

VERTIX

REVISTA ARGENTINA DE PSIQUIATRIA

59



EFECTOS ADVERSOS EN PSICOFARMACOLOGIA

*Elenitza / Jufe / Lamela
Mazaira / Mussa / Toro Martínez*

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

Volumen XVI - N° 59 Enero - Febrero 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, 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. Barembli, 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, Aníbal Goldchluk, Gabriela Silvia Jufe, Eduardo Leiderman, Santiago Levin, Daniel Matusевич, 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. Artiles 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@easy.net.fr

Diseño
 Coordinación y Corrección:
 Mabel Penette

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

Impreso en:
 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.

VERTEX, Revista Argentina de Psiquiatría, Vol. XVI N° 59, ENERO – FEBERO 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
Sofía Pirosanto
OBJETO - Técnica Mixta
"Amor Glacial"
18 x 80 cm.
2003

REVISTA DE EXPERIENCIAS CLINICAS Y NEUROCIENCIAS

- Problemas y recursos de médicos de planta, residentes y enfermeros en el ejercicio de su trabajo hospitalario, E. Wolfberg, G. Heumann; L. Mazzella; y otros pág. **5**
- Nuevas variables de evaluación del test del reloj permiten un precoz y fácil diagnóstico del grado de deterioro cognitivo, C.A. Mangone, R. Grillo, L. Saavedra V. Pallo P.A. Salgado, pág. **13**

DOSSIER

EFFECTOS ADVERSOS EN PSICOFARMACOLOGIA

- Efectos adversos de los psicofármacos sobre el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, G. S. Jufe pág. **22**
- Trastornos hepáticos inducidos por psicofármacos, C. A. Lamela pág. **29**
- Efectos de los psicofármacos en el feto y el recién nacido
Consecuencias del tratamiento de los trastornos psiquiátricos durante el embarazo y la lactancia, S. Mazaira pág. **35**
- Efectos adversos endócrinos de los psicofármacos, I. M. Elenitza pág. **43**
- Efectos adversos de los psicofármacos sobre las funciones sexuales, A. Mussa pág. **49**
- Síndromes catastróficos secundarios a antidepresivos.
Aspectos farmacológicos y médico-legales, E. Toro-Martínez pág. **62**

CONFRONTACIONES

- Inmunidad social, E. Keller Sarmiento pág. **69**

LECTURAS Y SEÑALES

- Lecturas pág. **76**
- Señales pág. **78**
- Índice alfabético de autores pág. **80**

EDITORIAL

L

os factores psicosociales con potencial traumático son una variable que condiciona el estado de salud mental de una población. Los hay imprevisibles como la reciente catástrofe del sudeste asiático y están los previsibles y evitables como la tragedia de la discoteca República Cromagnon que enlutó a nuestro país.

No vamos a sumarnos aquí a la búsqueda de responsables.

Los hay directos e indirectos en todos los grados. La Justicia deberá actuar para responder los interrogantes que quedaron abiertos y castigar a los culpables. Lo que nos interesa subrayar es la manera en la que el sistema de salud y prevención de catástrofes contribuyó a amplificar el daño sufrido por las víctimas. La respuesta que se dio desnudó una larga cadena de fallas en todas las etapas del siniestro. A pesar de la abnegación de muchos funcionarios policiales, del cuerpo de bomberos y del personal de salud, fuerza es constatar que faltaron cruelmente recursos en personal entrenado, acciones de intervención rápida en el punto del desastre –clasificación inmediata de los accidentados, establecimiento de prioridades para el traslado, coordinación y comunicación entre los responsables en el lugar y los puntos de derivación, etc.– infraestructura hospitalaria de recepción y contención psicológica de los afectados, familiares y amigos, que peregrinaron por centros asistenciales, morgues y otros lugares en busca de sus seres queridos. Cerca de doscientos jóvenes murieron en el episodio, un número indeterminado permanece recuperándose del daño que sufrieron en el nivel orgánico y una cantidad mucho mayor de protagonistas directos e indirectos viven, y vivirán, con secuelas psíquicas.

Y aquí hay un punto que vale la pena destacar. Tanta imprevisión y desidia permanece en la mente de los argentinos como un elemento de trauma psíquico en sí mismo, que se suma a otros percibidos en forma permanente. De resultas de ello se instala un estado de alarma e indefensión, que afecta la calidad de vida de millones de personas que viven en una de las ciudades más grandes y, lo más inaceptable, menos paupérrimas del mundo. Súmese a ello el riesgo constante de accidentes viales y laborales, los problemas de seguridad, la inestabilidad de los más desprotegidos que trabajan en negro y pueden ser despedidos en cualquier momento sin resarcimiento ni explicación... El cuadro es el de un deterioro constante de las condiciones de existencia. La mayor parte de sus causas son evitables, si quienes deben hacer cumplir las leyes actúan correctamente. Pero eso debe estar acompañado de una actitud cultural consciente y responsable de todos para respetar las normas que nos regulan en la vida social.

Cuando ocurren estas tragedias se hace presente la sensación de vivir al borde del precipicio. Las cosas funcionan hasta que un resbalón demuestra que, sin saberlo, estábamos expuestos a una fractura patológica. Es lo que le pasa a los que tienen, repentinamente, un deudo enfermo y recurren al hospital público.

Vivir así es malo, muy malo. Es inseguro. Da miedo. Es mejor negarlo y seguir adelante como si no existiera el precipicio social. Preferible no mirar hacia abajo, para evitar el pánico. Pero ¿Hasta cuándo? ¿Hasta que uno se quede esperando a un hijo que fue a un recital? Como médicos y, en especial, como psiquiatras sabemos que esa situación psicológica además de sus implicancias políticas, sociológicas y culturales es un problema de Salud Pública. Y como tal requiere inmediata atención. La mejor manera de defender el derecho inalienable a la vida de las personas es prevenir lo que la pueda dañar ■

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

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

INSTRUCTIONS FOR PUBLICATION

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

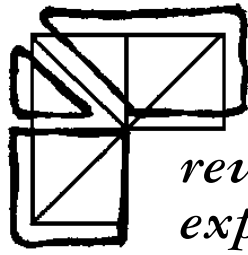
- a) Journals and Periodicals publications: author/s surname name/s, initials of first and second name/e, title, name and year of publication, indicating volume number, issue number, and first and last page of the article.
 - b) Books: surname of author/s, initials of first and second name/s, title of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

RÈGLEMENT DE PUBLICATIONS

- 1) Les articles doivent être adressés à la rédaction: **Vertex**, Revista Argentina de Psiquiatría. Moreno 1785, 5° piso (C1093ABG) Buenos Aires, Argentina.
- 2) Les articles doivent être originaux. Ils doivent être présentés sur disquette (préciser le logiciel et la version utilisée, le nom du document) et accompagnés d'une version papier en 3 exemplaires. Le titre doit être court et précis. Les articles comportent, les noms et prénoms des auteurs, la profession, si cela est le cas, les fonctions institutionnelles, l'adresse, les numéros de téléphone et de fax, le courrier électronique. Sur une feuille à part, doivent figurer : 4 ou 5 mots-clé, les résumés, en espagnol et en anglais, qui ne peuvent excéder 150 mots, le titre de l'article en anglais. Le texte complet de l'article ne doit pas dépasser 12 à 15 pages (format 21X29,7), et comprendre approximativement 1620 signes par pages.
- 3) Les références bibliographiques sont classées par ordre alphabétique en fin de texte, puis numérotées par ordre croissant. C'est le numéro qui correspond à chaque référence qui sera indiqué entre parenthèses dans le texte. Exemple :
Texte : le travail qui mentionne la schizophrénie chez les jeunes(4) a été revu par des auteurs postérieurs(1).
Bibliographie: 1. Adams, J.,...
4. De López, P.,...

 - a) s'il s'agit d'un article, citer : les noms et les initiales des prénoms des auteurs, le titre de l'article, le nom de la revue, l'année de parution, le volume, le numéro, la pagination, première et dernière page.
 - b) S'il s'agit d'un livre : noms et initiales des prénoms des auteurs, le titre du livre, la ville d'implantation de l'éditeur, le nom de l'éditeur, l'année de parution.

- 4) Les notes en bas de page sont signalées dans le texte par un astérisque* et consignées sur une feuille à part, qui suit immédiatement la page du texte auquel se réfère la note.
- 5) Les graphiques et les tableaux sont référencés dans le texte, présentés en annexe et soigneusement numérotés afin de faciliter une éventuelle réduction.
- 6) L'article sera lu par, au moins, deux membres du Comité scientifique – sous couvert de l'anonymat des auteurs et des lecteurs. Ces derniers informeront le Comité de rédaction de leur décision : article accepté ou refusé, demande de changements.
- 7) La revue n'est pas tenue pour responsable du contenu et des opinions énoncées dans les articles signés, qui n'engagent que leurs auteurs.
- 8) Les exemplaires des articles reçus par Vertex, ne sont pas restitués.
- 9) Les auteurs s'engagent à ne publier, dans une autre revue ou publication, un article accepté qu'après accord du Comité de rédaction.



*revista de
experiencias
clínicas y neurociencias*



Problemas y recursos de médicos de planta, residentes y enfermeros en el ejercicio de su trabajo hospitalario

Elsa Wolfberg

Directora del Proyecto. Médica Psiquiatra y Psicoanalista. Docente de la Carrera de Médico Especialista en Psiquiatría, Fac. de Medicina, UBA. Presidenta Honoraria del Capítulo de Psiquiatría Preventiva (APSA). Miembro Titular Didacta de la Asociación Psicoanalítica Argentina (APA). Lafinur 2991-13C, (1425) Buenos Aires, Tel. 4804-5701. E-mail: psico@feedback.net.ar

Gerardo Heumann; Luis Mazzella; Ernesto Serrano; Mabel Marcinavicius; Alberto Ekboir; Julia Erlich; Mónica Schvartzapel; Olga Cartañá; Norma Soued

Miembros del Capítulo de Psiquiatría Preventiva de la Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA)

Introducción

Tras cinco años de experiencias realizando grupos de reflexión con profesionales de la salud en diversos hospitales de la Ciudad de Buenos Aires y ante los altos porcentajes de los tres signos del *burnout*: extenuación emocional, despersonalización y disminución de la satisfacción profesional, revelados y comprobados con escalas pertinentes(54, 55, 58) nos vimos estimulados a realizar una investigación cualitativa(6)

acerca de la percepción y comprensión que tienen estos profesionales de la salud y de los efectos que produce en ellos el ejercicio de su trabajo hospitalario.

“La perspectiva cualitativa de los fenómenos estudiados en su contexto intenta encontrar el sentido o la interpretación de los mismos a partir de los significados que las personas les conceden” señala C. Calderón(6).

Si los mismos protagonistas no le conceden significado de severidad a lo que padecen, devienen por-

Resumen

Se comunica una investigación realizada con 133 profesionales de la salud de distintos hospitales de la ciudad de Buenos Aires, Argentina, acerca de los malestares percibidos y expresados por ellos y los recursos, tanto funcionales como disfuncionales, con los que se protegen. Los factores de riesgo descritos son el trabajo aislado, la naturalización de los malestares, la sobrecarga y la sobreadaptación, los métodos inadecuados para aliviarse: tabaco, alcohol, ingesta excesiva o insuficiente. Se observó la presencia de una serie de consecuencias peligrosas tales como ansiedad, descuido de sí tanto corporal como emocional, desconocimiento de sus derechos como trabajadores. Sin embargo, el trabajo hospitalario también provee de satisfacciones. Se plantean algunas preguntas y reflexiones, y se propone un decálogo de medidas de prevención y promoción de la salud.

Palabras clave: Burnout – Sobreadaptación – Vulnerabilidad psicosomática – Ambiente y condiciones de trabajo – Derechos laborales

MEASURES TO PREVENT AND PROMOTE HEALTH IN HOSPITAL WORKERS

Summary

Research about fieldwork with 133 health professionals from different hospitals in Buenos Aires city about both functional and disfunctional discomfort perceived and expressed by them. Risk factors/items described are: work in isolation, naturalizing of discomfort, overload, overadaptation, inappropriate relieving methods: tobacco, alcohol, too much or insufficient food, anxiety, self-carelessness, both physical or emotional, unawareness of their rights as workers. Work in hospitals also provides satisfaction. Some questions and reflexions are stated and a minimum decalogue of measures to prevent and promote health in hospital workers is proposed

Key words: Burnout – Overadaptation – Psychosomatic vulnerability – Working conditions and environment – Labour rights

Cuadro 1
**Carencia de control de hábitos disfuncionales
y de conciencia de la relación de los síntomas
con las condiciones de vida y de trabajo(45)**

1. Ansiedad.
2. Tabaquismo.
3. Sueño: déficit de horas para dormir, al punto de dormirse en reuniones, o cometer errores o sufrir accidentes.
4. Alimentación inadecuada y a deshora.
5. Alcoholismo y adicciones.
6. Excesos de velocidad conduciendo automóviles con riesgo de accidentes.
7. Aislamiento interpersonal.
8. Temor a involucrarse: como defensa ante a este temor surge el aislamiento.
9. Subdiagnóstico de sus dolencias (obesidad, lesiones musculoesqueléticas (enfermeros), hipertensión arterial, insomnio, cáncer, suicidio (médicos), accidentes, TBC, malnutrición, psicosis (Residentes), extenuación vital o agotamiento(24, 39, 53).
10. Naturalización del malestar: percepción de los síntomas y convicción de que son producto del estrés, pero ausencia de conciencia y aflicción por cuánto los afectan, lo que conlleva a no tomar medidas de cuidado personal.

tadores pasivos y sufrientes de sus circunstancias desfavorables, sin posibilidad de intentar transformarlas (Cuadro 1).

