha evaluado la eficacia del bupropion (300mg/día) en el tratamiento para dejar de fumar en 15 pacientes con TEPT crónico mediante un estudio doble ciego y controlado con placebo de 12 semanas de duración(28). La medicación fue bien tolerada, observándose al final de las 12 semanas de tratamiento que el 60% de pacientes con bupropion se mantenían sin fumar mientras que a los seis meses de seguimiento un 40% de los pacientes que habían tomado bupropion continuaban sin fumar. Sin embargo, en contraste con los resultados positivos sobre los síntomas de TEPT observados en un estudio

abierto en el que se evaluaba el bupropion en el tratamiento de este trastorno(13), en un grupo de pacientes ex-combatientes de la guerra de Vietnam, no se observaron cambios significativos en los síntomas depresivos, los síntomas de ansiedad o los síntomas de TEPT. Estos resultados preliminares deberían ser evaluados debidamente en un ensayo clínico con un tamaño muestral apropiado.

La quetiapina, un antipsicótico de segunda generación, con un perfil farmacológico similar a la clozapina y un excelente perfil de tolerabilidad, ha mostrado resultados prometedores para una variedad de patologías neuropsiquiátricas, incluyendo el TUS comórbido en pacientes con otros trastornos psiquiátricos(2). En un estudio retrospectivo, 50 sujetos dependientes del alcohol, el 90% de los cuales presentaban un TEPT comórbido, fueron evaluados en función de si recibieron quetiapina (25-200 mg) o no para sus problemas de sueño(34). Si bien la mayoría de pacientes estaba tomando diversos psicofármacos, la media de días de abstinencia fue significativamente mayor y el número de hospitalizaciones significativamente menor en el grupo de pacientes tratados con quetiapina en comparación con el grupo control. Por lo tanto, estos resultados también apoyarían un ensayo clínico con este fármaco para esta patología dual.

Por otro lado, los resultados procedentes de 3 estudios doble ciego, multicéntricos, aleatorizados y controlados con placebo versus sertralina en el tratamiento del TEPT, fueron analizados con el objetivo de evaluar la eficacia y tolerabilidad de este fármaco en pacientes varones(24). Se observó que las dos características que permitían predecir una respuesta positiva a la sertralina en varones con TEPT eran la existencia de antecedentes de abuso sexual infantil y de abuso de sustancias. Por lo tanto, los resultados de estos estudios parecen sugerir que la sertralina podría ser un tratamiento útil para aquellos pacientes que presenten un diagnóstico dual de TEPT y un trastorno por uso de sustancias. Por su parte, para el tratamiento del insomnio se pueden utilizar fármacos con un perfil sedativo como la trazodona o la mirtazapina. En cualquier caso, es conveniente utilizar fármacos con escaso o ningún potencial de abuso(22, 43). Sin embargo, son claramente necesarios estudios que permitan valorar este tratamiento de forma específica.

Conclusiones

Aún es poco lo que se sabe sobre el tratamiento de pacientes diagnosticados con TEPT y abuso o dependencia de sustancias comórbido. Si embargo, lo que parecen sugerir los pocos estudios realizados hasta la fecha es que los pacientes se benefician más con un tratamiento integrado para las dos patologías concomitantes. Asimismo, junto a la importancia sabida de los abordajes psicológicos, existen cada vez más nuevas evidencias sobre la importancia de la farmacoterapia en esta patología dual.

Fármacos como la sertralina, que no sólo son eficaces en el TEPT sino que también parecen serlo para pacientes con un TUS comórbido, merecen ser objeto de mayor estudio. De igual modo, otras opciones farmacológicas como la quetiapina o el bupropion que han muestra-

do resultados prometedores en pequeños estudios merecen ser objeto de una mayor evaluación. Asimismo, los protocolos de intervención basados en estrategias cognitivo-conductuales pueden ser de gran utilidad en el

abordaje de esta patología dual. También serían necesarios estudios que valorasen el abordaje integrado de tratamientos farmacológicos y estrategias psicológicas como en otras patologías psiquiátricas ■

Referencias bibliográficas

1. Abueg FR, Fairbank JA. Behavioral treatment of posttraumatic stress disorder and co-occurring substance abuse. In: Saigh PA (Ed.) *Posttraumatic stress disorder: A behavioral approach to assessment and treatment*. New York: Macmillan. 1992; pp. 111-146.
2. Adityanjee, Schulz SC. Clinical use of quetiapine in disease states other than schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(Suppl 13): 32-38.
3. Aerni A, Traber R, Hock C, Roozendaal B, Schelling G, Papsotiropoulos A, Nitsch RM, Schnyder U, de Quervain DJ. Low-dose cortisol for symptoms of posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1488-1490.
4. Asnis GM, Kohn SR, Henderson M, Brown NL. SSRIs versus non-SSRIs in post-traumatic stress disorder: an update with recommendations. *Drugs* 2004; 64: 383-404.
5. Back SE, Brady KT, Jaanimagi U, Jackson JL. Cocaine dependence and PTSD: A pilot study of symptom interplay and treatment preferences. *Addict Behav* 2005a; en prensa.
6. Back SE, Jackson JL, Sonne S, Brady KT. Alcohol dependence and posttraumatic stress disorder: differences in clinical presentation and response to cognitive-behavioral therapy by order of onset. *J Subst Abuse Treat*. 2005b; 29: 29-37.
7. Bartzokis G, Lu PH, Turner J, Mintz J, Saunders CS. Adjunctive risperidone in the treatment of chronic combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 474-479.
8. Berlant JL, Van Kammen DP. Open label topiramate as primaryor adjunctive therapy in chronic civilian posttraumatic stress disorder: a preliminary report. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 15-20.
9. Brady KT, Sonne SC, Roberts JM. Sertraline treatment of comorbid posttraumatic stress disorder and alcohol dependence. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 502-505.
10. Brady K, Pearlstein T, Asnis GM, Baker D, Rothbaum B, Sikes CR, Farfel GM. Efficacy and safety of sertraline treatment of posttraumatic stress disorder. A randomized controlled trial. *JAMA* 2000b; 283: 1837-1844.
11. Brady KT, Sonne S, Anton RF, Randall CL, Back SE, Simpson K. Sertraline in the treatment of co-occurring alcohol dependence and posttraumatic stress disorder. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29: 395-401.
12. Breslau N, Davis GC, Schultz LR. Posttraumatic stress disorder and the incidence of nicotine, alcohol, and other drug disorders in persons who have experienced trauma. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 289-294.
13. Canive JM, Clark RD, Calais LA, Qualls C, Tuason VB. Bupropion treatment in veterans with posttraumatic stress disorder: an open study. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 379-383.
14. Coffey SF, Schumacher JA, Brimo ML, Brady KT. Exposure Therapy for Substance Abusers with PTSD: Translating Research to Practice. *Behav Modif* 2005; 29: 10-38.
15. Davidson J, Kudler H, Smith R, Mahorney SL, Lipper S, Hammett E, Saunders WB, Cavenar JO Jr. Treatment of posttraumatic stress disorder with amitriptyline and placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 259-266.
16. Davidson JR, Weisler RH, Malik ML, Connor KM. Treatment of posttraumatic stress disorder with nefazodone. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13: 111-113.
17. Davidson JR, Rothbaum BO, van der Kolk BA, Sikes CR, Farfel GM. Multicenter, double-blind comparison of sertraline and placebo in the treatment of posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 485-492.
18. Davidson JR. Treatment of posttraumatic stress disorder: the impact of paroxetine. *Psychopharmacol Bull* 2003; 37 (Suppl 1): 76-88.
19. Davidson JR. Remission in post-traumatic stress disorder (PTSD): effects of sertraline as assessed by the Davidson Trauma Scale, Clinical Global Impressions and the Clinician-Administered PTSD scale. *Int Clin Psychopharmacol* 2004a; 19: 85-87.
20. Davidson JR. Use of benzodiazepines in social anxiety disorder, generalized anxiety disorder, and posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(Suppl 5): 29-33.
21. Davis LL, Jewell ME, Ambrose S, Farley J, English B, Bartolucci A, Petty F. A placebo-controlled study of nefazodone for the treatment of chronic posttraumatic stress disorder: a preliminary study. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 291-297.
22. Ehlers A. Post-traumatic stress disorder. En: Gelder MG, Lopez-Ibor JJ, Andreasen NC, eds. *New Oxford Textbook of Psychiatry*. Oxford: Oxford University Press; 2000. pp. 738-771.
23. Frank JB, Kosten TR, Giller EL Jr, Dan E. A randomized clinical trial of phenelzine and imipramine for posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 1289-1291.
24. Friedman M, Marmar C, Farfel G. Effects of sertraline and placebo in men with posttraumatic stress disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000; 3(Suppl 1): S268.
25. Hamner MB, Brodrick PS, Labbate LA. Gabapentin in PTSD: a retrospective, clinical series of adjunctive therapy. *Ann Clin Psychiatry* 2001; 13: 141-146.
26. Hembree EA, Foa EB. Posttraumatic stress disorder: psychological factors and psychosocial interventions. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(suppl 7): 33-39.
27. Hertzberg MA, Butterfield MI, Feldman ME, Beckham JC, Sutherland SM, Connor KM, Davidson JR. A preliminary study of lamotrigine for the treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1226-1229.
28. Hertzberg MA, Moore SM, Feldman ME, Beckham JC. A preliminary study of bupropion sustained-release for smoking cessation in patients with chronic posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 94-98.
29. Hien DA, Cohen LR, Miele GM, Litt LC, Capstick C. Promising treatments for women with comorbid PTSD and substance use disorders. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1426-1432.
30. Labbate LA, Sonne SC, Randal CL, Anton RF, Brady KT. Does comorbid anxiety or depression affect clinical outcomes in patients with post-traumatic stress disorder and alcohol use disorders? *Compr Psychiatry* 2004; 45: 304-310.
31. Ley A, Jeffery DP, McLaren S, Siegfried N. Treatment programmes for people with both severe mental illness and

- substance misuse (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2. Oxford: Update Software. 2002.
32. Martenyi F, Brown EB, Zhang H, Koke SC, Prakash A. Fluoxetine v. placebo in prevention of relapse in post-traumatic stress disorder. *Br J Psychiatry* 2002; 181: 315-320.
 33. McRae AL, Brady KT, Mellman TA, Sonne SC, Killeen TK, Timmerman MA, Bayles-Dazet W. Comparison of nefazodone and sertraline for the treatment of posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety* 2004; 19: 190-196.
 34. Monnelly EP, Ciraulo DA, Knapp C, LoCastro J, Sepulveda I. Quetiapine for treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 532-535.
 35. Morgenstern J, Longabaugh R. Cognitive-behavioral treatment for alcohol dependence: a review of evidence for its hypothesized mechanisms of action. *Addiction* 2000; 95: 1475-1490.
 36. Najavits LM, Gastfriend DR, Barber JP, Reif S, Muenz LR, Blaine J, Frank A, Crits-Christoph P, Thase M, Weiss RD. Cocaine dependence with and without PTSD among subjects in the National Institute on Drug Abuse Collaborative Cocaine Treatment Study. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 214-219.
 37. Najavits, LM. Training clinicians in the Seeking Safety treatment protocol for posttraumatic stress disorder and substance abuse. *Alcohol Treat Quart* 2000; 18: 83-98.
 38. Najavits LM, Sullivan TP, Schmitz M, Weiss RD, Lee CS. Treatment utilization by women with PTSD and substance dependence. *Am J Addict* 2004b; 13: 215-224.
 39. Ouimette PC, Brown PJ, Najavits LM. Course and treatment of patients with both substance use and posttraumatic stress disorders. *Addict Behav* 1998; 23: 785-795.
 40. Ouimette PC, Moos RH, Finney JW. Two-year mental health service use and course of remission in patients with substance use and posttraumatic stress disorders. *J Stud Alcohol* 2000; 61: 247-253.
 41. Read JP, Brown PJ, Kahler CW. Substance use and posttraumatic stress disorders: symptom interplay and effects on outcome. *Addict Behav* 2004; 29: 1665-1672.
 42. Robertson M, Humphreys L, Ray R. Psychological treatments for posttraumatic stress disorder: recommendations for the clinician based on a review of the literature. *J Psychiatr Pract* 2004; 10: 106-118.
 43. San Molina L (Coordinador). Consenso de la SEP sobre patología dual. Barcelona: Psiquiatría Editores, 2004.
 44. Sattar SP, Ucci B, Grant K, Bhatia SC, Petty F. Quetiapine therapy for posttraumatic stress disorder. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1875-1878.
 45. Stein MB, Kline NA, Matloff JL. Adjunctive olanzapine for SSRI-resistant combat-related PTSD: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1777-1779.
 46. Thorndike FP, Wernicke R, Pearlman MY, Haaga DAF. Nicotine dependence, PTSD symptoms, and depression proneness among male and female smokers. *Addictive Behaviors*, En prensa.
 47. Triffleman E, Carroll K, Kellogg S. Substance dependence posttraumatic stress disorder therapy. An integrated cognitive-behavioral approach. *J Subst Abuse Treat* 1999; 17: 3-14.
 48. Van Ameringen M, Mancini C, Pipe B, Bennett M. Antiepileptic drugs in the treatment of anxiety disorders: role in therapy. *Drugs* 2004; 64: 2199-2220.
 49. Wheatley M, Plant J, Reader H, Brown G, Cahill C. Clozapine treatment of adolescents with posttraumatic stress disorder and psychotic symptoms. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 167-173.

Arte visual, creatividad y demencias

Serrano C. - Allegri RF.

Serv. de Neuropsicología SIREN-IUC (Inst. Universitario CEMIC). Laboratorio de Investigación de la memoria del Hospital "A. Zubizarreta" (GCBA). Serv. de Neurología Cognitiva del Inst. de Neurociencias de Buenos Aires- Ineba. Galván 4102 - (1431) - Buenos Aires, Argentina. Fax: (54-11) 4546.8227. Email: ceciliamserrano@yahoo.com.ar

Martelli M. - Taragano F.

Serv. de Neuropsicología SIREN-IUC (Inst. Universitario CEMIC)

Ranalli P.

Laboratorio de Investigación de la memoria del Hospital A. Zubizarreta (GCBA)

Introducción

Las bases neurales de la producción artística y la creatividad han sido estudiadas por científicos, filósofos, artistas y otros, fascinados por comprender las relaciones entre los sustratos biológicos del cerebro y las construcciones filosóficas de la mente(12)

El arte visual es la expresión de la funcionalidad neu-

rológica y de cómo ésta organiza e interpreta la percepción. Normalmente, el cerebro reúne las características visuales del mundo externo en la corteza visual a través de dos vías: dorsal y ventral(30). Esas características, las cuáles incluyen la apreciación del aspecto, de las formas, de los colores, de los contornos, de los contrastes y de los movimientos, son pre-requisitos necesarios para la apreciación del arte y deben estar espacialmente

Resumen

Introducción: El arte visual es la expresión del modo de organizar e interpretar la percepción. Existe un rol predominante del hemisferio derecho en las habilidades artísticas, con modulación e inhibición hemisférica izquierda. En sujetos normales, los mecanismos inhibitorios y excitatorios probablemente interactúan en una compleja armonía reflejando "una facilitación funcional paradójica". Las enfermedades cerebrales como las demencias pueden alterar esta armonía y en consecuencia la expresión artística. **Objetivos:** Evaluar el arte visual en las enfermedades degenerativas. **Materiales y métodos:** Se evaluó la productividad artística de 3 pintores con enfermedades degenerativas. **Resultados:** Caso 1: M 83 años, Diestro, diagnóstico: *Enfermedad de Alzheimer* (EA). **Descripción artística:** menor productividad, mayor simpleza en formas y distorsión de aspectos visuoespaciales de las imágenes. Caso 2: M 78 años, diestro, diagnóstico: *Afasia Progresiva Primaria*(APP). **Descripción artística:** preservación de habilidades artísticas, igual productividad y adecuada organización espacial. Caso 3: F 68 años, diestra, diagnóstico: *Demencia Fronto Temporal* (DFT). **Descripción artística:** Intensa creatividad, originalidad y libertad en sus obras, temática perseverativa, utilización de colores intensos y adecuada organización espacial. **Discusión:** El arte en DTA es el resultado de cambios visuoespaciales, constructivos y mnésicos. En contraste, la preservación de dichas habilidades y el compromiso asimétrico izquierdo en la DFT y APP respectivamente, sugieren indemnidad artística, independientemente de la afectación del lenguaje. La desproporcionalidad funcional derecha-izquierda, contribuiría a la "búsqueda de la novedad" y la mayor creatividad artística. Estas observaciones sugieren una organización para el arte en el cerebro y proponen bases para nuevas investigaciones en las demencias.

Palabras clave: Afasia Progresiva Primaria – Arte visual – Arte y cerebro – Demencia y arte visual – Demencia frontotemporal – Enfermedad de Alzheimer

VISUAL ART, CREATIVITY AND DEMENTIA

Abstract

Background: Visual art is an expression of neurological function and how it organizes and interprets perception. The art is predominantly in the right hemisphere, in contrast, the left side, have inhibitory effects on artistic expression. In normal subjects, inhibitory and excitatory mechanisms could interact in a complex harmony, reflecting a "paradoxical functional facilitation". Brain diseases such as dementia could change this harmony and then, alter the artistic abilities. **Objective:** Evaluate the art expression in the degenerative diseases. **Patients and Methods:** Artistic abilities of 3 painters with degenerative diseases were assessment. **Results:** Patient 1: A 83-year old right handed female, diagnosis: *Alzheimer's disease*. Artistic description: low productivity, simplified versions of earlier and alteration of the visuospatial organization. Patient 2: A 78-year-old right handed female, diagnosis: *Primary Progressive Aphasia* (PPA); Artistic description: oversimplified drawings which maintaining overall spatial organization, without impair artistic skills. Patient 3: A 68 year-old right handed woman, diagnosis: *Fronto-Temporal Dementia* (FTD). Artistic description: Increased artistic activity, originality, freedom, utilization of intense colours with perseverative and repetitive copying of similar paintings of her own work. **Conclusions:** Visual art in Alzheimer's disease is a consequence of visuospatial and constructive disabilities. In contrast, the conservation of this cognitive functions and left asymmetrical involved, in FTD and PPA respectively, suggest artistic preservation, independently of the language injury. The disproportionate functional prevalence of the right over the left could lead to a release of "novelty-seeking" in art and can contribute to emergent creativity. These observations suggest an organization for art in the brain and proposed bases for further investigations in dementias.

Key words: Alzheimer's disease – Art and brain – Dementia and visual art – Frontotemporal dementia – Primary Progressive Aphasia – Visual art

organizadas. La organización visuoespacial se rige fundamentalmente en la corteza parietal o en la "vía visual dorsal" involucrada en la discriminación figura-fondo y en los principios gestálticos de las imágenes, es decir en el "análisis perceptual". La región parietal también participa en la integración temporal de las imágenes a través de los movimientos oculares exploratorios en el campo visual.

El siguiente paso en el procesamiento visual, requiere la integración y la interpretación de la imagen visual. Los elementos visuales deben ser organizados en escenas coherentes con significado, un proceso que definitivamente ocurre en el lóbulo temporal izquierdo(20).

En el arte visual se debe tener la habilidad de interpretar perspectivas, brillos, claridades, y otras variables, como también ver y analizar la influencia del contexto. La apreciación del arte demanda, en especial, un sentido del balance, de la proporción, de la simetría y una estimación del centro de gravedad de una pintura. El sentido artístico también incluye ritmo visual y movimiento, el orden de la imagen y otros aspectos quinéticos. Algunos de los aspectos interpretativos más elevados involucran ilusiones visuales, metáforas visuales y la resolución de problemas perceptuales(37, 9, 28).

El esquema propuesto aquí, sugiere que el lóbulo parietal estaría involucrado en el análisis espacial ("vía dorsal o del dónde") mientras que el lóbulo temporal participaría de la integración e interpretación de los fenómenos visuales ("vía ventral o del qué"). Las escenas visuales que un individuo ha tenido a lo largo de la vida, son percibidas por el significado de los componentes del sistema ventral localizado en las cortezas occipitales y temporales. Esas imágenes representadas internamente de personas, animales, objetos y escenas, representan huellas creativas para muchos artistas, pudiendo ser reproducidas en forma de pinturas, dibujos y esculturas. En consecuencia, los artistas requieren precisión visual y utilizan la vía dorsal para construir las escenas percibidas en el sistema ventral y así volcarlas sobre el lienzo.

Otro aspecto importante de la expresión artística es el proceso que resume la esencia de una composición (producto del almacenamiento de representaciones idealizadas o prototipos de objetos visuales o de escenas) y la exageración de sus características (capacidad de distorsionar una imagen, como en una caricatura, donde existe una exageración de las características que la desvían del sentido de la normalidad o promedio). Por consiguiente, el ser humano puede modificar los pre-conceptos de cómo las cosas deberían aparecer y estar organizadas. Este proceso forma parte de un "circuito de reconocimiento" en el lóbulo temporal medial y en la corteza temporo polar, el cual se encuentra particularmente lateralizado a la derecha(22, 35).

Con respecto a la dominancia de las funciones cerebrales, existe lateralidad en el procesamiento del arte visual. Muchos datos indican que el sentido artístico se encuentra en el hemisferio derecho. Éste tiene a su cargo las habilidades visuoespaciales, los patrones geométricos, la rotación mental y la imaginaria, las caras familiares y lugares, la atención en el espacio y el arte realístico. En contraste, el hemisferio izquierdo, está orientado al lenguaje, al pensamiento analítico, y a la asignación de un signifi-

cado a las escenas visuales, en especial en el arte subrealista, en donde el significado obvio de una obra parece estar ausente. En tareas de atención dirigida, la atención hacia la totalidad de una imagen activa el gyrus lingual derecho, mientras que cuando la atención se dirige hacia detalles focales de una escena, se activa la corteza occipital inferior izquierda(27). El lóbulo parietal derecho procesa las características globales de un estímulo y sus relaciones espaciales y el lóbulo parietal izquierdo realiza el análisis visual detallado. Sin embargo, el lóbulo frontal derecho, está involucrado en la "búsqueda de lo nuevo" y en las producciones espontáneas no verbales, mientras que el lóbulo frontal izquierdo ejerce el control sobre el análisis verbal. Independientemente del análisis perceptual, la memoria, las funciones ejecutivas y las regiones frontales premotoras y motoras (inclusive los ganglios basales y el cerebelo) son necesarios para la producción del arte visual y para llevar a cabo los movimientos necesarios para ejecutar el arte(16, 7).

Por lo tanto, como fue mencionado anteriormente, existe un rol predominante del hemisferio derecho en el arte, con importante modulación hemisférica izquierda. En sujetos normales, los mecanismos excitatorios e inhibitorios probablemente interactúan en una compleja armonía reflejando "una facilitación funcional paradójica"(17).

Las enfermedades cerebrales degenerativas como las demencias pueden alterar esta armonía y en consecuencia la expresión artística. Los casos que describiremos a continuación y los previamente reportados en la literatura proveen una inesperada ventana hacia la neurología del arte.

Objetivos

Evaluar el arte visual en las enfermedades degenerativas primarias y correlacionarlo con los sustratos neuroanatómicos subyacentes.

Pacientes y métodos

Fue evaluada la productividad artística de tres pintores con enfermedades degenerativas durante la progresión de las mismas (caso 1, demencia tipo Alzheimer, caso 2, afasia progresiva primaria y caso 3, demencia frontotemporal). Sus producciones artísticas fueron comparadas con obras previas al diagnóstico clínico de la enfermedad. Se les realizó una extensa batería neuropsicológica (MMSE(10, 2, 5), Test del Reloj(11), Test de memoria verbal de Signoret(30), *Trail Making Test A* y B(28), *span* de dígitos directo e inverso(35), test de denominación de Boston versión adaptada a Buenos Aires(1) y del lenguaje (*Boston Diagnostic Aphasia Examination-BDAE*(14), subtest de vocabulario del WAIS(33), fluencia verbal fonológica y semántica(6). El perfil neuropsiquiátrico fue evaluado mediante el Inventario Neuropsiquiátrico NPI(7) y el inventario de depresión de Beck(3). El estadio evolutivo de la enfermedad fue evaluado mediante el *Clinical Dementia Rating Scale* (CDR)(12, 24). A todos los pacientes se les realizó evaluación neurológica y estudios complementarios de diagnóstico (TAC, RMN, SPECT cerebral).

Tabla 1
Puntajes de la Evaluación neuropsicológica y neuropsiquiátrica del paciente FM

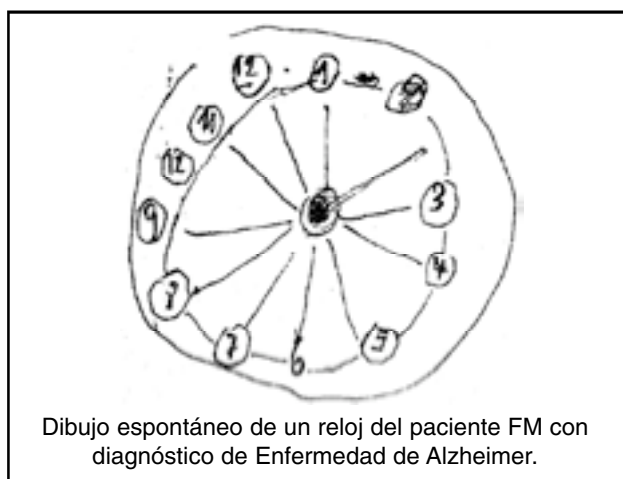
		Valores normales												
MMSE: 22/30	PB	Puntaje Normalizado	Media	Desvío Standard	-3	-2	-1.5	-1	-0.5		0.5	1	1.5	2
Memoria verbal														
Memoria logística inmediata (Signoret)	0,5		8,2	1,18	◆									
Memoria lógica diferida	0		7,54	1,4	◆									
Aprendizaje serial (Signoret)	3		7	0,65	◆									
Recuerdo serial	0		6,56	1,5	◆									
Reconocimiento	4		9,5	1,5	◆									
Atención														
Span directo + inverso	5		10	3	◆									
Secuencia letra número	-	-												
Trail Making Test A	369		p O		◆									
Lenguaje														
Fluencia semántica	4		16,1	3,5	◆									
Fluencia fonológica	2		9,8	4,7	◆									
Boston Naming Test	19		50	4,5	◆									
Razonamiento/formación de conceptos														
Verbal: analogías (WAIS III)	35	6	10	3	◆									
No verbal: matrices (WASI)	36	6	10	3	◆									
Función ejecutiva:														
Trail Making Test B	NA				◆									
E. Persever	-													

- **Inventario de Depresión de Beck:** 20 (depresión moderada)
- **Inventario Neuropsiquiátrico (NPI):** 20 (agitación/depresión/apatía/irritabilidad)
- **CDR:** 1 (demencia leve)

Referencias:

MMSE: Mini Mental State Examination; PB: Puntaje bruto; E. Persever: errores perseverativos; NA: No Aplicable; Trail Making Test A: expresado en segundos; -: no realizado; PO: percentil; CDR: Clinical Dementia Rating Scale. Los valores de los test neuropsicológicos están expresados en puntajes Z e indicados en el casillero correspondiente mediante el símbolo ◆

Figura 1
Test del Reloj



Resultados

Caso 1: Paciente FM, sexo masculino, de 83 años de edad, diestro, escolaridad universitaria; en el año 2000 recibe el diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer (EA). Los resultados de la evaluación neuropsicológica y neuropsiquiátrica evidencian alteraciones cognitivas con perfil de tipo cortical (ver Tabla 1). El test del Reloj revela importantes alteraciones visuoconstructivas (Ver Figura 1).

La Tomografía axial computarizada de cerebro (TAC) muestra atrofia cortical generalizada y profundización de surcos y cisuras (ver Figura 2, pág. 423).

Sus obras se observan en la Figura 3: A, B, C, D. (pág. 424).

Descripción artística durante la evolutividad de la enfermedad de Alzheimer:

- menor productividad en sus obras,
- mayor simpleza en las formas y
- distorsión de los aspectos visuoespaciales de las

Tabla 2
Puntajes de la Evaluación neuropsicológica y neuropsiquiátrica de la paciente LM

	PB	Puntaje Normalizado	Valores normales		-3	-2	-1.5	-1	-0.5	0	0.5	1	1.5	2
			Media	Desvío Standard										
Memoria verbal														
Memoria logística inmediata (Signoret)	8		8,3	0,9										
Memoria lógica diferida	7		7,8	1,3										
Aprendizaje serial (Signoret)	7		7,4	8,7										
Recuerdo serial	7		7,4	0,9										
Reconocimiento	11		10,8	1,3										
Atención														
Span directo + inverso	10	6	10	3										
Secuencia letra número	5	5												
Trail Making Test A	80		35,8	11,9										
Lenguaje														
Fluencia semántica	14		19,3	5,1										
Fluencia fonológica	9		14,5	3,5										
Boston Naming Test	47		50,7	5,1										
Razonamiento/formación de conceptos														
Verbal: analogías (WAIS III)	21	10	10	3										
No verbal: matrices (WASI)	17	13	10	3										
Función ejecutiva:														
Trail Making Test B	>300													
E. Persever	++													

- **Inventario de Depresión de Beck:** 10 (no depresión)
- **Inventario Neuropsiquiátrico (NPI):** 40 (ansiedad/agitación/apatía/irritabilidad)
- **Otros síntomas:** Puerilidad/conductas obsesivas
- **CDR:** 1 (demencia leve)

Referencias:

PB: Puntaje bruto; E. Persever: errores perseverativos; Trail Making Test A y B: expresado en segundos; CDR: Clinical Dementia Rating Scale.

En la tabla están expresados los valores de los test neuropsicológicos en puntajes Z e indicados en el casillero correspondiente mediante el símbolo ◆.

imágenes (alteración de figura fondo, menor discriminación de los ángulos, alteración de la perspectiva, alteración del reconocimiento de los colores y de las sombras de las imágenes).

Caso 2: Paciente CT, sexo masculino, de 78 años de edad, diestro, escolaridad secundaria; en el año 1998 comienza con reducción de la fluencia verbal y trastornos articulatorios. En el año 2000 recibe el diagnóstico de Afasia Progresiva Primaria (APP). Los resultados de la evaluación del lenguaje evidencian una afasia tipo Broca (ver Figura 4 pág. 422).

El test del Reloj muestra leve alteración en la colocación de los números de las horas en los cuadrantes correspondientes, pero no refleja importantes alteraciones visuoconstructivas (ver Figura 5 pág. 422). La Tomografía axial computarizada muestra atrofia cortical generalizada y profundización de surcos y cisuras

a predominio perisilviano izquierdo (ver Figura 6 pág. 423).

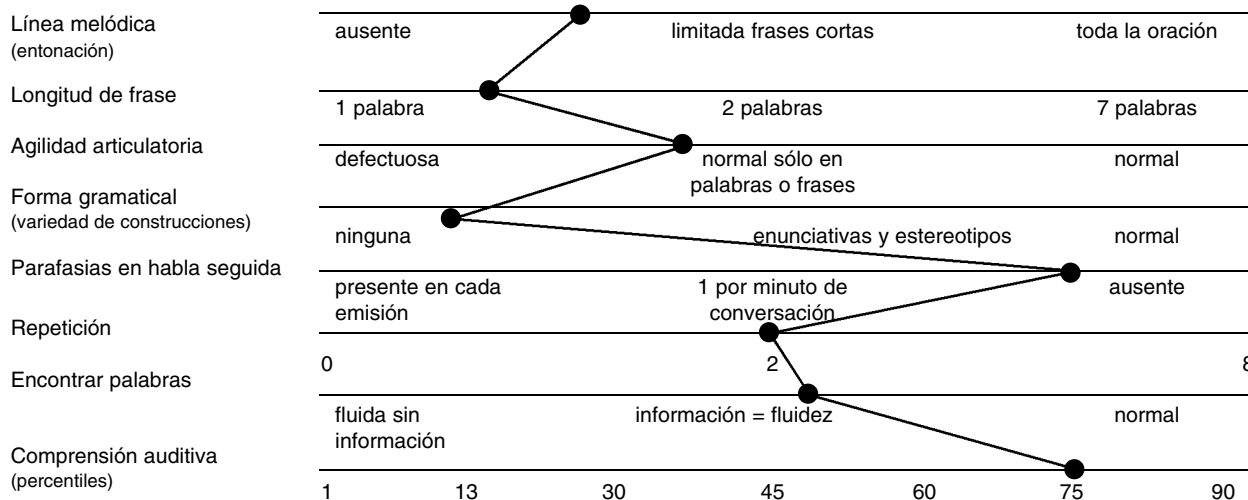
Sus obras se observan en la Figura 7 A, B, C, D. (pág. 425).

Descripción artística durante la evolutividad de la Afasia Progresiva Primaria:

- preservación de habilidades artísticas,
- productividad artística relativamente preservada,
- adecuada organización espacial,
- dibujos más simples y sencillos.

Caso 3: Paciente LM, sexo femenino, de 68 años de edad, diestra, profesora de Bellas artes, en el año 1999 comienza con trastornos cognitivos (olvidos, anomias, fallas de concentración y menor capacidad para resolver situaciones) y conductuales (cambio de carácter, apatía, puerilidad, sintomatología obsesivo compulsiva hacia la pintura). Su carrera artística pasa por un período de in-

Figura 4
Perfil de características del habla del paciente CT (afasia de Broca)



El gráfico describe el perfil del habla del paciente CT con diagnóstico de afasia progresiva primaria de tipo no fluente.

tensa creatividad y productividad (ella comienza a pensar... “¿por qué el sol no puede ser azul? ¿Por qué tengo que pintar las hojas verdes? Si pueden ser de otro color y de otra forma... y comencé a pintar y pintar sin parar... hasta me olvidaba de comer...”). Su hija, preocupada por la actitud de su madre, refería “mi madre pinta distinto desde hace un tiempo...”. En el año 2004 recibe el diagnóstico de demencia de tipo fronto temporal (DFT). Los resultados de la evaluación neuropsicológica y neuropsiquiátrica se observan en la tabla 2 (Ver tabla 2). El test del Reloj no refleja alteraciones visuoespaciales (Ver figura 8).

Actualmente la paciente no puede diagramar, programar ni continuar una pintura debido a severos trastornos en sus funciones ejecutivas.

La Resonancia Magnética Nuclear de cerebro no muestra importantes alteraciones estructurales, pero el SPECT con HMPAO evidencia defecto de perfusión frontoparieto temporal izquierdo, con afectación de los núcleos de la base ipsilateral (Ver figura 9 pág. 423).

Sus obras se observan en la figura 10: A, B, C, D, E, F, G, H. (pág. 426).