En nuestra investigación no sólo nos guió el alto índice de estas manifestaciones, sino también la alarmante sensación de que el alto malestar iba siendo incluido como una variable natural inherente a la vida profesional, naturalizándose, sin que los afectados buscaran modos de plantearse y plantear caminos para mejorar, aliviar o cambiar sus condiciones de trabajo y sus relaciones mutuas, con los pacientes, con sus jefes, con la institución, etc.

Intentamos comprender las relaciones y problemas causales de malestar y generar hipótesis acerca de cómo hacer más saludable su ámbito laboral y sus condiciones de trabajo, que ya sabemos que no lo son por los altos indicadores de *burnout*.

No está descrito en la literatura cómo los mismos actores sienten, piensan y actúan respecto a sus necesidades de salud laboral y personal. Este trabajo intentará

Cuadro 2
Factores que otorgan satisfacción al trabajo en el hospital

- El trabajo en sí, el hecho de tener trabajo (Residentes).
- El crecimiento profesional.
- El prestigio.
- Los ideales.
- El sentimiento de pertenencia.
- El poder.
- La vocación de servicio.
- El contar con la protección de una Obra Social por estar empleado.
- La identidad.

aportar nociones surgidas de experiencias de investigación-acción(14) a través de reuniones con ellos acerca de qué significados conceden a sus práctica, qué malestares y satisfacciones devienen de ella y qué sentido e interpretación podemos asignarles (Cuadro 2).

La investigación cualitativa no obedece a los criterios biopositivistas del conocimiento en cuanto a "objetividad" pero aporta enriquecimiento desde un pluralismo cognitivo y metodológico, cosa que no le quita relevancia en cuanto a la justificación del mejor conocimiento de la temática estudiada, ni pertinencia y representatividad acorde con las circunstancias contextuales en que se lleva a cabo(6).

Entendemos que el nivel de conciencia es necesario para que las acciones de prevención tengan asidero, anclaje; y si no hay una clara conjunción entre disconfort/sentimiento de disconfort, el profesional queda en situación de alta vulnerabilidad psicósomática.

II. Revisión bibliográfica

La mayor parte de los trabajos publicados dan cuenta de porcentajes de *burnout* desde un enfoque epidemiológico(1, 29, 43, 54, 55, 56, 57, 58) o sea de los niveles de extenuación emocional, ajenidad con el paciente y baja satisfacción laboral, que surgen ante la aplicación de la escala MBI, en personal de salud de diversas especialidades y en diferentes países. Algunos trabajos arrojan una cifra de 50% de médicos con extenuación emocional, más de un 40% de despersonalización con el paciente, superior al 30% en vivencia de baja satisfacción personal, entre un 10 y un 20% de perturbación emocional con vulnerabilidad incrementada a tener problemas somáticos, trastornos conductuales (accidentes, alcoholismo, adicciones) y enfermedades psiquiátricas (depresión, estrés crónico, *burnout*). Estos datos despiertan preocupación al advertir que son poblaciones de riesgo.

Otro grupo de trabajos da cuenta de factores de riesgo que algunos autores conceptúan en duplas de opuestos, y que derivan en *burnout* y/o vulnerabilidad somática: describen así los modelos de demanda/control y balance premios/esfuerzo, entendiendo por premios los ingresos, la valoración en el trabajo y la promoción y/o seguridad en el trabajo(16).

Si no se cumplen las correspondencias del esfuerzo en relación con la gratificación obtenida, o con la posibilidad de tomar decisiones o tener control en el trabajo, aparece el estrés laboral y la vulnerabilidad cardiovascular asociada, con una proporción de 1.5 a 4 veces más de riesgo coronario que si no tuvieran esa desproporción de alto esfuerzo/baja gratificación.

Otro trabajo usa la ecuación personalidad resistente/compromiso, control y desafío, como correlaciona-

da con *burnout* y estrés más general, en una relación inversa(30). Otra publicación pone el acento en la valoración del hecho de trabajar, como un valor en sí.

Algunos autores acentúan la gran discrepancia entre las expectativas individuales y la realidad laboral(5) y describen distintos prototipos vulnerables: unos señalan al profesional joven, mujer y sin pareja y otros a la mujer de 44 años de edad promedio, sin pareja y con más de 19 años de antigüedad en la profesión. No es clara la relación entre sobrecarga laboral y *burnout* y entre salario y *burnout*. No se encuentran diferencias significativas entre médicos y enfermeros(1) en cansancio emocional y despersonalización, y sí en realización profesional que es más satisfactoria en médicos. Otros autores describen los distintos estilos de afrontamiento como facilitadores o no del *burnout*.

Como vemos las conclusiones son variadas, pero no sabemos de qué dependen: si de la población, del método, de los profesionales que investigan, del país, etc.

Un tercer grupo de trabajos se aproxima a los niveles subjetivos de los actores(2, 5, 9, 20, 22, 23, 44) desde la observación de los investigadores o como respuesta a las preguntas de éstos, y no de las percepciones de los propios actores, en un fuerte enlace entre lo que padecen en el trabajo, y lo que les sucede en su salud o malestar.

Estos trabajos subrayan tanto el factor cuantitativo de sobrecarga de trabajo o de sobreinvolucración emocional de los profesionales, como lo cualitativo de sus metas idealizadas, su autoexigencia, su carencia de límites, pero no parecen relacionar estas características con efectos en su salud psicofísica. También dan cuenta de la angustia que despierta la atención de enfermos graves, el desánimo y la pérdida de motivación para el trabajo(49, 50). En otros casos es conflictiva la ambigüedad del rol (asistentes sociales), la burocracia. Otros trabajos mencionan las condiciones y el ambiente de trabajo desfavorables, pero no dan cuenta del registro que los propios profesionales tienen de estos factores(40, 41, 43, 46).

No hemos encontrado trabajos acerca de los emergentes subjetivos de los profesionales y su percepción y registro –conciente o no– de sus malestares y con qué recursos los encarar, y es de esto que intentaremos dar cuenta.

III. Objetivos

- Determinar la percepción y comprensión que poseen los profesionales de la salud sobre los efectos que tiene en ellos el trabajo hospitalario.
- Investigar la relación que establecen entre su disconfort y las condiciones de trabajo.
- Establecer recomendaciones para que los protagonistas puedan ser agentes activos en el cuidado de su propia salud y no portadores pasivos de condiciones desfavorables(31, 36).

IV. Registro de datos

Se incluyeron profesionales de distintos hospitales de la Ciudad de Buenos Aires a los que, en algunos casos ofrecimos grupos operativos de reflexión(26) a

Cuadro 3 Recursos Disfuncionales

- Marginación y automarginación (aislamiento).
- Enojo con resentimiento.
- Despersonalización del vínculo con el paciente (17).
- Escisión y renegación de los sentimientos y sensaciones corporales.
- Temor a que los hijos se enfermen (típico en los enfermeros).
- Culpa por lo que no hacen, tanto en el hospital como con sus hijos después del trabajo (más presente en Residentes mujeres).
- Falta de organización para aliviar la sobrecarga.
- Transgresiones como auto defensa frente a situaciones críticas tales como la muerte de pacientes.

efectos de prevenir el desgaste ocupacional, mientras que en otros casos fuimos solicitados para tal fin.

Este trabajo presenta una investigación descriptiva y cualitativa basada en la transcripción de la experiencia con estos grupos. Cada uno de ellos realizó 8 reuniones que fueron coordinadas por dos profesionales de nuestro equipo en cada caso. La investigación se desarrolló a lo largo de los años 2002 y 2003.

Los datos que se obtuvieron para este trabajo no emergen de cuestionarios elaborados previamente sino de interacciones en reuniones grupales, entre los participantes y con los coordinadores.

V. Muestra

- Los grupos incluyeron 133 profesionales de la salud:
- 70 Residentes de distintas especialidades.
 - 55 Médicos de planta y concurrentes de Servicios de dermatología (12 médicos de 2 hospitales), de terapia intensiva (14 médicos) y de psicopatología (29 médicos).
 - 8 Enfermeros.

VI. Instrumentos

Sobre la base de la transcripción de las observaciones de campo realizadas a) codificamos ejes para descubrir la presencia o ausencia de algunas preocupaciones específicas, b) comparamos grupos para construir hipótesis y la frecuencia con que los datos señalan la presencia de ciertos temas y c) planteamos las prevalencias de problemáticas percibidas y no percibidas por los miembros de los grupos.

Creemos haber obtenido, por la variedad y cantidad de profesionales y Servicios incluidos, una muestra interesante para relevar las problemáticas que detectan y los recursos que utilizan.

Durante las reuniones grupales se puso particular énfasis en:

- La determinación de los focos problemáticos percibidos y no percibidos por los actores en sus lugares de trabajo, a efectos de poder dirigir las posibles intervenciones preventivo-terapéuticas a esos focos.

Cuadro 4 **Recursos funcionales**

- Agrupamiento.
- Trabajo en equipo.
- Encuentros sociales dentro y fuera del Hospital.
- Cierta disociación útil.
- “Válvulas de escape”: vacaciones, salidas grupales, viajes, vínculos, aprendizajes, afectos (47).

• La descripción de los recursos que observamos que utilizan frente a esos problemas (mecanismos de defensa, acciones grupales e institucionales) a efectos de señalar la modificación de los recursos disfuncionales (Cuadro 3).

• La detección del modo de ejercer el autocuidado a fin de movilizar aquellos recursos promotores de salud (Cuadro 4).

VII. Resultados

A. Problemas que percibe el personal de salud

A partir de la información volcada en las reuniones grupales se pudieron detectar siete tipos de problemas percibidos por sus participantes.

1. Personales:

- Ansiedad.
- Poco tiempo para el esparcimiento.
- Poco reconocimiento de los propios cambios (Residentes).

2. Institucionales(11):

2. 1. Ambiente de trabajo desfavorable por falta o déficit permanente o transitorio de insumos, planta física inadecuada y/o deficiencias en la bioseguridad.

Estos problemas despiertan dos tipos de reacciones: por un lado impotencia, rabia y desmotivación y, por el otro, alianza grupal frente a ellos. O sea, respuestas reactivas y productivas.

2. 2. Condiciones de trabajo desfavorables.

2. 2. 1. Residentes:

- Hipercrítica entre ellos, de ellos y hacia ellos.
- Cansancio en las guardias.
- Excesiva cantidad de horas de trabajo asistencial.
- Doble mensaje: los Residentes sienten desamparo docente y, a la vez, se sienten exigidos por el hospital.
- Falta de reconocimiento académico.
- Falta de médicos de planta por carencia presupuestaria.
- Utilización de los Residentes como fuerza de trabajo sin marco legal adecuado.

2. 2. 2. Enfermeros

- Necesidad de trabajar doble turno por motivos económicos.
- Falta de reconocimiento.
- Fuerte compromiso emocional por el “cuerpo a cuerpo” con los pacientes.

2. 2. 3. Médicos de planta(39)

- Intensa sobrecarga laboral: el 70% de los médicos tiene tres y más trabajos (algunos de ellos se ven obli-

gados a cubrir tres guardias semanales a los 50 años de edad, por ejemplo), no superando con sus ingresos el valor de 2 veces la canasta familiar básica (información de la Gremial Médica), por ello son informalmente llamados, peyorativamente, “médicos taxi”.

– Ausencia de escala de valores de recompensas y sanciones adecuadas.

– Falta de incentivo económico.

– Burocracia y exceso de papelería estadístico.

– Situaciones jurídicas que ocasionan estrés médico-legal.

– Exposición de los médicos a situaciones jurídicas generadas por los conflictos sociales, y sin conocimientos o asesoramiento suficiente para resolverlas.

– Desprotección y riesgo frente a la mala praxis.

– Exposición de los médicos a ser llamados como testigos en procesos judiciales, como tarea extra.

– Riesgo de ser incluidos en procesos de pacientes judicializados.

– En ocasiones colisión entre poderes judicial y médico en torno a las prioridades de un paciente.

3. Organizacionales(13, 27):

3. 1. Residentes:

– Falta de organización del tiempo para comer y para descansar, se ven obligados a utilizar los tiempos libres para completar Historias Clínicas, lo que vuelve no ergonómico su trabajo.

3. 2. Médicos de planta:

– Ausencia de liderazgo y vacío de poder: jefes ordenadores/no ordenadores.

– Representación del jefe como objeto único que debe resolver todos los problemas.

– Desamparo docente entre los Residentes.

– Aislamiento entre pares, entre los miembros de los diferentes estratos de un Servicio, entre Servicios y con otros sectores del hospital.

– Ausencia de concepto de equipo.

– Carencia de una estrategia general para toda la institución.

4. Sociales: falta de solidaridad, violencia, falta de reconocimiento social, preocupación por el futuro laboral por miedo al desempleo; especialmente en Residentes.

5. Violencia: llamamos violencia a los conflictos que transgreden los canales institucionales, los desmarcan. Se manifiesta en actos contra el ejercicio de la dignidad e integridad moral y física de la persona y se produce cuando alguien se extralimita en su poder y causa daño a otro que queda afectado en su integridad moral y que deriva en lesión psíquica y/o física(10, 21, 12, 15, 49, 52). Cabe recordar aquí la definición de violencia que formuló la OMS: “*Uso deliberado de la fuerza física o el poder, ya sea en grado de amenaza o efectivo, contra uno mismo, otra persona, un grupo o una comunidad, que cause o tenga muchas probabilidades de causar lesiones, muerte, daños psicológicos, trastornos del desarrollo o privaciones*”.

Según la OIT(1998-99), el personal sanitario, los docentes, los trabajadores sociales, están entre las ocupaciones con más alto riesgo de violencia.

5. 1. Médicos de planta y Residentes:

– Temor a la mala praxis

– Acoso moral entre profesionales (maltrato verbal de médicos de planta a Residentes, abuso de poder de los superiores).

– Competencia por derivaciones a la práctica privada.

– Violencia por competencias extremas.

– No reconocimiento como violencia institucional.

– Maltrato físico de pacientes a médicos.

– Violencia verbal y emocional de padres de pacientes a profesionales.

– Violencia verbal y emocional de pacientes a profesionales.

– Violencia verbal de profesionales e institución a pacientes.

– Pacientes judiciales, que son custodiados por policías.

– Desjerarquización del rol médico, como violencia social.

– Uso del poder para manejos económicos en relación a subsidios o trabajos especiales (intersección entre lo grupal e institucional).

5. 2. Enfermeros:

– Maltrato de enfermeros a médicos al no hacer lo que les piden (resistencia pasiva).

– Del médico al enfermero (modelo médico hegemónico) desvalorizándolo y excluyéndolo de los pases de Sala (monopolio del saber científico sobre el paciente).

– El enfermero tiene doble comando (gremial y profesional), pero igual se percibe en un rol de víctima.

– Desplazamiento a la pelea con los médicos, del conflicto entre ellos (enfermero diplomado versus no diplomado).

– Desvalorización, se perciben como víctimas del sistema.

6. Problemáticas de género:

– Madres fatigadas por tener que ocuparse de sus hijos al final de una larga jornada laboral.

– Discriminación por ser mujeres y hacer uso de licencias previstas para el género.

– Denuncia de que la Residencia no contempla la maternidad.

7. Conflictos intergeneracionales:

– Dificultad de integración entre Residentes y médicos mayores (los “viejos”, como suelen decir).

– Los Residentes desestiman la enseñanza que reciben de los mayores.

– Algunos mayores tienen reticencias para enseñar técnicas específicas a médicos más jóvenes (sin embargo el hospital recibe un pago por grupo de estudiantes rotantes provenientes de universidades privadas y nada de ese dinero va a los médicos docentes. Tampoco perciben pago por enseñar a los Residentes).

B. Situaciones que el personal de salud no percibe como problemas

a. Cada especialidad se instituye “endogámicamente” como cofradía, con alianzas transitorias o permanentes, cuya estabilidad ignoramos, con la consecuencia del aislamiento y la sub-utilización de otras instancias institucionales.

b. No perciben que diversos conflictos son resul-

tantes de factores institucionales que recaen sobre ellos generando enemistades.

c. Naturalizan el malestar, conviven con él dejando de advertirlo y, por ende, no tratando de encontrar alivio. Se sobreadaptan gradualmente a sus condiciones de trabajo adversas, aboliendo la alarma.

d. Estructuras organizacionales anacrónicas: por ejemplo el hecho de que en un Servicio de cirugía no haya médicos clínicos o que las Historias Clínicas no estén elaboradas y completas.

e. Inadecuación de los modos organizacionales a las nuevas situaciones institucionales que se plantean tanto frente a la cantidad como a la calidad de la actual población asistida.

f. Al no comunicarse entre sí los médicos pueden provocar sobreprestaciones, por ejemplo se comentó un caso en el que se solicitaron 15 radiografías y 60 interconsultas para un solo paciente.

g. Violencia de la que no se puede hablar.

h. Falta de espacios para hablar de estos temas, que entonces circulan por los pasillos.

i. Ineficiencia: no registro o no lectura de la Historia Clínica del paciente.

j. Dificultad para aceptar la autoridad (sobre todo por parte de los Residentes).

k. Ni los Residentes ni los médicos de planta o los concurrentes conocen que tengan Obra Social ni legislación alguna que se haga cargo de la prevención y tratamiento de sus riesgos y sus afecciones surgidos de las condiciones laborales.

VIII Discusión

Percepción del ambiente de trabajo: en los tres grupos (aunque la muestra de enfermeros es pequeña, señala una diferencia con los médicos en varios órdenes), el discomfort es compartido en cuanto a la falta de insumos y de espacios y las distintas respuestas emocionales que les genera.

De los elementos que registran, el aliarse y ayudarse frente a la falta de insumos es un recurso positivo, diferente a las reacciones individuales de rabia e impotencia que no cursan en conductas activas de respuesta a esta problemática.

En cuanto a la percepción de las condiciones de trabajo, los tres grupos, Residentes, médicos de servicios y enfermeras señalan la falta de reconocimiento y el exceso de tiempo de trabajo: cansancio + no reconocimiento es señalada como una ecuación patógena que puede derivar en vulnerabilidad cardiocirculatoria(42, 50, 51).

En los Residentes se suma la escasa protección docente y la falta de marco legal.

Por ley los Residentes no deben atender sin tutoría de médicos de planta, porque están en el hospital para aprender. Sin embargo, atienden apoyándose, frecuentemente, en Residentes de más años, por la escasez de médicos de planta que les enseñen.

En los médicos de servicios, el tener varios trabajos porque el ingreso no les alcanza para vivir, revela desproporción entre esfuerzo y recompensa, a lo que también se suma la exposición a los problemas médico-legales, que generan más tensión.

En enfermeros se ejemplifica esa desproporción

Cuadro 5
Tipos de intervenciones practicadas por nuestro equipo

1. Facilitar la expresión del conflicto.
2. Señalar las dificultades y su posible afrontamiento.
3. Señalar grietas en la organización.
4. Bloquear la asociación libre, ya que no son grupos terapéuticos, sino operativos.
5. Desalentar la regresión y activar conductas proactivas.
6. Activar el humor y la creatividad.
7. Estimular estrategias para reforzar el rol de jefes con escaso ejercicio de la autoridad (roles maternos o roles prescindentes) o paternalistas (autoritarios).
8. Expresar los cambios que los coordinadores perciben en los participantes del grupo.
9. Que los residentes reporten a sus jefes y sigan una arquitectura organizativa y que los jefes a su vez avalen sus iniciativas de cambios.
10. Promover en los Residentes el reconocimiento de los aspectos positivos del Servicio.
11. Promover la creación de métodos para afrontar la violencia.
12. Invitar a pensar la manera de hacer un mejor uso de los recursos del hospital, superando el aislamiento y evitando la queja estéril.
13. Activar la toma de conciencia de los malestares que aquejan a los miembros del grupo y de las conductas y defensas recomendables frente a los mismos.

entre el doble turno y la falta de reconocimiento por parte de los médicos, el no participar de las actividades científicas (pase de Sala, por ejemplo).

El tener un vínculo emocional más estrecho con los pacientes, por la mayor proximidad corporal, ¿Los protege o los expone más? ¿Sabían guardar distancias útiles?, ¿Se los entrena para esto?(8, 35)

La sobreexposición por falta de coordinación entre el personal, evidencia la falta de entrenamiento de trabajo en equipo.

Ningún profesional de la salud menciona la sobrecarga como elemento aislado, está relacionada con falta de reconocimiento y de incentivos, o sea que el peso de mucho trabajo se acota con premios (pero esto debe tener un tope ¿Cuál es?, ¿La enfermedad?)

La idealización de las profesiones de salud les hace descuidar la categorización material y económica de sus condiciones de trabajo, posiblemente adscribiendo a una especie de "sacerdocio" la privación que padecen, y por consiguiente no impulsando medidas serias de mejora(3, 4).

Los médicos jefes no siempre saben ejercitar su rol y son jaqueados por el personal de planta, lo que determina un plus de tensión y malestar y revela la necesidad de capacitación no sólo para el trabajo en equipo sino también para el liderazgo con el fin de disminuir el peso de los factores personales y aumentar el compromiso grupal con la tarea.

Factores de riesgo: aislamiento, sobrecarga, falta de reconocimiento y sobreadaptación al malestar. Los Residentes parecen ser la población de más riesgo por su

omisión de autocuidado en cuanto a darse tiempos para comer, dormir, descansar, y si no se les marca *no* perciben su ansiedad. Descuidan cuerpo y hábitos.

¿Es tan grande la idealización de la residencia que no reparan en cómo viven?

¿Es tan alarmante el panorama de trabajo rentado para los recién recibidos, que dan cualquier cosa por ser Residentes?

Construyen defensas colectivas: renegación, disociación del cansancio, hambre y salud y la práctica de hábitos paliativos (tabaco, alcohol, etc.) que los protegen de una angustia aún mayor (¿Desocupación? ¿Aislamiento aún mayor? ¿No identidad médica? ¿Desamparo profesional?...) pero que a su vez los expone.

¿Es pertinente objetar esta defensa en un medio donde la sobrecarga laboral es creciente y la protección decreciente, como no sea que parta de los mismos profesionales pedir ayuda y mejores condiciones?

En suma:

Los ejes sobresalientes de malestar registrados y relatados por los actores, recogidos en esta investigación son:

- Que los profesionales de la salud perciben buena parte de sus problemas, pero rara vez los relacionan con sus malestares
- Que los profesionales se sobreadaptan a condiciones de trabajo inadecuadas y por ende, quedan expuestos al *burnout*, a enfermedades somáticas y a accidentes.

• Que padecen ansiedad, sin categorizarla como problema, lo que erosiona su capacidad pensante

• Que "usen" como defensa conductual el tabaco, alcohol, la comida, etc., los lleva a adicciones

• Que "usen" (en forma inconciente) defensas psicológicas inadecuadas con el mismo fin, los expone a no asumir sus dificultades laborales y los deja indefensos frente al *burnout* evidenciado en las escalas

Aunque nuestras intervenciones preventivas con profesionales de salud tuvieron por finalidad instalar en su pensamiento y su conciencia, el alerta y la necesidad de activar el cuidado de su salud, el que no podamos aún contestar las siguientes preguntas, no es óbice para que las formulemos:

– Las gratificaciones del trabajo, ¿alcanzan para contrabalancear estas dificultades?

– ¿Es adecuado apuntar a que modifiquen estas defensas, sin antes proveer condiciones de trabajo más protectoras?

– Un personal reconocidamente sobrecargado, frustrado por la falta de reconocimiento, ¿qué calidad de trabajo se supone que puede brindar?

– ¿Debe ser sobrehumano... o sacerdotal? Y en ese caso, ¿qué iglesia lo subvenciona?

– ¿Es sólo el ámbito privado el que se excede en exigir y se queda corto en pagar? ¿Es el Hospital y los organismos superiores de los que depende, un medio equitativo para los que sostienen la salud de la población?

– ¿Queda inadvertido para los mismos actores que son explotados, que no es de mercenarios pretender otras condiciones, al no ser sacerdotes?

– ¿Cuánto trabajar sobre el ideal distorsionado de los profesionales de la salud sin afectar el núcleo vocacional que los sostiene?

IX. Conclusiones

Aunque el alcance de esta investigación tenga los límites de la muestra, sin embargo, aporta la recolección de ciertos emergentes claramente identificados en nuestras experiencias de campo. Por esta razón consideramos que es posible fijar algunas conclusiones que, tal vez, sirvan a otros colectivos de salud de la Ciudad de Buenos Aires y de otras ciudades del país adonde sabemos, por intercambio con colegas y por la existencia de algunas estadísticas, que los problemas son semejantes.

Se desprende entonces de esta investigación la necesidad de:

1. Contar con instancias grupales regulares y estables de reunión del personal de salud, coordinadas por personal idóneo para ejecutar esa tarea, a fin de tratar aquellos problemas que lo afectan (Cuadros 5 y 6).