Descripción artística durante la evolutividad de la demencia frontotemporal:

- incremento de la productividad artística.
- preservación de habilidades artísticas,
- intensa creatividad,
- originalidad y libertad en sus obras
- temática perseverativa (insectos)
- utilización de colores intensos
- adecuada organización espacial

Discusión

El arte es un proceso extremadamente complejo, que involucra al menos áreas visuales, práxicas, mnésicas y ejecutivas. Las enfermedades que alteran el funcionamiento cognitivo, como las demencias, suelen modificar la producción artística. En la Enfermedad de Alzhei-

Figura 5
Test del Reloj

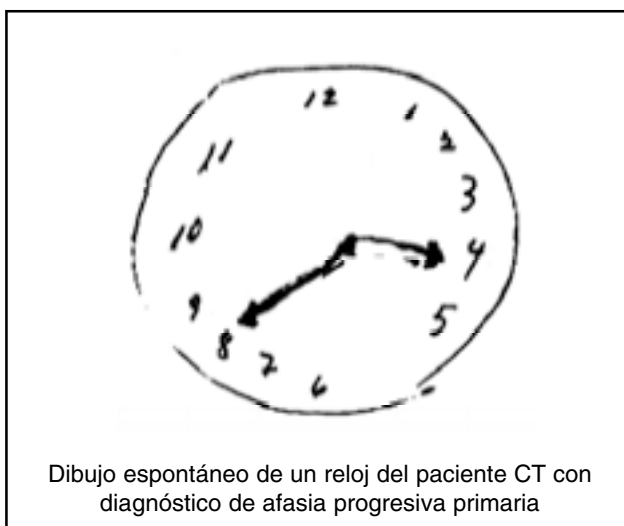


Figura 8
Test del Reloj

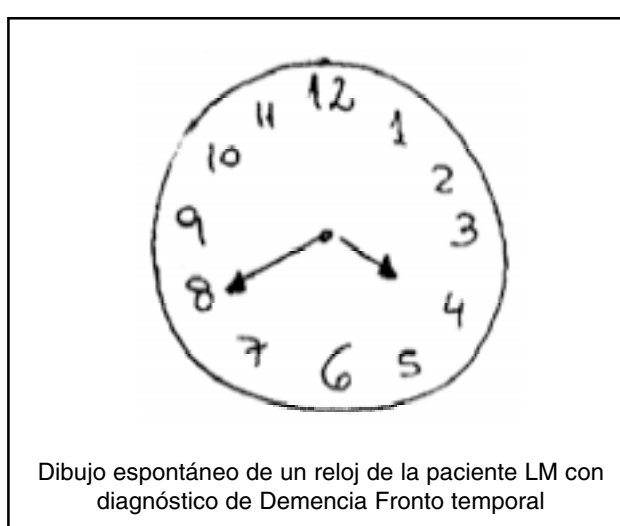
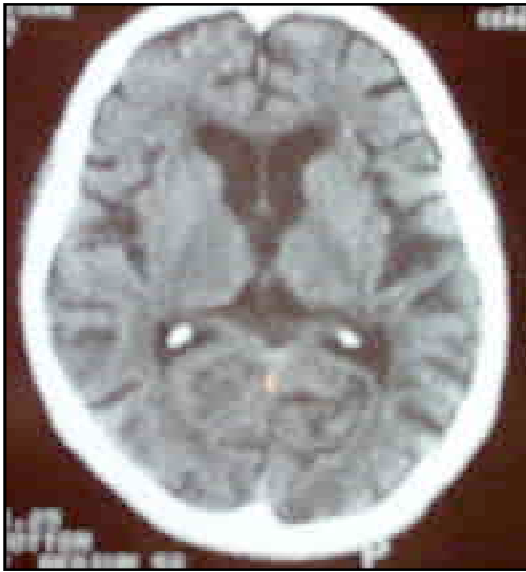


Figura 2
Neuroimagen cerebral del caso 1



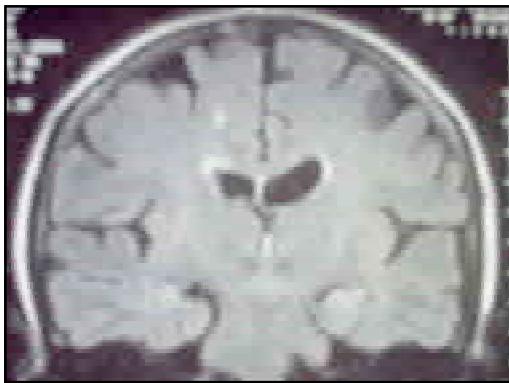
TAC de cerebro sin contraste del paciente FM con diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer

Figura 6
Neuroimagen cerebral del caso 2



TAC de cerebro sin contraste del paciente CT con diagnóstico de afasia progresiva primaria

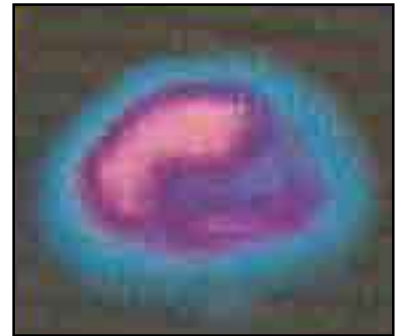
Figura 9
Neuroimágenes estructurales y funcionales del caso 3



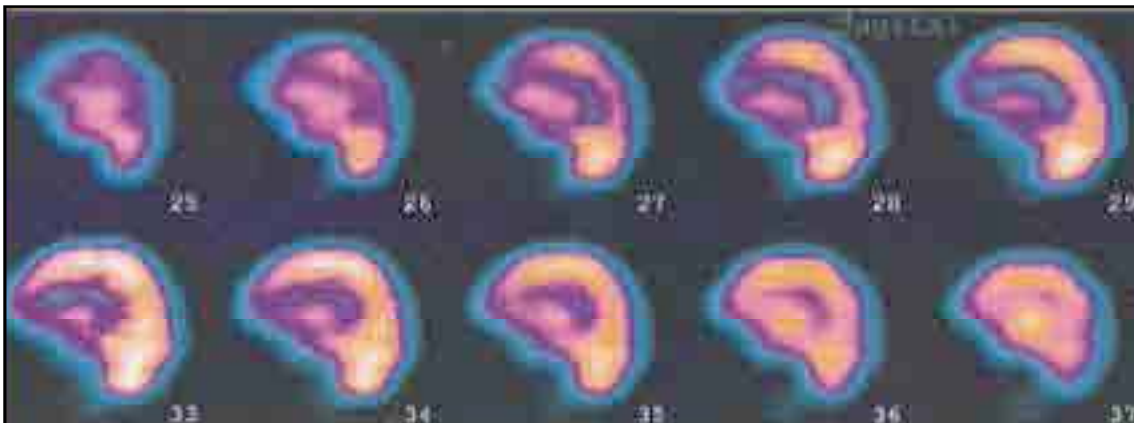
A - RMN corte coronal



B - SPECT vista axial



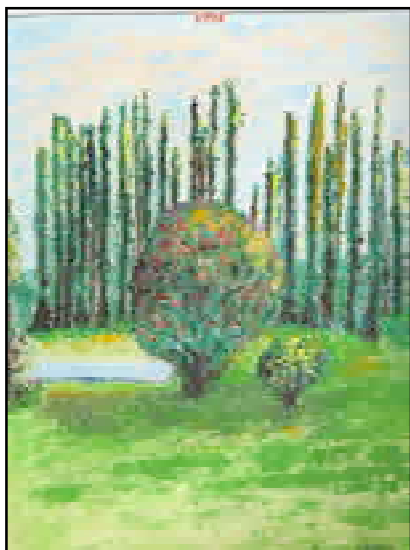
C - SPECT vista coronal



D - SPECT vista sagital

Figura 3
Obras del caso 1 (paciente FM) durante el curso de la Enfermedad de Alzheimer

A



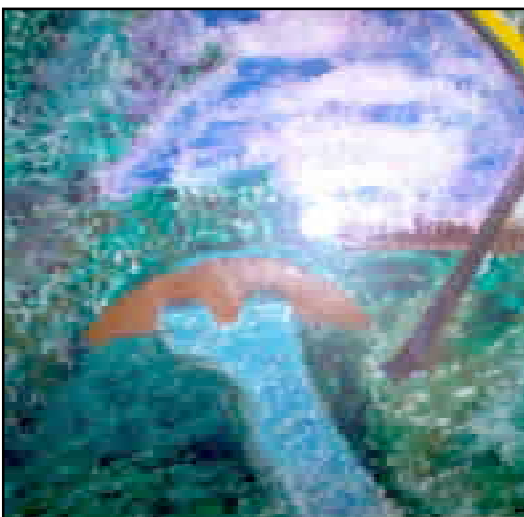
A. Pintura realizada en 1994, 6 años previos al diagnóstico de la EA

B

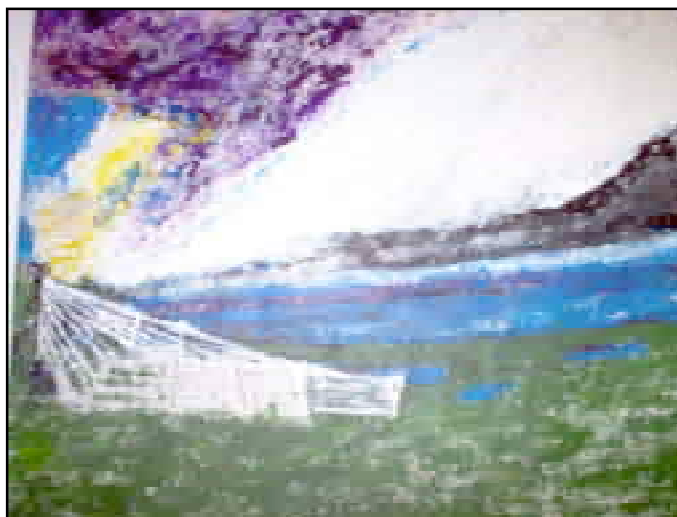


B. Pintura realizada en el año 2000, cuando se diagnostica clínicamente Enfermedad de Alzheimer

C



D



C y D. Pinturas realizadas a los 2 años de evolución de la Enfermedad de Alzheimer

E



E. Pintura realizada a los 4 años de evolución de la Enfermedad de Alzheimer

Figura 7
Obras del caso 2 (paciente CT) durante el curso de su Afasia Progresiva Primaria

A



B

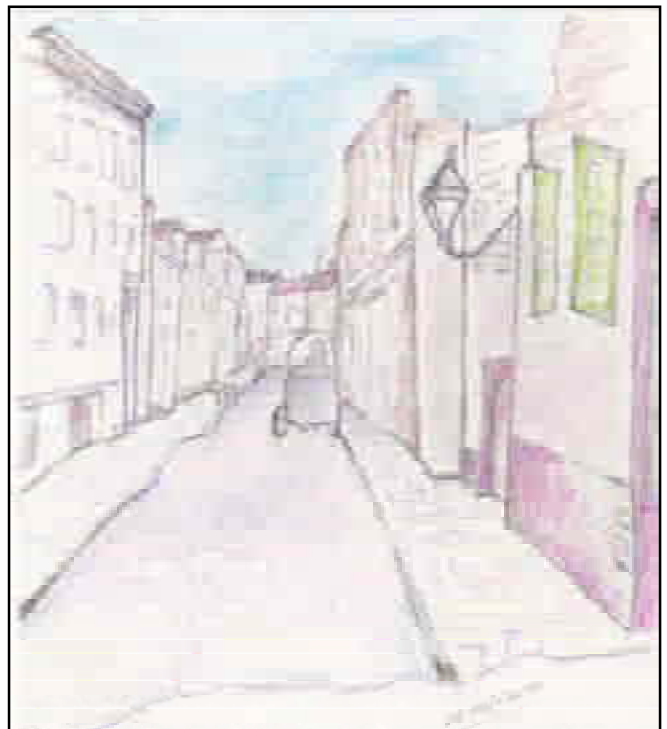


A, B y C. Obras realizadas en 1975 (23 años previos al comienzo de la Afasia Progresiva Primaria)

C

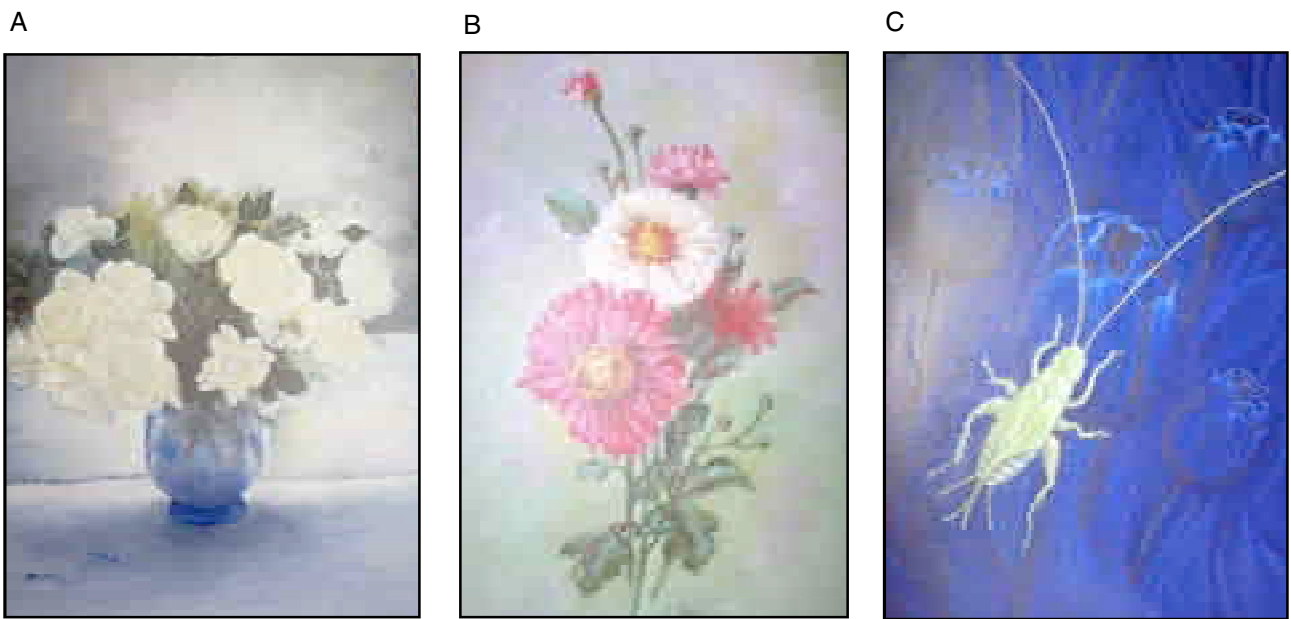


D

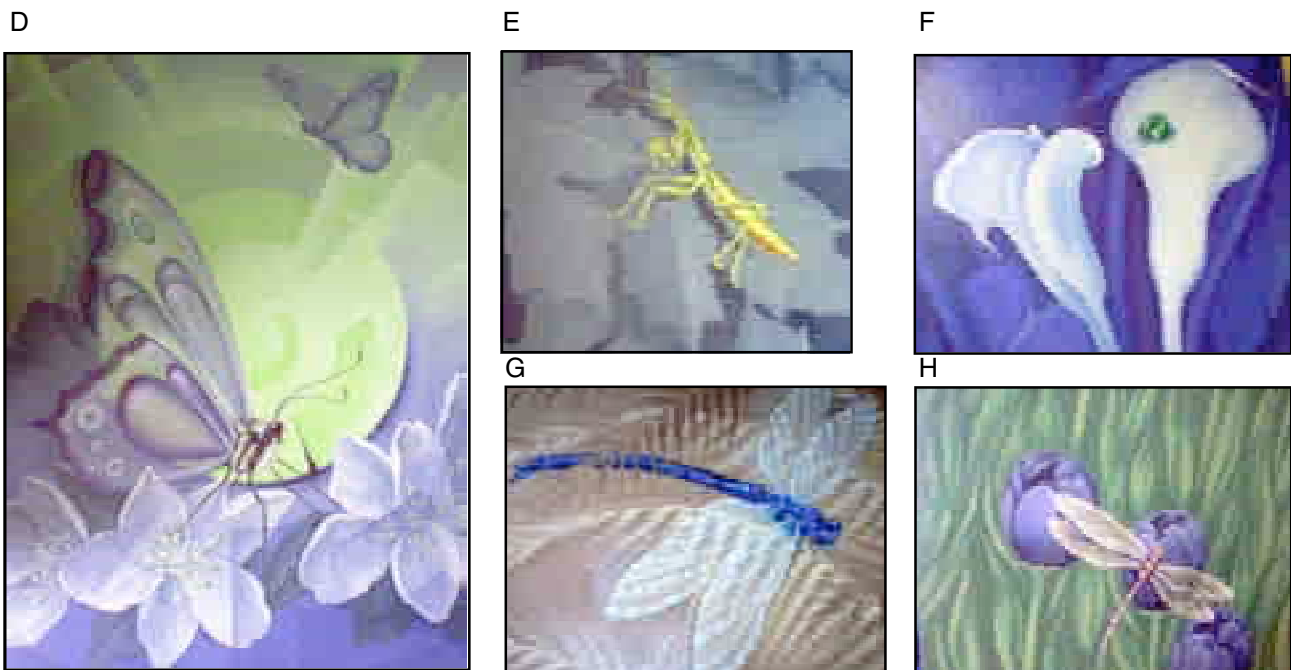


D. Obra realizada en el año 2004 (a 4 años del diagnóstico de Afasia Progresiva Primaria)

Figura 10
Obras del caso 3 (paciente LM) durante la evolución de su Demencia Frontotemporal



A y B. Primeras obras realizadas 10 años previos al diagnóstico de Demencia Frontotemporal



C, D, E, F, G y H. Obras realizadas en las etapas iniciales de su enfermedad. En ellas se observan la utilización de colores intensos y la temática perseverativa con respecto a los insectos

mer, la afectación precoz de áreas temporales mediales y parietales ocasiona trastornos de memoria e importantes dificultades visuales y constructivas. Las fallas en los sistemas espacial y visual, como la atención visual, la detección del movimiento, la percepción profunda, la discriminación de ángulos, el reconocimiento del color, de los rostros y la habilidad para dibujar y copiar, son alteraciones patognomónicas del arte en la enfermedad de Alzheimer. Por esta razón, el paciente va perdiendo la aptitud para pintar y representar el mundo y en general la productividad artística va declinando o cesa en algún momento. Sin embargo, algunos artistas, como nuestro paciente FM, continúan pintando, a pesar de sus dificultades cognitivas, tornando sus obras en representaciones más abstractas a medida que la enfermedad avanza.

Una serie de características concernientes a la producción artística pueden ser útiles para entender el arte en la EA.(17):

1. *Regresión*: relacionada con dibujos más primitivos y añejados con pérdida de perspectivas (ver B, C, D, E de la Figura 3 pág. 424).

2. *Distorsión*: relacionada con representaciones cómicas y grotescas.

3. *Condensación*: relacionado con dibujos extremadamente recargados

4. *Transformación* (neomorfismo): relacionado a cambios anatómicos y características faciales extrañas en cuanto a edad y sexo (fisonomía), (ver E de la Figura 3 pág. 424)

5. *Esteriotipia*: se refiere a repetición de motivos particulares.

6. *Desintegración*: relacionada con la negligencia de relaciones entre objetos y con pérdida de la fisonomía de los seres humanos y animales (prosopagnosia) (Ver E de la Figura 3 pág. 424).

7. *Inexpresividad*: se refiere a diseños geométricos, dibujos enmarcados dentro de la misma obra, pérdida de profundidad, de sombras y de movimiento (rigidez) (Estas 3 últimas características pueden observarse en B, C, D, E de la Figura 3 pág. 424).

8. *Formas abstractas*: relacionadas a dibujos tipo garabatos, evidenciados en las etapas más avanzadas de la enfermedad.

9. Uso de ornamentos superfluos,

10. Formas geométricas lineares,

11. Composiciones similares al arte bizantino

El análisis de los dibujos realizados por FM revelan alteraciones significativas a través del tiempo. La progresiva confusión de las perspectivas en las relaciones espaciales, la pérdida de las sombras, de la profundidad y del movimiento significaron uno de los cambios más importantes en la primer etapa de su enfermedad. Similares cambios fueron descriptos en el artista Willem de Kooning, quien continuó pintando luego del desarrollo de su probable enfermedad de Alzheimer(4). Sus pinturas se tornaron más abstractas y simples, fue utilizando preferentemente colores primarios como el rojo y el azul. Los críticos de arte describieron sus últimas obras como particularmente sensuales y líricas.

Existe un subtipo de pacientes con enfermedad de Alzheimer que presentan mayor compromiso cortical posterior y en consecuencia, mayores dificultades visuales. Ellos pueden presentarse con el síndrome de Balint (apraxia ocular, ataxia óptica y asimultagnosia).

Este síndrome de disfunción de la vía dorsal por compromiso parietal bilateral disminuye la capacidad de localizar el lienzo para poder pintar o para ver la escena como un todo. Si la afectación es predominantemente parietal derecha, existe un profundo *neglect* visual con pérdida de las habilidades visuoespaciales, devastando cualquier intento de visualizar o producir arte sobre el hemisferio izquierdo. El lóbulo parietal derecho está involucrado en el armado del espacio visual interno (arma la atención de modo egocéntrica), por lo tanto, su compromiso afecta la capacidad de organizar internamente imágenes representadas sobre el lado izquierdo del mundo. Esta alteración de la vía dorsal, puede hacer que una persona que previamente pintaba de memoria, continúe realizándolo mediante producciones más simples, focalizadas en especial en un único ítem de una escena, sugiriendo que la asimultagnosia puede fragmentar sus memorias internas en pequeñas partes disociadas de la totalidad de la imagen(31).

El arte en la demencia tipo Alzheimer, por lo tanto, es el resultado de cambios visuoespaciales, constructivos y mnésicos. En contraste, la preservación de dichas habilidades cognitivas en la demencia frontotemporal (DFT) y el compromiso asimétrico izquierdo, en la variante afasia progresiva primaria (APP), sugieren indemnidad artística. Entre las demencias, la DFT, probablemente sea el trastorno que afecta el cerebro en la forma justa para ilustrar los mecanismos de la expresión artística. La DFT es un "síndrome" caracterizado por declinación de la conducta social, la personalidad y las emociones, producto de la degeneración de los lóbulos frontales y de los sectores anteriores de los lóbulos temporales. Representa un grupo heterogéneo de entidades nosológicas con manifestaciones clínicas y patológicas variables, que reflejan la distribución de los cambios patológicos más que el subtipo histológico exacto de la enfermedad(25, 32, 20). Los pacientes con la variante temporal izquierda, generalmente presentan alteraciones en la denominación, en la comprensión de palabras y en la estructura semántica. En contraste, los pacientes con la variante temporal derecha, muestran mayor sintomatología conductual (inaptitud social, trastornos de la empatía y generalmente comportamientos sociopáticos) y alteraciones cognitivas en el reconocimiento de los rostros (prosopagnosia). En la literatura, algunos pacientes con la variante temporal derecha, han manifestado un cambio completamente diferente en la expresión artística(18). Las alteraciones de esos artistas en el dibujo de los rostros evidencian una percepción de los otros como "menos humanos y mas alienados", sugiriendo pérdida de empatía en sus obras y alteraciones cualitativas en la interpretación de las características esenciales del rostro humano(18). Por otro lado, un importante número de pacientes con la variante izquierda de la DFT, ha desarrollado actividades creativas en los estadios iniciales de su enfermedad. Uno de ellos, un hombre de 53 años, sin previo interés artístico, desarrolló una intensa creatividad pintando iglesias y haciendas recordando su infancia. Otro paciente con DFT se transformó en un meticuloso fotógrafo con una gran compulsión perfeccionista en tratar de buscar el "ángulo justo y correcto" en sus obras(22, 23). La normal funcionalidad del hemisferio

izquierdo puede inhibir o anular las habilidades artísticas del hemisferio derecho. En contraste, la menor actividad izquierda y el compromiso semántico liberan el hemisferio derecho y realzan la productividad artística. La pérdida gradual del significado de palabras u objetos puede promover expresiones artísticas alternativas, a través de la búsqueda de nuevas características esenciales de las cosas.

La mayoría de los casos reportados en la literatura ha tenido degeneración lobar temporal anterior izquierda (variante semántica)(13); se ha reportado el caso de un paciente con afasia progresiva primaria de tipo no fluente, con compromiso predominantemente frontal izquierdo. A pesar de la progresión de su enfermedad que llevó a la DFT en 15 años, el lenguaje y las funciones ejecutivas fueron declinando, pero sus pinturas se transformaron en obras más libres y originales. Nuestro paciente CT con diagnóstico de APP no fluente de pocos años de evolución, ha mantenido relativamente intacta su productividad artística, realizando dibujos más simples y menos elaborados. A diferencia del caso reportado por Joshua Chang Mell y colaboradores, CT no tenía impacto en sus actividades de la vida diaria y no presentaba la sintomatología conductual típica de la demencia frontotemporal; en consecuencia, no desarrolló más libertad ni originalidad en sus obras. Pero independientemente de cumplir o no los criterios de demencia de acuerdo al impacto funcional, los dos casos demuestran que el desarrollo artístico puede ocurrir en patologías con compromiso del lenguaje, sugiriendo que no se requiere del mismo para el desarrollo artístico de ciertos tipos de creatividad visual.

La habilidad para trascender o sobresalir de lo común, y ciertas fortalezas físicas como cognitivas son una de las características de los grandes artistas. Resulta tentador atribuir la imaginación, la libertad y las pinturas visualmente complejas a sujetos con enfermedades afásicas temporales izquierdas predominantemente. La corteza parietal posterior derecha y temporal, regiones respetadas en la DFT, parecen ser críticas para la copia precisa o para dibujar imágenes elaboradas internamente. La liberación de esas regiones del pensamiento analítico del lenguaje, organizadas en las regiones frontales y temporales anteriores del hemisferio dominante parecen ser un factor clave para la emergencia de habilidades artísticas en la DFT. La liberación de la funcionalidad del lóbulo frontal, involucrada en las restricciones sociales también juega un rol importante. Es por ello, que si bien la hipótesis de la

hipofuncionalidad lingüística pareciera ser apropiada, no resulta ser la única propuesta, ya que no explica por completo el caso de nuestra paciente LM (diagnóstico de DFT con hipoperfusión predominantemente izquierda, pero sin importantes alteraciones del lenguaje). Actualmente, también se postula que la región dorsolateral frontal iniciaría un circuito neural (corteza orbitofrontal, hipocampo y gyrus parahipocampal) que se encargaría de guiar la detección de la novedad visual y el cíngulo anterior de "monitorear" esa detección. Si el evento nuevo es suficientemente importante, las regiones corticales posteriores y temporales se reclutarían para un mayor procesamiento. La novedad suele ser manejada por el lóbulo frontal derecho, y una desproporcionada prevalencia en la funcionalidad frontal derecha sobre la izquierda, podría llevar a la liberación desinhibida de la "búsqueda de lo nuevo", que sumado a la rigidez compulsiva, podrían contribuir a la mayor creatividad artística y a comportamientos artísticos repetitivos en la DFT(16).

Cualesquiera que sean los mecanismos, nuestros pacientes representan verdaderos ejemplos de cómo el talento individual puede continuar existiendo y/o creando en la fase de una enfermedad cerebral demencial. Esto demuestra que las demencias no son entidades homogéneas y que cada individuo puede verse afectado en forma diferente.

Conclusiones

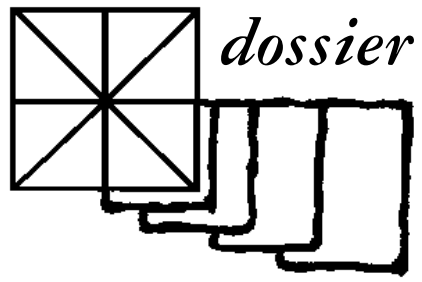
A lo largo de este artículo se ha intentado definir los correlatos neuroanatómicos de las habilidades artísticas, tratando de examinar el impacto de las enfermedades neurodegenerativas sobre la producción del arte. La comparación de la producción artística antes y después del desarrollo de una enfermedad nos permite especular sobre la funcionalidad de regiones cerebrales selectivas afectadas en los procesos neurodegenerativos. Si bien se ha focalizado sobre las áreas del cerebro responsables del procesamiento visual del arte, la producción del arte es un proceso complejo, que constituye la habilidad de transformar la percepción visual hacia representaciones grafo motoras tangibles, pero si esa transformación representa "talento", aun permanece como tópicos de discusión.

A pesar de esto, nuestros hallazgos y los reportados en la literatura, sugieren una organización para el arte en el cerebro y proponen bases para nuevas investigaciones en las demencias ■

Referencias bibliográficas

1. Allegri R, Mangone C, Fernandez Villavicencio A, Rymberg S, Taragano F, Baumann D. Spanish Boston Naming Test Norms. *The Clin Neuropsychol* 1997; 11: 416-20.
2. Allegri RF, Ollari JA, Mangone CA, Arizaga RL, De Pascale A, Pellegrini M, et al. El "Mini Mental State Examination" en la Argentina: Instrucciones para su administración. *Rev.Neurol.Arg.* 1999; 24: 31-35.
3. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An Inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry* 1961;4:53-63.
4. Bruce L, Miller BL, Craig E, Hou M. Portraits of Artists. Emergence of Visual Creativity in Dementia. *Arch Neurol.* 2004; Vol 61:842-4.
5. Butman J, Arizaga RL, Harris P, Drake M, Baumann D, de Pascale A, Allegri RF, Mangone CA, Ollari JA. El "Mini Mental State Examination" en Español. Normas para Buenos Aires. *Rev.Neurol.Arg.* 2001; 26 1: 11-15.
6. Butman J., Allegri R, Harris P, Drake M. *Fluencia verbal en español. Datos normativos en Argentina.* Medicina (Buenos Aires) 2000, 60:561-564.
7. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein j (1994). The Neuropsychiatric Inventory; comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 44:2308-14.
8. Espinel CH. Art and neuroscience: how the brain sees Vermeer's woman holding a balance. *Lancet* 1998; 352: 2007-9.
9. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J.Psychiatr.Res.* 1975; 12: 189-198.
10. Freedman M, Learch K, Kaplan E, Winocur G, Shulman KI, Delis D. Clock Drawing: SA *Neuropsychological Analysis.* New York, NY; Oxford University Press Inc; 1994.
11. Galit Kleiner-Fisman CA and Anthony E. Lang1. Insights into brain function through the examination of art: the influence of neurodegenerative diseases. *Neuroreport* 2004. Vol 15 No 6 29
12. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982; 140:566-572.
13. Joshua Chang Mell, BS; Sara M. Howard, BFA; Bruce L. Miller, BL. Art and the brain .The influence of frontotemporal dementia on an accomplished artist. *Neurology* 2003;60: 1707-1710
14. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. *Test de Vocabulario de Boston en la Evaluación de la Afasia.* Panamericana Ed, 1986.
15. Kertesz A, Munoz D. Pick's disease. Ng VW, Eslinger PJ, Williams SC, et al. Hemispheric preference in visuospatial processing: a complementary approach with fMRI and lesion studies. *Hum Brain Mapp* 2000; 10:80-6.
16. Mario F. Mendez. Dementia as a window to the neurology of art. *Medical Hypotheses* (2004) 63, 1-7
17. Maurer K. and Prvulovic D. Paintings of an artist with Alzheimer's disease: visuostructural deficits during dementia. *J Neural Transm* (2004) 111: 235-245.
18. Mendez MF, Cherrier MM. Agnosia for scenes in topographic agnosia. *Neuropsychologia* 2003;10:1387-95
19. Mendez MF, Perryman KM. Impairment of humanness in artists with temporal variant frontotemporal dementia. *Neurocase* 2003; 9:42-9.
20. Mendez MF, Selwood A, Mastro AR, Frey II WH. Pick's disease versus Alzheimer's disease: a comparison of clinical characteristics. *Neurology* 1993; 43:289-92.
21. Mesulam MM. From sensation to cognition. *Brain* 1998; 121:1013-52.
22. Miller BL, Boone K, Cummings JL, Read SL, Mishkin F. Functional correlates of musical and visual ability in frontotemporal dementia. *Brit J Psychiatr* 2000; 176: 458-63.
23. Miller BL, Cummings J, Mishkin F, Boone K, Prince F, Ponton M, et al. Emergence of artistic talent in frontotemporal dementia. *Neurology* 1998; 51(4):978-982.
24. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 1993; 43(11):2412-2414.
25. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51(6):1546-1554.
26. R, Dolan RJ. Where in the brain does visual attention select the forest and the trees? *Nature* 1996; 382: 626-8.
27. Ramachandran VS, Hirstein W. The science of art: a neurological theory of aesthetic experience. *J Consciousness Stud* 1999; 6:15-23.
28. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indication of organic brain damage. *Percept Mot Skills* 1958; 8: 271.
29. Schnider Zeki S. Art and the brain. *Proc Am Acad Arts Sci* 1998;127:71-104
30. Signoret JL, Whiteley A. A memory battery scale. *Intern Neuropsych. Soc . Bull* 1979: 2-26
31. Smith WS, Mindersun RE, Miller B. Simultagnosia through the eyes of an artist. *Neurology* 2003.60:1832-34.
32. Snowden JS, Neary D, Mann DM. Frontotemporal dementia. *Br J Psychiatr* 2002;180:140-3.
33. The Psychological Corporation. WASI (Wechsler Adult Scale Reduced). 1999
34. Tyrrell PJ, Warrington EK, Frackowiak RS, Rossor MN. Progressive degeneration of the right temporal lobe studied with positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1990; 53:1046-50.
35. Wechsler D. *Test de inteligencia para adultos (WAIS)* Paidos, Buenos Aires, 1988
36. Zeki S, Lamb M. The neurology of kinetic art. *Brain* 1994;117:607-36.

Agradecimientos: A los pacientes y sus familiares por la colaboración en este artículo.



Falta de respuesta a la farmacoterapia: teoría y clínica

Coordinadores:

Gabriela Jufe y Silvia Wikinski

Muchos pacientes psiquiátricos, tratados con la medicación que se supone adecuada, no evolucionan de la manera prevista. Al cabo de cierto número de intentos terapéuticos, pasan a ser considerados “resistentes”, y entonces se ensayan estrategias más audaces. Pero, ¿qué es esta “resistencia”? ¿Es un problema del paciente, de su condición clínica, de la medicación o del psiquiatra? ¿Es correcta esa denominación? ¿Se trata realmente de resistencia o hay que reformular el diagnóstico y/o la indicación farmacológica? Como vemos, la falta de respuesta clínica a la farmacoterapia ofrece más de un vértice de análisis.

Veamos primero el epistemológico. Dado que todavía sabemos poco de la neuropatología de los trastornos mentales, su tratamiento ha sido definido empíricamente. De hecho la eficacia de gran parte –o tal vez de todos– los psicofármacos ha sido descubierta por serendipia. Su mecanismo de acción, investigado siempre a posteriori del descubrimiento de su eficacia, constituye el punto de partida para la formulación de hipótesis acerca de la neurobiología de las distintas enfermedades psiquiátricas. Vemos entonces que el

vector del conocimiento tiene origen en la evidencia de eficacia clínica para dirigirse a las causas de la enfermedad, una dirección que es la opuesta a la utilizada en la medicina convencional, cuyo paradigma teórico es el tratamiento etiológico de las enfermedades y que, por lo tanto, pretende la identificación de la causa para luego seleccionar un tratamiento. Podemos pensar entonces que la falta de respuesta a un psicofármaco pone al descubierto esta diferencia con el conocimiento médico tal como nos fuera enseñado. Nuestra formación entra en colisión con la ausencia de certezas etiológicas y, por lo tanto, la falta de respuesta nos hace dudar al mismo tiempo del diagnóstico y de la estrategia terapéutica elegida. De esto nos habla el trabajo de Santiago Levin, que inaugura el Dossier.

Otro vértice posible de análisis es el específicamente farmacológico. La falta de respuesta a la farmacoterapia no es un fenómeno presente sólo en nuestra especialidad; también se observa en neurología y muy especialmente en oncología. Precisamente, el estudio de la falta de respuesta a los tratamientos oncológicos estimuló estudios farmacocinéticos que detectaron diversos factores que pueden conspirar contra el acceso de fármacos

a ciertos tejidos. En lo que nos concierne, se ha observado que el ingreso de las drogas al sistema nervioso central podría estar sujeto a diferencias interindividuales, las que a su vez podrían explicar la falta de respuesta al tratamiento. La detección de transportadores de eflujo en la membrana luminal del endotelio capilar de la barrera hematoencefálica constituye un interesante punto de partida para la elaboración de hipótesis de base farmacocinética que expliquen la falta de respuesta al tratamiento farmacológico. Una introducción a este tema se presenta en el segundo trabajo del Dossier, titulado "Mecanismos farmacocinéticos de resistencia en el tratamiento psicofarmacológico. El rol de la glicoproteína-P".

El tercer vértice de análisis, ineludible para el psiquiatra, es el que se refiere al manejo clínico de la falta de respuesta en cada paciente. Si bien el tratamiento farmacológico ha constituido un innegable avance en la terapéutica de los trastornos psiquiátricos, con una frecuencia mayor a la deseada hallamos límites a su eficacia. Cuando hemos multiplicado los intentos terapéuticos y la respuesta favorable se hace esperar, la angustia (nuestra, del paciente y de su entorno) puede nublar nuestro razonamiento e impulsarnos a hacer indicaciones poco avaladas por la evidencia científica. Es por eso que, aunque sigamos teniendo interrogantes teóricos, es muy importante conocer las estrategias recomendables ante la falta de respuesta. Así, este Dossier examina las distintas propuestas aplicables a un paciente que responde pobremente o que no responde al tratamiento instituido.

Aunque la refractariedad al tratamiento puede observarse en cualquier cuadro psiquiátrico, hay cuatro situaciones en las cuales adquiere mayor importancia, debido a la gravedad de la patología o a la frecuencia con que se presenta. Estas son los trastornos bipolar y obsesivo-compulsivo, la depresión y la esquizofrenia.

Sergio Strejilevich desarrolla el tema de la resistencia al tratamiento en los pacientes con

trastorno bipolar. Señala inicialmente la dificultad que entraña la identificación certera de la resistencia en esta condición clínica de curso prolongado y variable. A continuación se refiere a las ventajas y a las limitaciones de los abordajes propuestos para resolverla, y muy especialmente alerta acerca del empleo de fármacos cuya eficacia no ha sido debidamente justificada.

Esteban Toro Martínez comienza revisando el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo, ya que propone que una causa frecuente de aparente resistencia es una falla en la indicación terapéutica. Luego sintetiza las distintas maniobras farmacológicas ensayadas para obtener el alivio sintomático de esta patología, que puede llegar a ser muy discapacitante.

Por su parte, Héctor Bertera aborda el tema del tratamiento farmacológico de la depresión resistente. En los últimos años ha ganado terreno un consenso que establece que el objetivo del tratamiento de la depresión es obtener la remisión del cuadro. Esto incrementa notoriamente el porcentaje de pacientes en los que cabe hacer el diagnóstico de respuesta parcial, la que para algunos autores es una forma de resistencia. Sobre el manejo de esta situación hay una extensa bibliografía que Bertera revisa y sopesa criteriosamente.

Por último, Eduardo Leiderman examina el concepto de resistencia aplicado a la esquizofrenia. Enfatiza la necesidad de tener en cuenta las distintas dimensiones sintomáticas del padecimiento, tanto para evaluar la respuesta inicial como para encarar un tratamiento integral. Si bien admite que son pocas las evidencias sólidas que apoyen una u otra alternativa farmacológica en el paciente esquizofrénico con respuesta nula o escasa, revisa extensamente y con sentido crítico las distintas estrategias propuestas señalando en cada caso la solidez o debilidad de la evidencia.

Esperamos que la elaboración teórica y clínica de los distintos temas haga de este Dossier una herramienta útil, e incluso –¿por qué no?– irresistible ■

Apuntes para la discusión del concepto de resistencia en psicofarmacología

Santiago A. Levin

Médico. Especialista en Psiquiatría. Arenales 2557 5ºG, 1425 Buenos Aires. E-mail: salevin@intramed.net

En ocasiones el psicofármaco constituye la herramienta fundamental del proyecto terapéutico, pero siempre (en mayor o menor medida) forma parte de un proceso marcado por múltiples determinantes difíciles de analizar por separado puesto que actúan en íntima relación (psicoterapia, grupo conviviente, pareja, crisis vitales, historia individual y grupal, empleo, rasgos de personalidad, edad, convicciones, eventos precipitantes, situaciones inesperadas, antecedentes patológicos, salud orgánica, etc.). El efecto clínico específico del fármaco no es fácilmente aislable del resto de las variables en juego, y cualquier intento de simplificación fracasa, tarde o temprano, al colisionar con la multideterminación que caracteriza a los fenómenos psíquicos. Pero es necesario fijar una postura clara frente al problema de la multideterminación.

Los detractores de la psicofarmacología, aquellos que afirman que el psicofármaco interviene únicamente enmascarando síntomas, utilizan a menudo el argumento de la multideterminación para desvalorizar la eficacia de esta herramienta terapéutica. No menos fundamentalismo detentan quienes reducen el sufrimiento psíquico a un desarreglo biológico lineal, pasible de ser "corregido" con una psicodroga. Ambas posturas extremas son igualmente insostenibles: la primera porque reniega de la existencia misma del cuerpo anatomofisiológico; la segunda porque desmiente más de 100.000 años de cultura humana. Para abordar un problema multideterminado como el de la resistencia en psicofarmacología es necesario contar con una plataforma de partida, y en este trabajo dicha plataforma es la de la práctica clínica. Más allá de discusiones ideológicas y epistemológicas, nuestra labor asistencial

nos coloca cotidianamente frente a problemas que reclaman el mayor de nuestros esfuerzos por comprender, compromiso que constituye uno de los pilares éticos de nuestra tarea.

La resistencia al tratamiento psicofarmacológico es un hecho incontrovertible, un observable de la clínica. Como lo sabe cualquier profesional que se dedique con honestidad a este aspecto de la asistencia, a veces se convierte en uno de los escollos más difíciles de superar. Y esto es así a pesar de los usos discutibles del término "resistencia", de las ambigüedades en su delimitación conceptual, y de la multiplicidad de factores que seguramente influyen sobre ella. En lo que sigue se discutirán algunos de los factores más importantes vinculados a este fenómeno.

El problema de la definición

No contamos con una definición clara y satisfactoria de resistencia en psicofarmacología. La noción parece ser más bien intuitiva y precaria: a pesar de haber hecho varios intentos terapéuticos serios el tratamiento no produce la mejoría esperada. Parece un concepto sencillo, pero encierra más de un problema.

Al provenir de la tradición mecanicista de causa-efecto, la noción de resistencia no es de gran utilidad cuando intentamos aplicarla en un campo complejo. Crea más bien la ilusión de un sistema simple, aislado, en el que un determinado estímulo producirá invariablemente la misma respuesta. Y, peor aun, posee un carácter omnipotente poco recomendable en el terreno científico: si una hipótesis no se verifica, ¿es la realidad la que

Resumen

El propósito del presente trabajo es abrir una discusión sobre los alcances de la noción de resistencia en psicofarmacología. A pesar de constituir un observable de la práctica psiquiátrica, su definición y sus implicancias clínicas no se encuentran claramente delimitados, razón por la cual se requiere de una reformulación crítica de dichos aspectos con el objeto de lograr una mayor claridad conceptual en este terreno.