2. Redimensionar el plantel de profesionales para la creciente población a atender y aumentar los salarios para eliminar el "profesional taxi".

3. Eliminar los abusos y/o las distorsiones horarias con los Residentes.

4. Generar modalidades individuales y grupales de reconocimiento. Instituir premios (por ej. al compañerismo, a la mejor Historia Clínica, al mejor Ateneo, etc.).

5. Concientizar acerca de la necesidad del conocimiento del marco legal de las condiciones de trabajo del personal de salud y hacer un estudio para evaluar la sobrecarga que causa accidentes y *burnout*. Cumplir con las leyes de protección al trabajador.

6. Capacitar a los miembros de los Servicios para trabajar en equipo y a los jefes para liderar.

7. Incrementar el personal docente pago para los

Cuadro 6 Funciones de los grupos de reflexión

- Mayor conciencia de las condiciones de trabajo.
- Mejorar los canales de comunicación.
- Revisar las imágenes ideales acerca de la profesión(28).
- Elaborar, creativamente, normativas para el grupo.
- Poner en acto el reconocimiento de las subjetividades.
- Jerarquizar el valor y el poder de la palabra.
- Activar vínculos y redes interpersonales(37, 38,42).
- Activar los recursos de autocuidado de la salud.

Residentes.

8. Capacitar a los tres estratos para establecer una mejor distancia emocional y física con los pacientes a los efectos de manejar su ansiedad.

9. Relevar síntomas corporales y psíquicos y generar dispositivos de auto y hetero cuidado.

10. Alertar sobre las medidas preventivas para la salud del personal.

Arbitrar este decálogo de medidas del buen cuidado del personal de salud debiera ser una decisión política cursada por las autoridades de salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires(18). No alcanza que sean emprendimientos individuales o de pequeños grupos, nos atrevemos a afirmar que la problemática relevada es potencialmente erosiva de la salud de todo el personal de salud ■

Referencias bibliográficas

1. Atance Martínez JC. Aspectos epidemiológicos del síndrome de burnout en personal sanitario, *Rev Española de Salud Pública*, 1997; 71
2. Balint M. *La capacitación psicológica del médico*, Gedisa, Barcelona, 1984
3. Balonchard S, Felizia S. *La salud como actividad empresarial*, *Bioética*, 1999, año 2, N° 2
4. Brown SP. A meta-analysis and review of organizational research on job involvement *Psychological Bulletin*. 1999, 12, 2
5. Cabezas Peña L. *Síndrome de desgaste profesional, estrés laboral y calidad de vida del profesional*, Unitat Assistencial ICS-DAP, L, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, 1998
6. Calderón C. Criterios de calidad en la investigación cualitativa de salud. *Rev Española de Salud Pública*, 2002, 76, 5
7. Carrasco A, Espejo de Viñas R. *Salud-Trabajo*, Editorial Nordán-Comunidad, Montevideo, 2000
8. Cartaña O, Canteli M. Burn-out en Enfermería de Medicina Crítica. "Construyendo Salud" *Cuadernillo del Capítulo de Psiquiatría Preventiva de APSA*, Vol. I, Buenos Aires, 2002
9. Cebriá J, y otros. Rasgos de personalidad y burnout en médicos de familia. *Atención primaria*, 2001, 27, 7
10. Di Martino V. Violencia en el trabajo: la respuesta global. *Salud Ocupacional*, 2002, 83
11. Enriquez E. "El funcionamiento institucional" en *La Institución y las Instituciones de Kaës R y otros*. Paidós, Buenos Aires, 1996
12. Chapelle D, Di Martino V. Violence at work, *Asian Pacific Newsletter on occupational health and safety*, 1999, 6, 1
13. Dejours C. *Trabajo y desgaste mental*. Ed. Humanitas, Buenos Aires, 1990
14. Elliott J. *La investigación-acción en la escuela*, Ed. Morata, Madrid, 1990
15. Fanjul A. *El acoso moral (mobbing) un nuevo riesgo en el trabajo*. *Salud ocupacional*, 82, abril 2002
16. Fernández-López JA, Siegrist J, Rodel A, Hernández-Mejía R. El estrés laboral: un nuevo factor de riesgo ¿Qué sabemos y qué podemos hacer? *Atención Primaria* 2003; 31: 524-526. -
17. Figley Ch. *Trauma and its wake*. Brunner Mazel, New York, 1986
18. Forni F. *Formulación y evaluación de proyectos de acción social*. Ed. Humanitas, Buenos Aires, 1987
19. Freud A. *El yo y los mecanismos de defensa*. Ed. Paidós, Buenos Aires, 1972
20. Gabbard G. The role of compulsiveness in the normal physician, *JAMA*, 1985, 254, 20
21. Gilioli R, Bagaglio A y col. Acoso moral (mobbing): un nuevo riesgo en Medicina del Trabajo *Salud Ocupacional* 81, dic. 2001
22. Gil-Monte P, Peiró J. *Desgaste Psíquico en el Trabajo: el Síndrome de Quemarse*. Editorial Síntesis, Madrid. 1997
23. Kornblit A. Percepción de los médicos de guardia y jefes de guardia acerca de su trabajo. *Medicina y Sociedad*, 1998, 21, 4
24. Levi L. *La enfermedad psicósomática como consecuencia del estrés profesional*. OMS, Ginebra, 1988
25. *Listado de enfermedades profesionales*, Ediciones El País, Buenos Aires, 2003

26. Heumann G, Mazzella L, Wolfberg E. Los grupos de reflexión en la labor preventiva, *Claves en Psicoanálisis y Medicina*, 17-18, 2000
27. Kalimo R. Do organizational changes predict burnout?, *Congreso Internacional de Psiquiatría de Hamburgo*, 1999
28. Marcinavicius M. "La vigencia de los grupos Balint" en *Prevención en Salud mental* E. Wolfberg y otros, Lugar, Buenos Aires, 2002
29. Maslach C, Goldberg J. *Prevention of burn-out*. New Perspective, New York, 1998
30. Moreno Jiménez B, Peñacoba C. Prevención y control del estrés laboral. *Ansiedad y estrés*, 1, 1995
31. Mc Cann I L, Pearlman LA. Vicarious traumatization: a framework for understanding the psychological effects of working with victims, *Journal of Traumatic Stress*, 3 (1), 1990
32. OIT, *Condiciones de empleo y trabajo en el marco de la reforma del sector salud*, Ginebra 1998
33. OPS/OMS. *Recursos humanos en salud en Argentina/2001*
34. OPS. *Temas de salud mental en la comunidad*, Editor I. Levav, 1992
35. Perraut Soliveres A. *Infirmières, le savoir de la nuit*. Presses Universitaires de France, Paris, 2001
36. Robertson MM, Katona CLE. *Depression and physical illness*, Wiley and Sons, England, 1997
37. Rovere M. *Redes: Hacia la construcción de redes en salud*, Secretaría de Salud Pública, Rosario, 1998
38. Saidon O, Troianovski P. *Políticas en salud mental*, Buenos Aires, Lugar, 1994
39. Segura E. y col. El estrés del equipo de salud. *Medicina y Sociedad*, 21, 1, 1998
40. Sennett R. *La corrosión del carácter. Las consecuencias personales del trabajo en el nuevo capitalismo*, Ed. Anagrama, Barcelona, 2000
41. Teruichi S, Iwane H et al. Karoshi, death from overwork in Japan, *Past present and future in Psychiatry*, vol. 2, 1994
42. Sluzki C. *La red social, frontera en la práctica sistémica*, Gedisa, Buenos Aires, 1996
43. Tello Blasco S y col. *Estudio del síndrome de burnout en los médicos internos Residentes del Hospital Clínico de San Carlos*, España (publicación interna)
44. Uzorskis B. *Clínica de la subjetividad en territorio médico*, Le-tra Viva, Buenos Aires, 2002
45. Veasey S, Rosen R, y col. Sleep loss and fatigue in residency training: a reappraisal. *JAMA* 288 (9), sept. 4, 2002, 1116-1124
46. Wessels DT, Kutscher AH. et al. Professional burnout in Medicine and the helping professions, *The Haworth Press*, London, 1989
47. Winnicott D. *Realidad y juego*, Ed. Gedisa, Barcelona, 1971
48. Wolfberg E. Psiconeuroinmunoendocrinología y campo psicossomático, *Vertex, Rev Arg Psiquiatría*, 1997, X, 26
49. Wolfberg E. "El personal de salud como sujeto de riesgo, su prevención". *XV Congreso Argentino de Psiquiatría de APSA*, 2000
50. Wolfberg E. "La salud de los médicos". *Página 12*, 4/8/00
51. Wolfberg E. "Patologías del déficit como factores de riesgo somático: fatiga, desesperanza, extenuación, burnout", *XVI Congreso Argentino de Psiquiatría de APSA*, 2001
52. Wolfberg E. "Malestares y bienestar del personal de salud, recursos de prevención", *XVII Congreso Argentino de Psiquiatría de APSA*, Mar del Plata, 2001
53. Wolfberg E. *Cuerpo, memoria emocional, biografía: ¿Cuál historia "recuerda" el cuerpo?* *Vertex, Rev Arg Psiquiatría*, 2001, XII, 42
54. Wolfberg E. Políticas de salud: promoción y prevención de la salud de los profesionales. La salud de los Residentes. Cuadernillo "Construyendo salud", *Capítulo de Psiquiatría Preventiva de APSA*, Vol. 1, Buenos Aires, 2002
55. Wolfberg E. (Compil.) *Prevención en salud mental, escenarios actuales*, Ed. Lugar, Buenos Aires, 2002
56. Wolfberg E. "El 50% de los psiquiatras sufre agotamiento". *La Nación*, 12/4/03
57. Wolfberg E. "Características del burnout en la profesión médica". *Página 12*, 29/5/03
58. Wolfberg E. Crisis social y desgaste ocupacional de los profesionales de la salud: alertas y recursos. *Vertex, Rev Arg Psiquiatría*, 2003, XIV, 54

Agradecemos la co-coordinación en los grupos de reflexión a las Lic. Susana Sangiorgio, Ester Becker, Cristina Benedeti, Larisa Nainudel, Mauricio Goldvarg y a las Dras. Alicia Carpmán y Silvia Coll.

VI° CONGRESO EUROPEO DE LA ASOCIACION DE HISTORIA DE LA PSIQUIATRIA

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE HISTORY OF PSYCHIATRY (EAHP)

PARIS, FRANCIA

22, 23 & 24 Septiembre 2005

CENTRO HOSPITALARIO SAINTE ANNE
1, Rue Cabanis, París 75014

Información, inscripción y presentación de trabajos, dirigirse a
Secretaría E.A.H.P.: - EAHP.secretary@elan-retrouve.asso.fr
23 Rue de La Rochefoucauld, 75009 Paris
Tél. : 54 (1) 49-70-88-58 Fax : 54 (1) 42-81-11-17

Nuevas variables de evaluación del test del reloj

Permiten un precoz y fácil diagnóstico del grado de deterioro cognitivo

C.A. Mangone, MD; R. Grillo, PhD; L. Saavedra PhD; V. Pallo PhD; P.A. Salgado, PhD

Centro de asistencia, investigación tratamiento y prevención de las enfermedades de la memoria CAITPEM-Servicio de Neurología Hospital D.F. Santojanni-Cons 11. Pilar 950 (1408) Bs As Argentina. Tel/fax: 54-11-4644-5498// 54-11-49826259. Email: neurosan@roche.com.ar camangone@fibertel.com.ar

Introducción

El simple dibujo de un reloj es parte de la batería de *Goglass y Kaplan's*(10) utilizado como un test de evaluación visuoespacial y de habilidad constructiva. Hemos desarrollado nuevas subrutinas y procedimientos de evaluación del Test del Reloj (TR) que permitirían detectar marcadores de deterioro precoz. Es rápida y fácilmente administrado, pudiendo ser utilizado en pacientes internados. Es popularmente conocida la utilidad del dibujo de un reloj en la evaluación de un paciente con deterioro cognitivo; pero sólo en los últimos años se ha comenzado a normalizar la interpretación de sus resultados.

Los autores que pusieron en práctica la administra-

ción del reloj como una evaluación cognitiva, han evaluado la graficación de un reloj al comando, utilizándolo como un test de investigación de la visuoespacialidad y la praxia constructiva. Ninguno de los estudios realizados en pacientes dementes ha determinado la selectividad y especificidad de la técnica(8).