Palabras clave: Resistencia en psicofarmacología – Clínica psiquiátrica

NOTES FOR A DISCUSSION ON THE NOTION OF RESISTANCE IN PSYCHOPHARMACOLOGY

Summary

The present work's purpose is to open a discussion on the notion of Resistance in Psychopharmacology. Despite the fact that the phenomenon is observable in psychiatric practice, its meaning and consequences for medical practice are not sufficiently established, so that a critical reformulation is required for the sake of greater conceptual clarity in this area.

Key words: Resistance in psychopharmacology – Psychiatric practice

se resiste o es la hipótesis la que debe ser reformulada? ¿Cuáles son las hipótesis subyacentes al hablar de resistencia farmacológica? Por ejemplo: ¿damos por sentado que todos los organismos humanos son iguales, y que existe una misma fisiopatología para los cuadros que se asemejan fenoméricamente?

Desde el punto de vista clínico, por otro lado, cualquier definición de resistencia farmacológica descansa en convencionalismos. ¿Cuánto tiempo de tratamiento hemos de dejar pasar antes de hablar de resistencia? ¿Cuántas drogas distintas habrá que ensayar, en qué orden, en qué dosis, en qué combinación?

Una definición convencional de este tipo puede tener cierta utilidad para la toma de decisiones racionales en encrucijadas terapéuticas. Podríamos incluso perfeccionar dicha definición incorporando el conocimiento actual sobre las variaciones interindividuales en el metabolismo de fármacos, que dan lugar a lo que llamaríamos resistencia farmacocinética. Pero el gran misterio permanecerá oculto: de la resistencia farmacodinámica no sabremos prácticamente nada hasta que no lleguemos a conocer el mecanismo íntimo de acción de los psicofármacos. Podemos, mientras tanto, hacer algunas conjeturas provisionales.

“El SNC es una estructura biológica construida históricamente. Nuestro cerebro se desarrolla a lo largo de toda la vida, atravesando períodos que están determinados tanto genética como socialmente pero que también están sometidos a procesos azarosos. A lo largo de nuestra vida, ‘tallamos’ en las redes neuronales la trama de nuestra identidad psicológica y de nuestra historia. El ‘diseño cerebral’ resultante es único e irreplicable. Llamamos a este asombroso proceso ‘neurodesarrollo’ [...]” (5). A partir de una similitud común de especie el cerebro de cada individuo se va transformando con el tiempo, en virtud de un complejo proceso determinado por el interjuego del par dialéctico biología/cultura, proceso en el que participan los eventos azarosos tanto de un lado como del otro. Concibiendo de esta forma al órgano más sutilmente especializado de nuestra economía, es decir como una estructura hipercompleja en permanente cambio, lo que resulta sorprendente no es tanto lo diferencial (en los términos de nuestra discusión: diferencias en la respuesta a los psicofármacos) sino más bien lo constante (por ejemplo, que la mayor parte de los cuadros definidos como depresión mayor responda satisfactoriamente a los antidepresivos). Siguiendo esta línea, la pregunta por la resistencia quedaría invertida: ¿cómo puede ser posible que una alta proporción de cuadros en apariencia similares responda favorablemente a los fármacos disponibles? Si los cuadros mentales existen como entidades naturales que comparten la misma fisiopatología, deberían responder entonces a la misma terapéutica (y de no hacerlo estaríamos autorizados a hablar, con asombro, de resistencia). Por otro lado, si el SNC de cada individuo es (en virtud de su particular neurodesarrollo) un terreno único, la aspiración ideal sería la de contar con tratamientos “a medida” (y perdería sentido el término resistencia). Entre el improbable primer caso y el todavía fantástico segundo, hacemos lo mejor que podemos con una clínica en proceso de reformulación y unas herramientas terapéuticas bastante más toscas que lo que nos gustaría admitir.

Desde los autores clásicos de fines del siglo XIX has-

ta nuestros días, la clínica psiquiátrica se ha ido adentrando en el terreno de la complejidad al comprender que no es posible hablar de la esquizofrenia sino de las esquizofrenias, que no existe la depresión sino las depresiones, etc. Esta tendencia de la clínica psiquiátrica (mal reflejada en algunas nosografías simplificadoras) contrasta con la aspiración algo ingenua de que los cuadros descriptivamente parecidos respondan a la mismas terapéuticas farmacológicas. Parece claro que psicofarmacología y clínica psiquiátrica deberán recorrer todavía un largo camino hacia la especificidad. Será necesario seguir explorando, entre otras cosas, la existencia de diversos fenotipos agrupables tanto en la fisiopatología de cuadros fenoméricamente similares (pero no iguales) como en la respuesta de cada uno de ellos a los tratamientos disponibles.

Tenemos, entonces, el fenómeno clínico de la resistencia psicofarmacológica: encontramos en nuestra práctica entidades clínicas difícilísimas de tratar, que parecieran no responder a ninguno de los tratamientos ensayados con seriedad y que desafían el conocimiento, la pericia y hasta la paciencia del psiquiatra (y desde luego también la del paciente). Su definición desde la clínica farmacológica es fenomérica y arbitraria, y depende de límites seleccionados convencionalmente (tiempo, dosis, etc.). Podríamos descomponer la resistencia en un aspecto neurobiológico (que permanece mayormente en la oscuridad) y otro clínico (psicofarmacológico y psicológico). Una definición satisfactoria que integre los mencionados aspectos parece estar todavía alejada de nuestras posibilidades. Quedan, sin embargo, más problemas por revisar.

¿Resistencia o error diagnóstico?

Es evidente, en principio, que un error en el diagnóstico puede desembocar en una falta de respuesta terapéutica o en una respuesta insatisfactoria. Sin embargo, no es sostenible que una correcta respuesta al tratamiento farmacológico es suficiente fundamento para la confirmación del diagnóstico inicial, aunque dicha eventualidad sea un importante argumento a favor. El problema no es de resolución sencilla si se tiene en cuenta que en psiquiatría no siempre es posible hacer un diagnóstico en la primera evaluación, y que, con frecuencia, es la evolución del cuadro la que termina descartando una hipótesis diagnóstica y certificando otra (piénsese, por ejemplo, en el prolongado tiempo que lleva, en promedio, arribar a un diagnóstico de trastorno bipolar). La dificultad aumenta cuando se considera que las bases de la semiología psiquiátrica fueron establecidas en la era prefarmacológica, y que carecemos de una nueva sistematización validada que tenga en cuenta las modificaciones operadas por los psicofármacos en la misma¹. Si el tratamiento instaurado modifica (para bien o para mal) la evolución, ¿con qué semiología evaluamos dicha evolución, que ya no es la evolución *natural*? ¿Se trata de un cuadro correctamente diagnosticado y verdaderamente resistente a los tratamientos conocidos, o de un error inicial en la formulación de la hipótesis?

1. Esta conceptualización pertenece al Prof. Juan Carlos Stagnaro (comunicación personal).

Sin intenciones de agotar el tema, podemos hacer una afirmación general: ante cualquier situación clínica de resistencia al tratamiento nos veremos en la obligación de reconsiderar el diagnóstico inicial, es decir, la hipótesis que justificó la elección de la terapéutica indicada. No podemos afirmar que una buena respuesta es la prueba de la justeza del diagnóstico, pero sí que una mala respuesta obliga a reconsiderar el mismo como primera medida. Es en las situaciones límite, las más complejas y difíciles de comprender, cuando se percibe nítidamente la necesidad de continuar enriqueciendo nuestro conocimiento clínico y semiológico y donde más se lamenta la tendencia empobrecedora de los sistemas diagnósticos simplistas, predominantemente categoriales, que soslayan la "microscopía" semiológica.

Por último, y como parte de la preocupación por el diagnóstico, se debe recordar la existencia de gran cantidad de entidades orgánicas que pueden empeorar la evolución de los cuadros mentales o ser directamente la causa de los mismos(3). La falta de una correcta sospecha clínica en estas situaciones puede llevar no sólo a un diagnóstico incorrecto de resistencia al psicofármaco sino a demorar el tratamiento adecuado de la condición de base. Como continuación del párrafo anterior podemos agregar: la reformulación de la hipótesis diagnóstica ante un fracaso terapéutico debe siempre incluir la esfera orgánica.



Pacientes reales y pacientes ideales

Numerosos trabajos publicados en años recientes vienen insistiendo en que los resultados de gran parte de los ensayos clínicos controlados, que fundamentan el conocimiento actual en terapéutica psicofarmacológica, no son linealmente aplicables a la población general puesto que son realizados con muestras demasiado homogéneas de participantes, que al ser seleccionados con estrictos criterios de exclusión dejan de representar al paciente real promedio(2, 4, 6). De este tipo de ensayos surge, por ejemplo, que la eficacia clínica global de los antidepresivos es de alrededor del 70%. Aun aceptando este dato, ¿qué sucede con el 30% restante? Si tomamos por ciertos los datos obtenidos de esta forma es probable que nuestra expectativa sea algo excesiva en relación al poder de nuestras herramientas farmacológicas, llevándonos a presuponer que el individuo que nos consulta debe responder al tratamiento de manera idéntica a la que lo hacen grupos de sujetos seleccionados luego de atravesar varios filtros

de exclusión. Ajenos a toda esta parafernalia metodológica, nuestros pacientes tienden a parecerse más al heterogéneo grupo de los excluidos de este tipo de ensayos que al grupo artificialmente homogéneo que termina participando en ellos.

De la misma forma que la semiología psiquiátrica adeuda una sistematización post farmacológica que revitalice su validez, la terapéutica con psicofármacos debe aún realizar una readaptación de objetivos y expectativas luego de un profundo análisis crítico de la metodología empleada en su construcción de conocimiento. De lo contrario continuaremos viendo resistencias terapéuticas donde a veces deberíamos ver simples ignorancias o huecos teóricos.

La resistencia biológica no es la única resistencia

Suele decirse que no hay mentes sin que haya cerebros en algún lugar cercano, humorada que además de alertarnos sobre el peligro de los reduccionismos (biologismo, espiritualismo) pone sobre el tapete la enorme



pregnancia del dualismo cartesiano en nuestro discurso. Es este dualismo el que nos lleva a dividir resistencia en neurobiológica y psicológica, tratamientos en “biológicos” y “no biológicos”, distinciones que sólo pueden dispensarse mediante una doble aclaración. Primero, el foco de interés de este *Dossier* se coloca en el fenómeno de la resistencia en psicofarmacología por tratarse de un importante problema de la clínica que merece un tratamiento especial. Segundo, damos por sentado que la resistencia del paciente al tratamiento, en última instancia, *es una expresión del paciente como un todo*, más allá de las disecciones artificiosas que hacemos para analizarla. Se hará una muy breve referencia a la resistencia psicológica del paciente y a la resistencia (en general) del profesional.

Concebir a todo sujeto que consulta como un ser sufriente que invariablemente quiere mejorar es, ade-

más de una ingenuidad, fuente de no pocas confusiones terapéuticas. Parafraseando el dicho popular, no hay paciente más resistente que aquel que no desea mejorar. Los aspectos inconcientes de la resistencia (de gran importancia terapéutica) están ampliamente desamollados por el psicoanálisis, y quedan por fuera de los objetivos del presente trabajo. Pero también conviene recordar que existen varias situaciones clínicas en las cuales la resistencia puede hacer pie en aspectos más concientes y hasta secretamente intencionales (trastornos facticios, simulación, búsqueda de beneficios económicos, etc.). La gran dificultad en estos últimos casos radica en el diagnóstico (la simulación, por ejemplo, es uno de los diagnósticos más difíciles de certificar en psiquiatría, especialmente en el terreno forense).

No podemos dejar de mencionar que la rigidez de

pensamiento, la falta de estudio, el aislamiento profesional, las malas condiciones de trabajo, etc., constituyen todos elementos de resistencia por parte del profesional al disminuir su facultad para la aproximación crítica y flexible a los fenómenos complejos.

Otros temas pendientes

Por motivos de espacio mencionaremos muy sucintamente algunos otros aspectos relacionados con el problema de la resistencia a los psicofármacos.

- Cada prescripción médica parte del supuesto de que el fármaco que recibirá el paciente ha sido fabricado siguiendo estrictas normas de calidad, lo que afortunadamente parece ocurrir con frecuencia. Pero luego de décadas de progresiva retirada del Estado de su rol de garante del bienestar general, es lícito preguntarse por el estado de las agencias responsables de efectuar los controles necesarios en nuestro país. ¿Podemos confiar en estos controles? La pregunta es pertinente: la confianza en la correcta fabricación del fármaco se constituye en uno de los factores a considerar para el análisis de la resistencia.

- La polifarmacia merece una discusión por separado. ¿Qué relación existe entre polifarmacia y resistencia? ¿Cuán frecuente es la polifarmacia en la práctica cotidiana de la psicofarmacología? ¿Por qué algunos cuadros (trastorno bipolar tipo II, trastorno límite de la personalidad, por mencionar dos ejemplos) se asocian con mayor frecuencia a esquemas múltiples de medicación? ¿Qué sucede con las drogas que interactúan con múltiples receptores y el concepto de polifarmacia?(1).

- El placebo es otro concepto generador de complejidad, y en cierta forma podría postularse que se comporta como el reverso de la resistencia: por un lado, algu-

nas sustancias que supuestamente carecen de acción terapéutica producen a veces efectos clínicos beneficiosos; por el otro, fármacos cuya acción terapéutica ha sido establecida no siempre logran producir dichos efectos. Es probable que placebo y resistencia sean dos puertas de entrada al estudio de un mismo fenómeno.

- La experiencia clínica del observador es una dimensión a considerar cuando se piensa en una posible resistencia al tratamiento. Baste decir que más de una vez una resistencia deja de serlo luego de una buena supervisión con un colega más experimentado. Con otras palabras, cuanto mayor sea la cantidad de herramientas (conceptuales y vivenciales) menor será el número de resistencias observadas en la práctica clínica.

Última reflexión

La necesidad de mayores desarrollos teóricos y clínicos semiológicos se hace más patente toda vez que se intenta abordar un problema multifacético y polideterminado como el de la resistencia a los psicofármacos. Se nos dice que debemos aprender a convivir con la incertidumbre en nuestra práctica clínica, consejo válido siempre y cuando no se aplique en forma universal: cierta dosis de intolerancia con lo que escapa a nuestra comprensión es indispensable para seguir transitando el camino del conocimiento.

El material presentado en este escrito consiste en una selección de los factores considerados más relevantes por el autor, en relación al fenómeno de la resistencia a los psicofármacos. Toda selección se hace sobre bases más o menos arbitrarias y por lo tanto discutibles. Más aún, por tratarse de un tema polémico y en cierta forma oscuro al entendimiento, las preguntas superan a las respuestas. Queda el material, pues, abierto al debate ■

Referencias bibliográficas

1. Kapur S. Polypharmacy-in-a-pill: a scientific advance or are we making a virtue of our necessities? *Medscape Mental Health* 2001; 6(2).
2. Keitner GI, Posternak MA, Ryan CE. How many subjects with major depressive disorder meet eligibility requirements of an antidepressant efficacy trial? *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1091-1093.
3. Leiderman E, Mussa A. El paciente psiquiátrico con compromiso orgánico. En: Wikinski S y Jufe G. *El tratamiento farmacológico en psiquiatría*, Ed. Panamericana, Buenos Aires, 2004.
4. Posternak MA, Zimmerman M, Keitner GI, Miller IW: A reevaluation of the exclusion criteria used in antidepressant efficacy trials. *Am J Psychiatry* 2002; 159(2): 191-200.
5. Streljevič S, Bustin J. Manejo farmacológico de los trastornos psiquiátricos en el paciente anciano. En: Wikinski S y Jufe G: *El tratamiento farmacológico en psiquiatría*, Ed. Panamericana, Buenos Aires, 2004.
6. Zimmerman M, Mattia JI, Posternak MA. Are subjects in clinical trials of depression representative of patients in clinical practice? *Am J Psychiatry* 2002; 159 (3): 469-473.

Mecanismos farmacocinéticos de resistencia en el tratamiento psicofarmacológico. El rol de la glicoproteína-P

Silvia Wikinski

Médica psiquiatra (UBA). Miembro de la Carrera del Investigador Científico en el Instituto de Investigaciones Farmacológicas (CONICET).
Profesora Adjunta de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. E-mail: swikinsk@ffyba.uba.ar

La falta de respuesta al tratamiento farmacológico es un problema clínico que afecta a proporciones importantes de pacientes psiquiátricos. Trabajos previos al advenimiento de los antipsicóticos atípicos señalaban que entre un 20 y un 40% de los pacientes esquizofrénicos no respondía al tratamiento(6). Es razonable pensar que con los nuevos fármacos, con menos efectos adversos, el porcentaje de pacientes refractarios al tratamiento puede haber bajado, pero aun así una proporción importante de esquizofrénicos responde sólo parcialmente o no responde al tratamiento. Estas cifras no son más alentadoras cuando se refieren a pacientes deprimidos: entre un 10 y un 50% de los pacientes(13) no responde a la administración de antidepresivos o de asociaciones de antidepresivos con otras drogas. Cifras similares se han reportado para el trastorno obsesivo compulsivo, y para diversas formas del trastorno bipolar.

Las causas de la resistencia al tratamiento farmacológico, fenómeno que desde luego no es exclusivo de la psicofarmacología, están siendo objeto de intenso estudio en los últimos años. Una forma de agrupar las dis-

tintas causas posibles consiste en recurrir a categorías farmacológicas. Así resultaría que la resistencia puede ser de origen farmacodinámico o de origen farmacocinético.

La farmacodinamia estudia los mecanismos por los cuales los fármacos ejercen su acción. Desde esta perspectiva la falta de respuesta podría deberse a modificaciones en los sitios a los que el fármaco se une para producir su efecto.

La farmacocinética, por otro lado, investiga los cambios que sufre el fármaco desde que es administrado hasta que es eliminado del organismo. Una resistencia de base farmacocinética podría corresponder a cambios en la absorción, la distribución, la metabolización o la excreción del compuesto, de tal suerte que se altere la concentración que alcanza el compuesto en su sitio de acción y por lo tanto su respuesta.

La investigación acerca de las bases farmacodinámicas de la resistencia en psicofarmacología no ha dado por el momento resultados ciertos. Por el contrario, en los últimos años se ha avanzado considerablemente en la comprensión de las posibles causas farmacocinéticas

Resumen

En los últimos años se ha determinado que los transportadores de eflujo, entre los cuales se cuenta a la glicoproteína-P, cumplen un importante papel en la regulación del acceso de drogas al sistema nervioso central. Estos transportadores se expresan de manera constitutiva en el endotelio de los capilares que forman parte de la barrera hematoencefálica, pero su expresión o su actividad pueden ser inhibidas o inducidas por otros fármacos o verse modificadas en diversas condiciones patológicas. Drogas antipsicóticas (amisulprida, clorpromazina, flufenazina, haloperidol, olanzapina, pimozida, prometazina, quetiapina, risperidona, trifluoperazina), antidepresivas (amitriptilina, doxepina, nortriptilina, venlafaxina) y antiepilépticas (felbamato, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital y topiramato) son sustratos de la glicoproteína-P. Las interacciones a nivel de glicoproteína-P podrían explicar algunos casos de resistencia en pacientes polimedcados. Otros factores, aún desconocidos, podrían inducir la expresión de este transportador y constituir la causa de un pobre acceso de psicofármacos al sistema nervioso y, por lo tanto, su falta de eficacia.

Palabras clave: inducción de glicoproteína-P – Inhibición de glicoproteína-P – Epilepsia – Esquizofrenia – Depresión – Transportadores de eflujo

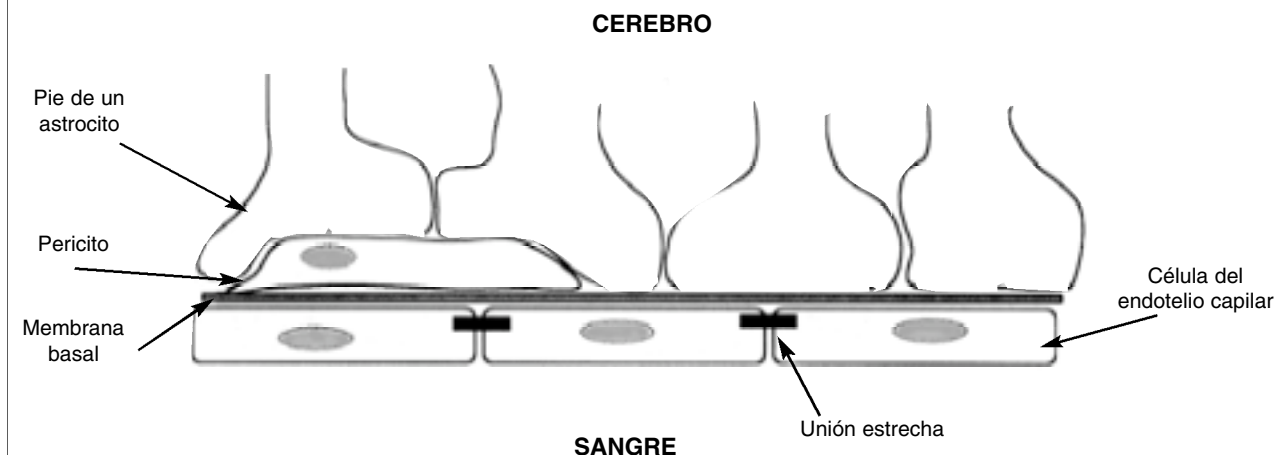
PHARMACOKINETIC MECHANISMS UNDERLYING RESISTANCE IN PSYCHOPHARMACOLOGICAL TREATMENT. THE ROLE OF P-GLYCOPROTEIN

Summary

In the last years efflux transporters, as for example P-glycoprotein, have been shown to play an important role in the regulation of the uptake of drugs in the central nervous system. These transporters are expressed constitutively in the brain capillary endothelial cells which form the brain-blood barrier, but their expression or activity could be inhibited or induced by other compounds or could be modified under pathological conditions. Some antipsychotics (amisulpride, chlorpromazine, fluphenazine, haloperidol, olanzapine, pimozide, prometazine, quetiapine, risperidone, trifluoperazine), antidepressants (amitriptyline, doxepine, nortriptyline, venlafaxine), and antiepileptics (felbamate, gabapentin, lamotrigine, phenobarbital and topiramate) are P-glycoprotein substrates. Interactions that could take place at the P-glycoprotein level may explain some cases of resistance in polimedicated patients. Other factors, yet unknown, could induce the expression of this transporter and therefore decrease the uptake of psychotropic drugs in the central nervous system, affecting their efficacy.

Key words: P-glycoprotein induction – P-glycoprotein inhibition – Epilepsy – Schizophrenia – Depression – Efflux transporters

Figura 1
Componentes celulares de la barrera hematoencefálica



La barrera que separa la circulación sanguínea de los fluidos y componentes celulares del sistema nervioso central (barrera hematoencefálica) está compuesta por el endotelio de los capilares cerebrales, una gruesa membrana basal, los pericitos y los pies de las células astrogliales. Como las células endoteliales están firmemente unidas unas a otras (uniones estrechas) la difusión paracelular de compuestos es prácticamente imposible. Sólo pueden ingresar al fluido extracelular del sistema nervioso sustancias altamente liposolubles, dado que deben primero solubilizarse en las membranas celulares, en la gruesa membrana basal del endotelio capilar y en los componentes celulares que rodean a este último.

de la resistencia a psicofármacos y por lo tanto es a ellas a las que nos referiremos en esta revisión.

El gen de multi-resistencia a drogas y la glicoproteína-P

Se han descrito al menos dos mecanismos farmacocinéticos que podrían mediar la falta de respuesta a drogas: aumento de la degradación o alteraciones en la distribución. Con respecto al primero hay algunos trabajos que demuestran que casos aislados o subpoblaciones de individuos con diversos polimorfismos para enzimas metabolizadoras de drogas muestran concentraciones plasmáticas inferiores a las esperadas para la dosis administrada y, por lo tanto, falta de respuesta. Pero el mecanismo más novedoso, y al que nos referiremos con más detalle en esta revisión, es el relacionado con la distribución, en particular con el acceso al sistema nervioso central.

Hace ya varios años se describió un grupo de proteínas cuya expresión se correlacionaba con la resistencia de tejidos tumorales al tratamiento con antineoplásicos. La función de esta familia de moléculas consiste en transportar del interior al exterior celular sustancias tanto endógenas como exógenas. Entre los diversos sustratos descritos para estos transportadores se han incluido no sólo compuestos con acción antineoplásica sino, entre otros, drogas antiepilépticas, antidepresivas y antirretrovirales. El fenotipo que surge de la expresión de esta familia de proteínas ha recibido el nombre de fenotipo de multi-resistencia a drogas. Uno de los transportadores de eflujo mejor descritos en este fenotipo es la glicoproteína-P.

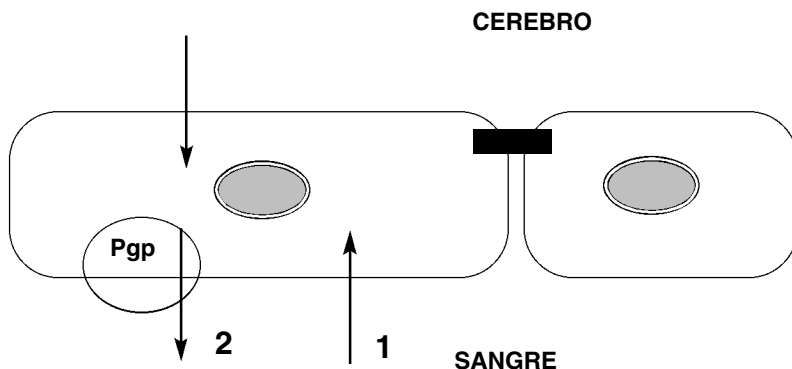
Esta proteína está codificada por el gen ABCB1, tam-

bién llamado gen de multi-resistencia a drogas 1 (*multi-drug resistance 1* o MDR1) localizado en el hombre en el cromosoma 7. La importancia funcional de esta proteína se pone en evidencia cuando se anula por ingeniería genética el gen MDR. Ratones transgénicos en los que se realizó esta manipulación y que, por lo tanto, están impedidos de sintetizar la glicoproteína-P, muestran un marcado incremento de la neurotoxicidad para diversas sustancias(1). Esto revela que la glicoproteína-P protege al cerebro de sustancias potencialmente tóxicas.

El acceso de sustancias al cerebro es limitado debido a las características estructurales de la barrera hematoencefálica. A diferencia de los capilares que irrigan los demás órganos, los que llevan la sangre al cerebro tienen un endotelio con una membrana basal engrosada y células firmemente unidas (ver Figura 1). Estas dos condiciones, sumadas a la presencia de pericitos y de los pies de las células astrogliales, impiden la difusión de moléculas presentes en el torrente circulatorio y fuerzan a los compuestos a diluirse en las membranas celulares para acceder al sistema nervioso central. Así, sólo pueden ingresar sustancias con un alto grado de liposolubilidad o las que cuentan con transportadores específicos.

La glicoproteína-P (también conocida por la sigla correspondiente a su nombre en inglés, *P-glycoprotein* o Pgp), localizada en la membrana luminal de la célula endotelial (ver Figura 2) actúa como un transportador que, consumo de energía mediante, expulsa las drogas que le sirven de sustrato del interior de la célula al torrente circulatorio. Esta acción, por un lado, produce una disminución de la concentración de la droga en la célula y, por lo tanto, en el sistema nervioso y, por el otro, mantiene baja la concentración en la célula endotelial. Como consecuencia de esto último, las moléculas de droga que lograron eludir al transportador e ingresa-

Figura 2
Efectos de la acción de la glicoproteína-P en la barrera hematoencefálica



La glicoproteína-P (Pgp) se expresa en la membrana luminal del endotelio de los capilares cerebrales. Cuando sustratos de la Pgp transportados en la sangre difunden al interior de las células (1), la glicoproteína-P los transporta nuevamente a la corriente sanguínea (2). Este mecanismo mantiene una concentración baja del compuesto en el interior de la célula, lo que favorece que, por gradiente, difundan las moléculas del mismo que pudieran haber ingresado al sistema nervioso central (3). Una vez en el interior de la célula endotelial, la Pgp expulsa el compuesto a la circulación (2).

ron al tejido nervioso tienden a regresar a la célula endotelial a favor del gradiente de concentración, de donde son expulsadas por la Pgp.

La Pgp no es la única encargada del transporte de sustancias del interior de las células endoteliales a la circulación. Se han descrito muchos otros transportadores, pero sólo la Pgp tiene un papel establecido en la resistencia a fármacos de acción central.

Sustratos conocidos de la glicoproteína-P

Los primeros compuestos para los que se reconoció la propiedad de ser sustratos de la glicoproteína-P fueron algunos antineoplásicos. Más recientemente se ha determinado que numerosas drogas de acción específicamente nerviosa pueden unirse a la Pgp y por lo tanto ver dificultado su ingreso al cerebro. Veamos la siguiente enumeración(9, 10):

Drogas antiepilépticas: felbamato, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital y topiramato.

Drogas antidepresivas: amitriptilina, doxepina, nortriptilina, venlafaxina.

Drogas antipsicóticas: amisulprida, clorpromazina, flufenazina, haloperidol, olanzapina, pimozida, quetiapina, risperidona, trifluoperazina.

Debemos aclarar que la ausencia de una droga en esta lista no significa que no sea sustrato de la Pgp. Sólo puede descartarse la interacción entre la Pgp y los diversos compuestos a través de resultados experimentales directos. Por ejemplo hace ya unos años se informó que, a diferencia de la amitriptilina (mencionada más arriba), las concentraciones cerebrales de fluoxetina no se modifican en ratones transgénicos que no expresan el transportador(16), con lo que se demuestra que la fluoxetina no sería sustrato de la Pgp.

Por otro lado, con respecto a la carbamazepina, la pa-

roxetina y la fenitoína hay informes contradictorios ya que, si bien algunos autores observaron modificación en la difusión de estas drogas en animales transgénicos para Pgp (ver revisión de Löscher, 10), otros, utilizando bloqueantes del transportador, no detectaron diferencias(11). Cabe señalar, por otro lado, que estos mismos autores demostraron que la inhibición de la Pgp no modifica las concentraciones intracelulares de clozapina, lo que indicaría que este antipsicótico atípico no sería sustrato de la proteína(11).

Regulación de la función de Pgp y sus consecuencias farmacocinéticas

La glicoproteína-P se expresa constitutivamente en el endotelio de los capilares cerebrales. Sin embargo, su presencia usualmente no interfiere con el ingreso de psicofármacos al sistema nervioso central. Esto indica que las dosis de drogas que han sido

identificadas como clínicamente útiles admiten la acción de Pgp dentro de los límites normales.

Pero la actividad de la glicoproteína-P puede ser inducida (aumentada) o inhibida por la interacción con otros compuestos o por condiciones fisiológicas o patológicas.

Entre otros, son inhibidores de la Pgp el verapamilo, la digoxina, algunos flavonoides e isoflavonas(8), la ciclosporina A(14), la fenitoína, el ácido valproico y la lamotrigina(18). También se ha observado que el óxido nítrico inhibe a la Pgp, al menos en intestino(12).

Por otro lado, algunos fármacos y algunas condiciones patológicas estimulan la síntesis de esta proteína, incrementándose así su actividad. Se ha descrito por ejemplo que el propranolol y la rifampicina incrementan la expresión de Pgp(4). También se observó que las crisis convulsivas inducen a la glicoproteína-P(7, 17).

A la fecha faltan numerosos datos para contar con un conocimiento profundo de las condiciones que modulan este transportador. ¿Sufrir cambios su expresión a lo largo de la vida? ¿Y qué sucede en el embarazo? ¿Se expresa en la placenta? Además de la epilepsia ¿qué otras condiciones patológicas pueden modificarlo?

Es bastante evidente que la actividad y expresión de Pgp puede verse modificada en esquemas farmacológicos con más de un compuesto. Así es posible hipotetizar que la co-administración de un fármaco inductor de Pgp podría comprometer el ingreso de otro, sustrato de la misma proteína al sistema nervioso central y, por lo tanto, promover la resistencia al mismo.

La glicoproteína-P y la resistencia al tratamiento en neurofarmacología

La epilepsia fue la primera patología del sistema nervioso central para la cual se postuló y demostró un papel importante de la Pgp en la resistencia al tratamien-

to. El análisis de la expresión de Pgp en tejido epileptogénico resecaado de pacientes epilépticos sometidos a cirugía para el tratamiento de un cuadro refractario mostró un incremento marcado de éste y otros transportadores con funciones similares(2, 5, 15).

A pesar de que se sabe que muchos de los antipsicóticos, tanto atípicos como típicos, son sustratos de la glicoproteína-P, hasta la fecha no parece haber existido interés en investigar el papel que podría tener este transportador en la resistencia al tratamiento en los pacientes esquizofrénicos. Un dato, sin embargo, resulta interesante. La clozapina, antipsicótico de primera elección en el tratamiento de la esquizofrenia resistente, no es sustrato del transportador(3), y por lo tanto la expresión del mismo es incapaz de modificar el ingreso del fármaco al sistema nervioso central.

Si bien, como ya vimos, varios antidepresivos son sustratos de la glicoproteína-P, el papel de este transportador en el conocido fenómeno de resistencia al tratamiento antidepresivo no ha sido dilucidado. Sería interesante contar con modelos experimentales de resistencia al tratamiento antidepresivo que permitieran poner a prueba hipótesis sobre este tema.

Conclusiones

Los transportadores de eflujo, como la glicoproteína-P, se han revelado como moduladores importantes en el acceso de drogas al sistema nervioso central. Junto con otros mecanismos farmacocinéticos, como la inducción de enzimas metabolizadoras, o farmacodinámicos, como la expresión de las moléculas que constituyen el sitio de acción de los diversos compuestos, las modificaciones en la expresión de Pgp podrían participar en la falta de respuesta al tratamiento farmacológico. Este campo de investigación es importante, sobre todo si tenemos en cuenta lo frecuente que es la politerapia en el tratamiento de los trastornos psiquiátricos, y por lo tanto la potencialidad de interacciones entre los distintos fármacos a nivel de su acceso mediado por Pgp ■

Referencias bibliográficas

1. Abu-Qare AW, Elmasry E, Abou-Donia MB. A role for P-glycoprotein in environmental toxicology. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2003 May-Jun;6(3):279-288.
2. Aronica E, Gorter JA, Ramkema M, et al. Expression and cellular distribution of multidrug resistance-related proteins in the hippocampus of patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2004; 45(5):441-451.
3. Boulton DW, DeVane CL, Liston HL et al. In vitro P-glycoprotein affinity for atypical and conventional antipsychotics. *Life Sci* 2002; 71: 163-169.
4. Collett A, Taniyanis-Hughes J, Warhurst G. Rapid induction of P-glycoprotein expression by high permeability compounds in colonic cells in vitro: a possible source of transporter mediated drug interactions? *Biochem Pharmacol.* 2004;68(4):783-790.
5. Dombrowski SM, Desai SY, Marroni M et al. Overexpression of multiple drug resistance genes in endothelial cells from patients with refractory epilepsy. *Epilepsia.* 2001;42(12): 1501-1506.
6. Hellewell, JSE. Treatment-resistant schizophrenia: reviewing the options and identifying the way forward. *J Clin Psychiatry.* 1999;60 Suppl 23:14-19.
7. Lazarowsky A, Ramos AJ, Garcia-Rivello H et al. *Cell Mol Neurobiol.* 2004 ;24(1):77-85.
8. Limtrakul P, Khantamat O, Pintha K. Inhibition of P-glycoprotein function and expression by kaempferol and quercetin. *J Chemother.* 2005;17(1):86-95.
9. Löscher W, Potschka H. Blood-Brain Barrier Active Efflux Transporters: ATP-Binding Cassette Gene Family. *NeuroRx* 2005, 2: 86-98.
10. Löscher W, Potschka H. Drug resistance in brain diseases and the role of drug efflux transporters. *Nat Rev Neurosci* - *ence* 2005; 6: 591-602.
11. Maines LW, Antonietti DA, Wolpert EB, et al.. Evaluation of the role of P-glycoprotein in the uptake of paroxetine, clozapine, phenytoin and carbamazepine by bovine retinal endothelial cells. *Neuropharmacology.* 2005;49: 610-617
12. Riganti C, Miraglia E, Viarisio E et al. Nitric oxide reverts the resistance to doxorubicin in human colon cancer cells by inhibiting the drug efflux. *Cancer Res.* 2005; 15;65(2):516-525.
13. Russell JM, Hawkins K, Ozminowski RJ, et al..The cost consequences of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(3):341-347.
14. Svirnosvsky A, Pasiukov V. Attempts to influence the drug resistance of tumor cells in experimental system. *Exp Oncol.* 2005;27(1):43-46.
15. Thisler DM, Weinberg KI, Hinton DR, et al. MDR1 gene expression in brain of patients with medically intractable epilepsy. *Epilepsia.* 1995 ;36(1):1-6.
16. Uhr M, Steckler T, Yassouridis A, et al. Penetration of amitriptyline but not of fluoxetine, into brain is enhanced in mice with blood-brain barrier deficiency due to mdr1a P-glycoprotein gene disruption. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22: 380-387.
17. Volk HA, Burkhardt K, Potschka H et al. Neuronal expression of the drug efflux transporter P-glycoprotein in the rat hippocampus after limbic seizures. *Neuroscience.* 2004;123(3):751-759.
18. Weiss J, Kerpen CJ, Lindenmaier H, et al. Interaction of antiepileptic drugs with human P-glycoprotein in vitro. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;307(1):262-267.

Manejo farmacológico del trastorno obsesivo compulsivo resistente al tratamiento

Esteban Toro-Martínez

Psiquiatra Forense de la Justicia Nacional. JTP de 1º Cátedra de Farmacología. Docente Adscripto del Departamento de Salud Mental. Facultad de Medicina. UBA. Email: etoro@fibertel.com.ar

Introducción

El Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC) es una entidad crónica, que ha sido clasificada hasta el momento actual como un trastorno de ansiedad. Esto último, sin embargo, ha sido discutido con solidez en la última década, como lo demuestra la 6ª Conferencia de expertos en el tema que ha preparado un documento proponiendo que esta entidad sea incluida en el próximo DSM-V en un nuevo capítulo denominado Espectro del TOC(16). Los síntomas típicos del TOC son pensamientos recurrentes y persistentes, impulsos o imágenes experimentados como inapropiados o intrusos y compulsiones, que se manifiestan como actos mentales repetidos y forzados que se ejecutan con la finalidad de mitigar la ansiedad ocasionada por los primeros. Las obsesiones más comunes son: temores de contaminación, necesidad de orden y simetría, duda patológica, y las obsesiones agresivas también denominadas "impulsivas" o escrupulosas. Por su parte, las compulsiones más frecuentes son: lavado, verificación, onotomanía, orden y repetición de palabras "antídoto". Todo este conjunto sintomático debe tener una determinada intensidad y ocupar tiempo diario suficiente como para interferir de manera significativa en el normal desenvolvimiento del sujeto(9). Los datos epidemiológicos clásicos del *Epidemiological Catchment Area* mostraron que la prevalencia de vida de la enfermedad oscilaba entre el 2 y el 3%, mientras que la prevalencia anual era de 1,6%(29, 31). La enorme cantidad de personas enfermas de TOC hizo que esta entidad se denominara la "epidemia oculta". Sin embargo esos datos fueron reevaluados utilizando

criterios del DSM-IV ya que una crítica metodológica al mencionado estudio era que confundía *preocupación excesiva* con obsesión(29, 31). Estudios recientes comunican una prevalencia anual de 0,6% utilizando correcciones metodológicas atinentes a las objeciones señaladas(29). Sin embargo, es un hecho conocido que los pacientes demoran entre 6 y 10 años en consultar y que antes lo hacen en servicios de Dermatología y Gastroenterología(9), de modo que la cifra podría ser mayor. Es el cuarto trastorno psiquiátrico en cuanto a la frecuencia con que es diagnosticado (luego de las fobias, el uso de sustancias y la depresión) y la causa número 20 de impacto económico en los presupuestos de salud y productividad(27). La incidencia por sexos es similar, con una ligera tendencia a favor de las mujeres (28, 31). El 50% de los pacientes exterioriza sus síntomas antes de los 25 años y el 85% desarrollará el trastorno antes de los 35(31). Presenta una comorbilidad con otros trastornos del eje I que alcanza del 70 al 90%, siendo los más frecuentes: depresión, otros trastornos de ansiedad, uso de sustancias, tricotilomanía y síndrome de Gilles de la Tourette(15, 28).

El TOC presenta un curso crónico pero inespecífico, siendo quizás su rasgo más predecible las exacerbaciones y atenuaciones sin remisión completa representando una minoría los pacientes que alcanzan auténticas remisiones espontáneas(24). El deterioro del rendimiento psicosocial es marcado: 36% tiene problemas de trabajo, 23% problemas conyugales y el 20% de violencia(31). En la actualidad el método de diagnóstico más difundido y utilizado en la investigación es la reunión de criterios del DSM-IV-TR y su ponderación cuantitati-

Resumen

El TOC presenta un curso crónico y fluctuante, con un deterioro del rendimiento psicosocial marcado. Aunque los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) han demostrado una eficacia notable, entre el 40% y el 60% de los pacientes presentará una respuesta parcial o escasa. El objetivo de este artículo es precisamente revisar estos conceptos y ordenar la evidencia publicada a los fines de brindar al clínico una guía de pasos de decisión destinada al manejo del TOC resistente y refractario al tratamiento farmacológico.

Palabras clave: TOC – Respuesta – Remisión – Resistencia – Refractario

PHARMACOLOGICAL GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF REFRACTORY PATIENTS WITH OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER

Summary

OCD is a chronic and disabling anxiety disorder, it has a chronic course and few patients achieve true remission. OCD is clearly associated with a significant functional disability. Treatment with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) is effective in 40% to 60 % of patients with OCD, but that leaves a large percentage of patients who are non responsive to treatment. This article will discuss guidelines for the use of SSRIs and novel approaches for managing treatment-refractory patients.

Key words: OC – Response – Remission – Treatment Resistance – Treatment Refractory

va a través de la escala de 10 ítems escala denominada Y-BOCS(9). En la última década el tratamiento del TOC alcanzó su estándar patrón (fármacos inhibidores de recaptación de serotonina –ISRS– y Psicoterapia Cognitivo-Conductual –TCC–) tal como quedó reflejado en la guía del consenso de expertos de March, Frances y col. (1997), no siendo superada hasta la fecha por ningún otro consenso de expertos(19). Sin embargo, desde entonces se ha discutido en profundidad qué es lo que se considera respuesta, remisión y por lo tanto resistencia y refractariedad. El objetivo de este artículo es precisamente revisar estos conceptos y ordenar la evidencia publicada a los fines de brindar al clínico una guía de pasos de decisión destinada al manejo de la resistencia farmacológica.

Objetivos del tratamiento: de la respuesta a la remisión. TOC resistente y refractario

El tratamiento con los ISRS ha demostrado eficacia entre el 40% y el 60% de los pacientes TOC, dejando un porcentaje importante con respuesta parcial o escasa(23, 24). Esto ha obligado a identificar predictores de respuesta entre los que se destacan como más confiables: pobre *insight*, ideación sobrevalorada, esquizotipia, vínculos familiares patológicos (todos de mala respuesta) e historia familiar positiva de TOC y tics (buena respuesta)(7, 12, 32). También se han reportado otros: comienzo temprano, coleccionismo y obsesiones somáticas (mala respuesta); comorbilidad con trastorno bipolar y de la conducta alimentaria (mala respuesta); sexo femenino sólo para las medicadas con clomipramina (CMI) (buena respuesta), inicio agudo y curso episódico (buena respuesta)(7, 12, 20, 35). El objetivo terapéutico de la mayoría de los trastornos de ansiedad ha evolucionado desde la reducción sintomática hacia la remisión completa. Sin embargo, en investigación, se continuó evaluando lo primero hasta que Hollander y col. propusieron, en un estudio controlado doble ciego, nuevos criterios de remisión: puntaje en Y-BOCS igual o inferior a 16 (que habitualmente es el punto de corte utilizado para excluir a un paciente de un ensayo clínico) o un puntaje igual o inferior a 8 en la misma escala (que es el punto de corte para descartar el diagnóstico de TOC)(16). Por su parte Goodman ha propuesto como criterio de remisión un puntaje total en la escala Y-BOCS inferior o igual a 10, específicamente con un puntaje de 1 en los ítems 1 y 6 de la escala, que significa que las obsesiones y las compulsiones no consumen más de una hora al día(19).

Pallanti y colaboradores revisaron los ensayos clínicos farmacológicos existentes y encontraron una absoluta falta de criterios operacionales y estandarizados para caracterizar la respuesta al tratamiento, y por lo tanto la refractariedad. Por lo tanto propusieron 10 niveles progresivos de falta de respuesta, del 1 (falta de respuesta a un ISRS o a TCC) al 10 (falta de respuesta al menos a tres ISRS, TCC, psicoeducación, otros antidepresivos –antidepresivos tricíclicos e IMAOs– y neurocirugía)(24).

El consenso de 1997 consideró la resistencia al tratamiento como una categoría amplia en la que incluía distintas situaciones tales como respuesta parcial a terapia

Tabla 1
Fármacos estudiados en diseños controlados, doble ciego para el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo, dosis recomendadas y efectividad

	Rango de dosis (mg/día)	Efectividad
Fluoxetina	20-80	+
Fluvoxamina	100-300	+
Sertralina	50-225	+
Citalopram	20-60	+
Paroxetina	20-60	+
Venlafaxina **	300	+
Clomipramina	100-300	++*

*Discutida su mayor eficacia, aunque ha sido publicada.
**Comparada contra paroxetina.

cognitiva conductual, respuesta parcial a ISRS, falta de respuesta a la combinación o respuesta parcial a la misma. Definía la resistencia propiamente dicha en forma implícita: falta de respuesta a 2 ó 3 cursos o ensayos completos de ISRS + TCC y proponía como siguiente paso el uso de clorimipramina(19). Por su parte la refractariedad era considerada como una situación extrema de falta de respuesta a todo lo anterior, proponiendo el agregado de otros fármacos elegidos según la comorbilidad o, eventualmente, el uso de clorimipramina intravenosa, neurocirugía o TEC (en caso de depresión)(19).

En la actualidad, la *respuesta* se define como aquella que puntúa *mejorado o muy mejorado* en la Escala de Impresión Clínica Global (CGI) y una reducción del 35% en la Y-BOCS, mientras que la respuesta parcial puede clasificarse como aquella que alcanza una disminución menor de 35% en la escala Y-BOCS. Por último, la *resistencia al tratamiento* se define como la falta de respuesta a un ensayo completo y adecuado de tratamiento con un ISRS, y la *refractariedad* como la falla de dos pruebas completas sin ninguna respuesta(24).

Monoterapia con fármacos estudiados en ensayos clínicos controlados doble-ciego

Antes de diagnosticar TOC resistente o refractario al tratamiento, el clínico debe tener la certeza de que ha aplicado tratamientos completos y adecuados. Es importante recordar que las dosis de los ISRS pueden ser más altas que las utilizadas habitualmente en depresión y que debe aguardarse al cumplimiento de 12 semanas de tratamiento, cuatro semanas más que las requeridas en el caso de un paciente deprimido(19). De modo que la primera causa de resistencia aparente al tratamiento es el uso de dosis o tiempos insuficientes (ver Tabla 1).

La piedra angular del tratamiento del TOC son los fármacos cuyo mecanismo de acción involucre la inhibición de la recaptación de serotonina. Numerosos estudios han demostrado la eficacia de los ISRS comparados

contra placebo(6, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 17, 18, 23, 24, 26, 27, 33, 34, 35). Si bien los criterios de resistencia y refractariedad fueron actualizados, la guía de 1997 sigue siendo la pauta de recomendaciones para el manejo del TOC (19). Este consenso recomienda como primer paso seleccionar un ISRS y luego esperar de 10 a 12 semanas; de no mediar respuesta el segundo paso consiste en cambiar a otro ISRS y aguardar otro lapso similar. Por último propone cambiar a clorimipramina(19). A pesar de la indiscutida eficacia de estos fármacos no se produjo una investigación metódica directa comparativa entre ellos. Se realizaron dos abordajes metodológicos: a) meta-análisis de ensayos controlados, los que mostraron una mayor eficacia para clorimipramina y b) los estudios de comparación directa (clorimipramina vs. paroxetina, fluoxetina y fluvoxamina) que mostraron una eficacia comparable entre todos ellos pero con un mayor grado de tolerabilidad para los ISRS (8, 11, 18, 20, 26, 27, 35). A los primeros se les discute que las poblaciones de los pacientes incluidos en los estudios de clorimipramina eran vírgenes de tratamiento, mientras que las de los otros tratados con ISRS incluían casos resistentes a la clorimipramina. A los segundos se les objeta que el sesgo provino de los abandonos por efectos adversos de la clorimipramina. Por su parte el citalopram mostró eficacia en un estudio abierto en pacientes con TOC resistente a otros ISRS(25).

La venlafaxina (inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina), mostró eficacia en un estudio simple ciego y en un estudio doble ciego cruzado (comparado contra paroxetina) como agente en monoterapia(1, 3, 4, 5) lo que resulta curioso, dada la conocida superioridad de los ISRS respecto de los inhibidores de la recaptación de noradrenalina.

TOC refractario: potenciación de los ISRS

La potenciación es el procedimiento de agregar un segundo fármaco cuando ha habido respuesta parcial al tratamiento inicial (en este caso con ISRS). Se han descrito numerosas alternativas: buspirona, clonazepam, litio, haloperidol, pimozida, pindolol, risperidona, olanzapina, quetiapina, clozapina, fenfluramina, trazodona, triptofano, venlafaxina y hormonas tiroideas(12). Los resultados de los estudios controlados con litio, buspirona y hormona tiroidea fueron controvertidos(12), mientras que fueron favorables los resultados de estudios controlados contra placebo para: pindolol, haloperidol, risperidona, olanzapina y quetiapina(2, 3, 12, 14, 21, 22, 23, 24, 30, 35).

Pindolol: beta bloqueante con capacidad de bloquear del receptor 5-HT_{1A}, fue utilizado en dosis de 2.5 mg 3 veces al día. En realidad es un acelerador de respuesta en tanto que favorece la descarga inicial de 5-HT a la hendidura sináptica, pero no tiene capacidad de transformar a un no respondedor en respondedor(12, 35).

Haloperidol: en un estudio doble-ciego controlado contra placebo administrado a no respondedores a fluvoxamina, produjeron un aumento de respuesta en aquellos que presentaban un trastorno por tics en comorbilidad con el TOC(22). El rango de dosis utilizado fue entre 2 y 10 mg/día(22).

Risperidona: dos estudios doble-ciego controlados contra placebo demostraron eficacia para aumentar la respuesta al ISRS, tanto en el TOC como en síntomas de

ansiedad y depresión(14, 21). Un estudio demostró además que no hubo diferencias entre pacientes con y sin tics(21). Las dosis utilizadas estuvieron en el rango de 1 a 2 mg/día.

Olanzapina: utilizada en dosis de 5 a 20 mg/día, fue eficaz como potenciador en dos estudios doble-ciego controlados contra placebo(2, 30).

Quetiapina: un estudio controlado doble-ciego contra placebo demostró eficacia potenciadora en dosis de 300 mg/día(3).

Drogas de tercera línea

Las drogas de tercera línea o monoterapias de alternativa deben considerarse cuando las estrategias de primera línea y las de potenciación fracasaron(19). Dos estudios controlados y uno abierto avalan el uso de clorimipramina intravenosa en casos refractarios o en aquellos en los que la respuesta se demora (se postula que produciría una subsensibilización más rápida)(9, 12, 20, 35). Un estudio abierto con citalopram intravenoso sugiere un inicio de acción más rápido y efectivo en TOC refractario(25). Es discutida la eficacia de la venlafaxina en TOC refractario(12).

Tratamientos farmacológicos en investigación

Existe una amplia gama de drogas no convencionales con resultados diversos en el manejo de la refractariedad: opiáceos, IMAOs, anticonvulsivantes (gabapentina); otros antidepresivos; otros antipsicóticos y también drogas con afinidad sobre el receptor 5-HT_{1D} (sumatriptan), atento al rol que se le atribuye en el TOC(12, 20).

Esquema de integración final

Aunque los ISRS son efectivos en el tratamiento del TOC, ha quedado demostrado que entre el 40 y el 60% de los pacientes no presentará una adecuada respuesta, siendo allí donde es necesario introducir las nociones de respuesta parcial, respuesta, remisión, resistencia y refractariedad. Es importante señalar que aún dentro del árbol de decisiones farmacológicas la exigencia del cumplimiento de una psicoterapia efectiva (TCC) es condición *sine qua non* para poder asumir la resistencia o la refractariedad. Entonces dosis elevadas de ISRS, superiores a las utilizadas en depresión, serán la regla(35). En caso de que la respuesta no fuera satisfactoria, el clínico podrá pensar en la opción de cambiar a un antidepresivo dual como la venlafaxina(13). También la utilización de antipsicóticos de segunda generación (excepto clozapina), clorimipramina y citalopram intravenosos ha sido respaldada en los estudios revisados. Para aquellos casos en los que todas estas estrategias fracasen, se han descrito estrategias no farmacológicas (neurocirugía y estimulación cerebral profunda) cuya descripción excede el objetivo de este artículo(20) ■

Referencias bibliográficas

1. Albert V, Aguglia E, Maina E, Bogetto F. Venlafaxine in obsessive compulsive disorder: a preliminary single blind, 12 week, controlled study. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 1004-1009.
2. Bystritsky A, Ackerman D, Rosen R et al. Augmentation for serotonin reuptake inhibitors in refractory obsessive-compulsive disorder using adjunctive olanzapine: a placebo controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 565-568.
3. Demud F, De Geus F, van Megen H, Westenberg H. A double blind, randomized, placebo-controlled trial of quetiapine addition in patients with obsessive compulsive disorder refractory to serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1040-1048.
4. Denys D, van der Wee H, van der Wee N, Westenberg H. A double-blind comparison of venlafaxine and paroxetine in obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 568-575.
5. Denys D, van Megen H, van der Wee N, Westenberg H. A double blind switch study of paroxetine and venlafaxine in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 37-43.
6. Foa E, Liebowitz M, Kozak M, et al. Randomized, Placebo-Controlled Trial of Exposure and Ritual Prevention, Clomipramine, and Their Combination in the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 151-161.
7. Erzegovesi S, Cavallini MC, Cavedini P et al. Clinical predictors of drug response in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 488-492.
8. Freeman CPL, Trimble MR, Deakin JFW, et al. Fluvoxamine versus clomipramine in the treatment of obsessive compulsive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, parallel group comparison. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 301-305.
9. Goodman WK. Obsessive-compulsive disorder: diagnosis and treatment. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 27-32.
10. Greist JH, Jefferson JW, Kobak K et al. Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive-compulsive disorder. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 53-60.
11. Greist JH, Jefferson JW, Rosenfeld R et al. Clomipramine and obsessive compulsive disorder: a placebo-controlled double-blind study of 32 patients. *J Clin Psychiatry* 1990; 51: 292-297.
12. Hollander E, Bienstock CA, Koran LM. Refractory obsessive-compulsive disorder: state-of-the-art treatment. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 20-29.
13. Hollander E, Friedberg J, Wasserman S, Allen A, Birnbaum M, Konen L. Venlafaxine in treatment resistant obsessive compulsive. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 546-550.
14. Hollander E, Rossi N, Sood E, Pallanti S. Risperidone augmentation in treatment resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind placebo controlled study. *Int J Psychopharmacology* 2003; 6: 397-401.
15. Hollander E, Greenwald S, Neville D et al. Uncomplicated and comorbid obsessive-compulsive disorder in an epidemiologic sample. *Depress Anxiety* 1996/1997; 4: 111-119.
16. Hollander E, Zohar J. Beyond refractory obsessions and anxiety status: toward remission. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 3-5.
17. Insel TR, Murphy DL, Cohen RM et al. Obsessive-compulsive disorder. A double-blind trial of clomipramine and clorgyline. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 605-612.
18. Jenike MA, Baer L, Greist HH. Clomipramine versus fluoxetine in obsessive-compulsive disorder: a retrospective comparison of side effects and efficacy. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 122-124.
19. March JS, Frances A, Carpenter D, Kahn AD. Treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl. 4): 1-67.
20. McDonough M, Kennedy N. Pharmacological management of obsessive compulsive disorder: a review for clinicians. *Harvard Rev Psychiatry* 2002; 10: 127-137.
21. McDougle CJ, Epperson CN, Pelton Gh et al. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 794-801.
22. McDougle CJ, Goodman W, Leckman Jf et al. Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 302-308.
23. O'Connor K. Overcoming treatment resistance in obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 111: 257-260.
24. Pallanti S, Hollander E, Goodman W. A qualitative analysis of non response: management of treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 6-10.
25. Pallanti S, Quercioli L, Koran LM. Citalopram intravenous infusion in resistant obsessive-compulsive disorder: an open trial. *J Clin Psychiatry*, 2002 63: 796-801.
26. Pigott TA, Pato MT, Bernstein SE, et al. Controlled comparison of clomipramine and fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 926-932.
27. Pigott TA, Seay S. A review of the efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 101-106
28. Rapoport JL. The waking nightmare: an overview of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1990; 51 (suppl): 25-28.
29. Crino R, Slade T, Andrews G. The Changing prevalence and severity of obsessive-compulsive disorder criteria From DSM-III to DSM-IV. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 876-882.
30. Shapira N, Ward H, Mandoki M et al. A double-blind, placebo-controlled trial of olanzapine addition in fluoxetine refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2003; 550: 553-555.
31. Stein MB, Forde DR, Anderso G et al. Obsessive-compulsive disorder in the community: an epidemiological survey with clinical reappraisal. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1120-1126.
32. Toro-Martínez E. Formas psicóticas del trastorno obsesivo compulsivo. *Vertex Rev Arg. de Psiquiat* 1999; 37: 179-186.
33. The clomipramine collaborative study group. Clomipramine in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 730-738.
34. Thoren P, Asberg M, Cronholm B et al. Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder I. A controlled clinical trial. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37: 1281-1285.
35. Wikinski S. Tratamiento farmacológico de los Trastornos de Ansiedad. En *El tratamiento farmacológico en Psiquiatría*, AU: Wikinski S, Jufe G. Editorial Panamericana, Buenos Aires, . 2004
36. Zohar J, Judge R. Paroxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. OCD Paroxetine Study Investigators. *Br J Psychiatry* 1996; 169: 468-474.

Esquizofrenia resistente al tratamiento: consideraciones terapéuticas

Eduardo A. Leiderman

Médico especialista en psiquiatría. Profesor adjunto a cargo Psiquiatría Biológica, Universidad de Palermo.
Salguero 2533 8º 4 (1425) Buenos Aires - E-mail: edule@psi.uba.ar

Introducción

El tratamiento de los pacientes esquizofrénicos dio un enorme giro con el advenimiento de los antipsicóticos. Pacientes que dejaban de formar parte de la sociedad y quedaban reclusos hasta su muerte en instituciones manicomiales pudieron reintegrarse a sus comunidades, aunque con dificultades. Pronto se comprendió que estos pacientes reintegrados continuaban teniendo síntomas, y que éstos influían en su calidad de vida y en su vida de relación. Además, un porcentaje no podía acceder nuevamente a su comunidad. La falta de respuesta a la medicación dio origen al concepto de esquizofrenia resistente al tratamiento. Se calcula que entre el 10 y el 15% de los pacientes no responde al tratamiento en su primer episodio, y que aproximadamente entre el 30 y el 60% en algún momento de su vida se hará resistente o respondedor parcial al tratamiento(42). Con el correr de los años ha ido variando la cantidad de pacientes que responde pobremente al tratamiento. Es sorprendente observar que, según un estudio, actualmente el número de pacientes resistentes al tratamiento es mayor que en décadas anteriores(29). Una posible interpretación de estos datos es que este aumento se haya producido por el cambio en los criterios diagnósticos de la enfermedad y no por un aumento real.

El concepto de resistencia al tratamiento en esquizofrenia es aún muy controvertido. Hay autores que pre-

fieren llamar a este fenómeno "recuperación incompleta" más que resistencia al tratamiento, ya que esta última denominación presupondría un acto voluntario por parte de los pacientes(48).

En la década del '70 uno de los criterios que se utilizaba para definir a un paciente como resistente al tratamiento era el hecho de permanecer hospitalizado por más de 2 años debido a un nivel de patología severa.

Dado que los pacientes esquizofrénicos presentan síntomas positivos, negativos, afectivos y cognitivos, la falta de respuesta debe ser atendida en todas estas esferas sintomáticas. Sin embargo, otro de los primeros conceptos de resistencia al tratamiento se aplicó solamente a los síntomas psicóticos. Esta definición, que fue utilizada por Kane en 1988 en el ensayo multicéntrico con clozapina, marcó un patrón que se mantuvo en diversos trabajos posteriores(34).

Según el criterio de Kane se consideraba a un paciente como resistente cuando tenía:

a. Síntomas positivos persistentes: debían ser moderados a extremadamente severos en 2 de 4 ítems de la escala BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) de síntomas positivos (conducta alucinatoria, suspicacia, contenido inusual de pensamiento y desorganización conceptual).

b. Presencia de una enfermedad moderadamente severa medida por un puntaje mayor o igual a 45 en la BPRS y un puntaje mayor o igual a 4 en la CGI (*Clinical Global Impression*).

Resumen

Un porcentaje importante de pacientes esquizofrénicos no responde al tratamiento o lo hace parcialmente. El concepto de esquizofrenia resistente ha ido cambiando a lo largo de los años, pasando de un modelo dicotómico a un modelo continuo de respuesta. Aunque la clozapina es el único antipsicótico de eficacia comprobada para estos pacientes, se ha observado beneficio con otros medicamentos. Otros antipsicóticos, la combinación de los mismos, anticonvulsivantes, litio, agonistas del sitio de glicina, antidepresivos y benzodiazepinas se utilizan también en el tratamiento de los pacientes refractarios con resultados diversos. En este artículo se revisa la evidencia del efecto benéfico de estas drogas y de otros tipos de tratamiento en los pacientes esquizofrénicos resistentes y se propone una estrategia de tratamiento psicofarmacológico.

Palabras clave: Esquizofrenia – Resistencia al tratamiento – Tratamiento

TREATMENT RESISTANT SCHIZOPHRENIA: THERAPEUTIC APPROACHES

Summary

An important percentage of schizophrenic patients does not respond or responds partially to treatment. The concept of schizophrenia resistance has changed over the years, moving from a dichotomous model into a continuous one. Although clozapine is the only antipsychotic with proved efficacy for these patients, beneficial effects have been observed with other drugs. Other antipsychotics, their combination, anticonvulsants, lithium, glycine site agonists, antidepressants and benzodiazepines are also used in the treatment of refractory patients with diverse results. In this article, evidence of the efficacy of these drugs and other types of treatment on schizophrenic-resistant patients is reviewed, and a psychopharmacological treatment strategy is proposed.

Key words: Schizophrenia – Treatment-resistance – Treatment

Tabla 1
Escala de respuesta al tratamiento y resistencia
en esquizofrenia (modificado de 12)

Escala Global	Remisión		Respuesta subóptima		Refractario al Tratamiento		
	1 Remisión Clínica	2 Remisión Parcial	3 Resistencia Leve	4 Resistencia Moderada	5 Resistencia Severa	6 Refractario	7 Refractario Severo
CGI	CGI 1 (normal)	CGI 2 (límite)	CGI 3 (levemente enfermo)	CGI 4 (moderadamente enfermo)	CGI 5 (marcadamente enfermo)	CGI 6 (severamente enfermo)	CGI 7 (enfermo extremo)
Síntomas Positivos	Nulos o casi nulos	Residuales leves Reducción rápida	Residuales Reducción de síntomas lenta e incompleta	Obvios Escasa reducción de síntomas	Persistentes Escasa reducción de síntomas	Persistentes Disminución leve o nula de síntomas	Nivel alto de sintomatología Sin reducción
Síntomas Negativos	Algunos Anhedonia	Reducción rápida	Residuales Reducción de síntomas lenta e incompleta	Obvios Escasa reducción de síntomas	Persistentes Escasa reducción de síntomas	Persistentes Disminución leve o nula de síntomas	Nivel alto de sintomatología Sin reducción
Actividad personal y social	Sin supervisión	Supervisión ocasional	Supervisión ocasional en 2 o más áreas	Supervisión frecuente en 4 o más áreas	Supervisión frecuente en 6 o más áreas	Alteración en todas las áreas psicosociales	Supervisión constante, conducta peligrosa, irreductible, molesta

c. Persistencia de enfermedad demostrada por la ausencia de un período de buen funcionamiento social u ocupacional en los 5 últimos años.

d. Refractariedad a los antipsicóticos establecida por la falta de respuesta en los últimos 5 años a 3 tratamientos con antipsicóticos (de por lo menos 2 clases químicas distintas) mantenidos como mínimo por 6 semanas en dosis mayores o iguales equivalentes a 1000 mg/día de clorpromazina.

Este criterio tan estricto fue "suavizado" posteriormente proponiéndose para el diagnóstico de resistencia la necesidad de sólo 2 tratamientos antipsicóticos adecuados (en dosis equivalentes a 400 a 600 mg/día de clorpromazina por el término de 4 a 6 semanas).

Este primer intento de establecer un criterio de resistencia al tratamiento trastabilla con tres grandes dificultades: en primer lugar, no tiene en cuenta las otras esferas sintomáticas de la esquizofrenia, que son sumamente responsables de la reinserción integral de los pacientes esquizofrénicos a la sociedad; en segundo lugar, establece una separación rígida entre quién es resistente al tratamiento y quién no lo es; y en tercer lugar, no contempla tratamientos psicosociales. Este modelo dicotómico ha sido criticado por diversos autores. Brenner y col(12) definen la resistencia al tratamiento como la presencia de síntomas psicóticos continuos (tanto positivos como negativos) con incapacidad funcional sustancial y/o trastornos conductuales que persisten en personas diagnosticadas correctamente como esquizofrénicas, a pesar de tener tratamiento farmacológico y psicosocial razonable y usual que ha sido provisto por un tiempo adecuado (1 ó 2 años). Estos autores han desarrollado una escala de resistencia al tratamiento, en la cual el nivel de respuesta es evaluado a lo largo de un continuum en el que se encuentran contemplados los

síntomas psicóticos, la incapacidad funcional y las alteraciones conductuales (especialmente las que son inadecuadas para la vida en la comunidad, como la auto o la heteroagresión) (Tabla 1).

Los pacientes con resistencia al tratamiento difieren en ciertos parámetros clínicos y biológicos de aquellos que responden: la edad de inicio de los pacientes resistentes es más temprana y semejante en el hombre y la mujer, mientras que en los pacientes respondedores existe una diferencia en la edad de inicio según los sexos; los síntomas negativos de los pacientes resistentes son más severos, y tienen una atrofia cortical mayor junto con niveles más bajos de catecolaminas en LCR(20, 45).

Estrategias de tratamiento en pacientes que no responden

El primer paso en el tratamiento de pacientes que no han respondido a la medicación es tratar, en lo posible, de disminuir, limitar o eliminar todos los factores que puedan estar incidiendo o produciendo la falta de respuesta, ya sean dependientes del individuo, de la enfermedad o del tratamiento en sí mismo(48).

Dentro de los factores individuales debemos tratar las enfermedades comórbidas, impedir el abuso de sustancias ilícitas y mejorar en todo lo que sea posible el contexto social.

También debemos minimizar la falta de adherencia al tratamiento. Aproximadamente el 50% de los pacientes esquizofrénicos ambulatorios no toma la medicación según lo indicado(20). La alianza terapéutica que se consiga con el paciente basada en la confianza, la preocupación genuina y el optimismo va a tener un valor fundamental en la ingesta de la medicación y la res-

puesta a ésta. La mirada atenta a los efectos adversos que acontezcan y la solución de los mismos permiten un mayor cumplimiento de la medicación en las dosis indicadas (entre el 25 y el 66% de los pacientes que discontinúan la medicación citan a los efectos adversos como la razón primaria de abandono)(25). En caso de una falta de adhesión irreductible, se debe intentar el tratamiento con medicación de depósito.

Además, se debe tener en cuenta que puede estar habiendo dificultades en la biodisponibilidad de la droga usada y/o disminución de su efectividad por sus interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas con otros fármacos.

Antipsicóticos atípicos

La clozapina es el único antipsicótico cuya eficacia está suficientemente probada en el tratamiento de la esquizofrenia resistente. La respuesta positiva (calculada en general como una reducción del 20 % de la sintomatología medida en escalas) en los diversos estudios a doble ciego se alcanza en un 25 a un 60% de los pacientes(9, 10, 31, 34, 35, 50).

El primer estudio a doble ciego en pacientes esquizofrénicos resistentes fue realizado en 1988 por Kane y col con 248 pacientes, y en él se comparó el uso de clozapina con el de clorpromazina (se utilizó esta droga por su perfil de efectos adversos, que permitía sostener el doble ciego). La clozapina luego de 6 semanas de uso tuvo eficacia en el 30% de los pacientes, mientras que la clorpromazina sólo en el 4%(34). Otros estudios controlados han comparado la clozapina con el haloperidol durante tiempos más prolongados (hasta 6 meses) con resultados favorables para la primera(35, 50). En un estudio comparativo de 6 meses de duración realizado por Kane y col en el año 2001 con 71 pacientes, se observó respuesta en el 57% de los tratados con clozapina y sólo en el 25% de los tratados con haloperidol (35). Existe, sin embargo, un solo estudio controlado, con 423 pacientes, que comparó la clozapina con el haloperidol durante 1 año, al cabo del cual se observaron diferencias significativas, a pesar de haber respondido mejor los pacientes medicados con clozapina durante los períodos comparados anteriormente en el mismo estudio (6 semanas y 6 meses). De todas maneras, en ese mismo ensayo se vio que los pacientes medicados con clozapina necesitaron menos días de internación que los medicados con haloperidol(50).

Hay menos estudios controlados que evalúen la eficacia de otros antipsicóticos atípicos en el tratamiento de la esquizofrenia resistente, aunque han comenzado a aparecer ciertas evidencias en los últimos años, principalmente con respecto a la risperidona y a la olanzapina. Lamentablemente, estos datos incipientes aún resultan insuficientes para poder confirmar su eficacia en esta población (16). Un estudio de 8 semanas de duración realizado por Bondolfi y col con 86 pacientes demostró que tanto la risperidona como la clozapina mejoraron al 65% de los pacientes esquizofrénicos(9). Sin embargo, este trabajo ha sido criticado por el uso de una dosis relativamente baja de clozapina, la falta de diferenciación entre individuos intolerantes a tratamientos previos y pacientes no respondedores, y la utilización de una definición menos estricta de esquizofrenia resistente. Se cree que esto último ha motivado la gran respuesta observada en este estudio.

Otros estudios controlados hallaron una respuesta fa-

vorable con risperidona(63, 67), aunque en uno de ellos la diferencia observada con respecto al haloperidol a los 28 días no se sostuvo a las 8 semanas(67).

Existen hasta hoy 4 estudios controlados a doble ciego realizados con olanzapina en pacientes esquizofrénicos resistentes(7, 11, 22, 43). En estos estudios se observaron respuestas favorables en el 7 al 58% de los pacientes tratados con olanzapina. Esta gran variabilidad de la respuesta se debe probablemente a lo disímil de las poblaciones estudiadas. Mientras que un estudio no arrojó una diferencia significativa en la respuesta de los pacientes tratados con olanzapina a altas dosis (25 mg/día) con respecto a la clorpromazina(22), en otros dos ensayos se observó una diferencia significativa en la respuesta sintomática comparada con la de los pacientes tratados con haloperidol(11, 43). En un estudio de 18 semanas de duración no se observaron diferencias significativas en la respuesta de los pacientes medicados con olanzapina en relación a los medicados con clozapina(7). Conley y col(21) observaron que un 40% de los pacientes esquizofrénicos resistentes que no habían respondido a la olanzapina respondieron posteriormente a la clozapina.

Con respecto a los otros antipsicóticos atípicos, si bien hay informes de su uso en pacientes esquizofrénicos resistentes, todavía no hay estudios controlados que permitan fundamentar su eficacia.

Combinación de antipsicóticos

Esta estrategia es una de las más utilizadas en nuestro medio a pesar de su pobre apoyo bibliográfico. Existen sólo 4 estudios controlados sobre la combinación de antipsicóticos en el tratamiento de pacientes esquizofrénicos resistentes. Uno de ellos, publicado en 1997, demostró que el agregado de 600 mg/día de sulpirida a pacientes esquizofrénicos parcialmente respondedores a clozapina podía mejorar tanto síntomas positivos como negativos(52). En este estudio de 10 semanas de duración la reducción promedio del BPRS fue del 42% en los pacientes que tomaban la combinación de antipsicóticos. Sin embargo, otro estudio controlado más reciente(38) no observó ese beneficio en la sintomatología psicótica, hallando sólo mejoría en la sintomatología depresiva.

El estudio de Josiassen y col(33) observó que el agregado de risperidona por 12 semanas a pacientes que no respondían a la clozapina sola mejoraba tanto los síntomas positivos como los negativos, sin aumentar el número de efectos adversos. La dosis promedio de risperidona que se indicó fue de 4 mg/día. Sin embargo, en un estudio similar realizado en Finlandia con 40 pacientes, no se observó mejoría con el agregado de una dosis promedio de 5 mg/día de risperidona a pacientes medicados con clozapina(4).

Entonces, a pesar de los reportes y los estudios abiertos que muestran beneficio con el uso de combinación de antipsicóticos, los resultados de los únicos estudios controlados realizados hasta la fecha no permiten afirmar la eficacia de este recurso farmacológico.

Litio

En las décadas del '70 y del '80 se realizaron estudios controlados con litio en esquizofrenia, que determinaron su utilidad especialmente en las áreas de síntomas positivos, irritabilidad, excitación, competencia social y aseo(15, 27, 54). Sin embargo, estos estudios usaron cri-

terios poco rigurosos (se incluyeron pacientes con trastorno esquizoafectivo) y muestras pequeñas. Estudios recientes no pudieron demostrar lo mismo: el agregado de litio a clozapina(55) o a haloperidol(66) no demostró eficacia alguna al, o sólo mejoró síntomas depresivos y ansiedad al agregarlo a antipsicóticos convencionales(57). Además, el litio debe ser usado con precaución por el peligro de neurotoxicidad cuando es indicado junto con antipsicóticos convencionales o clozapina(19).

Anticonvulsivantes

Carbamazepina

Existe un solo estudio controlado que evalúa la utilidad de la carbamazepina en pacientes con esquizofrenia resistente(47). En el mismo se agregó un promedio de 586 mg/día de carbamazepina a pacientes medicados con antipsicóticos convencionales, observándose una reducción significativa en la excitación, los síntomas maníacos y la suspicacia.

Otro estudio a doble ciego en esquizofrénicos con síntomas residuales no demostró eficacia de la carbamazepina sobre síntomas negativos(46). Se considera entonces que la carbamazepina produce un mayor beneficio en el control de la agresividad, la sintomatología maníaca o la violencia episódica. Se debe tener en cuenta que el agregado de carbamazepina puede disminuir el nivel plasmático de los antipsicóticos, y que no debe ser utilizada junto con la clozapina por aumentar el riesgo de agranulocitosis.

Valproato

En este caso, los datos también son escasos. Un meta-análisis reciente sólo identificó 5 ensayos controlados y randomizados que evaluaron la eficacia del valproato en pacientes esquizofrénicos(5). Algunos estudios no mostraron ningún beneficio con el agregado del antiepiléptico (30,37). En otro, se agregó valproato o placebo a 12 pacientes esquizofrénicos crónicos que cursaban un episodio agudo y estaban tratados con haloperidol. Se observó una mejoría escasa en síntomas positivos y una significativa en síntomas negativos. Sin embargo, el tamaño de la muestra estudiada no permite elaborar conclusiones(65).