Es bien conocido el problema que presenta el diagnóstico precoz del deterioro cognitivo de tipo demencial, especialmente teniendo en cuenta el deterioro cognitivo mínimo. Petersen definió el Deterioro Cognitivo Mínimo (DCM) como el trastorno de aquellos sujetos con quejas de memoria que presentaban un desempeño en su memoria verbal dentro del 1,5 desvío Standard (DS) de sujetos contemporáneos normales con ciertas dificultades ante una gran demanda intelec-

Resumen

Objetivo: Desarrollar nuevas subrutinas de toma y evaluación del Test del Reloj (TR) para detectar marcadores precoces de deterioro cognitivo. **Sujetos y metodos:** se compararon 41 Enfermos con Alzheimer leve (EA), (MMSE 22.7±3.2) ; 18 sujetos con Deterioro Cognitivo Mínimo (DCM), (MMSE 28.3±1.4) y con 33 controles normales (CN) de edad y nivel educacional semejantes con respecto a: la habilidad para dibujar un reloj a la orden y por copia, ubicación de las agujas y lectura horaria. Se buscaron diferencias en la ubicación de las agujas según los códigos coloquial (diez menos cuarto) y numérico (9:45). **Resultados:** Las estrategias de planificación, la ubicación de las agujas según código horario formal, el tamaño y posición de las agujas en 2:50 hs y 8:40 horas fueron las variables que discriminaron mejor EA, DCM y CN (p<0.01). El análisis de regresión logística por pasos usando como variables dependientes los diagnósticos (EA-CN) y (DCM-CN) mostró que, en ambos casos, el mejor modelo predictor de deterioro fue el formado por: las estrategias de planificación, las agujas a las 8:40 hs, el tamaño de las agujas, la lectura horaria y la ubicación de las agujas según el código horario coloquial (p<0.001). **Conclusiones:** Las modificaciones propuestas para este test hacen del mismo un buen método de evaluación para un deterioro cognitivo dado que, las mismas, no solo detectan la habilidad visuoconstructiva sino además, la planificación frontal, el contenido y el procesamiento de la memoria del código horario y la transcodificación de los procesos de la memoria semántica.

Palabras Clave: Deterioro cognitivo – Diagnóstico precoz – Nuevas subrutinas del test del reloj

NEW ASSESSMENT VARIABLES IN THE CLOCK DRAWING TEST (CDT) PERMIT AN EARLY AND EASY DIAGNOSIS OF DEGREES OF COGNITIVE IMPAIRMENT

Summary

Objective We developed new subroutines and scoring procedures of the CDT to detect markers of early cognitive impairment. **Subjects & Methods** We compared the performance of 41 mild Alzheimer's patients (AD) (MMSE 22.7 +/- 3.2); and 18 mild cognitive impairment patients (MCI) (MMSE 28.3+/-1.4), with 33 age & education matched normal controls (NC) regarding their ability in drawing a clock on command, copying a printed clock, setting hands and reading the time. We search for differences in the placement of the hands using a colloquial hour code ("a quarter to ten") and a formal numeric code ("10:45"). We focused our attention on placement and clock hands size. The drawing of hands pointing at 2:50 hs and 8:40 hs were of particular interest. **Results:** Planning strategies, placement of clock hands using a formal numeric code, clock hands size and hands drawing pointing at 2:50 hs. and 8:40 hs. were the variables that best discriminated AD, MCI and NC (p< 0.01). A stepwise regression analysis using as dependant variables (AD-NC) and (MCI-NC) showed in both cases that the best predictor model was that formed by: planning strategies, clock hands pointing to 8:40, clock hands size, reading hours and set up clock hands following a formal numeric code (p<.001). **Conclusions** Our proposed modifications in this test convert it in an appropriate tool for cognitive impairment screening because they do not only detect visuoconstructional abilities but also frontal planning, contents and processing of the hour memory code and transcodification of semantic memory processes.

Key words: Cognitive Impairment – Early diagnosis – New subroutines of the cock drawing test

tual y el resto de las funciones cognitivas normales(18, 20). Hay ciertos criterios de DCM que no se restringen solamente a la memoria verbal como el de Busse y cols.(4) quienes definen la "declinación cognitiva asociada a la edad" como un cuadro que presenta el déficit en su memoria verbal fuera de 1,5 DS de sujetos contemporáneos, déficit en la concentración, valores del *Mini Mental State*(7) de entre 23 y 27 puntos, Tests auditivo Verbal de Rey \leq 37(13), ninguno de los ítem del 1er apartado de la Escala de Demencia(2) de Blessed $>$ a 0,5 (no mayor a 3,5). El DCM tiene un riesgo de transformación en síndrome demencial de un 15% por año. Sólo un 35 a 40% de los DCM permanecen en ese estadio sin avanzar.

También se sabe que el diagnóstico precoz de un cuadro de deterioro del tipo Alzheimer (EA) pone al paciente en ventaja para ser tratado con las drogas actuales que sólo son eficaces en los primeros estadios.

Las estadísticas internacionales comunican que uno de cada nueve individuos mayores de 60 años y uno de cada cinco mayores de 85 años padecen de un cuadro demencial, lo que nos habla de la importancia de contar con centros especializados en la asistencia interdisciplinaria del paciente y de su grupo familiar. Dado el incremento en la expectativa de vida, ésta es una patología de alto impacto por su frecuencia y por los elevados costos que la misma acarrea, tanto para el individuo, como para la familia y para los sistemas de salud(14).

En un meta-análisis de toda Europa, la cantidad de pacientes con demencia en el año 2000 fue de 7.1 millones y se calcula que dentro de 50 años será de 16.2 millones.

Se considera que la gente en edad productiva va a disminuir de 492 millones en el 2000 a 69.4 millones en el año 2050.

Si bien el diagnóstico final es neuropatológico, el cuadro está bien definido cognitivamente (DSM-IV)(6) y un meticuloso estudio clínico del paciente permite acercarse a un diagnóstico de probabilidad de aproximadamente un 85%(17).

El diagnóstico de un cuadro demencial debe ser realizado por un grupo de profesionales lo suficientemente familiarizado con la patología, pero la realidad es que en nuestro medio, muchas veces, debe ser detectado por un solo profesional probablemente no entrenado.

Las razones anteriormente planteadas demuestran la necesidad de la existencia de herramientas útiles, fáciles de ser utilizadas por cualquier profesional del área de la salud y rápidas en su implementación, para la detección de un deterioro cognitivo.

Los criterios comúnmente usados para hacer diagnóstico clínico incluyen los propuestos por el Manual de Diagnóstico y Estadística IV de Desórdenes Mentales (DSM IV)(6) para demencia y los del Instituto Nacional de Investigaciones de los Desórdenes Neurológicos y Vasculares, Enfermedad de Alzheimer y Desórdenes Relacionados (NINCDS-ADRDA)(16) para Enfermedad de Alzheimer.

En estudios previos, llevados a cabo en el CAITPEM (Centro de Asistencia, Investigación, Tratamiento y Prevención de las Enfermedades de la Memoria- Hospital Santojanni) se ha observado la utilidad de la aplicación de nuevas subrutinas en el Test del Reloj (la grafi-

cación de la hora según los códigos horarios numérico y coloquial y la valoración por separado de la presencia de estrategias en la planificación, el conocimiento del tamaño de las agujas y la ubicación de las mismas en las 8:40 y 2:50 hs) para efectuar diagnóstico precoz del deterioro cognitivo de tipo demencial(9), orientando la atención al conocimiento y manejo del código de la hora, como un proceso semántico(1, 11).

En ese estudio anterior(9), se ha observado que la administración de estas nuevas subrutinas del Test del reloj, permiten discriminar al 85.2% de la población de pacientes con Enfermedad de Alzheimer (EA) probable e incipiente de los sujetos controles.

De acuerdo a los resultados observados se pudo concluir inicialmente que estas modificaciones realizadas al Test del Reloj, involucraban los siguientes procesos cognitivos:

1) Visuoespacialidad, 2) praxia constructiva, 3) transcodificación léxico semántica-código horario, 4) contenido y procesamiento del código específico de la hora y 5) programación frontal

Los sistemas neurocognitivos anteriormente descritos tienen una correlación neuroanatómico-funcional mostrada por un estudio de Resonancia Magnética funcional efectuada en 18 sujetos mientras realizaban el TR. Este estudio demostró que ambas zonas parietales posteriores y la corteza frontal dorso lateral premotora mayor a izquierda fueron las áreas de mayor captación del radio trazador. Se concluyó que, anatómicamente, estas vías parietofrontales son la base anatómica de los aspectos neurocognitivos del TR(12)

Con ese fin, hemos decidido aplicar esta técnica en una población mayor de pacientes con EA probable, leve; controles normales (CN) y pacientes con deterioro cognitivo mínimo (DCM).

Hipótesis

La evaluación sistematizada y minuciosa de los procesos cognitivos que subyacen a estas nuevas subrutinas del Test del Reloj permitirían observar marcadores sensibles del deterioro cognitivo incipiente. Para confirmar esta hipótesis, deberían existir variables del test del reloj que permitieran diferenciar significativamente entre sujetos control y pacientes con DCM y con demencia leve a moderada.

Para este proyecto, investigamos:

- Los procesos cognitivos subyacentes a estas nuevas subrutinas del Test del Reloj.
- Si esta forma de acceso a la memoria semántica nos permite encontrar indicadores sensibles del deterioro precoz.
- Cuál es el mejor modelo predictor de deterioro incipiente entre las diferentes variables del Test y si alguna de estas variables permite discriminar entre pacientes con DCM y controles.

Materiales y métodos

1. Población

Se comparó el desempeño cognitivo de 41 pacientes con síndrome demencial leve a moderado de tipo Alzheimer probable (criterios NINCDS-ADRDA)(16)

(DTA), con el de 18 pacientes que reunían los criterios de DCM y con el de 33 sujetos control (CN) sin antecedentes de trastornos de memoria u otras áreas cognitivas, ni alteraciones psiquiátricas, ingesta de psicofármacos, enfermedad cerebro vascular, alcoholismo o historia familiar de demencia.

2. Métodos

Los pacientes y los controles fueron estadificados con la *Escala de Deterioro Global de Reisberg*(20) (GDS), cognitivamente fueron evaluados con el *Mini Mental State* (MMSE)(7) adaptado a nuestro medio(3) y la escala de evaluación para enfermedad de Alzheimer (*Alzheimer's Disease Assessment Scale-ADAS*)(22) también adaptada a nuestro medio(15) como parte del protocolo del CAITPEM del Hospital Santojanni.

En el test del reloj se evaluaron a) la ejecución de un reloj al comando: se le pide al paciente que dibuje un reloj grande, redondo, que ponga los números dentro y que ubique las agujas a las once y diez (Ver Figura 1) y a la copia, (Ver Figura 2) considerándose asimismo los puntajes parciales del rendimiento en la graficación de la circunferencia, números y agujas, como habitualmente. Para nuestra investigación agregamos subrutinas consistentes en: 1) la graficación de la hora según el código horario numérico (ej: 2:50 hs.) 2) la graficación de la hora según el código horario coloquial (ej "tres menos diez") , 3) la lectura de la hora; 4) se valoró, separadamente: a) la presencia de estrategias en la planificación, b) el conocimiento del tamaño de las agujas, c) la mejoría con la copia y d) la ubicación de las agujas en las 8:40 hs y 2:50 hs (*para explicación de cada ítem y su puntuación ver apéndice*).

3. Metodología estadística

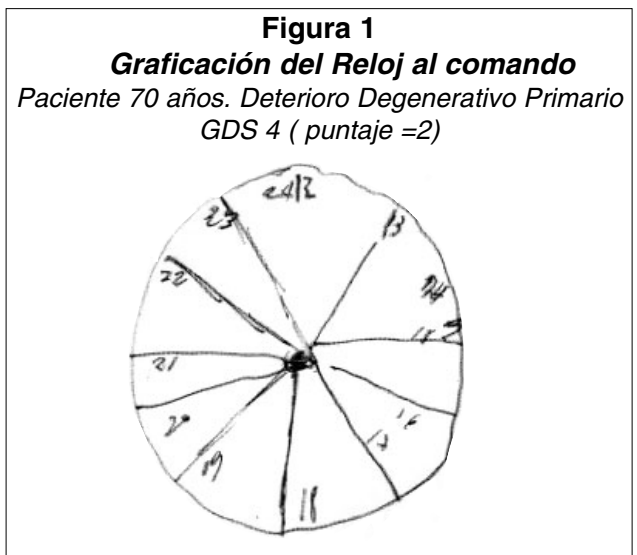
Los datos fueron ingresados a una PC IBM Pentium III compatible y analizados con el programa estadístico PC90(5) Las diferencias en las evaluaciones cognitivas y las variables del Test del Reloj de los 3 grupos (AD; DCM; CN) fueron valoradas con ANOVA, test de Bonferroni y test no paramétricos (*Prueba de Kruskal-Wallis*). Para la correlación entre las variables se utilizó el test de Spearman.

Para el análisis multivariado se usó la regresión logística por discriminación de función por múltiples pasos (*Stepwise discriminant analysis*), para determinar el mejor modelo de las variables del TR que mejor permitía predecir los diferentes grupos.

Resultados

Los datos demográficos y cognitivos de pacientes y controles se presentan en la Tabla 1. Los controles son relativamente más jóvenes que los DTA ($p < 0.05$).

Dentro de las variables consideradas en el TR (ver apéndice) aquellos que permitieron diferenciar mejor con una significación de



$p < 0.001$ fueron: dibujo del reloj al comando, presencia de estrategias de planificación, y el conocimiento del tamaño de las agujas.

Entre los sujetos control y de aquellos con DCM y los controles y los sujetos con DTA pero no entre los sujetos con DCM y DTA se observaron diferencias significativas en: a) la graficación de la hora a partir de código horario numérico ($p < 0.001$); b) la graficación de la hora a partir de código horario coloquial ($p < 0.001$) y c) el conocimiento de la ubicación de las agujas a las 2:50 hs. y 8:40 hs. ($p < 0.001$) (ver Tabla 2).

Hubo correlaciones estadísticamente significativas entre las variables cognitivas y las subrutinas del Test del Reloj. La graficación del reloj al comando (RC), la utilización de estrategias (EP), el conocimiento del significado del tamaño de las agujas (TA), la ubicación de las agujas a partir de código horario numérico (GHCLN) y la ubicación de las agujas en 2:50 hs. y 8:40 hs (P2:50/8:40) mostraron una importante correlación con las distintas variables del ADAS y el resultado total del M.M.S.E. (ver Tabla 3).

El análisis de regresión por discriminación de función por múltiples pasos (*Stepwise discriminant analysis*) demostró que la tétada de variables compuesta por: ubicación de las agujas cuando median dobles transcodificaciones, como a las 8:40 hs, la utilización

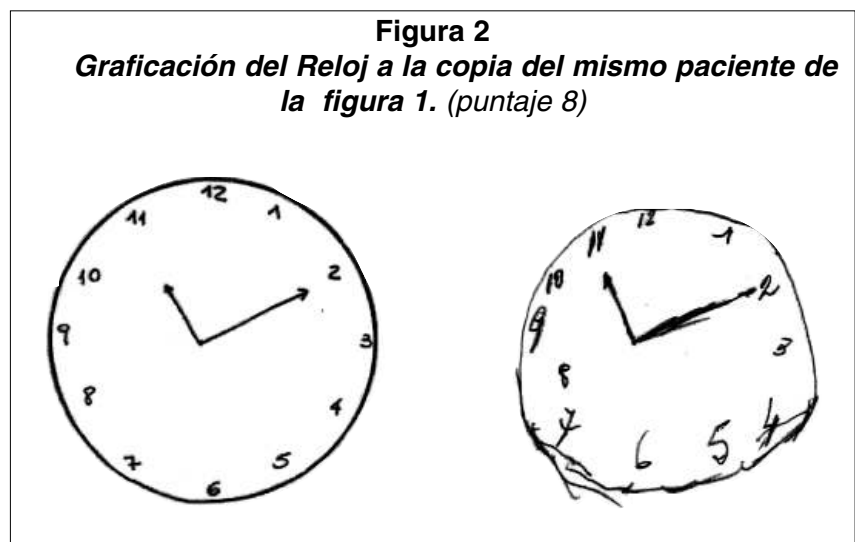


Tabla 1
Características demográficas y cognitivas de la población

	DTA	DCM	Controles
N	41	18	33
Edad	70.02 (8.4)* c/CT	69.2 (7.5)	64 (9.5)
Educación (años)	9.4 (4.9)	9.1 (3.7)	11.4 (4.6)
M.M.S.E.	22.78 (3.2)** c/CT	28.3 (1.45)	29.3 (0.7)
ADAS COGN	8.8 (5.3)	3.0 (2)	0.8 (0.6)***
ADAS MEM	11.21 (3.5)	6.5 (2.1)	4.9 (1.8)***
ADAS Nomi	1,63 (1.0)** c/CT	1.6 (0.7) ** c/CT	0.5 (0.4)
ADAS Pr Con	0.83 (0.70)** c/CT	0.11 (0.3) **c/DAT	0.1 (0.2)
ADAS Pr Idea	1.2 (0.87)** c/CT	0,5 (0,27)	0.2 (0.06)
ADAS Pal	0,70 (0.9)	0.4 (0.8)	0 (0)***
Rco Orden	1.09 (1.04)	0.3 (0.5)	0 (0)***

ANOVA Prueba de Kruskal Wallis y Test de Bonferroni.
Valores = Media (Desvío.Standard.)
** p= <.01
*** p= <. 001
ADAS COGN: puntaje total de las escala cognitiva del ADAS
MEM: puntaje total de la escala de memoria
Nomi: subitem de nominación del ADAS
Pr Con: subitem de praxias constructivas
Pr Idea: subitem de praxias ideatorias
Pal: dificultad en encontrar las palabras
Rco Orden: subitem de recuerdo de órdenes del test
c/CT= con pacientes control
c/DAT= con pacientes con Demencia tipo Alzheimer

de estrategia de planificación, el conocimiento del tamaño de las agujas más la lectura horaria fue el mejor modelo que permitió discriminar entre los tres grupos (ver Tabla 4).

Dada la trascendencia de un diagnóstico precoz realizamos otro análisis de discriminación utilizando los sujetos control y los individuos con DCM. Este análisis que se puede ver en la Tabla 5, muestra que: a) la graficación de las agujas cuando se medía una transcodificación semántica como situarlas a las 8:40 hs; b) la ubicación de las agujas en el reloj a la copia, c) la ubicación de los números en la copia del reloj y d) el diseño de los números del reloj según el código coloquial, fueron las variables del TR que permitieron una diferenciación entre ambos grupos, con una significación estadística de $p < 0,001$ (ver Tabla 5).

Considerando la importancia de este último grupo (DCM) para el diagnóstico precoz y sencillo a fin de decidir una conducta terapéutica, este modelo ofrece una sensibilidad del 85% y una especificidad del 90%.

Discusión

La administración de las distintas subrutinas del Test del Reloj que se han expuesto demostró ser útil y rápida para la evaluación de distintos dominios cognitivos tendientes a la determinación de un diagnóstico

precoz de probabilidad de DCM y de DTA. Debido a que la consigna era "dibuje un reloj redondo y grande", ninguno de los sujetos evaluados realizó una circunferencia chica ni dibujó un reloj cuadrado, descartando, de esta manera una variable previamente estudiada por otros autores. Se consideró la exactitud en la ubicación de las agujas y el tamaño de las mismas (Ej.: 3:30, si ubicaba la aguja pequeña justo en el 3, era correcto).

La ubicación de las agujas a horas predeterminadas resultó más difícil que la lectura de la hora y en especial las diferencias más groseras se observaron en la ubicación de las agujas a partir de un código horario numérico cuando mediaban dobles transcodificaciones. Esto se explicaría por la familiaridad que se suele tener con la lectura de la hora en relación con la graficación de las agujas. Asimismo, la ubicación de las agujas cuando pasan los 30 minutos (Ej.: 2:50, 8:40), implicaría una doble transcodificación; es decir: traducir el código numérico en código coloquial y, posteriormente despejarse del número de la hora administrada por el examinador para poner la aguja en el número correcto (Ej.: 2:50 => tres menos diez, es decir 50 minutos, la aguja grande debe colocarse en el número 10).

Los resultados de cuatro variables conjuntas (búsqueda de estrategias, ubicación de las agujas a las 8:40 hs, conocimiento del significado del tamaño de las agujas y lectura horaria) nos permitieron clasificar a los tres grupos estudiados haciendo interesante la aplicación de esta técnica para el diagnóstico precoz del deterioro cognitivo por su fácil y rápida administración y por la capacidad discriminativa de sus variables.

Conclusiones

Los pacientes presentaban sólo deterioro cognitivo leve a incipiente a juzgar por el perfil del MMSE y el GDS, sin embargo, mostraron déficit en esta evaluación cognitiva.

Hubo diferencias significativas entre pacientes y controles tanto en la ejecución al comando como a la copia.

La mejoría en la ejecución con la copia y las correlaciones tanto de la graficación horaria por el código numérico como de la ejecución del reloj al comando con el nivel de deterioro cognitivo (GDS, MMSE, subescalas de memoria y cognición del A.D.A.S), sugieren que las alteraciones observadas en el test del reloj de los pacientes, no involucrarían solamente a la praxia constructiva o a la visuoespacialidad. Así, se puede pensar en la afección de otros dominios cognitivos, como aquellos que involucran el contenido

y procesamiento del código horario y sus transcodificaciones léxico semánticas.

En la lectura de la hora se observaron menos trastornos que en la ejecución, posiblemente por ser aquella una actividad más rutinaria. Por la misma razón explicamos la diferencia observada en la graficación, cuando se la solicita por código horario numérico o de modo coloquial, dado que este último es el más frecuentemente utilizado.

La correcta planificación del reloj en las 2:50 hs y las 8:40 hs fue una variable que permitió clasificar, por análisis de discriminación al 85% de la población en deteriorados leves y normales, hecho que adquiere gran interés, dado que podría ser utilizado como marcador de deterioro en su faz incipiente.

Consideramos que es ésta una de las pruebas más complejas pues involucra el contenido y el procesado del código horario, su transcodificación semántica-código horario y el planeamiento frontal de la ejecución. Esta hipótesis se comprueba al observar la mejoría en la ejecución que presentan cuando se les solicita que grafiquen la hora por código coloquial. Además, la graficación por código numérico presentó las correlaciones más significativas con las pruebas que indicaban deterioro cognitivo. Es decir, les resultaba más complejo graficar "8:40" hs que "nueve menos veinte".

El hecho de que ningún sujeto control fallara en el conocimiento del tamaño de las agujas con respecto al 85.71% de los pacientes que dudaban, o no lo conocían correctamente, mostró, como se pudo observar en los análisis de regresión logística, que esta variable actuaría como otro indicador de deterioro cognitivo precoz ($p < 0.0001$).

En la bibliografía internacional existen sendos trabajos que abordan con diferentes aspectos técnicos esta evaluación, pero no hemos encontrado descritas hasta el momento actual la selectividad y especificidad que demostramos con las nuevas variables que le hemos introducido (23, 25).

De las nuevas variables incorporadas y analizadas en esta investigación sobre el test del reloj, la graficación horaria por código numérico 2:50 hs y 8:40 hs, la utilización de una estrategia al planificar el reloj al comando y el conocimiento del ta-

Tabla 2
Diferencias pacientes vs. Controles en el test del reloj

	DTA	DCM	Controles
Reloj al Comando (0-10)	6.6 (2.1)	7.9 (2.0)	9.6 (0.7)***
Números (0-4)	2.6 (0.9)** c/CT	3.4 (1.1)	3.8 (0.3)
Agujas (0-4)	2.07 (1.4)** c/CT	2,5 1,4)** c/CT	3,8 (0.4)
Reloj a la Copia	8.8 (1.7)** c/CT	8.8 (1.4)** c/CT	9.8 (0.4)
Números	3.4 (0.8)** c/CT	3.7 (0.8)	3.9 (0.2)
Agujas (copia)	2,5 (0.9)** c/CT	2,9 (1.2)** c/CT	4 (0)
GHCLN	3.4 (1.2)** c/CT	3, 6 (1,1)** c/CT	5,5 (0.8)
GHCLC	4,9 (1,5)	5,1 (0.9)	5.9 (0.1)**
LH	4,5 (1.5)** c/CT	5,8 (0.5)	5.9 (0.1)***
Tamañoag	1.7 (0.4)	1.3 (0.5)	1 (0)***
Estrate Planific	1.87 (0.3)	1,5 (0.5)	1.15 (0.3)***
Mejora c/copia	1,2 (0,4)** c/CT	1,3 (0,5)** c/CT	1,8 (0.3)
2:50	1,9 (0,2)** c/CT	2,0 (0)** c/CT	1,15 (0.3)
8:40	1,9 (0,1)** c/CT	1,9 (0,2)** c/CT	1,1 (0,3)

ANOVA Pba de Kruskal Wallis y Test de Bonferroni.

Valores = Media (D.S.)

** $p < .01$

*** $p < .001$

GHCLN= graficación de las agujas según código horario numérico

GHCLC= graficación de las agujas según código horario coloquial

LH= Lectura de la Hora en 6 relojes.

Tamañoag= respeto o no del tamaño de las agujas

Estrate Planific= estrategias de planificación en el dibujo del reloj

2:50= graficación de las agujas a las 2:50 hs.

8:40= graficación de las agujas a las 8:40 hs.