Por otra parte, Citrome y col(18) estudiaron el efecto del agregado de 15 a 30 mg/kg/día de valproato de sodio durante 28 días a 249 pacientes esquizofrénicos que cursaban un episodio agudo y estaban tomando olanzapina (dosis promedio 15 mg/día) o risperidona (dosis promedio 6 mg/día). Observaron una disminución significativa de la hostilidad de los pacientes medicados con valproato sólo durante la primera semana, con una tendencia favorable durante el resto del tiempo del es-

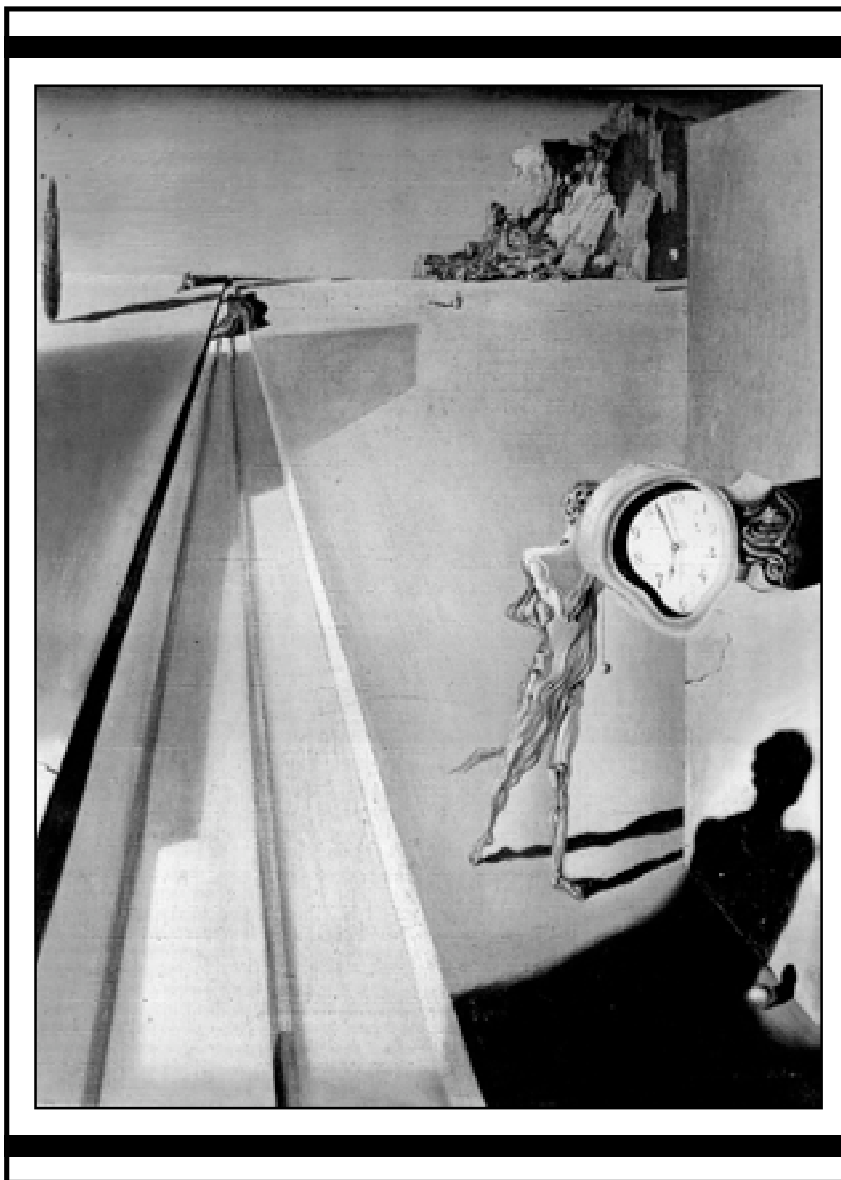


tudio. En otro estudio realizado con 42 pacientes esquizofrénicos y esquizoafectivos tratados con haloperidol no se observaron diferencias significativas en los síntomas al término de 28 días de haber agregado entre 300 y 1200 mg/día de valproato, salvo en la hostilidad(23).

Estos últimos resultados avalan el agregado de valproato en el tratamiento de pacientes violentos, irritables y hostiles.

Lamotrigina

Luego de un estudio abierto en el cual se observó una mejoría en pacientes esquizofrénicos resistentes tratados con clozapina al agregarse lamotrigina(24), se decidió realizar 2 estudios controlados. En uno de ellos, realizado con 34 pacientes esquizofrénicos tratados con clozapina, se agregaron 200 mg/día de lamotrigina o placebo, y se observó una mejoría de los síntomas positivos pero no de los negativos en el grupo que recibió lamotrigina(58). En cambio, en otro estudio realizado posteriormente con 38 pacientes esquizofrénicos resistentes, se vio una mejoría tanto en los síntomas positivos como en los negativos en pacientes que cumplieron las 10 semanas de tratamiento con 400 mg/día de lamo-



trigina agregados a sus tratamientos con antipsicóticos convencionales o atípicos(40). Estos estudios sugieren un efecto benéfico de la lamotrigina en pacientes esquizofrénicos resistentes, aunque aún no pueda establecerse fehacientemente esta indicación.

Topiramato

En el único estudio controlado realizado hasta la fecha, el agregado de 300 mg/día de topiramato a 26 pacientes esquizofrénicos resistentes tratados con olanzapina, risperidona, quetiapina o clozapina mejoró específicamente los ítems de preocupación, depresión y culpa de la PANSS aunque el beneficio fue muy escaso(59). Estos resultados son insuficientes para recomendar actualmente la utilización del topiramato en estos pacientes.

Agonistas del sitio de glicina

La hipótesis glutamatérgica de la esquizofrenia dio lugar a la especulación de que los agonistas glutamatérgicos podrían ser beneficiosos para su tratamiento. Dado que el glutamato es neurotóxico, se comenzaron a utilizar agonistas del sitio de glicina (que facilita la activación del complejo receptor NMDA). Se han realizado

más de 20 estudios controlados utilizando glicina y d-serina (como agonistas totales) y d-cicloserina (como agonista parcial del receptor de glicina). La mayoría de ellos muestra que estas sustancias mejoran la sintomatología negativa al ser agregadas a pacientes medicados con medicación antipsicótica convencional o con antipsicóticos atípicos (especialmente los estudios hechos con los agonistas totales), pero no a pacientes medicados con clozapina(61). Producen también una mejoría en las alteraciones cognitivas, aunque el efecto no tiene gran significación. Aunque estas sustancias aún no forman parte de la medicación psicofarmacológica utilizada actualmente, es de esperar que en los próximos años queden incorporadas al tratamiento de la esquizofrenia, especialmente para beneficio de aquellos pacientes con sintomatología negativa significativa.

Antidepresivos

Unos cuantos estudios controlados apoyan el uso de estas drogas en el tratamiento de la depresión post-psicótica (36, 49, 53), aunque los resultados beneficiosos no han sido observados en forma unánime(39).

Con respecto al tratamiento de la sintomatología negativa de la esquizofrenia, el uso de antidepresivos es aún más controvertido. Existen estudios controlados en los cuales se observó una mejoría en la sintomatología negativa con el agregado de fluo-

xetina, mirtazapina, paroxetina y mianserina(6, 28, 32, 68), pero en otros no se observaron cambios(1, 14, 41).

De todas maneras, se debe considerar la utilización de antidepresivos ante una sintomatología negativa importante, aun si no hubiera síntomas depresivos.

Otras drogas

Existen datos contradictorios en cuanto a la utilidad de las benzodiazepinas en el tratamiento de los pacientes esquizofrénicos más allá de los beneficios para disminuir la ansiedad y la excitación(3).

Recientemente han aparecido dos estudios controlados que muestran un efecto beneficioso del alopurinol especialmente sobre los síntomas positivos, al agregarlo a pacientes esquizofrénicos medicados con antipsicóticos(2, 13). El alopurinol aumenta la actividad de la adenosina, que tiene un efecto opuesto a la dopamina a nivel cerebral. Esta opción medicamentosa seguramente será más estudiada en los próximos años.

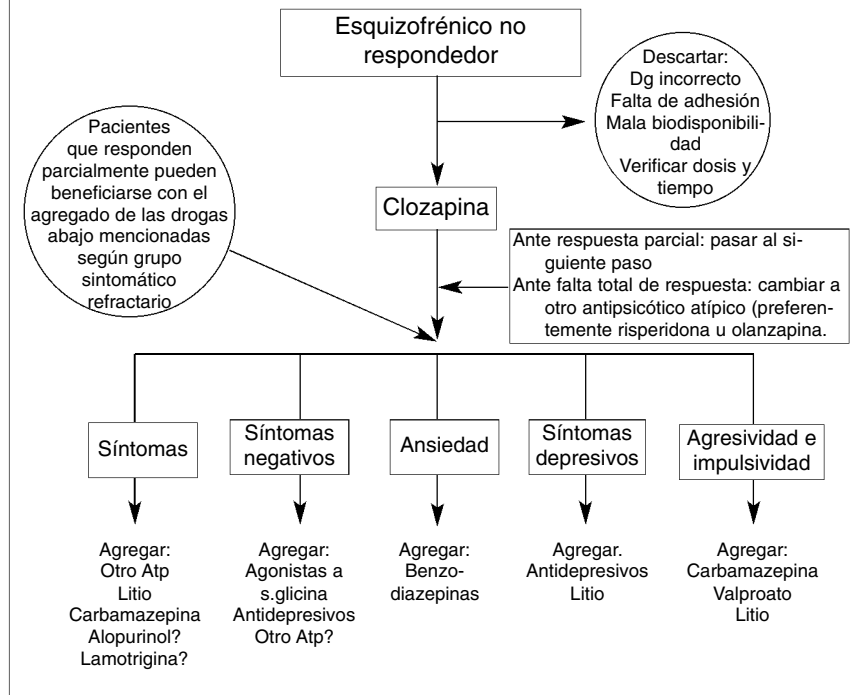
Se han administrado inhibidores de la acetilcolinesterasa a pacientes esquizofrénicos para tratar de mejorar sus déficits cognitivos, pero los resultados hasta el momento han sido desalentadores(26, 60).

Clásicamente se consideró que el propranolol podría ser útil en el tratamiento de pacientes esquizofrénicos resistentes(17). Pero un meta-análisis reciente de estudios controlados(64) no apoya su utilización, dada la falta de evidencia de eficacia. Además, algunos investigadores propusieron que la supuesta mejoría observada con el propranolol obedecía a la elevación de los niveles plasmáticos de algunos neurolépticos.

Existen algunos estudios controlados con L-dopa en el tratamiento de pacientes esquizofrénicos(44), en los que se ha observado mejoría en la sintomatología negativa (especialmente de la apatía, la abulia, el aplazamiento afectivo y la inhibición social). Sin embargo, esta medicación conlleva el riesgo de incrementar la agitación, la hostilidad y los síntomas psicóticos de los pacientes, por lo que no está incluida en el algoritmo terapéutico.

Un ensayo controlado a doble ciego publicado recientemente ha hallado un efecto beneficioso al agregar selegilina para tratar síntomas negativos en pacientes esquizofrénicos crónicos(8). Deberán, sin embargo, realizarse más estudios para poder apoyar firmemente su utilización.

Figura 1
Secuencia de tratamiento farmacológico para pacientes esquizofrénicos resistentes



tomas positivos, como en los síntomas negativos y la depresión. No existe consenso sobre si ese efecto se mantiene a lo largo del tiempo(51, 62).

Electroconvulsivoterapia

Existen algunos estudios que muestran que la electroconvulsivoterapia podría ser beneficiosa para algunos pacientes resistentes al tratamiento (alrededor del 5 al 10%), especialmente para los que presentan catatonia o síntomas afectivos(44, 56). Sin embargo, la evidencia no es muy robusta, y por las características propias del procedimiento no se han realizado estudios controlados. Debe ser considerada como posibilidad terapéutica ante el fracaso de estrategias farmacológicas. Se recomienda aplicaciones unilaterales en el hemisferio no dominante.

Psicoterapia cognitivo-conductual

Está mundialmente aceptado que el tratamiento de los pacientes esquizofrénicos debe abarcar al tratamiento farmacológico, el psicológico, la psicoeducación y la rehabilitación.

La psicoterapia cognitivo-conductual ha sido estudiada en diversos ensayos controlados en pacientes resistentes a la medicación. En la mayoría de los estudios se utilizan terapias cognitivo-conductuales manualizadas, con profesionales especialmente entrenados, y, en general, han sido comparadas con psicoterapias de apoyo. Aunque algunos estudios presentan fallas metodológicas (como un número escaso de pacientes, una definición no consensuada de resistencia al tratamiento, etc), las conclusiones, en general, son que este tipo de psicoterapia presta beneficios a los pacientes tanto en los sín-

Conclusiones

Aunque cualquier modelo algorítmico de tratamiento de un paciente esquizofrénico resistente pueda ser catalogado de incompleto, simplista y de no tener en cuenta particularidades del paciente y de su sistema de atención, es sumamente importante contar con él (Figura 1).

La primera acción a realizar ante un paciente resistente al tratamiento es, obviamente, confirmar su diagnóstico, su adherencia a los medicamentos y mejorar su contexto psicosocial. Una manera de maximizar los beneficios de un tratamiento farmacológico es identificar los síntomas pasibles de ser modificados por cada medicación en particular, respetando en cada caso la dosis y el tiempo necesario de administración para ver cambios. Se debe esperar la aparición de beneficios con una medicación antes de agregar otras. Es importante, asimismo, recordar que ningún medicamento que se agrega a la medicación antipsicótica produce, en general, un cambio robusto. Cada efecto adverso que se produzca debe ser atendido correctamente para mejorar la adherencia. Por otra parte, es fundamental mantener una actitud terapéutica positiva: Aunque los resultados pueden parecer en ocasiones escasos, en muchos casos permiten una mínima disposición para integrarse nuevamente a la vida social.

Por último, se debe recordar que los pacientes esquizofrénicos pueden ser resistentes a la medicación, pero nunca lo son a un terapeuta que muestra una genuina preocupación por ellos y los trata con la consideración y el respeto debidos ■

Referencias bibliográficas

1. Addington D, Addington J, Patten S et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of the efficacy of sertraline as treatment for a major depressive episode in patients with remitted schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2002 ; 22(1):20-25.
2. Akhondzadeh S, Safarcherati A, Amino H. Beneficial antipsychotic effects of allopurinol as add-on therapy for schizophrenia: a double blind, randomized and placebo controlled trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29(2):253-259.
3. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 4.
4. Anil Yagcioglu AE, Kivircik Akdede BB, Turgut TI et al. A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: efficacy and safety. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(1):63-72.
5. Basan A, Kissling W, Leucht S. Valproate as an adjunct to antipsychotics for schizophrenia: a systematic review of randomized trials. *Schizophr Res* 2004; 70(1):33-37.
6. Berk M, Ichim C, Brook S. Efficacy of mirtazapine add on therapy to haloperidol in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia: a double-blind randomized placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16(2):87-92.
7. Bitter I, Dossenbach MR, Brook S et al. Olanzapine versus clozapine in treatment-resistant or treatment-intolerant schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28(1):173-180.
8. Bodkin J A, Siris SG, Bermanzohn PC et al. Double-blind, placebo controlled, multicenter trial of selegiline augmentation of antipsychotic medication to treat negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005; 162, 2: 388-390.
9. Bondolfi G, Dufour H, Patris M et al. Risperidone versus clozapine in treatment –resistance chronic schizophrenia: a randomized double-blind study. *Am J Psychiatry* 1998; 155:499-504.
10. Breier A, Buchanan RW, Kirpatrick B et al. Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 20-26.
11. Breier A, Hamilton SH. Comparative efficacy of olanzapine and haloperidol for patients with treatment-resistant schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 45(4):403-411.
12. Brenner HD, Dencker SJ, Goldstein MJ et al: Defining treatment refractoriness in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1990; 16:551-561.
13. Brunstein MG, Ghisolfi ES, Ramos FL. A clinical trial of adjunctive allopurinol therapy for moderately refractory schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(2):213-219.
14. Buchanan RW, Kirpatrick B, Bryant N et al: Fluoxetine augmentation of clozapine treatment in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996; 153(12):1625-1627.
15. Carman JS, Bigelow LB, Wyatt RJ. Lithium combined with neuroleptics in chronic schizophrenic and schizoaffective patients. *J Clin Psychiatry* 1981; 42(3):124-128.
16. Chakos M, Lieberman J, Hoffman E et al. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2001; 158, 4: 518-526.
17. Christinson G, Kirch D and Wyatt J. When symptoms persist: choosing among alternative somatic treatments for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1991; 17, 2: 217-245.
18. Citrome L, Casey DE, Daniel DG et al. Adjunctive divalproex and hostility among patients with schizophrenia receiving olanzapine or risperidone. *Psychiatr Serv* 2004; 55(3):290-294.
19. Cohen WJ and Cohen NH. Lithium carbonate, haloperidol and irreversible brain damage. *Journal of the American Medical Association* 1974; 230: 1283-1287.
20. Conley R, Nelly D. Management of treatment resistance in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 898-911.
21. Conley RR, Nelly DM, Richardson CM et al. The efficacy of high-dose olanzapine versus clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a double-blind crossover study. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23(6):668-671.
22. Conley RR, Tamminga CA, Bartko JJ et al. Olanzapine compared with chlorpromazine in treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998;155(7):914-920.
23. Dose M, Hellweg R, Yassouridis A et al. Combined treatment of schizophrenic psychoses with haloperidol and valproate. *Pharmacopsychiatry* 1998; 31(4):122-125.
24. Dursun SM, Deakin JF. Augmenting antipsychotic treatment with lamotrigine or topiramate in patients with treatment-resistant schizophrenia: a naturalistic case-series outcome study. *J Psychopharmacol* 2001; 15(4):297-301.
25. Fleischhacker WW, Meise U, Gunther V et al. Compliance with antipsychotic drug treatment: influence of side effects. *Acta Psychiatr Scand* 1989 (suppl 382): 11-15.
26. Friedman JI, Adler DN, Howanitz E et al. A double blind placebo controlled trial of donepezil adjunctive treatment to risperidone for the cognitive impairment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002 Mar 1;51(5):349-357.
27. Growe GA, Crayton JW, Klass DB et al. Lithium in chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1979; 136(4A):454-5.
28. Hayashi T, Yokota N, Takahashi T et al. Benefits of trazodone and mianserin for patients with late-life chronic schizophrenia and tardive dyskinesia: an add-on, double-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12(4):199-205.
29. Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M et al. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1409-1416.
30. Hesslinger B, Normann C, Langosch JM et al. Effects of carbamazepine and valproate on haloperidol plasma levels and on psychopathologic outcome in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19(4):310-315.
31. Hong CJ, Chen JY, Chiu HJ. A double-blind comparative study of clozapine versus chlorpromazine on Chinese patients with treatment-refractory schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12(3):123-130.
32. Jockers-Scherubl MC, Bauer A, Godemann F et al. Negative symptoms of schizophrenia are improved by the addition of paroxetine to neuroleptics: a double-blind placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20(1):27-31.
33. Jossiasen RC, Joseph A, Kohegyi E et al. Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2005; 162(1):130-136.
34. Kane J, Honigfeld G, Singer J et al. Clozapine for the treatment –resistant schizophrenic. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:789-796.
35. Kane JM, Marder SR, Schooler NR. Clozapine and haloperidol in moderately refractory schizophrenia: a 6-month randomized and double-blind comparison. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58(10):965-972.
36. Kasckow JW, Mohamed S, Thallasinos A et al. Citalopram augmentation of antipsychotic treatment in older schizophrenia patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16(12):1163-7.
37. Ko GN, Korpi ER, Freed WJ et al. Effects of valproic acid on behavior and plasma amino acid concentrations in chronic schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1985; 20: 199-228.
38. Kotler M, Strous RD, Reznik I et al. Sulpiride augmentation of olanzapine in the management of treatment-resistant chronic schizophrenia: evidence for improvement of mood symptomatology. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; 19(1):23-6.
39. Kramer MS, Vogel WH, Dijohnson C et al. Antidepressants in 'depressed' schizophrenic inpatients. A controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46(10):922-928.
40. Kremer I, Vass A, Gorelik I et al. Placebo-controlled trial of lamotrigine added to conventional and atypical antipsychotics in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004 Sep 15; 56(6):4414-6.
41. Lee MS, Kim YK, Lee SK et al. A double-blind study of ad-

- junctive sertraline in haloperidol-stabilized patients with chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18(5):399-403.
42. Lieberman JA. Pathophysiologic mechanisms in the pathogenesis and clinical course of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl 12): 9-12.
 43. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J et al. Effects of atypical antipsychotics on the syndromal profile in treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(4):551-556.
 44. Meltzer H. Treatment of the neuroleptic-nonresponsive schizophrenic patient. *Schizophr Bull* 1992; 18 N° 3: 515-542.
 45. Meltzer HY, Rabinowitz J, Lee MA et al. Age at onset and gender of schizophrenic patients in relation to neuroleptic resistance. *Am J Psychiatry* 1997; 157, 4: 475-482.
 46. Nachshoni T, Levin Y, Levy A et al. A double-blind trial of carbamazepine in negative symptom schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1994; 35(1):22-26.
 47. Okuma T, Yamashita I, Takahashi R et al. A double-blind study of adjunctive carbamazepine versus placebo on excited states of schizophrenia and schizoaffective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 80: 250-259.
 48. Pantelis C, Lambert TJR. Managing patients with "treatment-resistant" schizophrenia. *Med J Aust* 2003; 178: S62-S66.
 49. Prusoff BA, Williams DH, Weissman MM et al. Treatment of secondary depression in schizophrenia. A double-blind, placebo-controlled trial of amitriptyline added to perphenazine. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36(5):569-575.
 50. Rosenheck R, Cramer J, Weichun X et al. Clozapine versus haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. *N Engl J Med* 1997; 337: 809-815.
 51. Sensky T, Turkington D, Kington D et al. A randomized controlled trial of cognitive-behavioral therapy for persistent symptoms in schizophrenia resistant to medication. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57(2):165-172.
 52. Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D et al. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatr*. 1997; 171:569-573.
 53. Siris S, Pollack S, Bermansohn P et al. Adjunctive imipramine for a broader group of post-psychotic depressions in schizophrenia. *Schizophr Res* 2000; 44(3):187-192.
 54. Small JG, Kellams JJ, Milstein V et al. A placebo-controlled study of lithium combined with neuroleptics in chronic schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1975; 132(12):1315-1317.
 55. Small JG, Klapper MH, Malloy FW et al. Tolerability and efficacy of clozapine combined with lithium in schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23(3):223-228.
 56. Tang WK, Ungvari GS. Electroconvulsive therapy in rehabilitation: the Hong Kong experience. *Psychiatr Serv* 2001;52(3):303-306.
 57. Terao T, Oga T, Nozaki S et al. Lithium addition to neuroleptic treatment in chronic schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Acta Psychiatr Scand* 1995;92(3):220-224.
 58. Tiihonen J, Hallikainen T, Ryyananen OP et al. Lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia: a randomized placebo-controlled crossover trial. *Biol Psychiatry* 2003; 54(11):1241-1248.
 59. Tiihonen J, Halonen P, Wahlbeck K et al. Topiramate addition in treatment-resistant schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1012-1015.
 60. Tugal O, Yasici KM, Anil Yagciogku AE et al. A double-blind, placebo controlled, cross-over trial of adjunctive donepezil for cognitive impairment in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7(2):117-123.
 61. Tuominen HJ, Tiihonen J, Wahlbeck K. Glutamatergic drugs for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2005; 72(2-3):225-234.
 62. Valmaggia LR, Van der Haag M, Terrier N et al. Cognitive-behavioural therapy for refractory psychotic symptoms of schizophrenia resistant to atypical antipsychotic medication. Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2005; 186:324-330.
 63. Wahlbeck J, Cheine M, Tuisku K et al. Risperidone versus clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a randomized pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000; 24(6):911-922.
 64. Wahlbeck K, Ahokas A, Nikkila H, et al. Efficacy of α -blocker supplementation for schizophrenia: a systematic review of randomized trials. *Schizophr Res* 2000; 41,2: 341-347.
 65. Wassef AA, Dott SG, Harris A et al. Randomized, placebo-controlled pilot study of divalproex sodium in the treatment of acute exacerbations of chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20(3):357-361.
 66. Wilson WH. Addition of lithium to haloperidol in non-affective, antipsychotic non-responsive schizophrenia: a double blind, placebo controlled, parallel design clinical trial. *Psychopharmacology (Berl)*1993;111(3):359-366.
 67. Wirshing DA, Marshall BD Jr, Green MF et al. Risperidone in treatment-refractory schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1374-1379.
 68. Zoccali R, Muscatello MR, Cedro C et al. The effect of mirtazapine augmentation of clozapine in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; 19(2):71-76.

Resistencia al tratamiento en los trastornos bipolares: problemas conceptuales, consecuencias terapéuticas

Sergio A. Strejilevich

Médico Psiquiatra. ÁREA, Investigación y Desarrollos en Salud Mental. Instituto de Neurología Cognitiva. Miembro del Board of Councilors, Internacional Society for Bipolar Disorders. Gurruchaga 2463 1° C (1425) Buenos Aires, Argentina - E-mail: sstreji@amet.com.ar

Problemas teóricos en relación al concepto de efectividad y resistencia al tratamiento en trastorno bipolares

El concepto de resistencia al tratamiento de los trastornos bipolares (TBPs) está lejos de tener un consenso relativamente amplio o, al menos, una construcción formal como la alcanzada para la esquizofrenia o la depresión unipolar(39). Varios factores vinculados con las características clínicas y la terapéutica de estos cuadros se conjugan para que esta tarea sea particularmente dificultosa. Podríamos ordenarlos de la siguiente manera:

a. *Diferencias entre eficacia y efectividad en el tratamiento de los TBPs*: actualmente hay un gran contraste entre los niveles de remisión reportados en los ensayos clínicos y los provenientes de estudios realizados en poblaciones en condiciones naturalísticas de tratamiento(29). Mientras en los estudios controlados el porcentaje de pacientes que no presenta recaídas al año de seguimiento es superior al 50% de los casos (eficacia), en los informes de tratamientos realizados en condiciones habituales esto se limita a una minoría de pacientes de alrededor del 25% (efectividad)(4). Esta divergencia está dada por el sesgo de selección que presentan las poblaciones admitidas en los ensayos clínicos, de los que son excluidos pacientes con comorbilidades evidentes, alto riesgo

suicida e incluso sujetos mayores de 60 años, los que suelen representar más del 25% de la población en tratamiento por TBPs(31). Sumado a esto, en los ensayos clínicos se tiende a tomar como parámetro de eficacia medidas clínicas relativamente sencillas (por ejemplo evolución en la escala de manía y/o depresión) que, como veremos a continuación, solo reflejan en forma parcial la verdadera naturaleza evolutiva del cuadro.

b. *El carácter fásico y cíclico de los TBPs*: esta característica clínica implica en la práctica la necesidad de asistir dentro de una misma enfermedad a situaciones tan contrastantes como la manía y la depresión. Por esto se han ido desarrollado estrategias terapéuticas diferentes para cada una de las fases, lo que implica que en cada una de ellas se pueden presentar obstáculos específicos para lograr el éxito terapéutico. Por esta razón es más productivo dividir el concepto de resistencia al tratamiento para cada una de las fases de la enfermedad (resistencia al tratamiento de la manía, la hipomanía, la depresión, los episodios mixtos y el mantenimiento) en lugar de intentar generar un concepto que abarque la terapéutica general de la enfermedad. Esta subdivisión permite, por ejemplo, discriminar situaciones clínicas frecuentes en las que se pueden observar claras asimetrías en la respuesta terapéutica de un mismo individuo en diferentes fases de la enfermedad. Así, una persona puede presentar un episodio maníaco parti-

Resumen

El concepto de resistencia en el tratamiento de los trastornos bipolares actualmente no está adecuadamente formalizado. Esto está dado por lo complejo que resulta evaluar la efectividad de una intervención en un cuadro de clínica y evolución heterogénea y en el que se observa una enorme diferencia en el nivel de recuperación alcanzado por diferentes grupos de pacientes. La utilización de un concepto de resistencia al tratamiento demasiado sencillo favorece la aparición de estrategias terapéuticas inadecuadas y la inclusión de fármacos con utilidad poco estudiada. A su vez un concepto de resistencia que no contemple las características clínicas de estos cuadros dificulta la comprensión por parte de las personas en tratamiento de los resultados de los mismos. Algunos cuidados clínicos y herramientas farmacológicas sí alcanzaron al menos un nivel de consenso que permite su sugerencia en casos de mala respuesta a las terapéuticas convencionales.

Palabras clave: Trastorno bipolar – Resistencia – Eficacia – Efectividad

RESISTANCE IN THE TREATMENT OF BIPOLAR DISORDERS: CONCEPTUAL ISSUES AND THERAPEUTIC CONSEQUENCES

Summary

The concept of resistance in the treatment of bipolar disorders is not adequately formalized at present. This is due to the complexity of the evaluation of treatment effectiveness in a clinical scenario of heterogeneous development where huge differences between the degrees of recuperation achieved by different groups of patients can be observed. The use of an oversimplified concept of resistance to treatment favours the appearance of inadequate therapeutic strategies and the inclusion of treatment proposals devoid of evidence. On the other hand, a concept of resistance which does not take into account the clinical characteristics of these cases makes the understanding of results difficult for patients in treatment. Certain psychotherapies and pharmacological tools do at least share a level of consensus that grant their suggestion in cases of poor response to conventional therapeutics.

Key words: Bipolar disorder – Resistance – Efficacy – Effectivity

cularmente difícil de tratar requiriendo medidas extraordinarias de contención física y farmacológica pero, luego de superado ese episodio, tener una evolución notablemente favorable en el tratamiento de mantenimiento con un esquema básico de terapéutica con litio.

c. *Las diferencias clínicas entre los diferentes subtipos de TBPs:* hay una tendencia actual a dividir el manejo terapéutico de los trastornos bipolares teniendo en cuenta al menos los subtipos mejor definidos. Como ejemplo de esto, en el consenso argentino sobre el tratamiento de los TBPs recientemente concluido; el grupo de expertos acordó dividir el tratamiento de la fase depresiva en tipo I y II, recomendando secuencias diferentes de tratamiento para ambos tipos del trastorno(37). Esta división se realiza al tener en cuenta las diferencias en la carga de síntomas depresivos y el riesgo de viraje anímico. De esta manera, a la hora de evaluar la eficacia de un tratamiento, también deben tenerse en cuenta estas diferencias. Por ejemplo, un tratamiento que logre prevenir sólo las recaídas maníaca y/o hipomaniacas en un TBP I podría considerarse al menos como parcialmente efectivo. Sin embargo el mismo resultado en el contexto de un TBP II debería ser considerado un fracaso, ya que en este tipo de TBPs los síntomas hipomaniacos representan menos del 2% del monto sintomático de la enfermedad(19, 20).

d. *Los tiempos adecuados para evaluar la efectividad terapéutica:* los TBPs son enfermedades fásicas, lo que implica que los cambios clínicos que se observan en el contexto de un determinado ensayo terapéutico pueden ser adjudicados no sólo al tratamiento sino también a la evolución propia de la enfermedad. Un ejemplo de esta situación se puede observar en los resultados de dos estudios que tenían por objetivo seguir la evolución de grandes poblaciones de personas afectadas por TBPs, el Colaborativo de Depresión del NIMH(22) y el STEP-D(32). En ambos se encontró que si bien un mayor número de episodios previos al ingreso al estudio era un fuerte predictor de un mayor número de recaídas (y por ende de mala evolución), esta característica también se asociaba con una mayor prontitud en la respuesta terapéutica al primer tratamiento (aparente mejor evolución inicial)(19, 29).

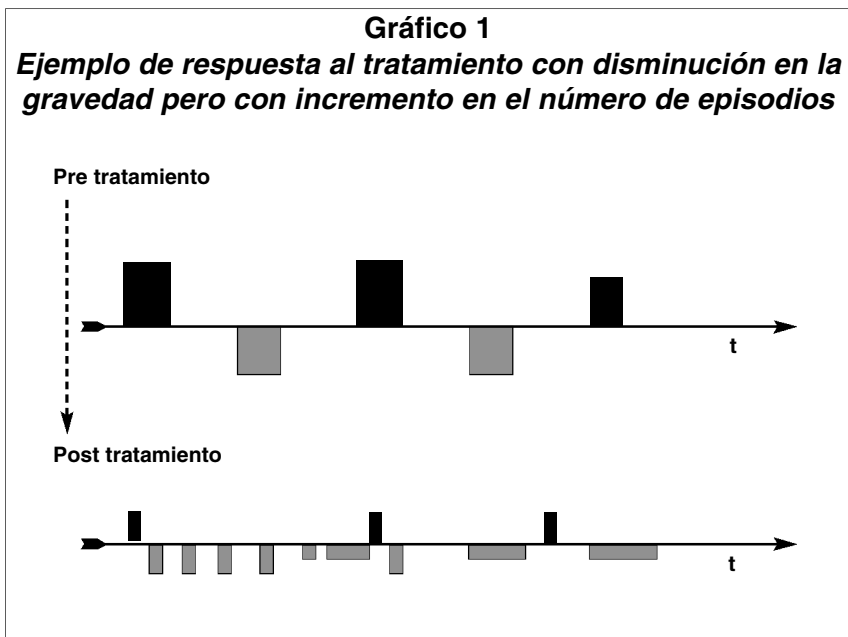
Otro problema vinculado a los tiempos necesarios para evaluar correctamente la acción de un tratamiento del TBP surge de los largos períodos de tiempo que parecen ser necesarios para ver el efecto pleno de estabilizadores como el litio(25). Esto a su vez parecería estar en concordancia con datos que muestran que los porcentajes de mejoría pueden aumentar en forma significativa si se realizan observaciones por períodos de tiempo muy prolongados (por ejemplo cinco años)(23, 26).

e. *¿Cuáles deben ser los aspectos clínicos a considerar para evaluar el fracaso o el éxito de un tratamiento en los TBPs?:* un elemento muy importante a ser tenido en

Cuadro 1 Medidas de eficacia en el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar(37)

<p>Fracaso: a) No hay disminución en número, intensidad, y/o duración de ciclos. b) Efectos adversos intolerables. Conducta terapéutica: cambiar tratamiento de mantenimiento.</p>
<p>Respuesta parcial:</p> <p>a. Disminución en dos de tres parámetros (número, intensidad, duración de ciclos) b. Persistencia de síntomas subsindromáticos.</p> <p>Conducta terapéutica: optimizar el tratamiento de mantenimiento.</p> <p>Respuesta óptima</p> <p>a) Disminución en tres parámetros. b) Sin síntomas subsindromáticos.</p> <p>Conducta terapéutica: mantener tratamiento.</p>

cuenta en la construcción de una definición de resistencia al tratamiento de los TBPs es sobre qué aspectos clínico-evolutivos se verifica la efectividad de un determinado tratamiento. Dejando de lado la utilización de parámetros funcionales (punto que se revisará a continuación), aun la elección de elementos psicopatológicos puros resulta compleja en el caso de los trastornos bipolares. Mientras que en patologías como la depresión o la esquizofrenia se utilizan variables bastante lineales como por ejemplo "porcentaje de la reducción de síntomas según la escala de Hamilton", en los TBPs al menos tres parámetros deben ser evaluados simultáneamente para medir el nivel de eficacia de un tratamiento: 1) evaluación cuantitativa de síntomas (el parámetro que habitualmente se toma en otras patologías), 2) número de ciclos en un período de tiempo determinado, 3) duración de los ciclos. Una combinatoria de estos tres elementos de evaluación ha sido recientemente operacionalizada en el reciente consenso sobre tratamiento de los TBPs realizado en nuestro país para definir eficacia en el tratamiento de mantenimiento (Cuadro 1)(37). Sólo una combinatoria de estos tres parámetros permite una correcta evaluación de la efectividad del tratamiento. Como ejemplo, un paciente puede estar experimentando una disminución en el monto sintomático en cada uno de los episodios y experimentando períodos de eutimia plena pero al mismo tiempo haber incrementado el número de ciclos de manera tal que en realidad se esté observando un fracaso o una respuesta parcial al tratamiento (Gráfico 1). También podría darse el caso de que se obtenga una disminución concreta del número de episodios y de su gravedad, pero a expensas de un incremento en la duración de los mismos con el consecuente incremento de la carga mórbida de la enfermedad (Gráfico 2). Aunque *a priori* es evidente que el recuento del número de días en eutimia podría ser un pa-

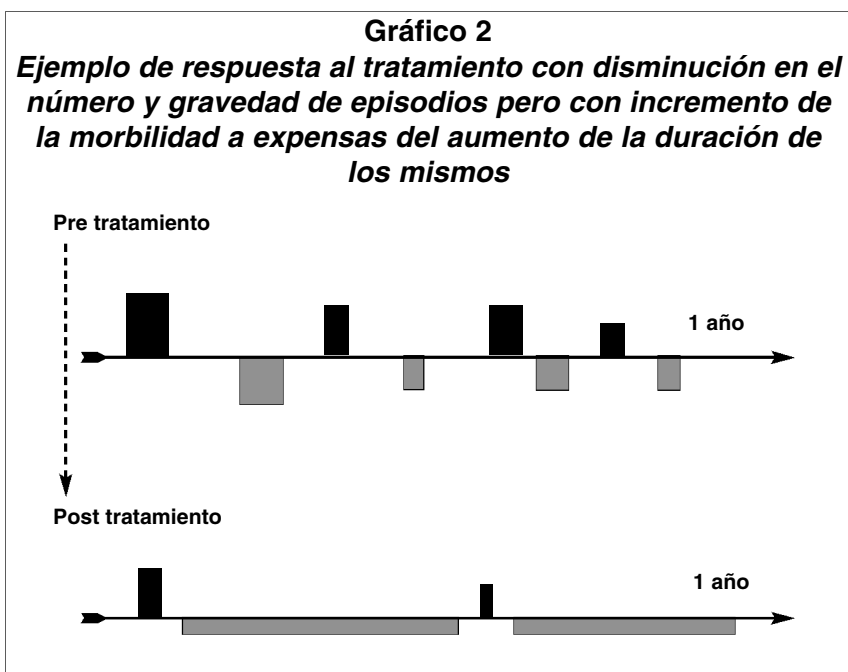


rámetro sencillo y abarcativo de todos estos elementos clínicos, tomado en forma aislada no permite observar modificaciones incipientes y dificulta cualificar cuadros en los que si bien aumenta el número total de días en eutimia los mismos aparecen atomizados entre un incremento en la cantidad de pequeños episodios (ciclado rápido), situación clínica que suele minar la recuperación funcional y la calidad de vida(30, 32).

f. *La necesidad de contar con un control total de los síntomas:* por otra parte y de forma similar a la depresión unipolar, una serie creciente de datos muestra que, si bien el control del número de episodios es un paso importante en el manejo de la enfermedad, lo que parece estar directamente ligado con una recuperación funcional plena (objetivo posible en esta enfermedad) es lograr la remisión sintomática. Desde hace tiempo se ha propuesto seguir la evolución de la enfermedad en tres dimensiones: a) sintomática; b) sintomática y c) funcional(10). Como ejemplo, en el seguimiento a través de un año luego de una in-

ternación por episodio maníaco o mixto realizado por Keck y cols.(21) se pudo observar tanto la diferencia entre el porcentaje de recuperación sintomática respecto de la sintomática al año de seguimiento como la estrecha relación entre esta última y la recuperación funcional. Tomar en cuenta esta subdivisión resulta crítico para la construcción de un concepto de resistencia al tratamiento. Un tratamiento puede resultar eficaz en la recuperación a nivel sintomático de la enfermedad pero fallar en el control sintomático, y con esto limitar las posibilidades de lograr una remisión funcional.

g. *¿Qué es "éxito" en el tratamiento de los TBPs?:* de todos los puntos conflictivos para definir un concepto de resistencia al tratamiento en el trastorno bipolar el más complejo es decidir qué es un éxito y qué un fracaso. Los TBPs nos enfrentan a una situación paradójica: mientras en términos generales se comportan como enfermedades altamente discapacitantes en el desempeño social y laboral(5, 34) pueden, en términos individuales y para un porcentaje no bien definido de casos, comportarse como enfermedades en las que es posible obtener un control total del cuadro y ser compatibles con una vida plena e incluso un desempeño por encima de la media. Como hallazgo recurrente se están encontrando en los estudios de seguimiento tres grandes tipos evolutivos: uno en el que no se consigue ni control del número de episodios ni reducción de la carga mórbida de la enfermedad ($\pm 30\%$), otro donde se observan recaídas pero en el que se registra una reducción mórbida de la enfermedad ($\pm 40\%$), y finalmente un tercero en donde se consigue un control casi total del cuadro (30%)(13, 21, 24, 29, 30). Lógicamente estas asimetrías se observan también en la recuperación funcional: mientras que un porcentaje que ronda el 25% de los casos lograría recuperar el



nivel de funcionamiento previo al inicio del cuadro, el resto de las personas afectadas presenta claras disfunciones laborales independientemente de haber logrado antes del inicio de la enfermedad un correcto desempeño(34).