Tabla 3
Diferencias pacientes vs. Controles en el test del reloj

Var Reloj	MMSE	ADAS Cogno	ADAS Memo	ADAS Prx Cons	ADAS Prx Idea	ADAS Orient
Relcom	0.666	0.548	0.603	0.720	0.340	-
Relcomnu	0.470	0.593	0.615	0.438	0.120	-
Relcomag	0.397	0.478	0.423	0.431	0.558	-
Estr Planif	0.659	0.559	0.486	0.589	-	-
Hs Codnum	0.579	0.379	0.397	0.369	-	0.677
Hs Codcol	0.486	0.359	0.426	0.449	-	0.589
2:50	0.677	0.420	0.389	0.349	-	0.478
8:40	0.630	0.427	0.477	0.371	-	0.465
LeerHs	0.543	0.534	0.535	0.437	-	-
TamañoAg	0.698	0.650	0.655	0.554	0.554	0.312

Coefficientes de SPEARMAN para $N=91$ $p \Rightarrow 0.39$ $p=0.1$

Relcom= reloj al comando

Relcomnu= la graficación de los números en el reloj al comando

Relcomag= la graficación de las agujas en el reloj al comando

Estr Planif= Estrategias de planificación del reloj

Hs Codnum= colocar las agujas según la hora en código numérico

Hs Codcol= colocar las agujas según la hora en código coloquial

2:50= colocar las agujas en este código horario

8:40= colocar las agujas en este código horario

LeerHs= leer la hora en 6 relojes

TamañoAg: respeto o no del tamaño general de las agujas

Tabla 4
Análisis de regresión por discriminación de función por múltiples pasos (Stepwise discriminant analysis) (n=91)

Variable dependiente diagnóstico
Variables independientes: todas las variables del TR
Entraron en el mejor modelo predictor

Variables del Reloj	Coefic	Error std Coefic	Relac entre Ambos	F remove	Signif p
Estrategia de planificación	-1.9	0.46	4.13	18,40	0,001
Poner hs 8:40	-1.7	0.46	3.77	13.75	0.001
Reloj copia Tamaño agujas	-0.7	0.2	3,54	11.57	0.001
Leer Hs	0.61	0.18	3.38	11.24	0,001
Tamaño de las Agujas en general	-1.2	0.51	2.35	5.57	0,01

maño de agujas demostraron ser las variables más útiles como marcadores de deterioro cognitivo precoz.

Todo lo investigado llega a demostrar que el test del reloj con las modificaciones que le hemos introducido constituye una evaluación cognitiva útil y rápida apta para ser realizada por el médico generalista, quien podrá detectar la presencia de un deterioro cognitivo en estadio incipiente ■

APÉNDICE

Evaluación del test del reloj

A. Evaluación del reloj al comando

Se le pide al paciente que dibuje un reloj grande, redondo, que ponga los números dentro y que ubique las agujas a las once y diez.

Tabla 5
Análisis de regresión por discriminación de función por múltiples pasos (Stepwise discriminant analysis) DCM y Controles (n=51)

Variable dependiente diagnóstico DCM vs Controles
Variables independientes: todas las variables del TR
Entraron en el análisis como mejor modelo predictor

Variables del Reloj	Coefic	Error std Coefic	Relac entre Ambos	F remove	Signif p
Poner Hs 8:40	0,56	0,06	9,33	66,03	0,001
Reloj copia Tamaño agujas	0,24	0,03	8	39,56	0.001
Reloj Copia Números	-0,31	0,06	5,16	22,79	0,001
Hora S/ código coloquial	0,21	0,05	4,2	17,99	0,001

I. Circunferencia

2 puntos: Circunferencia sin mayores distorsiones y trazo único
1 punto: Incompleta y/o con múltiples trazos y/o distorsionada,
0 punto: Ausente

II. Números

4 puntos: Todos y en correcto orden y ubicación dentro de la circunferencia.

3 puntos: Todos pero con un mínimo desorden secuencial o con discreta alteración en la ubicación.

2 puntos: Faltan o sobran algunos pero sin distorsión en los presentes, o todos bien pero en sentido inverso.

1 punto: Idem 2 más distorsiones espaciales en los presentes o números fuera del reloj, o perseveraciones en los números o "crossing in".

0 punto: Ausencia de números, o muy pobre cantidad de números incorporados (2 ó 3 en toda la circunferencia) o sustitución de los mismos por rayos.

III. Agujas

4 puntos: Correctas en ubicación y tamaño.

3 puntos: Mínimos errores en ubicación (en la vecindad del área considerada correcta), con tamaño respetado.

2 puntos: Errores en tamaño en una o ambas pero con ubicación correcta de las mismas.

1 punto: Sólo una aguja bien ubicada independientemente de su tamaño.

0 punto: Faltan las agujas o las dos incorrectas en ubicación y tamaño.

Puntaje final del reloj al comando: (ver Fig. 1)

Puntaje igual a la sumatoria de I, II, y III.

B. Evaluación del reloj a la copia

Se mantiene el mismo sistema de puntuación que en la evaluación al comando. El sujeto debe copiar un modelo graficado que se le entrega.

IV - Circunferencia a la copia

V - Números a la copia

VI - Agujas a la copia

Puntaje final del reloj a la copia (sumatoria de las tres variables anteriores, IV, V, VI) (ver Fig. 2) (adaptaciones de Rouleau et als.[22])

Variables que incluimos para nuestra investigación

C - Graficación de hora según código horario numérico (GHCLN)

El paciente recibe otra hoja con

6 relojes, con números pero sin agujas. Debe ubicar las agujas según la hora consignada debajo de cada uno en código horario numérico (9:15 hs; 10:00 hs; 2:50 hs; 3:30 hs; 8:40 hs; 12:00 hs.).

Se evalúa de 0 a 6 puntos, 1 por cada reloj en el que el paciente **ubica** bien las agujas,

D - Graficación de hora según código horario Léxico-coloquial (GHCLC)

Se presentan los mismos 6 relojes con la misma hora pero expresada en código coloquial (ej: nueve y cuarto, diez en punto, tres menos diez, tres y media, nueve menos veinte, doce en punto.). Se valora igual al punto 9, de 0 a 6 puntos, 1 por cada reloj en el que el paciente **ubica** bien las agujas.

E - Lectura de la hora (LH):

El paciente debe decir que hora es en 6 relojes que se le presentan con sus agujas ubicadas en hora pre-determinada (1:25 hs; 9:00 hs; 5:15 hs; 7:50 hs; 11:45 hs; 6:30 hs). Se considera 1 punto por respuesta correcta y 0 punto la incorrecta o ausencia de la misma luego de 30'. Máximo puntaje 6.

F - Estrategias de planificación (EP):

Mientras el paciente grafica el reloj al comando, se

observa si utiliza alguna estrategia de planificación, (ej: colocar primero los números en los 4 puntos cuadrantes de la circunferencia y de acuerdo a esto luego los otros equidistantes, o si coloca un punto en el centro para después ubicar las agujas marcando la hora solicitada.). Por convención, la presencia de estrategias se valora con 1 punto, la ausencia con 0 puntos.

G - Mejora con copia (MC):

Comparando la sumatoria de los resultados de los ítems A y B, se computa 1 punto si hay mejoría y 0 punto si no la hay.

H - Planificación 2:50/ 8:40 hs. (P2:50-8:40)

Una variable considerada separadamente fue la ubicación y tamaño de las agujas en las 2:50 hs. y en las 8:40 hs., dado que involucran transcodificaciones complejas.

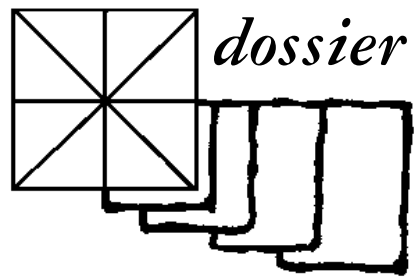
La realización correcta de cada una se valora con un punto y la incorrecta cero punto.

I - Tamaño de las agujas (TA):

Se evalúa el conocimiento del tamaño de las agujas, otorgando 1 punto si el paciente durante toda la evaluación manifiesta conocer el tamaño de las mismas, y 0 punto si presenta equivocaciones o dudas ■

Referencias bibliográficas

- Albert M, Milberg W. Semantic processing in patients with Alzheimer Disease. *Brain and Language* 1989 ; 37 : 163-171
- Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and the senile changes in the cerebral gray matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry* 1968; 114: 797-811
- Butman J, Arizaga R, Harris P, Drake M, Baumann D, Allergri R, Mangone CA, Ollari JA. El Mini Mental State Examination en español. *Normas para Buenos Aires. R.N.A.* 2001; Vol. 26(1):11-15.
- Busse A. et al: Age associated cognitive decline. *British J Psych.* 2003; 182: 449-454.
- Dixon WJ, Brown MB, Engelman L., Hill MA, Jenmovich. *BMDP Statistical Software.* UCLA Press. 1988.
- DSM-IV American Psychiatric Association. Diagnostic criteria from DSM- IV. Washington D.C. 1994.
- Folstein MF; Folstein SE; Mc Hugh PR. Mini Mental State a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatric, Res.* 1975; 12:189-198.
- Freedman M, Leach L, Kaplan E et al. *Clock Drawing. A neuropsychological analysis.* Oxford University Press, 1994.
- Gigena V, Mangone CA, Depascale AM, Sanguinetti RM, Baumann PD. El test del Reloj. Investigación de incipientes predictores de deterioro cognitivo. *Rev. Neur. Arg.* 1993; 18(2):35-43.
- Goodglass, H; Kaplan, E. *Evaluacion de la afasia y trastornos similares.* Ed. Medica Panamericana. 1979.
- Hodges JR, Salmon DP, Butters N. Semantic Memory Impairment in Alzheimer Disease : Failure of access or degraded knowledge. *Neuropsychologia* 1992; 30(4) : 301-314
- Ino T, Asada T, Ito J et al. Parieto-frontal networks for clocking drawing revealed with fMRI. *Neurosci Res* 2003; 45(1):71-77.
- Lezak MD. *Rev Auditory Verbal Learning Test.* Neuropsychological Assessment, 2nd ed, New York 1987.Oxford University Press.
- Mangone CA. *Metodología diagnóstica de la demencia tipo Alzheimer.* Alcmeón 1991; 1 (4):445-465.
- Mangone CA, De Pascale AM, Gigena VMG et al. Escala de Evaluación para Enfermedad de Alzheimer. Adaptación a la lengua castellana. Confiabilidad interexaminadores y en retesteo seriado. *Rev. Neurol. Arg.* 1995; 20(2):31-42.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical Diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology*, 1984; 34:939- 944.
- Morris JC, McKeel DW, Fulling K, et als. Validation of clinical diagnostic criteria for Alzheimer's Disease. *Ann Neurol* 1988; 38: 17-22.
- Petersen R.C. et al: Memory Function in normal aging. *Neurology* 1992; 42 (2): 396-401
- Petersen R.C.: Mild Cognitive Impairment. A questionable dementia. *Arch.Neurol.* 2000; 57 (5): 643-4.
- Petersen R.C., Stevens J.C., Ganguli M. et al. Practice parameter. Early determinants of dementia: MCI. Reports of the Quality Standards Subcommittee of the A.A.N. *Neurology* 2001; 56: 1133-42.
- Reisberg B; Ferris S; De Leon M; Crok T. The Global deterioration Scale for assessment of primary dementia. *Am. J. Psychiatry*, 1982; 139: 1136- 1139.
- Rosen, W., Mohs, R., Davis, K. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J. Psychiatry*, 1984 ; 141(11): 1356-1363.
- Rouleau, I. et als. Quantitative and Qualitative Analysis of clock drawings in Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain and Cognition*, 1992; 18: 70-87.
- Sunderland et al. Clock Drawing in Alzheimer's Disease. A novel measure of dementia severity. *JAGS* 1989; 37:725-729.
- Yamamoto S, Mogi N, Umegaki H et al. The Clock drawing test as a valid screening method for mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cog Disord.* 2004; 18(2): 172-179.



Efectos adversos en psicofarmacología

Gabriela Jufe y Martín Nemirovsky

Los psicofármacos, tanto los tradicionales como los más nuevos, aportan indudables beneficios a los pacientes con trastornos psiquiátricos. Pero al igual que sucede con todos los tratamientos farmacológicos, estos medicamentos no están libres de producir una variedad de efectos farmacológicos no deseados, o efectos adversos.

Considerando que así como es conveniente que los psiquiatras sean expertos conocedores de las crecientes indicaciones y del modo de uso de los psicofármacos, también es imprescindible que conozcan en detalle los inconvenientes que pueden surgir de su uso. De este modo tendrán la capacidad de detectarlos precozmente y de tratarlos, evitando y evitándose molestias y problemas que pueden llegar incluso a poner en riesgo la vida, e innecesarios abandonos de tratamientos.

Pensamos también que el conocimiento exhaustivo de los efectos colaterales puede convertirse en una guía para seleccionar, dentro de un grupo de fármacos con la misma eficacia terapéutica, aquél que plantee menos inconvenientes según el estado clínico de cada paciente

en particular, o alguno que puede terminar siendo beneficioso, como la elección de un psicofármaco que produzca aumento ponderal en pacientes que han perdido peso a causa de su trastorno psiquiátrico.