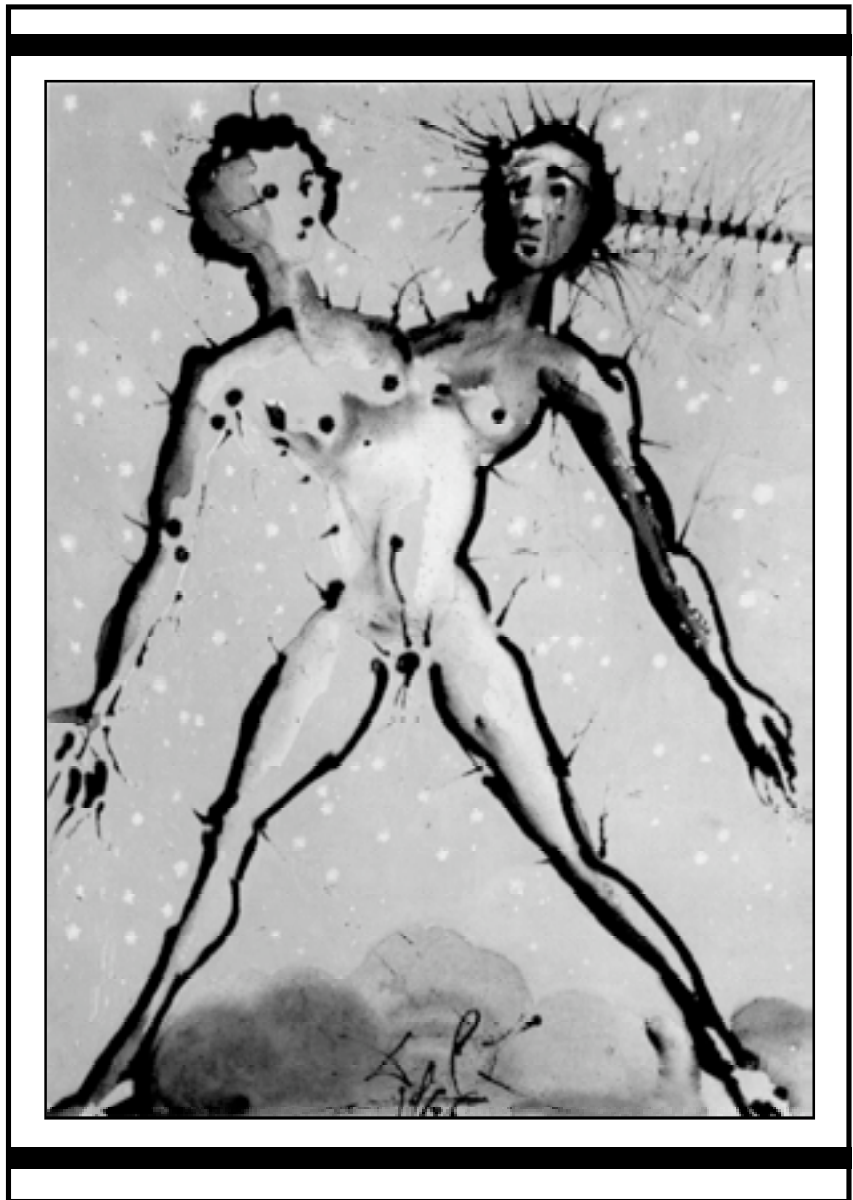
Si bien no está plenamente establecido cuáles son las causas que determinan este amplio rango evolutivo, se hace cada vez más evidente que hay diferencias intrínsecas entre las diferentes personas afectadas por TBPs(14). Todas estas cuestiones generan un complejo problema para la definición de un concepto de resistencia al tratamiento realmente abarcativo en el contexto de la clasificación actualmente disponible de los TBPs. Si se tomara como parámetro de éxito terapéutico la restitución *ad integrum* de las capacidades funcionales, esto podría implicar definir como no efectivos a tratamientos que en realidad están operando

correctamente pero que encuentran obstáculos clínicos de una magnitud tal que el objetivo de la recuperación resulta por el momento inalcanzable. Si en cambio fijamos como parámetro de éxito el control sintomático y la reducción del número de episodios independientemente de la recuperación funcional, podríamos favorecer el desarrollo de conductas terapéuticas nihilistas respecto del logro de la recuperación funcional en el tratamiento de personas que sí estarían en condiciones de lograr ese objetivo.

Algunas consideraciones para el manejo de fases del trastorno bipolar en las que se registra falta de eficacia

Hay que aceptar que en el día a día del tratamiento farmacológico de las personas afectadas por TBP se suele encontrar algo más parecido a lo que acontece en la paleta de un pintor que a lo que se debería esperar de un tratamiento supuestamente protocolizado. En condiciones de tratamiento habitual la mayoría de los pacientes suelen recibir un promedio de cuatro fármacos distintos en combinaciones que resultan difíciles de formalizar(29) y que carecen de evidencia firme en cuanto a su efectividad(41). Esto convierte en "habituales" planes farmacológicos a los que en cuadros como la depresión unipolar sólo se llega en casos de resistencia al tratamiento. Cuando se revisa la bibliografía existente para el manejo de trastornos bipolares "resistentes", las combinaciones de drogas propuestas se multiplican y uno tiene la impresión de estar abriendo el archivo de un alquimista, ya que se encuentran informes de combinaciones insólitas, sin otro apoyo que la experiencia en un caso. Sin embargo hay que acordar que muchas de esas combinaciones de fármacos son más "recetas caseras" que conocimientos a ser compartidos o en todo caso publicados. Por esta razón aquí preferimos repasar algunos pocos puntos que presentan al menos un nivel de acuerdo, evidencia o experiencia suficientes, como para merecer ser señalados como posibles medidas de rescate en casos de difícil tratamiento.

1. *Falta de efectividad en el tratamiento de la crisis depresiva bipolar*: lo primero que hay que recordar es que más allá del acuerdo sobre la efectividad del litio y la lamotrigina, todo el resto de lo que es habitualmente aceptado para el tratamiento de la depresión bipolar carece de evidencia sólida y está sometido a fuertes críticas(2, 6). Esta polémica está especialmente centrada en el uso de antidepresivos. Mientras algunos autores "autorizan" el uso de estos compuestos recomendando el uso de ISRS y precaución con el uso de tricíclicos(12), una importante corriente de opinión señala que la evidencia es insuficiente, cuando



no contradictoria, para sostener esas posiciones, y que el uso de antidepresivos podría incluso ser causante de resistencia al tratamiento(11, 17). Lo segundo que hay que recordar (y que en realidad forma parte de la polémica antedicha), es que la clínica de la depresión bipolar es compleja y requiere de constantes re-evaluaciones. Ante una falla en el tratamiento de un episodio de depresión bipolar, antes de pensar en cambios o sumatorias en el esquema terapéutico, es importante verificar si el paciente no está entrando y saliendo del episodio a lo largo de pocos días o incluso de un mismo día (ciclado ultrarrápido y/o ultradiano) o que no está cursando un episodio mixto, ya que estas dos situaciones se pueden dar, como mala respuesta, a lo largo del tratamiento de un episodio que inicialmente fue depresivo puro. De verificarse estas situaciones debe considerarse el inicio de una secuencia terapéutica destinada al control de esos cuadros, lo que implica necesariamente el retiro de antidepresivos si es que están presentes en el tratamiento(37). Si efectivamente el episodio es depresivo y no hay señales de ciclado rápido o episodio mixto, otro paso conveniente es controlar que el paciente no esté sufriendo un cuadro de apatía inducida por fármacos, cuadro clínico que se puede asemejar a una depresión(27). Si bien no hay datos suficientes como para es-

tablecer con precisión cuales son los fármacos primariamente implicados en esta situación clínica, se puede usar como regla que todo fármaco que puede generar cuadros extrapiramidales tiene también la posibilidad de inducir apatía (esto incluye ISRS y antipsicóticos atípicos)(16, 18). Si ninguna de estas circunstancias está presente y las medidas habituales han fallado, puede considerarse la inclusión de pramipexol en el plan con estabilizadores. Con este agonista D3 selectivo aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson(3) se han realizado dos estudios a doble ciego con resultado positivo en el tratamiento de episodios de depresión bipolar resistente tipo I(15) y II(40). Las dosis usuales son de 0,75 a 3 mg/día, y aparentemente es especialmente efectivo en depresiones inhibidas. Finalmente debe recordarse que la terapia electroconvulsiva suele resultar un tratamiento más racional en los casos de depresión bipolar severa, mixta o con elevado riesgo suicida que las combinaciones de fármacos complejas y poco efectivas(9).

2. *Falta de efectividad en el tratamiento de la crisis maníaca*: de todas las instancias de la terapéutica de los TBP es ésta la más sencilla de evaluar respecto del rendimiento terapéutico. Sin embargo, vale la pena recordar que las crisis maníacas suelen ser cuadros muy complejos de tratar y su control suele requerir aún más tiempo y esfuerzos que el control de otras crisis psicóticas(33). El segundo punto es verificar continuamente el cumplimiento del tratamiento, aun en aquellos pacientes que se encuentren internados, ya que las características clínicas de este cuadro generan resistencias activas en un paciente que en algunos aspectos puede estar "superlúcido". También hay que recordar que en todos los casos, pero especialmente en aquellos sin antecedentes claros y en los que presentan primeros episodios luego de los 40 años, se debe descartar que no se trate de una manía secundaria a enfermedad neurológica o médica (cuadros que pueden responder e ráticamente a los tratamientos convencionales de la manía). Hay consenso sobre que el uso de antipsicóticos atípicos es preferible al de los típicos, pero no en virtud de una diferencia en su eficacia sino de su mejor perfil de efectos adversos(38). Con todos los antipsicóticos atípicos disponibles se han realizado estudios que arrojan resultados positivos para el tratamiento de la manía, debiendo elegirse el fármaco en virtud del perfil de su tolerabilidad e impacto subjetivo(35, 38), elementos sustanciales cuando se piensa en el tratamiento a largo plazo. Una mención especial merece el uso de clozapina en episodios de manía con mala respuesta. Si bien la evidencia disponible aunque positiva es limitada (en buena medida porque su paciente ha vencido y por lo tanto carece de apoyo comercial para los ensayos en TBP)(36, 42) suele ser especialmente considerada en las guías realizadas por expertos(37). Recientemente se ha demostrado que parte de la particular eficacia de la clozapina podría estar dada por su fuerte capacidad de inducir sueño(1). La clozapina también debe ser especialmente tenida en cuenta en aquellos casos en donde la acatisia o extrapiramidalismos severos compliquen la evolución del tratamiento de un episodio maníaco. En los casos en que esta droga no pueda ser indicada la quetiapina es una alternativa(28).

3) *Falta de efectividad en el tratamiento de mantenimiento*: como señalamos en el inicio, este es el verdadero desafío en el tratamiento de los TBP y en el cual un adecuado monitoreo de la efectividad resulta crucial. Ante evidencias tangibles de no estar logrando una adecuada

estabilidad, lo primero que debe recordarse es que el tratamiento psicoeducativo es parte ineludible del esquema terapéutico básico ya que, junto con el litio y la lamotrigina, son los únicos tratamientos con evidencia clase A para el mantenimiento(2, 6, 7). El tratamiento psicoeducativo no se limita a informar sobre el diagnóstico y entregar bibliografía sobre la enfermedad sino que es un proceso que requiere una exposición continua y sistematizada a la información utilizada lo que solo resulta posible en un programa protocolizado(8).

Conclusión

La construcción de un concepto de resistencia al tratamiento del TBP es tan compleja como la evaluación de su efectividad. Si tomásemos un criterio que incluye la recuperación funcional como requisito de respuesta, el 75% de los pacientes serían resistentes al tratamiento. Si en cambio consideráramos como exitoso un tratamiento "sólo" por limitar el número de episodios mayores, encontraríamos resistencia en el 30% los casos. Son diferencias demasiado abultadas como para generar un concepto firme de resistencia.

Esta amplitud en el tipo de respuesta obtenida con los tratamientos disponibles está dada por la heterogeneidad y la complejidad clínica de los TBP. Una interesante forma de ilustrar el problema ha sido aportada por Maj(25). Para este investigador la terapéutica con estabilizadores actuaría antagonizando la tendencia natural de la enfermedad a generar ciclos y síntomas. En algunos casos la fuerza de la enfermedad no sería demasiado poderosa pudiéndose ver entonces una detención del proceso de ciclado, mientras que en otras apenas alcanza para evitar una evolución de mayor malignidad pero no para generar una disminución en los síntomas ya instalados. En ambos casos el tratamiento estaría operando, pero la diferencia en la respuesta estaría dada por la carga mórbida del cuadro. Perder la perspectiva de la "fuerza" o gravedad de un cuadro, así como los parámetros clínicos y el tiempo necesario a la hora de verificar la efectividad de un tratamiento, puede llevar a menospreciar su efecto y suspender o modificar un tratamiento que en realidad está operando correctamente. En el tratamiento de los TBP se utilizan fármacos que deben ser usados durante prolongados períodos de exposición, muchas veces extremadamente costosos y causantes de considerables efectos adversos. En el día a día de la terapéutica de las personas afectadas, los clínicos deben tomar complejas decisiones en un tratamiento que tiene mucho de artesanal y requiere un uso "creativo" de los recursos disponibles. Generar un concepto de resistencia al tratamiento sencillo, pero que no contemple la verdadera problemática de la enfermedad, puede llevar a conductas terapéuticas estratégicamente inadecuadas y alentar el ingreso o la sumatoria de drogas que carecen de adecuada evidencia. Al mismo tiempo puede dificultarle al paciente una correcta evaluación de los beneficios que le está brindando el tratamiento. En esta compleja situación poder ponderar con justicia las ventajas y las desventajas de un tratamiento no sólo ayuda a tomar decisiones clínicas correctas sino también a generar un contrato terapéutico claro y productivo con las personas que los reciben ■

Referencias bibliográficas

1. Armitage R, Cole D, Suppes T, Ozcan ME. Effects of clozapine on sleep in bipolar and schizoaffective disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004 Nov; 28(7):1065-1070.
2. Bauer M, Mitchner L. What is a "mood stabilizer"? An evidence-based response. *Am J Psychiatry* 2004; 161:3-18.
3. Bennett J, Piercey M. Pramipexole-a new dopamine agonist for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1999; 163:25-31.
4. Bowden C. Comparación de estudios abiertos frente a ciegos en el trastorno bipolar. En: *Trastornos Bipolares: curso clínico y pronóstico*. Editores Goldberg J, Harrow M. Editorial Masson, Barcelona 2001, pp.137-156.
5. Bowden C: Bipolar disorder and work loss. *Am J Manag Care* 2005; 11: 591-594.
6. Calabrese J, Bowden C, Sachs G, Yatham L, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64(9):1013-1024.
7. Colom F, Vieta E, Martínez-Aran A, et al. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry* 2003 Apr;60(4):402-407.
8. Colom F, Vieta E, Reinares M, et al. Psychoeducation efficacy in bipolar disorders: beyond compliance enhancement. *J Clin Psychiatry* 2003;64(9):1101-1105.
9. Fink M. Convulsive therapy: a review of the first 55 years. *J Affect Dis* 2001; 63:1-15.
10. Frank E, Prien R, Jarret R, et al. Conceptualization and rationale for consensus definition of terms in major depressive disorder: remission, recovery, relapse and recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 851-855.
11. Ghaemi N, Goodwin F. Antidepressants for bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2005; 162 (8):1545-1546.
12. Gijsman H, Geddes J, Rendell J, Nolen W, Goodwin G. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1537-1547.
13. Goldberg J, Harrow M, Grossman L. Course and outcome in bipolar affective disorder: a longitudinal follow-up study. *Am J Psychiatry* 1995; 152:379-384.
14. Goldberg J. Resumen de los hallazgos sobre el curso y la evolución de los trastornos bipolares. En: *Trastornos Bipolares: curso clínico y pronóstico*. Editores Goldberg J, Harrow M. Editorial Masson, Barcelona 2001, pp, 253-262.
15. Goldberg J, Burdick K, Endick, C. Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2004; 161:564-566.
16. Haan L, van Bruggen M, Lavalaye J et al. Subjective experience and D2 receptor occupancy in patients with recent-onset schizophrenia treated with low-dose olanzapine or haloperidol. *Am J Psychiatry* 2003; 160:303-309.
17. Hirschfeld, R, Tex G, Fochtmann L, et al. Antidepressants for bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1546-1547.
18. Hoehn-Saric R, Lipsey J, McLeod D. Apathy and indifference in patients on fluvoxamine and fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10(5):343-345.
19. Judd L, Akiskal A, Schettler P, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:530-537.
20. Judd L, Akiskal A, Schettler P, et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2003; 60: 261-269.
21. Keck, P, McElroy S, Strakowski S, et al. 12-Month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry* 1998; 155:646-652.
22. Keller M, Lavori P, Coryell W et al: Bipolar I: a five year prospective follow-up. *J Nerv Men Dis* 1993; 181:238-245.
23. Licht R, Vestergaard P, Rasmussen N, et al. A lithium clinic for bipolar patients: 2-years outcome of the first 148 patients. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104:387-390.
24. Maj M, Pirzzi R, Magliano L, et al. Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorders: a 5-year prospective study of 402 patients at lithium clinic. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 30-35.
25. Maj M. Profilaxis con litio del trastorno bipolar en condiciones clínicas ordinarias: patrones de evolución a largo plazo. En: *Trastornos Bipolares: curso clínico y pronóstico*. Editores Goldberg J, Harrow M. Editorial Masson, Barcelona 2001, pp.19-33.
26. Maj M. The effect of lithium in bipolar disorder: a review of recent research evidence. *Bipolar Disord* 2003; 5(3):180-188.
27. Marin R. Differential diagnosis and classification of apathy. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 22-30.
28. McIntyre R, Brecher M, Paulsson B, et al. Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania-a 12-week, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15(5):573-585. Epub 2005 Apr 18.
29. Nolen W, Luckenbaugh D, Altshuler L et al. Correlates of 1-year prospective outcome in bipolar disorders: results from the Stanley Foundation Bipolar Network. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1447-1454.
30. Post R, Denicoff, K, Leverich G, et al. Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH life chart method. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:680-690.
31. Sajatovic M, Blow F, Ignacio R, Kales H. Age-related modifiers of clinical and health service use among veterans with bipolar disorders. *Psychiatr Serv*, 2004; 55:1014-1021.
32. Schneck C, Miklowitz D, Calabrese J, et al. Phenomenology of rapid-cycling bipolar disorder: data from the first 500 participants in the systematic treatment enhancement program. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1902-1908.
33. Strejilevich S, Chan M, Triskier F. Operative data of a psychiatric inpatient unit in a general public hospital in Buenos Aires. *Vertex, Rev Arg Psiquiatría* 2002;13(48):85-92.
34. Strejilevich S. El costo de los trastornos bipolares: nuestra situación. *Vertex, Rev Arg Psiquiatría* 2001;12(43):27-32.
35. Strejilevich S, Garcia Bonetto G. Subjective responses to pharmacological treatments in bipolar patients. *J Affect Disord* 2003;77(2):191-192.
36. Suppes T, Webb A, Paul B, Carmody T, Kraemer H, Rush A. Clinical outcome in a randomized 1-year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and a history of mania. *Am J Psychiatry* 1999;156(8):1164-1169.
37. Vazquez G, Strejilevich S, Garcia Bonetto G et al. Consenso argentino sobre el tratamiento de los trastornos bipolares 2005. (En prensa).
38. Vieta E, Goikolea J. Atypical antipsychotics: newer options for mania and maintenance therapy. *Bipolar Disord* 2005; 7 (Suppl 4):21-33.
39. Yatham L, Calabrese J, Kusumakar V. Bipolar depression: criteria for treatment selection, definition of refractoriness and treatment options. *Bipolar Disord* 2003; 5: 85-87.
40. Zarate C, Payne J, Singh J, Quiroz J, Luckenbaugh D, et al. Pramipexole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of concept study. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 54-60.
41. Zarate C, Quiroz J. Combination treatment in bipolar disorder: a review of controlled trials. *Bipolar Disord* 2003; 5(3):217-225.
42. Zarate C, Tohen M, Baldessarini R. Clozapine in severe mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1995; 56(9):411-417.

Tratamiento farmacológico de la depresión resistente

Héctor Jorge Bertera

Médico Psiquiatra. Médico especialista en Psiquiatría y en Psicología médica.

Profesor de Terapéuticas Biológicas, Carrera de Médicos Especialistas en Psiquiatría, Univ. del Salvador, Buenos Aires, Argentina. Doc. Adsc. 1^a

Cátedra de Farmacología, Fac. de Medicina (UBA).

e-mail: hectorbertera@yahoo.com.ar Sánchez de Bustamante 923, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Tel: 011-4863-7634

Introducción

La depresión es una enfermedad frecuente(45) y grave, en la que existe una marcada tendencia a la recurrencia y en ocasiones a la cronicidad(36), que genera un importante deterioro funcional(68), altas tasas de morbilidad y mortalidad(1), y alto riesgo de suicidio(31). Muchos de los episodios depresivos son autolimitados, y un alto porcentaje no llega a la consulta resolviéndose espontáneamente. No obstante, entre el 10 y el 40% de los pacientes que consultan y que reciben tratamiento farmacológico, no responde al tratamiento inicial(47).

La depresión resistente formula dos interrogantes: uno diagnóstico y otro terapéutico. El primero conduce a identificar los criterios para determinar un diagnóstico correcto de la resistencia al tratamiento con antidepresivos, descripción que excede los objetivos de este trabajo. El terapéutico hace referencia a las conductas a

adoptar, siempre bajo la concepción de un uso racional de los psicofármacos.

Las diferencias entre los distintos criterios son tan acentuadas(69) que utilizaremos la concepción de depresión resistente como sinónimo de la ausencia total de respuesta antidepressiva en pacientes con depresión mayor, aunque esto conlleve la certeza de que no se representa estrictamente una población homogénea de pacientes.

Ante el diagnóstico presuntivo de resistencia al tratamiento, se puede plantear una secuencia de conductas a adoptar: 1) nueva evaluación diagnóstica (identificar errores diagnósticos, o condiciones médicas o psiquiátricas comórbidas que puedan interferir con la respuesta terapéutica adecuada); 2) evaluación del tratamiento: adecuación de la indicación, interacciones, adherencia, dosis y tiempo. 3) confirmación del diagnóstico y abordaje farmacológico

Resumen

En este trabajo se realiza una revisión de distintos tópicos referidos a la evaluación y manejo del paciente con depresión resistente al tratamiento. Aunque la mayoría de los pacientes depresivos mejora rápidamente, un grupo relativamente pequeño es resistente al tratamiento agudo. Para la depresión resistente la primera estrategia debe ser una reevaluación completa. Esto incluirá revisión del diagnóstico y del tipo de tratamiento previo. Definir el concepto de tratamiento adecuado no siempre es tarea fácil, a pesar de que los tratamientos antidepressivos inadecuados son un fenómeno relativamente común. Las opciones para el abordaje de la depresión resistente incluyen: el aumento, la combinación, y la sustitución por otro antidepressivo; la gran mayoría de la evidencia disponible con respecto a la eficacia de la potenciación con litio o con hormona tiroidea indica con un grado notable de consistencia que son alternativas eficaces; hay evidencia limitada, principalmente proveniente de estudios no controlados, apoyando la eficacia de la combinación de antidepressivos con otros antidepressivos; también se revisa la sustitución, cambiando a otro antidepressivo en monoterapia. Diferentes estrategias pueden ser eficaces en el abordaje de depresión resistente; sin embargo, se requieren ensayos controlados, con tamaños de la muestra más grandes para demostrar la eficacia de las distintas opciones de tratamiento.

Palabras clave: Drogas antidepressivas – Estrategias de potenciación – Litio – Hormonas tiroideas – Antipsicóticos atípicos – Buspirona

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF RESISTANT DEPRESSION

Summary

This article will review the evaluation and treatment of the resistant depressed patient. Although most depressives improve rapidly, a relatively small group is resistant to acute treatment. For resistant depression the first strategy must be thorough reassessment. This will include review of the diagnosis and the type of previous treatment. Defining adequacy of treatment is not always an easy task, and inadequate antidepressant trials are a relatively common phenomenon. Various treatment options include: augmentation, combination, and switching; the vast majority of available evidence on the efficacy of augmentation with lithium and thyroid supplementation indicate a remarkable degree of consistency in concluding that is effective; there is limited evidence, mostly provided by uncontrolled studies, supporting the efficacy of combining antidepressants; options of switching to a different monotherapy (to other antidepressant) are reviewed. Different strategies may be efficacious in the treatment of resistant depression; however, further randomized controlled trials with larger sample sizes are required to demonstrate the efficacy of options of treatment-resistant depression.

Key words: Antidepressant drugs – Augmentation strategy – Atypical antipsychotics – Buspirone – Lithium – Thyroid hormones

Abordaje de la depresión resistente

A pesar de que existen propuestas terapéuticas variadas, pocas han sido validadas a través de estudios clínicos rigurosos, y además, son aún menos los trabajos que establecen comparaciones entre las distintas opciones. Al momento de la elaboración del presente artículo se están por publicar los primeros resultados de un interesante estudio multicéntrico (*The National Institute of Mental Health Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression* (66) - STAR*D - <http://www.edc.gsp.h.pitt.edu/stard/public/index.html-ssi>), de 5 años de duración, en el cual más de 4000 pacientes con depresión, tratados inicialmente con citalopram, y que no presentaron respuesta adecuada, fueron asignados a una de siete distintas opciones de tratamiento: suspensión del citalopram y reemplazo por sertralina, venlafaxina, bupropión o por terapia cognitiva, o combinación de citalopram con terapia cognitiva, con buspirona, o con bupropión. Ante la persistencia de la falta de respuesta adecuada, se procedió a cambiar a nortriptilina o mirtazapina, o a la potenciación con litio o con hormona tiroidea. Finalmente, en el protocolo se estipuló que a los pacientes que persistieran en la ausencia de respuesta adecuada se los asignaría a tranilcipromina o a una combinación de venlafaxina con mirtazapina. Lamentablemente no contamos aún con los resultados (en realidad en este momento gran parte de ellos está en prensa) de este trabajo, que por sus características seguramente será de gran importancia para establecer conclusiones aplicables a la práctica cotidiana.

La terapéutica farmacológica de la depresión resistente

Se proponen dos alternativas (Figura 1): A) estrategias de asociación (1. potenciación y 2. combinación), o B) suspensión y cambio del antidepresivo (Tabla 1). Al

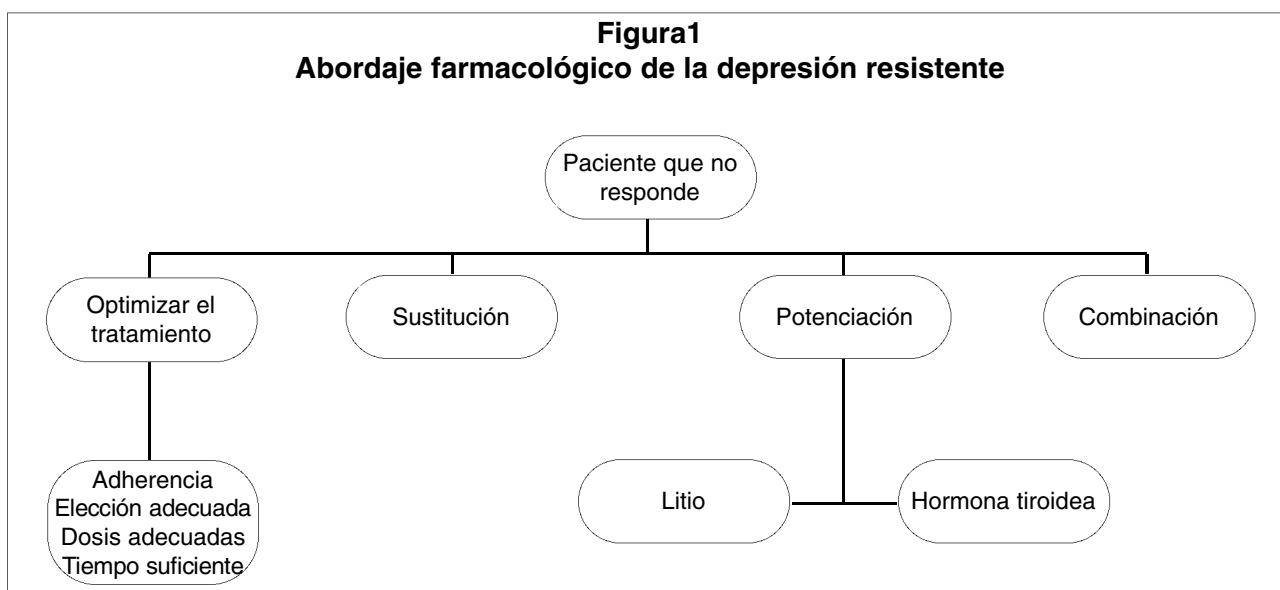
Tabla 1 Alternativas farmacológicas ante la depresión resistente	
Opciones	Concepto
<i>Optimización</i>	Adecuar la indicación, trabajar sobre la adherencia del paciente, mejorar la dosis, ampliar el tiempo de tratamiento
<i>Sustitución</i>	Suspender el tratamiento y reemplazarlo por otro antidepresivo
<i>Combinación</i>	Uso de dos antidepresivos de manera simultánea
<i>Potenciación</i>	Se mantiene el antidepresivo y se adiciona una segunda droga no antidepresiva

no contar con predictores de respuesta adecuados, no es posible dar respuestas estructuradas y mucho menos definitivas sobre la indicación de una u otra estrategia. No obstante, hay lineamientos generales que pueden ayudar a pensar la conveniencia de cada indicación. Los factores intervinientes en la evaluación pueden agruparse de la siguiente manera:

- a. Dependientes del cuadro a tratar: gravedad de la depresión, tiempo de evolución de la misma, historia y magnitud de la respuesta al iniciar el abordaje.
- b. Dependientes del paciente: estado clínico general, su historia previa, su respuesta y la de sus familiares en episodios previos, existencia de otros tratamientos farmacológicos concomitantes, actitudes frente a la medicación.
- c. Dependientes del fármaco: perfil farmacológico del antidepresivo que recibe el paciente, presencia y severidad de los efectos adversos (y tolerancia a los mismos), número y tipo de intentos de tratamiento previos para el cuadro actual.

De esta manera, el juego resultante de la interacción entre estos factores es muchas veces determinante en la elección de una de las opciones. Así, en una depresión severa, con ideación suicida, en un paciente que presenta una respuesta parcial, tal vez sea conveniente potenciar el antidepresivo y no arriesgarse a que un cambio genere la pérdida de los beneficios obtenidos previamente, o que

Figura1
Abordaje farmacológico de la depresión resistente



durante el período de latencia para el nuevo antidepresivo se agrava la depresión. En depresiones leves o moderadas, o cuando el paciente muestra actitudes "farmacofóbicas", probablemente se privilegie el abordaje con monodroga. Algunos pacientes en los que no se puede optimizar el tratamiento por intolerancia a los efectos adversos, pueden beneficiarse del reemplazo por otro antidepresivo de distinto perfil de efectos adversos, pero también puede estar indicada la combinación, si, por ejemplo, el paciente ya ha tenido más de un fracaso con monodroga. El estado clínico del paciente puede ser un factor limitante para ciertas combinaciones (por ejemplo, con litio), y ante la ausencia total de respuesta, en un paciente en mal estado general o polimedcado, sería preferible suspender el antidepresivo y reemplazarlo por otro, a fin de no correr el riesgo de sumar efectos adversos o interacciones.

Para algunas estrategias de potenciación se han identificado predictores de respuesta, pero como pauta general puede considerarse la alternativa cuando ante una respuesta previa parcial se requiere una respuesta terapéutica más rápida, o cuando el paciente es de alto riesgo suicida, o con un cuadro depresivo de evolución prolongada, o cuando ya hubo más de un fracaso con monodroga. Posternak y Zimmerman(55) comparan ambas estrategias en pacientes con depresión resistente, sin poder identificar diferencias estadísticamente significativas entre ambas (45% de respuestas favorables en el grupo de sustitución del antidepresivo, versus 56% de mejora en el de potenciación).

La combinación de fármacos presenta la ventaja de no correr el riesgo de perder la respuesta parcial obtenida previamente, pero tiene la desventaja potencial de aumentar los efectos adversos existentes, sumar nuevos efectos adversos, o generar eventos indeseados como consecuencia de alteraciones en las concentraciones plasmáticas por interacciones farmacológicas (a nivel de sistemas metabolizadores de drogas, o por interacciones a nivel farmacodinámico, generando complicaciones clínicas como el síndrome serotoninérgico)(64).

A. Estrategias de potenciación

1. Potenciación con otros compuestos

Potenciación con litio

Mantener la administración del antidepresivo que el paciente ya recibía, agregando litio al plan de tratamiento, es no sólo la estrategia más ampliamente aceptada como recurso de potenciación de respuesta, sino también la más estudiada(35). La mayoría de los ensayos clínicos controlados que la evaluaron muestran tasas de respuesta cercanas al 50% (40 al 65%) de los pacientes(23). Los niveles plasmáticos de litio determinados como efectivos son de 0,4 mMol/l (que puede requerir un rango de dosis de 600 a 1500 mg/día), aunque en general se recomiendan litemias algo mayores. Se han observado respuestas tempranas al agregado de litio a un plan de antidepresivos(19) (dentro de las primeras 48 hs de la incorporación), pero habitualmente se requieren de 3 a 6 semanas para alcanzar la respuesta esperada. Debe tenerse presente el bajo índice terapéutico del litio, y tomar las precauciones necesarias en el pa-

ciente con ideación suicida. Actualmente se propone que la administración de litio debería mantenerse durante un período de un año.

Potenciación con hormona tiroidea

La administración de hormona tiroidea ante la detección de un hipotiroidismo, incluso ante hipotiroidismo subclínico, es indiscutible. No obstante, la estrategia de potenciación con hormona tiroidea ha sido estudiada independientemente de la presencia o ausencia de patología tiroidea previa(35).

La triiodotironina suele ser de elección (dosis de T3 entre 25 µg a 50 µg/día son más efectivas que la potenciación con tiroxina-T4(34). La eficacia clínica oscila entre el 40 y el 61% de los pacientes con depresión resistente, y la latencia para el efecto es de 6 a 30 días. La tiroxina ha sido estudiada habitualmente a dosis de 50 a 100 µg/día.

La adición de hormona tiroidea a un plan de tratamiento con antidepresivos no suele promover con frecuencia efectos adversos, no obstante lo cual se han descrito algunos efectos activantes (nerviosismo, insomnio, irritabilidad) y otros, tales como la posibilidad de ejercer acciones arritmogénicas(23). En los casos en que no se detecte hipotiroidismo previo, se propone extender el tratamiento a no más de un mes, a fin de evitar la interferencia con el funcionamiento tiroideo normal.

Potenciación con bupirona

La bupirona es un ansiolítico no benzodiazepínico que actúa sobre los receptores serotoninérgicos del subtipo 1 y que produce secundariamente una subsensibilización de los del tipo 2.

Lamentablemente, no contamos con suficientes estudios sobre el uso de bupirona en la potenciación de la respuesta antidepresiva en pacientes que no responden al tratamiento farmacológico. Landen y col.(39) utilizaron bupirona para potenciar inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) –fluoxetina, paroxetina o citalopram– en un estudio doble ciego, pero con una inusual respuesta favorable al placebo, lo que prácticamente anula las posibilidades de extraer conclusiones válidas ya que, a pesar de que la bupirona potencia al antidepresivo en cerca del 60% de los pacientes estudiados, la diferencia con el placebo no es estadísticamente significativa.

Joffe y Schuller(33) evaluaron la eficacia de la bupirona (20 a 50 mg por día) en 25 pacientes con depresión mayor sin respuesta previa a fluoxetina (20 a 40 mg por día) o a fluvoxamina (50 a 100 mg por día), con respuestas favorables (mejoría más remisión) en el 68% de los pacientes.

La bupirona también ha sido estudiada en combinación con clomipramina, con resultados favorables(21).

En general, se recomiendan dosis de 20 a 50 mg por día, con una latencia para el efecto deseado de 2 a 4 semanas. Los efectos adversos más frecuentes son de tipo activante: inquietud, nerviosismo, excitación, aunque también puede dar molestias gastrointestinales, náuseas, mareos y cefaleas. Se ha descrito viraje a la manía o a la hipomanía en pacientes bipolares, y reactivación de síntomas psicóticos en esquizofrénicos. Presenta algunas interacciones con ciertos antidepresivos: se contraindica su asociación con IMAO (crisis hipertensiva),

debiendo administrarse con precaución en pacientes que reciben ISRS o trazodona, ya que puede, aunque muy raramente, inducirse síndrome serotoninérgico. La fluvoxamina aumenta los niveles plasmáticos de la buspirona, y en administración conjunta con haloperidol suele inducirse un aumento de los valores plasmáticos de este último. Si bien hay algunos otros trabajos publicados, en general, o son reportes de casos aislados o la población de pacientes estudiada es muy limitada(2, 32, 58). Por lo tanto es necesario desarrollar más investigaciones que ayuden a dilucidar el posible rol de la buspirona en la depresión resistente.

Potenciación con pindolol

El pindolol es un bloqueante de los receptores adrenérgicos beta con propiedades antagonistas del receptor serotoninérgico 5HT_{1A}.

El pindolol se utiliza en dosis de 2,5 a 7,5 mg por día, administrándose por más de 6 semanas. Los efectos adversos más comunes consisten en náuseas, molestias gastrointestinales, diarrea y, ocasionalmente, bradicardia moderada. También se ha descrito irritabilidad(6).

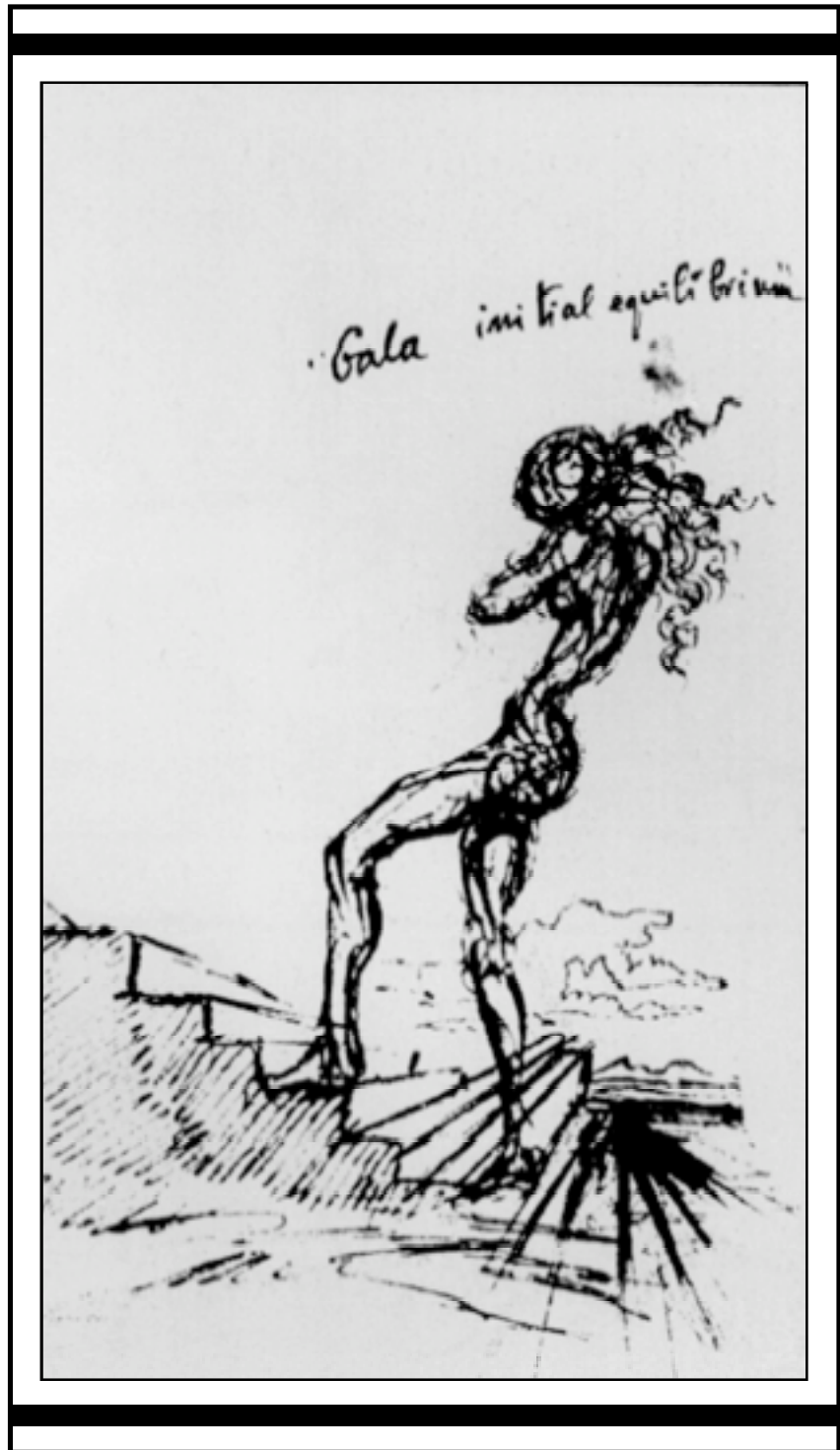
Una excelente revisión del rol del pindolol en combinación con antidepresivos para el tratamiento de la depresión, publicada por Brousse G y colaboradores(9), destaca la falta de congruencia entre distintos estudios realizados con el fin de evaluar la potenciación de la respuesta antidepresiva. No obstante, los autores consideran que tal vez fuera conveniente desarrollar estudios con dosis más altas.

Potenciación con antipsicóticos atípicos

Un número creciente de referencias bibliográficas sugiere que la asociación de antipsicóticos atípicos a un plan antidepresivo frente al cual no

ha habido respuesta adecuada puede ser beneficiosa. Los estudios son variados, y las conclusiones aún muy limitadas.

Olanzapina: quizás uno de los estudios más curiosos e interesantes sea el de Shelton y col.(62), quienes realizaron un trabajo doble ciego controlado con placebo, de 8 semanas de extensión, en 28 pacientes sin respuesta previa a tratamiento adecuado con dos antidepresivos diferentes, y luego a 6 semanas de administración de fluoxetina 60 mg por día. Los pacientes fueron distribuidos al azar para recibir: fluoxetina (20 a 60 mg, dosis media de 52 mg/día) más placebo, olanzapina (5 a 20 mg, dosis media de 12,5 mg por día) más placebo, o la combinación de fluoxetina (do-



sis media de 52 mg por día) más olanzapina (dosis media de 13,5 mg por día). El único grupo que mostró beneficios significativos fue el asignado a la combinación de fluoxetina y olanzapina, objetivables desde el final de la primera semana, alcanzándose un 60% de respuesta en pacientes previamente resistentes a la fluoxetina sola. No obstante, es llamativa la respuesta tan temprana, comparándola con la del grupo de olanzapina sola, ya que por las propiedades farmacocinéticas de la fluoxetina y de la norfluoxetina, su principal metabolito activo, compuestos que son de muy lenta eliminación, es razonable pensar que en esa semana los grupos tendrían concentraciones plasmáticas similares entre ambos.

En otro estudio(22), el tratamiento combinado no logró generar respuestas superiores a los otros grupos de pacientes con depresión mayor resistente tratados con nortriptilina, con olanzapina, con fluoxetina, o con la combinación. Si bien el grupo de pacientes que recibieron la asociación de fluoxetina y olanzapina mostraban beneficios en la primera semana, no hubo diferencias significativas con respecto al grupo con nortriptilina al final de la fase doble ciego del estudio ya que también este grupo mostró cambios favorables.

En un estudio abierto la combinación generó una mejoría rápida y sostenida en pacientes resistentes a un primer abordaje con ISRS(15).

Risperidona: la adición de risperidona (0,5 a 1 mg) a 8 pacientes sin respuesta a los ISRS(52), produjo remisión de los síntomas dentro de la primera semana de administración, con cambios favorables a nivel del desempeño sexual y de los trastornos del sueño. En pacientes con depresión resistente, el agregado de risperidona al plan de antidepresivos disminuye la etapa REM del sueño(61) (acción habitualmente descripta para los fármacos antidepresivos).

La suma de risperidona a un régimen con tranilcipromina también puede resultar beneficiosa para el paciente(65).

Ziprasidona: Papakostas y colaboradores(53) publicaron los resultados de un ensayo abierto de 6 semanas de extensión en 20 pacientes con depresión mayor sin respuesta al tratamiento previo con ISRS. Con el agregado de ziprasidona se obtuvo la remisión en el 25% de los pacientes, y en total se observaron efectos beneficiosos en el 50% de los sujetos, muchos de ellos en la primera semana de tratamiento combinado, con buena tolerancia a los efectos adversos, y sin prolongación significativa del QTc.

Otras alternativas

Considerando la gravedad de las consecuencias de la persistencia de la sintomatología depresiva, y por lo tanto la importancia de alcanzar la remisión, es comprensible que en la bibliografía haya numerosas referencias a otras alternativas, tanto farmacológicas como no farmacológicas, para el abordaje de la depresión resistente. Dentro de las estrategias de potenciación de los antidepresivos, se han ensayado psicoestimulantes (metilfenidato(37), dextroanfetamina, pemolina(27)) y anticonvulsivantes (carbamazepina(60), ácido valproico, lamotrigina(3, 4), gabapentina(70)). Un estudio en el que se añadía folato a fluoxetina, mostró mayor eficacia frente a placebo en mujeres, pero no en hombres(14). También hay ensayos con corticoides(7), con melatoni-

na(17), con inositol(41), con agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, amantadina, pergolida) y con otras drogas tales como la yohimbina(12) (antagonista alfa₂). En casi todos estos casos, los resultados son contradictorios, y la evidencia incompleta o insuficiente.

2. Combinación con un segundo antidepresivo

La combinación con un segundo antidepresivo es una estrategia sobre una base fundamentalmente empírica. Hay evidencias muy limitadas, y que principalmente provienen de estudios no controlados (Tabla 2) que muestran resultados favorables en un promedio cercano al 60% de los pacientes. Ante una respuesta favorable, la combinación debe mantenerse por un período de 6 a 9 meses tras el comienzo de la mejoría, momento en el que puede retirarse uno de los fármacos(23).

Bupropión: la combinación con bupropión está siendo estudiada cada vez con mayor frecuencia, y si bien tiene sólo un fundamento empírico, es una de las estrategias de mayor uso en algunos países. No obstante, la mayor parte de lo publicado consiste en reportes de casos o en estudios abiertos, y aunque los resultados sugieren su eficacia, su rol en el abordaje de la depresión resistente aún no ha sido definido(8, 18, 38, 56).

Se ha advertido sobre la presentación de ataques de pánico durante el tratamiento combinado(71) y, por otra parte, es conocido el potencial proconvulsivo intrínseco del bupropión, ante lo cual es siempre importante la precaución y el seguimiento adecuado.

Venlafaxina: la venlafaxina es un inhibidor mixto de la recaptación de serotonina y de noradrenalina, pero con diferentes afinidades por los transportadores respectivos, ya que presenta mayor afinidad por el SERT (transportador de serotonina) que por el NAT (transportador de noradrenalina(5)).

Lamentablemente, y a pesar de que el perfil farmacodinámico de la droga es muy interesante, al momento de definir las posibilidades de una combinación sólo contamos con un estudio abierto con 11 pacientes(30). Estas limitaciones obligan a esperar el desarrollo de estudios en un número más adecuado de pacientes. Es de mencionar que, si bien en el estudio citado no se detectó aumento de la presión arterial, debe vigilarse atentamente su eventual presentación.

Mirtazapina: Se han publicado algunos trabajos utilizando mirtazapina como estrategia de potenciación de ISRS, de venlafaxina y de desipramina(10, 11, 67), pero se requieren estudios con metodología adecuada para ubicar el papel que podría tener su combinación con otros antidepresivos en el tratamiento de la depresión resistente.

Mianserina: se han publicado dos estudios doble ciego controlados, con mianserina en combinación con ISRS (Tabla 2). En uno de ellos(28) la mianserina resultó eficaz para potenciar la respuesta antidepresiva a la fluoxetina en pacientes previamente refractarios. En el segundo estudio(42), no se logra detectar mejoría significativa al adicionar mianserina a la sertralina, en pacientes sin respuesta previa adecuada a esta última. Dos factores que pueden ser señalados como importantes para esta divergencia en los resultados son las bajas dosis de mianserina utilizadas en este último trabajo (30 mg por día), y las diferencias existentes en la gravedad de la de-

Tabla 2
Respuesta inadecuada al tratamiento antidepressivo:
Combinación con un segundo antidepressivo. Resumen de los trabajos publicados

Asociación de antidepressivos				
<i>Droga adicionada</i>	<i>Autores</i>	<i>Tipo de estudio</i>	<i>Descripción</i>	<i>Resultados</i>
Venlafaxina	Gómez Gómez JM, Teixidó Perramon C (2000)	Abierto	11 pacientes ambulatorios, sin respuesta inicial a imipramina o clomipramina a dosis máximas, ni a estrategia de potenciación usual posterior. Se adiciona venlafaxina (formulación de liberación inmediata), hasta una dosis máxima de 300 mg/día divididos en dos tomas.	7 pacientes (64%) alcanzaron la remisión (HAM-D 17 ítems <5), y en 2 pacientes más hubo mejoría. No hubo abandonos, ni efectos adversos de importancia.
Bupropión	DeBattista et al., 2003	Abierto	28 pacientes sin respuesta previa a un tratamiento adecuado con ISRS. Se adiciona bupropión SR (150 a 300 mg por día) durante 6 semanas.	15 pacientes (54%) con respuesta favorable (reducción del 50% de la puntuación en la HAM-D). 3 abandonos.
	Bodkin et al. 1997	Retrospectivo	Análisis retrospectivo de un grupo de 27 pacientes que presentaban respuestas parciales a un tratamiento previo adecuado (en dosis y tiempo) con ISRS o con bupropión en monoterapia.	Mejoría clínica en el 70% de los pacientes, sin aumento significativo de los efectos adversos (insomnio, disfunciones sexuales, anergia, y temblor fueron los efectos más frecuentes con la combinación).
	Ramasubbu 2002	Abierto	6 pacientes con depresión mayor o con depresión doble con respuesta parcial a ISRS con potenciación posterior con Litio, asignados a potenciación con bupropión o desipramina.	2 de los 6 pacientes alcanzan la remisión completa, y otros 3, una mejoría casi completa. El bupropión fue mejor tolerado.
Bupropión Citalopram	Lam et al., 2004	Abierto	En pacientes sin respuesta previa a un antidepressivo y al menos a un tratamiento de 6 semanas con citalopram o con bupropión SR, se adiciona bupropión o citalopram o se cambia el antidepressivo.	El grupo de pacientes en tratamiento con la combinación (N=32) de antidepressivos presentó más remisiones (28% vs. 7%) que el grupo en monoterapia (N=28), sin mayores efectos adversos.
Mirtazapina	Carpenter et al., 1999	Abierto	20 pacientes ambulatorios con depresión mayor o distimia luego de al menos 4 semanas de tratamiento antidepressivo adecuado, a los que se adiciona mirtazapina (15 a 30 mg por día).	55% (N=11) de pacientes respondedores, 9 de ellos en la segunda semana. Hubo 15% de abandonos por efectos adversos (sedación y aumento de peso).
	Carpenter et al., 2002	Doble ciego, controlado	26 pacientes ambulatorios con depresión mayor sin respuesta a tratamiento previo, asignados aleatoriamente a mirtazapina (15 a 30 mg) o placebo durante 4 semanas.	Remisión en el 45,4% del grupo de mirtazapina, 13,3% con el placebo (mejorías: 64% vs. 20%). No hubo diferencias en los efectos adversos.
	Wan et al, 2003	Abierto, retrospectiva	Se revisan historias de 24 pacientes ambulatorios con depresión mayor con respuesta parcial o sin respuesta a abordaje previo, a quienes se adiciona mirtazapina a dosis media de 36,7 mg día (rango: 15 a 90 mg).	Mejoría en el 38% (N= 9). 21% de abandonos por efectos adversos (fatiga, aumento de peso, náuseas). 20 pacientes recibieron otras drogas, y 5 (21%), otro antidepressivo simultáneo. Elevada comorbilidad.
Mianserina	Ferreri et al., 2001	Doble ciego, controlado con placebo	En pacientes con depresión mayor que no respondieron previamente a 20 mg diarios de fluoxetina, se compara: adición de 60 mg por día mianserina (N=32), sustituir por 60 mg/día mianserina (N=34), o continuar con fluoxetina 20mg/día (N=38) .	El grupo de potenciación (Mianserina + Fluoxetina) con tasa de remisión del doble que el de Fluoxetina sola, y éste, mejor que el de reemplazo por Mianserina. Hubo buena tolerancia a la combinación.
	Licht et al., 2002	Doble ciego, controlado con placebo	En pacientes que no responden a tratamiento de 6 semanas con sertralina (50 mg/día por 4 semanas, 100 mg/día 2 semanas), se compara la potenciación con mianserina vs la continuación de la sertralina .	Ambos grupos (Mianserina 30 mg/día + Sertralina 100 mg/día), con respuesta similar a Sertralina + Placebo (67 vs 70%).

presión en las poblaciones estudiadas (para el primer abordaje con monodroga –fluoxetina o sertralina– se reclutaron pacientes con puntajes de la HAM-D 17 iguales o mayores a 25 en el primer estudio, y de 18 para el segundo).

Antidepresivos tricíclicos: Si bien hay evidencias de que la asociación de antidepresivos tricíclicos con ISRS puede mejorar la respuesta(46), las interacciones farmacocinéticas a nivel de los sistemas enzimáticos metabolizan a los tricíclicos (específicamente a nivel del CYP2D6) y pueden ser de riesgo, y existiendo otras opciones disponibles, la combinación parece no justificarse.

B. Estrategias de sustitución

Al presente, existe consenso entre los autores e investigadores en considerar que todos los antidepresivos ostentan una eficacia clínica comparable. Esto determina que no pueda plantearse que exista un fármaco más apto que otro, desde el punto de vista de la eficacia, para realizar la sustitución, dependiendo de otros factores. Entre ellos, fundamentalmente, considerar qué antidepresivos ha recibido previamente el paciente y otras propiedades de los antidepresivos. Los estudios más modernos se realizan luego del fracaso de un tratamiento previo, en general con ISRS, por los cambios en los patrones de prescripción que han hecho de este grupo los antidepresivos más utilizados(40).

Sustitución por un antidepresivo tricíclico (ATC) o por un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO)

El reemplazo de un ISRS por un ATC no suele ser una estrategia de implementación frecuente, dado que el perfil de tolerabilidad es mejor con los nuevos antidepresivos. Esto explica, por otra parte, la escasez de estudios que den cuenta de los resultados de esta estrategia. En el estudio de Peselow y col.(54), los datos de la eficacia de la sustitución son incluso más favorables para el reemplazo de paroxetina –30-50 mg por día– por imipramina –150-250 mg por día– (75% de respuestas favorables) que a la inversa (50% de respuestas favorables), evidenciando también que es una estrategia que puede implementarse aparentemente sin mayores riesgos.

Lamentablemente, no ha sido adecuadamente documentado el resultado del reemplazo de un tricíclico por otro tricíclico; si bien fue una estrategia ampliamente utilizada en la práctica clínica cuando no contábamos con los antidepresivos modernos, intentando evitar la prescripción de un IMAO no selectivo o las estrategias de potenciación, los escasos datos publicados no parecen evidenciar respuestas superiores al 30% en las poblaciones estudiadas(57).

En el caso de la sustitución por un IMAO, la estrategia parece ser efectiva, y existen varios informes de resultados favorables obtenidos al instalar un IMAO como droga de reemplazo ante el fracaso de un abordaje previo con antidepresivos tricíclicos(44, 48, 49, 51), e incluso como droga de reemplazo de ISRS(50). De acuerdo a los resultados de la mayor parte de los estudios publicados, el porcentaje de respuestas es raramente inferior al 50% (comúnmente se aproxima al 60% de los pacientes estudiados y, en algunos trabajos, llega a casi el 70%).

No obstante, la sustitución de otros antidepresivos por un IMAO presenta dos inconvenientes de importancia: la posibilidad de inducir una crisis hipertensiva, o de provocar un síndrome serotoninérgico, condiciones que obligan a respetar estrictamente el período de lavado. Estos factores, y las complicaciones derivadas de las interacciones con alimentos y con otros fármacos, así como el perfil de efectos adversos menos favorable que el de agentes más modernos, han relegado a esta estrategia a un segundo plano.

Sustitución por bupropión

El bupropión, al ser un fármaco que suele inducir mejora en el desempeño sexual –especialmente ante el deterioro del rendimiento secundario a ISRS– es utilizado asiduamente por los clínicos como sustituto de un antidepresivo que debe suspenderse por efectos adversos sexuales(24, 43). Además, ha sido estudiado con buena respuesta en pacientes resistentes al abordaje previo con antidepresivos tricíclicos(63) y con ISRS(26), con resultados favorables, aunque en parte de los sujetos estudiados en el primer trabajo se utilizaron dosis altas (675 mg/día). Otra ventaja del bupropión es la escasa incidencia sobre el peso corporal.

Sustitución por venlafaxina

De Montigny y col.(20), en un estudio realizado en una población de 159 pacientes con depresión resistente (152 evaluables en cuanto a la eficacia), obtuvieron la remisión en el 28% de los pacientes (45 de 152 pacientes), y respuesta favorable del 58% en la HAM-D 21 (88 de 132 pacientes), y en la CGI-I en el 88% (116 de 132 pacientes).

Sustitución por mirtazapina

Si bien los estudios son limitados, se ha implementado con éxito la sustitución de ATC y de ISRS por mirtazapina(25). Tanto los pacientes que requirieron la suspensión de ISRS por intolerancia a los efectos adversos como aquellos en los que no habían presentado respuesta al tratamiento con ISRS, respondieron favorablemente (48% en el primer grupo –33 de 69 pacientes–, 53% de los del segundo –9 de 17 pacientes–). Si bien en uno de los grupos se realizó un *wash-out* de 4 días del ISRS, no hubo diferencias detectables entre los pacientes en los que se respetó el período de lavado y en los que no se realizó.

Conclusiones

En el abordaje de la depresión mayor, los ajustes en el tratamiento con antidepresivos deben ser permanentes hasta la obtención de la remisión del trastorno, con recuperación funcional y social completa del paciente. Las respuestas incompletas, parciales o insuficientes, o la ausencia de respuesta al abordaje, obligan al clínico a plantearse una secuencia de procedimientos de revisión de la adhesión del paciente, del diagnóstico de tipo y subtipo de depresión, de comorbilidad psiquiátrica y clínica, y de la adecuación (dosis y tiempo suficientes) del tratamiento. Cuando se confirma el diagnóstico de depresión resistente, y habiendo optimizado, de ser posible, el enfoque ini-

cial, se pueden plantear varias estrategias de abordaje. Dentro de lo farmacológico, las alternativas pueden resumirse a la posibilidad de suspender el antidepresivo y proceder a su reemplazo por otra droga, o a la implementación de estrategias de potenciación, siendo la adición de litio la más aceptada; se puede también recurrir a la combinación con hormonas tiroideas o con otro antidepresivo. Existen otras opciones de combinación que amplían el número de posibilidades de respuesta. Contamos también con estrategias no farmacológicas de abordaje (psicoterapia en distintas formas, terapéutica electroconvulsivante(16), estimulación del nervio vago(59), luminoterapia(29)) que no han sido detalladas en este trabajo por exceder los objetivos del mismo.

Finalmente, de la proliferación de propuestas de abordaje se pueden extraer dos conclusiones: primera, la ausencia de un solo método suficientemente superior en cuanto a eficacia y a inocuidad como para imponerse por sobre el resto de los procedimientos como de indiscutible primera elección, y segunda, que el espectro de recursos disponibles para adecuar el abordaje a cada paciente se ha ido ampliando, y que una fracción cada vez mayor de pacientes puede responder al tratamiento. La búsqueda de la optimización del uso de las opciones terapéuticas requiere de más estudios con diseño adecuado en esta población ■

Referencias bibliográficas

- Babigan HM, Odoroff CL. The mortality experiences of a population with psychiatric illness. *Am J Psychiatry* 1970;126:470-480
- Bakish D. Fluoxetine potentiation by buspirone: three case histories. *Can J Psychiatry*. 1991;36:749-750
- Barbee JG, Jamhour NJ. Lamotrigine as an augmentation agent in treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 737-741.
- Barbosa L, Berk M, Vorster M. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of augmentation with lamotrigine or placebo in patients concomitantly treated with fluoxetine for resistant major depressive episodes. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 403-407.
- Bertera HJ. Antidepresivos duales. *Rev Arg de Farmacología Clínica* 1997; 4 (2):64-68
- Blier P, Bergeron R. Effectiveness of pindolol with selected antidepressant drugs in the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol*. 1995;15:217-222
- Bodani M, Sheehan B, Philpot M. The use of dexamethasone in elderly patients with antidepressant-resistant depressive illness. *J Psychopharmacol* 1999;13(2):196-197.
- Bodkin JA, Lasser RA, Wines JD Jr et al. Combining serotonin reuptake inhibitors and bupropion in partial responders to antidepressant monotherapy. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(4):137-145
- Brousse G, Schmitt A, Chereau I, Eschalié A, Dubray C, Llorca PM. Interest of the use of pindolol in the treatment of depression: review. *Encephale* 2003;29 (4 Pt 1): 338-350
- Carpenter LL, Jovic Z, Hall JM, Rasmussen SA, Price LH. Mirtazapine augmentation in the treatment of refractory depression. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60 (1):45-49
- Carpenter LL, Yasmin S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biol Psychiatry* 2002; 51(2):183-138
- Charney DS, Price LH, Heninger GR. Desipramine-yohimbine combination treatment of refractory depression. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:1155-1161
- Cole JO, Schatzberg AF, Sniffin C, Zolner J, Cole JP. Trazodone in treatment-resistant depression: An open study. *J Clin Psychopharmacol* 1981;1(Suppl.):49-54
- Coppen A, Bailey J. "Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: a randomised, placebo controlled trial". *J Affect Disord* 2000;60:121-130
- Corya SA, Andersen SW, Detke HC, et al. Long-term antidepressant efficacy and safety of olanzapine/fluoxetine combination: A 76-week open-label study. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:1349-1356
- Crismon ML, Trivedi M, Pigott TA, Rush AJ, Hirschfeld RM, Kahn DA, DeBattista C, Nelson JC, Nierenberg AA, Sackeim HA, Thase ME. The Texas Medication Algorithm Project: report of the Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (3)142-156
- Dalton EJ, Rotondi D, Levitan RD, Kennedy SH, Brown GM. Use of slow-release melatonin in treatment-resistant depression. *Journal of Psychiatry Neurosc* 2000; 25(1): 48-52
- DeBattista Ch, Solvason H, Poirier J, Kendrick E, Schatzberg AF. A prospective trial of bupropion SR augmentation of partial and non-responders to serotonergic antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23(1):27-30
- De Montigny C, Grunberg F, Mayer A, Deschenes JP. Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant drug non-responders. *Br J Psychiatry* 1981;138: 252-256
- De Montigny C, Silverstone PH, Debonnel G, Blier P, Bakish D. Venlafaxine in treatment-resistant major depression: a Canadian multicenter, open-label trial. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19(5):401-406
- Dimitriou EC, Dimitriou CE. Buspirone augmentation of antidepressant therapy. *J Clin Psychopharmacol* 1998, 18(6):465-469
- Dube S, Paul S, Sanger T, van Campen L, Corya S, Tollefson G. Olanzapine-fluoxetine combination in treatment-resistant depression. *Eur Psychiatry* 2002, 17(suppl 1):98
- Fava M. Augmentation and combination strategies in treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001, 62(suppl 18):4-11
- Fava M. Management of nonresponse and intolerance: switching strategies. *J Clin Psychiatry* 2000, 61(suppl 2):10-12
- Fava M, Dunner DL, Greist JH, Preskorn SH, Trivedi MH, Zajecka J, Cohen M. Efficacy and safety of mirtazapine in major depressive disorder patients after SSRI treatment failure: an open-label trial. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(6):413-420.
- Fava M, Papakostas GI, Petersen T, Mahal Y, Quitkin FM, Stewart J, McGrath PJ. Switching to bupropion in fluoxetine-resistant in major depressive disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2003; 15:17-22
- Feighner JP, Herbstein J, Damlouji N. Combined MAOI, TCA and direct stimulant therapy of treatment resistant depression. *J. Clin. Psychiatry*. 1985; 46: 206-209
- Ferreri M, Lavergne F, Berlin I, Payan C, Puech AJ. Benefits from mianserin augmentation of fluoxetine in patients with major depression non-responders to fluoxetine alone. *Acta Psychiatr Scand*. 2001;103:66-72
- Ghadirian AM, Murphy BE, Gendron MJ. Efficacy of light versus tryptophan therapy in seasonal affective disorder. *J Affect Disord*. 1998; 50(1):23-7
- Gomez Gomez JM, Teixido Perramon C. Combined treat-

- ment with venlafaxine and tricyclic antidepressants in depressed patients who had partial response to clomipramine or imipramine: initial findings. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(4):285-289
31. Guze SB, Robins E. Suicide and primary affective disorder. *Br J Psychiatry* 1970; 112:437-438
 32. Jacobsen FM. Possible augmentation of antidepressant response by buspirone. *J Clin Psychiatry* 1991;52:217-220
 33. Joffe RT, Schuller DR. An open study of buspirone augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory depression. *J Clin Psychiatry* 1993 54(7): 269-271
 34. Joffe RT, Singer W. A comparison of triiodothyronine and thyroxine in the potentiation of tricyclic antidepressants. *Psychiatry Res* 1990; 32(3):241-251
 35. Joffe RT, Singer W, Levitt AJ, MacDonald C. A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50(5):387-393
 36. Judo LL, Akiskal HS, Masser JD, et al. A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:694-700
 37. Klein, RG. The role of Methylphenidate in Psychiatry. *Arch. Gen. Psychiatry* 1995; 52: 429-433
 38. Lam RW, Hossie H, Solomons K, Yatham LN. Citalopram and bupropion-SR: combining versus switching in patients with treatment-resistant depression *J Clin Psychiatry* 2004 ;65(3):337-340
 39. Landen M, Bjorling G, Agren H, Fahlen T. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of buspirone in combination with an SSRI in patients with treatment-refractory depression. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(12):664-668
 40. Lawrenson RA, Tyrer F, Newson RB, Farmer RDT. The treatment of depression in UK general practice: Selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants compared. *J Affect Disord* 2000; 59(2): 149-157
 41. Levine J, Mishory A, Susnosky M, Martin M, Belmaker RH. Combination of inositol and serotonin reuptake inhibitors in the treatment of depression. *Biol Psychiatry* 1999; 45 (3):270-273
 42. Licht RW, Qvitzau S. Treatment strategies in patients with major depression not responding to first-line sertraline treatment. A randomised study of extended duration of treatment, dose increase or mianserin augmentation. *Psychopharmacol* 2002;161:143-151
 43. Marangell LB. Switching antidepressants for treatment-resistant major depression. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(suppl 18):12-17
 44. McGrath PJ, Stewart JW, Nunes EV, Ocepek-Welikson K, Rabkin JG, Quitkin FM, Klein DF. A double-blind crossover trial of imipramine and phenelzine for outpatients with treatment-refractory depression. *Am J Psychiatry* 1993; 250:118-123
 45. Murphy JM, Laird NM, Monson RR, Sobel AM, Leighton AH. A 40-year perspective on the prevalence of depression: the Stirling County Study. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:209-215
 46. Nelson JC, Mazure CM, Bowers MB Jr, Jatlow PI. A preliminary, open study of the combination of fluoxetine and desipramine for rapid treatment of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:303-307
 47. Nierenberg, AA, Amsterdam JD. Resistant depression: definition and treatment approaches. *J Clin Psychiatry* 1990; 51(suppl. 6): 39-47
 48. Nolen WA. Tranylcypromine in depression resistant to cyclic antidepressants. *Progress in Neuro-Psychopharmacol and Biol Psychiatry* 1989;13(1-2):155-158
 49. Nolen WA, Haffmans PM, Bouvy PF, Duivenvoorden HJ. Monoamine oxidase inhibitors in resistant major depression A double-blind comparison of brofaromine and tranylcypromine in patients resistant to tricyclic antidepressants. *J Affect Disor* 1993; 28(3):189-197
 50. Nolen WA, van de Putte JJ, Dijken WA, Kamp JS. L-5HTP in depression resistant to re-uptake inhibitors. An open comparative study with tranylcypromine. *Br J of Psychiatry* 1985;147:16-22
 51. Nolen WA, van de Putte JJ, Dijken WA, Kamp JS, Blansjaar BA, Kramer HJ, Haffmans J. Treatment strategy in depression II MAO inhibitors in depression resistant to cyclic antidepressants: two controlled crossover studies with tranylcypromine versus L-5-hydroxytryptophan and nomifensine. *Acta Psych Scand* 1988;78(6):676-683
 52. Ostroff RB, Nelson JC. Risperidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(4):256-259
 53. Papakostas GI, Petersen TJ, Nierenberg AA, Murakami JL, Alpert JE, Rosebaun JF, Fava, M. Ziprasidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for SSRI resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65:217-227
 54. Peselow ED, Filippi AM, Goodnick P, Barouche F, Fieve RR. The short and long term efficacy of paroxetine HCl: data from a six-week double-blind parallel design trial vs imipramine and placebo. *Psychopharmacol Bull* 1989;25:267-271
 55. Posternak MA, Zimmerman M. Switching versus augmentation: a prospective, naturalistic comparison in depressed, treatment-resistant patients. *J Clin Psychiatry* 2001;62:135-42
 56. Ramasubbu R. Treatment of resistant depression by adding noradrenergic agents to lithium augmentation of SSRIs *Ann Pharmacother* 2002, 36 (4):634-640
 57. Reimherr FW, Woods DR, Byerley B, Brainard J, Grosser BI. Characteristics of responders to fluoxetine. *Psychopharm Bull* 1984; 20:70-72
 58. Robillard M, Lief S. Augmentation of antidepressant therapy by buspirone: three geriatric case histories. *Can J Psychiatry* 1995;40:639-640
 59. Rosenbaum JF, Heninger G. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2000; 47(4):273-275
 60. Rybakowski JK, Suwalska A, Chlopocka-Wozniak M. Potentiation of antidepressants with lithium or carbamazepine in treatment-resistant depression. *Neuropsychobiology* 1999; 40(3):134-139
 61. Sharpley AL, Bhagwagar Z, Hafizi S, Whale WR, Gijsman HJ, Cowen PJ. Risperidone augmentation decreases rapid eye movement sleep and decreases wake in treatment-resistant depressed patients. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:192-196
 62. Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M et al. (2001), A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry* 158(1):131-134
 63. Stern WC, Harto-Truax N, Bauer N. Efficacy of bupropion in tricyclic-resistant or intolerant patients. *J Clin Psychiatry* 1983; 44:148-152.
 64. Sternbach J. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991; 148:705-13
 65. Stoll AL, Haura G. Tranylcypromine plus risperidone for treatment-refractory major depression. *J Clin Psychopharmacol* 2000, 20(4):495-496.
 66. The National Institute of Mental Health Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression STAR*D <http://www.edc.gsph.pitt.edu/stard/public/index.html-ssi>.
 67. Wan DC, Kundhur D, Solomons K, Yatham LN, Lam RW. Mirtazapine for treatment-resistant depression: a preliminary report. *J Psychiatry Neurosci.* 2003;28(1):55-59
 68. Wells KB, Stewart AL, Hays RD, Burnam MA, Rogers WH, Daniels M, Berry SH, Greenfield S, Ware JE. The functioning and well-being of depressed patients: results from the Medical Outcomes Study. *JAMA* 1989; 262 (7): 914-919
 69. Wikinski S. Tratamiento farmacológico del trastorno depresivo mayor. En: *El tratamiento Farmacológico en Psiquiatría*, Wikinski S., Jufe G. Ed. Méd. Panamericana, Buenos Aires, 2004.
 70. Yasmin S, Carpenter LL, Leon Z, Siniscalchi JM, Price LH. Adjunctive gabapentin in treatment-resistant depression: a retrospective chart review. *J Affect Disord* 2001; 63(13):243247
 71. Young SJ, Panic associated with combining fluoxetine and bupropión. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(4):177-178.



el rescate y la memoria

Complicaciones de aspecto extrapiramidal en el curso de los tratamientos con clorpromacina y reserpina: estudio clínico y electromiográfico*

Por J. Delay, P. Deniker, A. Bourguignon y T. Lempérière

Desde el advenimiento de los psicofármacos como elementos centrales de la terapéutica psiquiátrica la investigación clínica sobre los efectos secundarios e indeseables de los mismos centró el interés de los psiquiatras. En 1955, Jean Delay y Pierre Deniker, convocaron en París a expertos de todo el mundo para participar en el Coloquio Internacional sobre la Clorpromacina. Un gran espacio del mismo fue consagrado a la presentación de trabajos que comunicaban observaciones sobre los efectos secundarios de las nuevas drogas llamadas neurolépticas por sus descubridores. A continuación se transcribe el artículo que da cuenta de la investigación llevada a cabo por los organizadores del evento junto a André Bourguignon y Thérèse Lempérière, a la sazón médicos internos del célebre Servicio del Hospital Sainte Anne, en el que se habían llevado a cabo las primeras experiencias con la clorpromacina poco tiempo antes ■

Desde que comenzó el uso de la reserpina en terapéutica psiquiátrica, la atención de los autores fue atraída por la frecuencia de los síndromes de aspecto extrapiramidal. En una publicación anterior, en la que presentábamos las observaciones realizadas en los cien primeros enfermos tratados en nuestro Servicio con ese medicamento, señalábamos la aparición, en algunos de ellos, de un temblor de gran amplitud, cuya analogía con el temblor fisiológico tal como pueden engendrarlo la emoción, el frío o la fatiga ya ha-

bíamos subrayado. No habíamos encontrado en estos pacientes signos caracterizados de hipertensión. Este hecho tiene que ver, probablemente, con las dosis utilizadas en los primeros tratamientos y que eran, a menudo, del orden de los 5 mg *per os*, por día.

* Colloque International sur la Chlorpromazine et les médicaments neuroleptiques en thérapeutique psychiatrique, Paris, 20, 21, 22 octobre 1955. *L'Encéphale*, Numéro Spécial 1956, G. Doin, 1956 pp. 793-798.

**Fig. 1**

M.B. Bíceps derecho, rueda dentada. Actividad eléctrica de 9-10 por seg.

**Fig. 2**

M. D. Bíceps derecho. Actividad temblorosa de 9-10 por seg.

Utilizamos desde entonces dosis muy superiores, de 10 a 15 mg por día y encontramos con mayor frecuencia síndromes de apariencia parkinsoniana pero que quedan habitualmente frustrados: mímica fija, aspecto rígido, ligero temblor de las extremidades sin hipertonía franca.

Sin embargo, en tres de nuestros enfermos, hemos constatado un síndrome mucho más intenso, cuyas condiciones de aparición son las siguientes:

Se trataba de tres sujetos jóvenes, de 26, 31 y 32 años, que nunca habían presentado afecciones neurológicas. En el plano psiquiátrico, uno de ellos presentaba una esquizofrenia paranoide, el segundo una psiconeurosis obsesiva grave y el tercero una excitación maníaca atípica.

Estos tres enfermos recibían 10 miligramos por día de reserpina por vía oral.

El síndrome extrapiramidal apareció en uno de ellos, al cabo de 24 horas, y se manifestó, desde el comienzo, en su máxima expresión; en el segundo, se instaló al cabo de un mes de tratamiento y, muy rápidamente, alcanzó su pico en pocos días; en el tercero, comenzó a los cinco meses de tratamiento y se instaló lentamente para alcanzar su máximo un mes después.

Desde el punto de vista semiológico, se constataba:

1° Temblor de reposo, pero persistente en ocasión de los movimientos; bilateral pero con predominancia unilateral, muy rápido, casi una tremulación. Sobre esta base permanente aparecían recrudescimientos paroxísticos desencadenados por las emociones. Cada visita del médico o de la familia desencadenaba una crisis.

2° Hipertonía muscular franca, plástica, con fenómeno de rueda dentada y con exageración de los reflejos posturales a nivel del bíceps y del tibial anterior.

3° Akinesia, con amimia, rareza del parpadeo, lentitud de los movimientos y pérdida de los movimientos automáticos asociados.

4° Akatisia, que a veces interrumpía la akinesia; estos enfermos fijados en la inmovilidad se levantaban bruscamente, daban algunos pasos, volvían a sentarse unos instantes y luego recomenzaban varias veces la misma maniobra.

Dichos fenómenos eran particularmente intensos de noche, acompañándose de insomnio. Los enfermos estaban constreñidos a incesantes cambios de posición que no les proporcionaban más que una muy breve sensación de alivio.

5° Los trastornos vasomotores eran importantes: hipersalivación, hipersudoración, tufaradas vasomotoras del rostro.

6° El electromiograma practicado a dos de ellos mostraba a nivel del extensor de los dedos y del bíceps braquial una actividad eléctrica regular y muy rápida cuya frecuencia era de 9 a 10 por segundo. Este temblor se injertaba sobre una actividad tónica de fondo y se acompañaba en el bíceps de una hipertonía detectable traduciéndose en un aspecto eléctrico de rueda dentada (ver figura 1 y 2).

En dos de los enfermos la interrupción del tratamiento llevó a una desaparición completa del síndrome. Esta desaparición no fue inmediata, incluso hemos notado una exacerbación de los trastornos du-



Fig. 3

Sra. L. Extensor común de los dedos derecho. Actividad temblorosa de 11 por seg.



Fig. 4

Sra. L. Extensor común de los dedos izquierdo. Actividad temblorosa de 10 por seg.

rante las 48 horas siguientes a la interrupción del tratamiento.

En el tercer enfermo, la disminución de la dosis, llevada a 5 mg provocó la sedación del síndrome extrapiramidal.

Así son las complicaciones de aspecto extra-piramidal que hemos podido observar a lo largo de las curas con Reserpina.

Sin entrar en discusiones etiológicas, insistiremos solamente:

- sobre la importancia de la dosificación: con dosis inferiores a los 8 mg no lo observamos prácticamente jamás;

- sobre la susceptibilidad individual que ciertamente juega un papel preponderante: algunos enfermos, a pesar de tratamientos muy prolongadas no los presentan jamás; otros, como el caso informado más arriba, presentan un síndrome típico después de 24 horas de tratamiento.

Es también sobre el factor de la susceptibilidad individual que vamos a poner el acento al estudiar dos observaciones de enfermos que han presentado síndromes extrapiramidales a lo largo del tratamiento con la Clorpromacina. Una ya ha sido publicada¹.

En ese primer caso, se trataba de una mujer de 36 años que presentaba un delirio de influencia bastante vago, sin alucinaciones, sin elementos de la serie esquizofrénica, sobre un fondo de debilidad mental importante.

Recibió 150 mg de Clorpromacina por día en in-

yección I.M. Desde el tercer día apareció un temblor y al día siguiente se instaló un síndrome complejo que comprendía:

- Signos de la serie parkinsoniana: temblor generalizado, pequeño, rápido; akinesia con amimia, pérdida de los movimientos automáticos asociados; pero síndrome parkinsoniano muy atípico ya que no existía ni hipertensión, ni rueda dentada, ni exageración de los reflejos posturales;

- Signos de la serie catatónica, en particular una catalepsia con pasividad notable, conservación indefinida de las actitudes impuestas con posibilidad de mantener una posición extravagante sin manifestación de fatiga; por otra parte fenómenos de sugestibilidad motriz, una ecopraxia con fenómenos de inducción motriz de los más típicos;

- Por otro lado existían trastornos vasomotores importantes (salivación e hipersudoración).

- El electromiograma muestra un temblor de 11 por segundo, formado por accesos muy ricos destacándose sobre un fondo de actividad en relación con la hipertensión. El ritmo es bastante regular (Ver Fig. 3 y 4).

La reducción del tratamiento a 50 mg por día trajo en 5 días la desaparición de los signos catatónicos y más tardíamente la del temblor.

1. Delay J., Sadoun R., Roput R. Y Guibert M., A propos d'un cas de complications neurologiques du traitement par la Chlorpromazine. *Annale Médico Psychol.* 1955 II 897-899.

En ocasión de una recaída nos hemos visto obligados a retomar el tratamiento con una dosis de 150 mg. y los trastornos se han reproducido en forma idéntica, con la misma cronología, para desaparecer completamente después de finalizar el tratamiento.

Esta enferma ha presentado luego, a continuación de un tratamiento con clorpromacina, un síndrome complejo formado a la vez por signos de la serie parkinsoniana y de la serie catatónica. Este síndrome catatónico no parece haber sido señalado como tal en los enfermos sometidos a este tratamiento.

Este caso nos presenta, en nuestra opinión, el problema ya antiguo de la relación entre los síndromes parkinsoniano y catatónico.

Por otro lado, nos permite avanzar una hipótesis sobre las causas posibles de las complicaciones neurológicas en el curso del tratamiento con la clorpromacina. Es necesario señalar, en efecto, que esta enferma aparte de su debilidad mental presentaba igualmente un albinismo, y sobre todo un nistagmus congénito, una asimetría de los reflejos tendinosos y una asimetría del trazado electroencefalográfico constatados antes del comienzo del tratamiento.

Estos hechos permiten, según nosotros, invocar al menos en este caso la existencia de un factor predisponente de fragilidad nerviosa entre las causas etiológicas de tales complicaciones.

En una segunda observación que presentamos aquí, parece que la cura con clorpromacina hubiera provocado la exteriorización de un Parkinson hasta entonces desconocido.

Se trata de una mujer de 53 años que presenta un estado depresivo con síndrome alucinósico auditivo y visual sin ninguna integración delirante. Ella ya ha tenido tres episodios análogos de los cuales el prime-

ro, en 1931, fue precedido por un episodio febril con movimientos anormales e insomnio completo durante muchas semanas.

El examen de ingreso no nos muestra más que un estrabismo convergente del ojo izquierdo.

El tratamiento con la clorpromazina en dosis de 150 mg. por día por vía IM provoca al cuarto día:

- la aparición de un Parkinson típico con predominio derecho;

- la desaparición completa de las alucinosis.

La finalización del tratamiento provocó la reaparición en pocos días de los fenómenos psicosensoresiales y la atenuación del síndrome parkinsoniano. Pero éste, sin embargo, persistió. Existe todavía, un año después de la finalización del tratamiento, aunque frustrado y casi únicamente unilateral. En este caso pareciera que el tratamiento con clorpromacina ha sido la causa de la exteriorización de un Parkinson auténtico post-encefálico hasta entonces latente.

Conclusión

En su conjunto, estos síndromes de aspecto extrapiramidal no pueden, desde el punto de vista electromiográfico, ser asimilados a síndromes parkinsonianos típicos. En efecto la frecuencia del temblor es superior a la del temblor parkinsoniano. Por otra parte los accesos de actividad temblorosa no son tan frecuentes como en la enfermedad de Parkinson. En fin, es habitualmente difícil o incluso imposible seguir de un acceso al otro la actividad de una misma unidad motora.

En el estado actual de nuestros conocimientos, no está entonces justificado asimilar completamente estos síndromes a la enfermedad de Parkinson. ■



confrontaciones



Una perspectiva histórico-epistemológica del problema ontológico del positivismo Positivismo y psiquiatría

Juan Carlos Fantin

Médico especialista en Psiquiatría. Psicoanalista. Docente del Departamento de Salud Mental de la Facultad de Medicina (UBA). Miembro del Capítulo de Historia y Epistemología de la Psiquiatría de la Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA).

Introducción

Desde su surgimiento, el Positivismo se muestra como la filosofía oficial de las ciencias. Sostiene que la experiencia es el único criterio de verdad, no sólo en ciencias sino aún en filosofía y en las demás disciplinas ligadas a lo propio del hombre (como la sociología). Para dicha corriente, todo conocimiento válido y rector de la conducta humana, debe tener su referente en los hechos *positivos* y derivarse de la *realidad* por la experimentación, tal como la entienden y practican las ciencias especiales (principalmente la física). Como señala Paolo Lamanna

en su *Historia de la Filosofía*, más que una doctrina, es un movimiento cultural que imprime a las ciencias un sesgo filosófico, y obliga a la filosofía a imbuirse del espíritu científico(14). De este modo, siempre que se considera epistemológicamente el movimiento llamado *Positivismo*, se cuestiona además sus aspectos 'ontológicos', y con ello los de la ciencia misma (por ejemplo: realidad, verdad, hecho, teoría, supuestos; entre otros).

Desde un punto de vista histórico existe un período, en el movimiento, cargado de decisivas consecuencias; es el de la aparición y apogeo de aquella variante que se llamó Positivismo lógico o Empirismo

Resumen

El presente artículo revisa los problemas epistemológicos relacionados con el movimiento filosófico y científico llamado Positivismo, haciendo foco en el período histórico en el que surge el Positivismo lógico (principios de la década de 1920); para concluir en su influencia sobre la psiquiatría y su relación con ideas 'alternativas' del mismo período. El tema se estudia desde una perspectiva histórico-epistemológica del panorama filosófico de comienzos del siglo XX, momento en el cual el problema del lenguaje se tornó 'ontológicamente' relevante. Problemática que, entendemos, continúa vigente –con sus modificaciones históricas– en las discusiones actuales.

Palabras clave: Positivismo lógico – Psiquiatría – Epistemología – Lenguaje.

A HISTORICAL-EPISTEMOLOGICAL PERSPECTIVE OF THE ONTOLOGICAL PROBLEM OF POSITIVISM
POSITIVISM AND PSYCHIATRY

Summary

The present article reviews epistemological problems related to the philosophical and scientific current known as Positivism. The revision begins with the study of the historical period during which the Logical Positivism emerges (early in the decade of 1920); and finishes with the analysis of its influence on psychiatry and its relation with other epistemological currents in the same period. The article reviews the historical and epistemological outlook at the beginning of the XXth century, when the problem of language became 'ontologically' outstanding. The question of language remains important in the present discussions.

Key words: Logical positivism – Psychiatry – Epistemology – Language.

lógico, en la década de 1920. Movimiento que se confunde con el denominado 'Círculo de Viena', puesto que allí se reunieron los que habrían de investigar los fundamentos de la ciencia, poniendo toda filosofía a su 'servicio' (*ancilla scientiae*). Se proponen seguir una metodología de obtención de conocimientos semejante a la de la ciencia: cada uno de sus miembros produce y publica ensayos, que a su vez sirven de base para el trabajo de los otros; un progreso acumulativo y conjunto, a fin de romper con las *doctrinas* –la mayoría de las veces, unipersonales– propias de la filosofía.

Como la primera parte de su nombre lo indica, permanece fiel al Positivismo y al Empirismo en cuanto a sus postulados básicos, con relación a la única procedencia válida del conocimiento; pero el agregado lógico a su denominación, introduce una temática y una problemática propia del comienzo del siglo XX: la que podríamos denominar 'del lenguaje'.

Para ser más precisos, el problema principal puede reducirse a la pregunta acerca de cómo deriva, de aquello que los científicos perciben (con sus sentidos), lo que los científicos 'dicen o escriben' acerca de lo que perciben; cómo se conserva la verdad entre la materia en movimiento investigada, y el 'discurso' científico.

Veamos con más detalle a que responde –histórico-epistemológicamente– el Positivismo, y en que desemboca, siguiendo el mismo criterio, el Positivismo lógico.

Desarrollo

1) *Propuestas y limitaciones del positivismo*

El nacimiento del positivismo alrededor de 1850, principalmente por la obra de Augusto Comte, constituye una reacción extrema contra el Idealismo; principalmente la corriente alemana, que parte del criticismo kantiano, y culmina en Hegel con un marcado divorcio entre el conocimiento científico y el pensamiento filosófico. El fantasma de una elucubración fantástica y disociada de la *Realidad*, semejante a la metafísica que tanto vituperaran los empiristas, se agita nuevamente; ahora de la mano de un racionalismo imaginativo que desconoce la experiencia como única base real y confiable para todo conocimiento y entendimiento posible, según consideran los científicos(3). No sólo el mundo físico, sino también la conducta humana, debe atenerse al modelo de saber que ofrecen las ciencias, a fin de evitar cualquier extravío imaginario.

Kant había realizado una tajante separación entre el *fenómeno* y el *noúmeno*, entre lo que se muestra y la cosa que está detrás de aquello que aparece; y llega a la conclusión que, tanto la experiencia como sus objetos (los objetos de la ciencia), no están dados de antemano; sino que suponen una 'construcción' del sujeto conociente. De las cosas, sostiene Kant, sólo recibimos impresiones sensoriales, absolutamente necesarias para hablar de conocimiento en el sentido de las ciencias; pero para definir 'objetos' y una 'experiencia' racionalmente comprensible, deben aplicarse los conceptos del entendimiento al material sensible.

Dichos conceptos no son nada 'sensible' ni provienen de ninguna experiencia; sin embargo, sin ellos, no puede hablarse de conocimiento (se refiere a categorías como *sustancia* o *causa*)(10).

Lo conocido son los fenómenos, no las 'cosas' naturales.

La derivación que tuvo en el Idealismo alemán, da cada vez mayor dimensión a la función 'constructora' del sujeto, llegando aún a subsumir la realidad toda en una suerte de resolución de la antinomia entre la Idea y lo concreto, operada en el espíritu humano entendido como autoconciencia; con una franca tendencia al predominio de la razón especulativa sobre la experimentación(3).

El positivismo aceptará que se trata de fenómenos; pero desestimaré cualquier dicotomía entre éstos y la 'cosa' o la esencia: solamente existen los fenómenos y las relaciones que los ligan en forma de leyes, aquellas que la ciencia descubre en la naturaleza.

¿Cuál es entonces el punto central que diferencia, ya en el siglo XX, el positivismo *lógico* del planteo comtiano del siglo XIX?; la conciencia, cada vez mayor, de la *dimensión* del lenguaje frente a aquella de los hechos.

Para todo esto, a partir de la mitad del siglo XIX, la lógica que se presentaba como una disciplina acabada y completa ya desde Aristóteles y los lógicos medievales (así lo manifiesta Kant, por ejemplo, en el célebre prólogo de su *Crítica*); sufre un giro decisivo: el surgimiento de la lógica simbólica; es decir, la posibilidad de reducir los enunciados de cualquier discurso a símbolos –letras– y, mediante conectivas, operar con éstos de modo semejante al álgebra. Sobre lo que se enuncia acerca de la realidad puede así aplicarse el análisis lógico; despejando el lenguaje lógicamente correcto –cuyas conclusiones son fiables– del lenguaje incorrecto, pleno de errores –en el cual está incluida el habla cotidiana, como una forma secundaria y falaz del lenguaje científico depurado–.

En este punto, es grande la influencia de las ideas de Wittgenstein acerca del lugar del lenguaje en las ciencias; y no será un tema menor el que dicho autor, muchos años después, hable acerca del discurso científico como de *juegos de lenguaje*, aludiendo a sistematizaciones del lenguaje regladas y contingentes(11).

El positivismo lógico considera aún, y esto es lo 'oficial' en la década de 1920, que los hechos –es decir, la realidad misma– es aprehendida por el científico siguiendo los rigurosos cánones de la experimentación; que a partir de allí se establecen enunciados básicos, conectados directa e íntimamente con estos 'hechos', y que si se siguen rigurosamente los lineamientos de la lógica, a fin de realizar un razonamiento correcto, todo el discurso que el científico elabora para transmitir y explicar sus observaciones, conservará la verdad implícita en la observación primigenia del hecho. Sin embargo, dos condiciones surgen como necesarias para ello: debe existir una conexión intrínseca y absoluta entre la 'percepción' y el 'enunciado'; y otra: la 'forma lógica' debe ser universal y a la vez un reflejo de la 'forma' misma de la realidad (o ésta debe responder a una forma lógica)(1).

Pero, por una parte, percepción y lenguaje constituyen *dimensiones* diferentes, entre otras cosas, la

percepción se atiene esencialmente a una experiencia individual, mientras que el lenguaje requiere de ser un evento colectivo y trascendente al sujeto individual (dicho de otro modo, no puede salirse del problema del solipsismo; no hay lenguaje privado, dirá Wittgenstein); por otra parte, no puede lógicamente demostrarse la derivación de todo discurso de una forma lógica madre, y menos aún como estaría vinculada dicha estructura lógica –atemporal y fija– con la 'realidad' cambiante.

¿Qué es lo que está en ebullición aquí, ontológicamente hablando?, que la 'realidad' que conocemos, tan objetivamente concreta para la tradición positivista, se halle esencialmente determinada por un orden 'discursivo', un sistema o juego de lenguaje; y que entre la *materia* y el *lenguaje*, exista una brecha insalvable, que hace que siempre pueda y deba ser reformulada la relación que la investigación científica establece entre ambos.

Aún así, otro punto queda francamente en evidencia: que nuestras elaboraciones discursivas acerca del mundo material, derivan en modificaciones concretas de dicho mundo; es decir que, si bien no en forma absolutamente necesaria, hay una conexión entre las leyes como evento simbólico, y la materia.

Mientras tanto, para la misma época, una filosofía destinada a exaltar la *dimensión ontológica* del lenguaje, se va abriendo camino.

En 1927 Heidegger publica su famosa obra "Ser y Tiempo", que tendría ya una década en el pensamiento y las notas del filósofo. La posición de Heidegger surge del corazón mismo de la *Fenomenología*, la filosofía de Husserl, que había pretendido la exención de todo supuesto, es decir, ser 'la ciencia más estricta'(8). El discípulo Heidegger considera que el ideal del maestro no se logra, no por insuficiencia de su pensamiento, sino porque era 'estructuralmente' inviable. La subjetividad, el único fundamento indubitante de la modernidad y sobre el cual se sustenta su construcción del mundo, no es nada con sentido en sí, sino que su sentido depende de la representación del 'mundo' que se forme; paradoja en la que el mundo es representación para un sujeto y el sujeto halla su sentido en la representación que se le opone. El Ser es aquello inefable –según Heidegger– que se halla detrás de toda realidad.

Ya en este temprano pensamiento, el *lenguaje* se muestra de un modo decisivamente diferente. En primer lugar como estructura 'originaria', como articulación de sentido y/o trama simbólica previa a toda palabra, formando un momento esencial de las 'estructuras originarias' del *ser-ahí* – el ser del hombre según como lo denominara el filósofo de Friburgo. En segundo lugar, en una relación opuesta respecto de toda 'realidad' que la que había tenido en la tradición filosófica anterior. Es decir, la realidad –aún aquella que la ciencia descubre– es una consecuencia del efecto de la trama simbólica del lenguaje sobre la 'cosa' captada por el ser humano, y no al revés; donde el lenguaje, depurado lógicamente o no, era un instrumento de expresión secundario a la realidad percibida(7, 17).

En tanto, desde el punto de vista histórico, el positivismo adquiere fuerza socio-política, como modelo de investigación y resolución de problemas sociales, por su manifiesta convicción de ser el único dis-

curso 'científicamente' válido y confiable; la única verdad que, sustentada en el método de las ciencias, evita el extravío y puede otorgar resultados positivos y sustentables.

2. Situación de la psiquiatría en el período

No sería posible ni pertinente, dentro de los límites de este trabajo, adentrarnos en todos los pormenores –tanto históricos como epistemológicos– que reúne la psiquiatría de este período; por lo que nos centraremos en los puntos que se atienen a lo que venimos refiriendo y a lo que deseamos plantear.

Tomemos como punto de partida una referencia de Postel y Quérel que compartimos: "la psiquiatría del siglo XX ha estado marcada profundamente por tres autores cuya audiencia se extendió al conjunto de la cultura occidental: Kraepelin, Bleuler y Freud". Si bien cronológicamente sus obras pueden considerarse contemporáneas, en relación a la *Modernidad* y según los mismos autores, la obra de Kraepelin es 'vieja', la de Freud 'joven' y la de Bleuler se ubica en medio de ambas(19).

¿Cómo se entiende esta aparente contradicción temporal?, ateniéndonos a lo historizante más que a lo histórico; en nuestro planteo, al aspecto epistemológico inescindible en toda historia.

Kraepelin es el más conspicuo representante del período que va desde aproximadamente 1850 y la primera gran guerra, que Lanteri-Laura llamó el del "paradigma de las enfermedades mentales"; destacándose en la obra del psiquiatra alemán su clasificación y delimitación de la *Dementia Praecox*(15). Es justamente en torno a la 'gran psicosis' donde mejor se contraponen con las ideas de Bleuler, este último decididamente influido por la obra de Freud, y donde puede rastrearse subyacente uno de los *problemas* epistemológicos del positivismo(4).

Recordemos que Kraepelin entiende, más que ningún otro de sus contemporáneos, la psiquiatría como ciencia natural; en su acurada y meticulosa observación de los hechos clínicos hay un empirismo propio del positivismo reinante. La historia natural de la enfermedad, acabadamente delimitada por la observación sostenida y cuidadosa del médico, predomina por sobre cualquier concepción etiopatogénica. Kraepelin, en mayor medida que otros, parece extremar el cuidado de atenerse únicamente a lo experimentable por sus sentidos y a una descripción de 'lo visto' absolutamente ajustada al 'hecho' clínico; si bien puede ser excesivo y/o anacrónico acusarlo de ateorico, parece eludir cualquier intelección acerca de la enfermedad que lo transportaría a un nivel teórico no verificable perceptivamente(13).

Bleuler, por el contrario, si bien parte de una crítica intrínseca que ya se hallaba en el ambiente, a saber: que la demencia precoz no siempre comenzaba tempranamente ni llevaba inexorablemente a la demencia, inmediatamente toma una posición que puede calificarse de opuesta a la de Kraepelin: parte de explicar la enfermedad elaborando una concepción psicopatológica de la misma. Escribe: "hasta aquí no hemos podido descubrir límites naturales en el cuadro clínico de la enfermedad. Las diversas combinaciones sintomáticas son de naturaleza tan transi-

torias en cada paciente tomado individualmente y también en pacientes diferentes, que todas las distinciones parecen vagas" (citado por Paul Bercherie)(2).

Bleuler considera que el fenómeno básico, es una 'disociación de la mente (esquizo-frenia, tal es como llamará a la demencia precoz). El sujeto enfermo se ve así impulsado, a perder el contacto con el mundo real y refugiarse en un mundo caótico –imaginario– (autismo). Aquellos síntomas derivados directamente del 'fenómeno básico', Bleuler los llama 'síntomas fundamentales' (trastorno de la asociación, discordancia afectiva, ambivalencia y autismo); presentes en todos los casos y en todos los períodos de la patología. Mientras que los otros síntomas, los denomina accesorios (ideas delirantes, alucinaciones, alteraciones del lenguaje y la escritura, catatónicos); éstos no cumplen con estar presentes en todos los casos, ni en todo período de la enfermedad. Los síntomas fundamentales son específicos de la esquizofrenia, dejando abierta la posibilidad de un fenómeno primario orgánico y posible psicogénesis ulterior de los síntomas secundarios(4, 19).

La influencia de Freud en la obra del gran psiquiatra suizo es conocida y refrendada por el mismo Bleuler; a punto tal que escribirá al comienzo de la misma "el avance y la ampliación de los conceptos psicopatológicos (propuestos en esta obra) no son más que la ampliación a la demencia precoz de las ideas de Freud" (citado textualmente por Postel y Quétel)(19).

La obra de Bleuler aparece en 1911 y continúa hasta su retiro en 1927; extendiéndose sobre todo tras la guerra junto a las ideas psicoanalíticas, que el mismo impulsara, dentro del ambiente de la psiquiatría. Vemos así que la fuerte contraposición de concepciones entre los dos maestros de la psiquiatría, se enmarca justamente en el período en que surge el positivismo lógico; donde también se sitúa el comienzo de la nueva visión paradigmática, en el decir de Lanteri-Laura, el paradigma de las grandes estructuras. Cuando, siguiendo al mismo autor, a partir de 1914 y entre las dos guerras la aparición de la teoría de la Forma o Gestalt –precursora del estructuralismo– intentaba dar cuenta de las insuficiencias de la psicología experimental para explicar las relaciones de los organismos vivientes(15).

Conclusiones

Relación entre la psiquiatría del período y la epistemología

¿Cuál es el punto en que la evolución de las ideas en psiquiatría de relaciona, epistemológicamente, al advenimiento y la problemática circunscripta y impulsada en el seno del positivismo?

Un primer punto tiene que ver con la imposibilidad de excluir cualquier principio teórico de las bases del conocimiento científico. Esto es lo que más tarde Karl Popper llamará 'el problema de la inducción'(18). Fiel a su irreductible empirismo, el positivismo lógico es metodológicamente inductivista; es decir que parte de los hechos singulares, y cuando ya considera que se han realizado un número adecuado de observaciones, en iguales condiciones y las consecuencias se repiten, elabora entonces un enunciado general:

una ley; de tal modo conserva su relación a la experiencia. El problema es que para pasar de los casos particulares –por grande que sea el número de casos investigados– a una ley, un enunciado general que vale para los casos de todo tiempo y lugar, requiere de un 'principio' que, en sí mismo, no es nada que pueda experimentarse con los sentidos (pues es imposible la experiencia de '*todo tiempo y lugar*'). Un postulado racional y no empírico se hace necesario para sostener el planteo más empirista de todos(12, 16).

Así como en la epistemología muchos años después, Popper criticará el inductivismo y sentará las bases del hipotético deductivismo, donde el comienzo está en la hipótesis –en la teoría– la psiquiatría, como vimos, se había enfrentado ya al problema elaborando un *planteo teórico* para salir de la rigidez y desujativización del puro cuadro clínico. En su libro, Postel y Quétel van aún más lejos, diciendo que Bleuler así "Devuelve al enfermo su posición de sujeto animado de deseos y temores. El enfermo ya no es un extraño, un alienado"(19). En nuestros días, se asiste nuevamente a la descripción atórica de los cuadros, despojados éstos de casi toda tradición psicopatológica, y a la espera de un mecanismo etiopatogénico biológico que los explique; ¿contamos verdaderamente con nuevos elementos o se trata de un reduccionismo que desconoce su historia y su epistemología?(5).

Un segundo punto podría partir de aquella posición de Kraepelin diametralmente opuesta a la posición freudiana, expresada por el mismo de la siguiente manera: "la ignorancia de la lengua del enfermo es en medicina mental una excelente condición de observación" (destacado por J.C. Stagnaro)(20).

Es decir que el discurso que el psiquiatra-científico elabora, sólo se halla en conexión con lo observado; y prescinde, manifiesta y metodológicamente, de aquello que el paciente tenga que decir acerca de su padecimiento. Lo referido por el paciente es secundario y puede perturbar la enunciación, acerca del cuadro clínico, por parte del investigador médico. La enfermedad se ve reducida a fenómenos orgánicos, los cuales se tratan de comunicar a otros expertos utilizando el lenguaje tan sólo como 'instrumento' del sujeto.

Para conjurar el problema de por qué el discurso del médico posee mayor validez frente al del paciente, que es decididamente excluido, el positivismo lógico exigiría tan sólo que el lenguaje del primero se someta estrictamente a los cánones de la lógica. Pero como ya esbozamos, el positivismo lógico debe enfrentarse con la problemática de que un lenguaje absolutamente formal no es anterior a todo discurso y expresa la forma lógica de la realidad misma; sino, por el contrario el sistema de reglas que delimita todo lenguaje científico surge de un 'recorte' operado secundariamente sobre el habla cotidiana. Ya que aún los enunciados más elementales son tomados del acervo del lenguaje como evento común; si estuvieran tan estrechamente conectados a la experiencia sensorial del investigador, serían incomunicables por su singularidad. El lenguaje parece darse sus propias reglas, distinguibles de aquellas de la materia; y establece con ésta relaciones que dejan siempre una brecha de cierta contingencia, de posibilidad de 'interpretación' diferen-

te(21). Tal como luego se observó con el advenimiento de nuevas teorías alternativas a la mecánica newtoniana.

¿Qué ocurría en la psiquiatría para la época en que el positivismo comienza a enfrentar el problema del lenguaje en las ciencias?, las proposiciones freudianas, si bien muy resistidas en la primer década del siglo XX por importantes psiquiatras, comienzan a penetrar los estamentos de la psiquiatría; y a generar adhesiones o rechazos pero difícilmente indiferencia. Ya sea por la obra de Bleuler en relación a las psicosis, ya por la reformulación y dominio del campo de las neurosis. Pero ¿qué supone el freudianismo en relación a la ontología del lenguaje?; tema basto que sólo esbozaremos.

Supone al menos la delimitación de un campo del padecimiento humano donde el habla singular del paciente en esencialmente relevante, tanto para el diagnóstico como para la terapéutica: el campo de las neurosis. Supone también que en la nueva 'concepción' de los síntomas, éstos se comprenden más en relación a mecanismos propios del lenguaje que a los eventos físico-químicos. Entiende además, que una serie de fenómenos corporales, puedan tener una base y un origen que no lo es, demarcados

por un orden diferente al material y relativo al 'símbolo'. En referencia a las psicosis, la posibilidad de pensar una serie de fenómenos como funcionales y pasibles de psicoterapia, de tratamiento a través de un vínculo de intercambio lingüístico(6). Así también, fueron entendidos muchos eventos 'funcionales' de las enfermedades médicas (la concepción 'psicosomática')

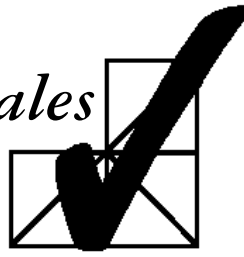
En síntesis, el lenguaje entra en la medicina como eventualidad diagnóstica pronóstica y terapéutica; generando en el seno de la medicina una idea que será cara a todo el pensamiento filosófico del siglo XX: que el Ser del ser humano, no alcanza a comprenderse solamente con un planteo científicista biológico (lo que Jaspers pondrá en términos de 'psicología explicativa' y 'psicología comprensiva', aunque el planteo jasperiano no se ajuste –para bien o para mal– a las ideas de Freud)(9).

Nuevamente, hoy asistimos a un borramiento de la categoría de 'neurosis' desde un sector dominante de la psiquiatría; ¿será que fue sólo una contingencia en la historia de esta disciplina, en tanto no avanzara la ciencia médica? ¿o será que deberemos reconocer en las neurosis una consecuencia de la insuficiencia científicista y no al revés? ■

Referencias bibliográficas

1. Ayer AJ., *El Positivismo Lógico*, México, Fondo de Cultura Económica, 1965.
2. Bercherie P., *Los fundamentos de la clínica*, Buenos Aires, Manantial, 1986.
3. Carpio A., *Principios de filosofía*, Buenos Aires, Glauco, 1982.
4. Ey H, Bernard P, y Brisset Ch., *Tratado de psiquiatría*, España, Toray-Masson, 1980.
5. Fantin JC, Fridman P., *El diagnóstico en psiquiatría*, Buenos Aires, Alcmeón Nº 40, 2002.
6. Freud S., *Obras completas*, Madrid, Biblioteca Nueva, 1972.
7. Heidegger M., *El ser y el tiempo*, Argentina (de la edición mexicana), Fondo de Cultura Económica, 1980.
8. Heidegger M., "Mi camino en la fenomenología", Traducción de Félix Duque, en Heidegger M., *Tiempo y Ser*, Madrid, Tecnos, 2000.
9. Jaspers K., *Psicopatología general*, Buenos Aires, Beta, 1980.
10. Kant, M., *Crítica de la razón pura*, México, Porrúa, 1979.
11. Kenny A., *Wittgenstein*, Madrid, Alianza, 1984.
12. Klimovsky G., *Las Desventuras del Conocimiento Científico*, 2ª Edición, A-Z, Buenos Aires, 1995.
13. Kraepelin E., *La demencia precoz*, Buenos Aires, Polemos, 1996.
14. Lamanna P., *Historia de la filosofía*, Vol. IV, Buenos Aires, Hachette, 1969.
15. Lanteri-Laura G., Una perspectiva histórica y crítica de los problemas epistemológicos en psiquiatría, *Textos de Psiquiatría Francesa*, 2000, Nº 3: 13-26, Buenos Aires, Polemos.
16. Lorenzano C., *La Estructura del Conocimiento Científico*, 2ª Edición, Buenos Aires, Zavalía, 1996.
17. Pöggeler O., *El camino del pensar de Martín Heidegger*, Madrid, Alianza, 1993.
18. Popper, KR., *La lógica de la investigación científica*, Buenos Aires, REI, 1989.
19. Postel J, y Quérel C., *Historia de la psiquiatría*, México, Fondo de Cultura Económica, 1987.
20. Stagnaro JC., Presentación al libro de Kraepelin, E., *La demencia precoz*, Buenos Aires, Polemos, 1996.
21. Vattimo G., *Mas allá del Sujeto*, 2ª Edición, Buenos Aires, Paidós, 1992.

lecturas y señales



LECTURAS

Lía Ricón. Las psicoterapias. Pensadas a partir de lo posible. Buenos Aires, Polemos, 2005, 216 págs.

“Las psicoterapias”, en plural, se propone una tarea ardua y casi imposible: exponer el amplio y complejo panorama de la psicoterapia actual, con sus múltiples propuestas y “a partir de lo posible”. Esta labor exige un profundo conocimiento de las teorías y la rica experiencia personal que tiene la autora de este excelente libro. Ella nos demuestra que no bastan la erudición y la experiencia para saber evaluar en cada caso, como se hace en este libro, las posibilidades de una persona determinada, con sus características y sus limitaciones, con su cultura y sus creencias, no menos que los límites que nos imponen el tiempo, el dinero, la geografía y todas las infinitas particularidades que deben contemplarse para que el proceso terapéutico sea viable.

Sobre sólidas bases científicas y filosóficas, Lía Ricón no se interesa tanto en confirmar y reforzar sus teorías,

que las tiene y las defiende, sino en el bienestar del paciente o del “asistido” como prefiere llamarlo, echando mano a las diversas teorías y a los variados procedimientos disponibles.

Luego de la Introducción de R. Horacio Etchegoyen, el Capítulo 1 desgana una Introducción histórica seguida de la definición de lo que puede ser un “psicoterapeuta ideal” enfatizando en la necesidad de tener una posición antidogmática, poseer aspectos reparatorios en la personalidad así como respetar la autonomía de cada consultante, tener suficientes experiencias en la vida de relación, una sólida formación teórica y cultural general al tiempo que disponer de un autoconocimiento obtenido en un psicoanálisis personal.

Junto a los sucesivos capítulos centrados en la primera consulta, el diagnóstico y la selección del tipo de psicoterapia, sus instrumentos ineludibles, los aportes de distintas escuelas, las particularidades de la relación terapeútica según la prevalencia de rasgos de personalidad inspirada en la obra de David Liberman, la combinación de distintos tipos de modelos, incluida la medicación y las aplicaciones de las psicoterapias en las estructuras asistenciales complejas (Salas de internación, Centros de día, Casas a mitad de camino, etc.) y en la Clínica general, este libro contiene varias adendas que se desplazan en la presentación de diversos modelos de psicoterapia (freudiana, cognitiva, psicodramática, sistémica y existencial) escritas por experimentados autores versados en cada tema. En suma, una obra de gran originalidad y vigencia en nuestro medio.

Vertex

CLEF
CAPACITACION EN LENGUA FRANCESA

Cursos de francés grupales e individuales

Cursos para profesionales

Traducciones e interpretaciones

Cursos en París

www.clef.com.ar

info@clef.com.ar

☎ 4373-7423

Av. Corrientes 1847 piso 12° E



Proyecto ATUEL

Estudio, Prevención, Diagnóstico
y Asistencia de las Adicciones
Asoc. Civil s/f.d.l.

- ✓ Tratamientos Ambulatorios
- ✓ Consultorios Externos ampliados
- ✓ Centro de Día
- ✓ Atención médica, psicológica y ocupacional
- ✓ Prestador de organismos gubernamentales

Dirección Médica: Dr. Martín Porthé

Director de Programa Terapéutico: Lic. Gabriel Mattioni

Área Psicosocial: Lic. Liliana Paganizzi, T.O.

Correa 2520. Ciudad de Bs. As. Telefax: 4702-8739

E-mail: lacasa2520@hotmail.com

www.proyectoatuel.com.ar

SEÑALES

Encuentro Internacional de Salud Mental

nuevos
sufrimientos
nuevos tratamientos

2 y 3 de diciembre de 2005

Hotel Internacional Potrero de Funes
San Luis - Argentina

Informes:

(54) 2652-425394-423781

hospimen@sanluis.gov.ar - aluco@sanluis.gov.ar



Auspician:

Dirección Nacional de Salud Mental, Argentina
Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA)
Asamblea Nacional de Venezuela
Escuela de Preservación José Bléger, Italia
Depto. de Salud Mental de Iesi, Ancona, Italia

COMUNICADO

APdeBA Asociación Psicoanalítica de Buenos Aires

La Asociación Psicoanalítica de Buenos Aires (APdeBA), sociedad componente de la Asociación Psicoanalítica Internacional (IPA) informa que a través del Decreto N° 352/05 ha sido autorizada provisoriamente la creación del Instituto Universitario de Salud Mental.

A partir de abril de 2006 IUSAM ofrecerá las siguientes Carreras de Posgrado: Especialización en Psicoanálisis, Especialización en Psicoanálisis de Niños y Adolescentes, Maestría en Cultura y Salud Mental, Especialización y Maestría en Psicopatología y Maestría en Familia y Salud Mental.

La novedad del nuevo Instituto Universitario es

que la carrera de Especialización en Psicoanálisis, que sigue los estándares de la Asociación Psicoanalítica Internacional, contará de ahora en más, con acreditación universitaria. Hay una diferencia fundamental entre esta formación y otras que solamente ofrecen en aula un aprendizaje teórico de autores del Psicoanálisis. Este punto merece ser especialmente destacado porque la certificación académica con estos requisitos para la formación analítica constituye una innovación a nivel local e internacional.

El objetivo del IUSAM es formar profesionales que puedan intervenir en el campo de la salud mental para entender y atender las múltiples necesidades emocionales y psicológicas por las que atraviesan las personas, sus familias y la comunidad en general. Su Rector es el Dr. Héctor Ferrari.

Informes: Maure 1850, Ciudad de Buenos Aires.
Tel: 4775-7867 ó 4775-7985, interno 19.

E-mail: iusam@apdeba.org

Errata

En el artículo "La génesis primordial del psiquismo: emergencia y formalización" de M. Lucrecia Rovaletti, aparecido en el N° 63 de *Vertex*, en la página 371 se incluyó por error un primer párrafo que no pertenece a dicho artículo.

Nuestras sinceras disculpas.

VI CONGRESO MUNDIAL DE ESTADOS DEPRESIVOS VI WORLD CONGRESS OF DEPRESSIVE DISORDERS

Simposium Internacional de Desórdenes Adictivos International Symposium on Addictive Disorders

Mendoza, Argentina, 27, 28, 29 y 30 Setiembre de 2006

Organiza: Instituto de Neurociencias y Humanidades Médicas de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.

- Presidente: Jorge Nazar
- Vicepresidente: Benigno Gutiérrez
- Secretaría General: Silvia Salzman de Cirasino - Gloria Wehbe de Nazar

Hotel Aconcagua, Calle San Lorenzo 545, **Mendoza, Argentina**

Hotel Hyatt, Calle Chile 1124, **Mendoza, Argentina**

Auditorio Angel Bustello, Calle Virgen del Carmen 620, Barrio Cívico, **Mendoza, Argentina**

Idiomas oficiales:

- Traducción simultánea español / inglés; inglés / español

Inscripción:

Puede realizarse llenando un formulario electrónico en la página www.casabiertaweb.com.ar/inscripcion.htm

Profesionales:

Argentinos \$ 250
Extranjeros U\$S 100

Residentes:

Argentinos \$ 100
Extranjeros U\$S 50

Estudiantes:

Argentinos \$ 60
Extranjeros U\$S 40

Secretaría Científica:

Instituto de Neurociencias y Humanidades Médicas

Rivadavia 122, 1º piso. Dto. 25 - CP (5500), Mendoza, Argentina
Telefax: (54)261-4295662/4311209 fax: (54)261-4294264
E-mail: jorge_nazar@hotmail.com

Secretaría de Coordinación:

Ana María Festa,
tel-fax: 54-261-4311209

Agencia oficial de Turismo

Holding Viajes leg. 10187
Av. España 1030. Ciudad. Mendoza
tel/fax. 00 55 -261 4293100- 4201577 - holdingviajes@infovia.com.ar