Los efectos adversos de los psicofármacos son numerosos, y afectan todas las funciones del organismo. En este dossier los efectos colaterales no son enumerados para cada psicofármaco, como se suele encontrar en la bibliografía, sino que se los ha agrupado a partir de los órganos o sistemas que se ven afectados. Esta temática fue el motivo que impulsó un curso, que se realizó el año pasado en el Instituto de Neurociencias de Buenos Aires (INEBA). Los artículos que integran el presente Dossier forman parte de las clases que allí se dictaron; por razones de espacio hemos seleccionado sólo algunas: se desarrollarán aquí los efectos adversos sobre el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, sobre el sistema endócrino, sobre la función sexual y el funcionamiento del hígado. Se han incluido, además, los efectos que un psicofármaco administrado a una mujer embarazada puede tener sobre el hijo en gestación ■

Efectos adversos de los psicofármacos sobre el metabolismo de la glucosa y de los lípidos

Gabriela Silvia Jufe

Médica Especialista en Psiquiatría. Médica de Planta del Hospital de Emergencias Psiquiátricas Torcuato de Alvear (GCBA). Jefa de Trabajos Prácticos de la 1ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. 11 de Septiembre 2140 13° K, Capital Federal. TE: 4786-5679
E-mail: gjufe@reme.com.ar

Introducción

Es frecuente que los pacientes con enfermedades psiquiátricas severas tengan estilos de vida y hábitos poco saludables, y en consecuencia estén en riesgo de padecer enfermedades físicas y de tener una mayor mortalidad. De hecho, la expectativa de vida para los esquizofrénicos es de 57 años para los hombres y de 65 años para las mujeres, un 20% más corta que para la población general. Entre los factores que contribuyen a esta baja expectativa de vida se incluyen el riesgo marcadamente alto de suicidio (28 veces mayor que en la población general), y de mortalidad cardiovascular (que es el doble que en la población general)(7). La alta mortalidad por enfermedad cardiovascular se debe probablemente a altas tasas de obesidad, de alteraciones lipídicas, de diabetes, de hipertensión arterial, de sedentarismo y de tabaquismo.

Los problemas médicos de los esquizofrénicos se ven complicados, además, por un pobre *insight*, la falta de recursos, la baja adherencia al tratamiento y el alto estrés psicosocial.

Entre las enfermedades cardiovasculares se incluyen la enfermedad coronaria, la enfermedad cerebro-vascular y la enfermedad vascular periférica. Las enfermedades cardiovasculares son actualmente la principal causa de muerte en los países más desarrollados (ocasionan el 50% de las muertes), y la Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que para el año 2020 serán la principal causa de muerte en el mundo.

Entre los principales factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares se encuentran la obesidad, las dislipemias, la hipertensión arterial y la hiperglucemia. Cada uno de estos factores duplica el riesgo, pero el problema es que la presencia de varios de ellos plantea un efecto más que aditivo, por lo que el riesgo de un paciente con 5 factores puede ser 15 a 30 veces mayor que el de un paciente con un solo factor. Estos factores son elementos claves del denominado "síndrome metabólico", que se describió en 1988 como "síndrome X".

El síndrome metabólico se define por la presencia de 3 ó más de algunos factores de riesgo(7) (Tabla 1).

El síndrome metabólico es relativamente prevalente en los EE.UU. (lo presenta casi el 25% de la población general), pero se encontró una prevalencia aún mayor (42%) en pacientes con trastorno esquizoafectivo de tipo bipolar. En Finlandia, la prevalencia de este síndrome en la población general es del 9 al 14%, (dependiendo del criterio utilizado para el diagnóstico) y, de manera similar, en ese país también se encontró una prevalencia del 37% en un grupo de pacientes esquizofrénicos(4).

Alteraciones en la glucemia - diabetes mellitus

La diabetes mellitus es un trastorno metabólico complejo caracterizado por una hiperglucemia persistente que es consecuencia de alteraciones en la se-

Resumen

Los psicofármacos aportan innegables beneficios para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos. Sin embargo, es evidente que su utilización puede acompañarse de la aparición de variados efectos adversos, muchos de los cuales son conocidos desde hace tiempo, y otros que están comenzando a ser el foco de atención en la actualidad. Entre éstos se encuentran los trastornos metabólicos, dada su posible vinculación con la mortalidad de los pacientes con enfermedades psiquiátricas severas. En este artículo se revisan los efectos de los psicofármacos sobre el metabolismo de la glucosa y de los lípidos.

Palabras clave: Psicofármacos – Antipsicóticos – Antidepresivos – Antiepilepticos – Efectos metabólicos – Hiperglucemia, – Diabetes – Dislipemias

EFFECTS OF PSYCHIATRIC DRUGS ON GLUCOSE AND LIPIDS METABOLISM

Summary

Psychiatric drugs bring undeniable benefits for the treatment of psychiatric disorders. But their use can come along with a varying degree of side effects, some of them known for a long time, and some that are at present starting to focus attention. In this group we can find metabolic side effects, because of their possible relationship with the mortality of patients with severe psychiatric disorders. In this article, effects of psychiatric drugs on glucose and lipids metabolism are revised.

Key words: Psychiatric drugs – Antipsychotics – Antidepressants – Anticonvulsants – Metabolic effects - Hyperglycemia – Hyperlipidemia

creción o en la acción de la insulina, o en ambas(16). La diabetes debe su morbilidad y mortalidad en parte a complicaciones metabólicas agudas como la cetoacidosis diabética, pero en gran medida a las complicaciones micro y macrovasculares crónicas. La enfermedad microvascular incluye, por ejemplo, a la nefropatía, la neuropatía y la retinopatía. La enfermedad macrovascular se relaciona con el infarto de miocardio y el accidente cerebro-vascular(7).

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda realizar una glucemia cada 3 años a todos los mayores de 45 años, y, para aquellos que tienen otros factores de riesgo, recomienda hacerla antes de los 45 años y controlarla cada menos de 3 años(5). Dichos factores se enumeran en la Tabla 2(5, 14, 16).

Diagnóstico de diabetes

La glucemia y el metabolismo insulínico pueden ser evaluados por distintos métodos, que se pueden ordenar desde el menos sensible al más sensible: glucemia casual, hemoglobina glicosilada (HbA1C), glucemia en ayunas, resistencia insulínica, glucemia postprandial, prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG), y prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa (PTGIV)(13). Las tres pruebas diagnósticas para diabetes son la glucemia casual, la glucemia en ayunas, y la PTOG(5). Los criterios para el diagnóstico de diabetes según la ADA se enumeran en la Tabla 3.

La diabetes no debe ser diagnosticada sobre la base de glucosuria ni de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) (16). Aunque la medición de HbA1C no se acepta para el diagnóstico de diabetes, se ha transformado en el método preferido para el control de la enfermedad, porque su nivel da una idea acerca el "valor promedio de la glucemia" durante las 6 a 8 semanas previas, ya que refleja la concentración promedio de glucosa a lo largo de la vida de los GR circulantes (aproximadamente 3 meses). El objetivo del tratamiento debe ser una HbA1C \leq 7%(5). Se considera elevada a una glucemia postprandial \geq 140 mg/dl obtenida 2 horas después de una comida mixta(7).

Clasificación de la diabetes

La clasificación original de la OMS se basaba en la necesidad de insulina; así, los dos tipos más comunes eran la diabetes mellitus insulino-dependiente (DMID) y la diabetes mellitus no insulino-dependiente (DMNID). En 1997 la ADA propuso distinguir la diabetes de acuerdo a la etiología, y esta clasificación fue apoyada por la OMS. Se consideró que los términos DMID y DMIND eran confusos, ya que muchos médicos categorizaban a los pacientes con DMIND tratados con insulina como DMID. Ahora, la terminología preferida es diabetes tipo 1 (equivalente a DMID) y diabetes tipo 2 (equivalente a DMIND).

Epidemiología de la diabetes

En los EE.UU. la prevalencia de la diabetes es del 6 al 7%. La prevalencia aumenta con la edad, y es mayor en mujeres(17). La cantidad de diabéticos aumentó un 30% en los últimos 8 años, y en los últimos 2 años aumentó un 6% anual. Como inicial-

Tabla 1
Síndrome metabólico

Se define por la presencia de 3 o más de los siguientes factores de riesgo (7):

Obesidad abdominal (cintura)

Hombres > 102 cm

Mujeres > 88 cm

Colesterol HDL

Hombres < 40 mg/dl 8

Mujeres < 50 mg/dl

Triglicéridos \geq 150 mg/dl

Glucemia en ayunas \geq 110 mg/dl

Presión arterial \geq 130/ \geq 85 mm Hg

mente es una enfermedad asintomática, se calcula que aproximadamente 1/3 de los diabéticos de los EE.UU. no está diagnosticado. Como el diagnóstico se retrasa, puede ser que cuando se lo realice el paciente haya estado hiperglucémico durante los 20 años previos. Este subdiagnóstico debe ser tenido en cuenta al interpretar los datos epidemiológicos que miden los efectos de los antipsicóticos sobre el desarrollo de diabetes(16).

En la esquizofrenia la prevalencia de diabetes tipo 2 puede ser 2 a 4 veces mayor que en la población general, y en el trastorno bipolar 2 a 3 veces mayor(5). En esta mayor prevalencia de la diabetes en las enfermedades mentales severas hay sin duda varios factores en juego, incluyendo cuestiones genéticas y vinculadas con el estilo de vida, pero recientemente aumentó el interés en este tema debido a la posible relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y el desarrollo de diabetes(16).

En varios estudios se ha observado el desarrollo de hiperglucemia o diabetes, en distintas poblaciones tratadas con distintos antipsicóticos. A pesar de que de algunas de estas comparaciones han sugerido diferencias estadísticamente significativas entre los agentes, los estudios no son consistentes y, cuando existen diferencias, generalmente son pequeñas. Cuando se considera el tema de la hiperglucemia emergente por antipsicóticos, hay que recordar que existe una gran cantidad de personas con intolerancia oral a la glucosa. Esta condición pre-diabética tiene un 5 a 10% de riesgo anual de convertirse en diabetes. Por lo tanto, una posibilidad es que la gente que desarrolla diabetes luego de la iniciación de un tratamiento AP puede haber tenido una diabetes no diagnosticada antes de comenzar el tratamiento, y que se los diagnostica como diabéticos porque luego del inicio se los estudia(5).

La diabetes tipo 1 representa alrededor del 10% de todos los casos de diabetes. Aunque afecta a todos los grupos etarios, la mayoría de los casos se diagnostica alrededor de los 4 ó 5 años de edad, en la adolescencia o en la adultez temprana. La incidencia de diabetes tipo 1 está aumentando. En Europa, el aumento promedio anual de la incidencia en niños menores de 15 años es del 3,4%(16).

La diabetes tipo 2 da cuenta del 90% de los casos.

Tabla 2
Factores de riesgo que hacen necesario un control más frecuente de la glucemia (5, 14, 16)

Edad: 45 años; repetir cada 3 años si es normal
Obesidad
Antecedentes de diabetes en familiares de primer grado
Grupo étnico de alto riesgo (la raza caucásica es la que tiene menos riesgo)
Haber dado a luz un bebé con peso superior a 4 kg
Diagnóstico previo de diabetes gestacional
Tabaquismo
Sedentarismo
Alimentación rica en carbohidratos
Hipertensión arterial
Dislipemia
Uso de drogas diabetogénicas (por ejemplo glucocorticoides)
Posiblemente: enfermedad mental severa (esquizofrenia, trastorno bipolar)

Su incidencia aumenta con la edad, y la mayoría de los pacientes son diagnosticados luego de los 40 años(16).

Etiología de la diabetes

Predisposición genética: La heredabilidad es mayor para la diabetes tipo 2 que para la tipo 1, y se calcula que a ella se debe el 40 al 80% de la susceptibilidad a la enfermedad. Los estudios con gemelos monocigotas muestran una alta tasa de concordancia (69 a 90%), y muchos pacientes tienen antecedentes familiares de la enfermedad. Los antecedentes de diabetes materna confieren un riesgo mayor de diabetes tipo 2 que los paternos, posiblemente a través de un efecto de hiperglucemia materna durante el embarazo(16).

Tabla 3
Criterios para el diagnóstico de diabetes

La Asociación Americana de Diabetes (American Diabetes Association, ADA), establece 3 posibles caminos para diagnosticar diabetes:
1) Síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia, pérdida de peso inexplicada) + glucemia casual \geq 200 mg/dl (casual: en cualquier momento del día independientemente del tiempo transcurrido desde la última comida); o
2) Glucemia en ayunas \geq 126 mg/dl (ayuno: 8 horas); o
3) Durante una PTOG, glucemia \geq 200 mg/dl a las 2 horas. Esta prueba se realiza mediante una sobrecarga de glucosa con el equivalente de 75 mg de glucosa anhidra disuelta en agua.
Un resultado positivo debe ser confirmado posteriormente por cualquiera de los 3 métodos.

Factores ambientales: Los más importantes son la obesidad y el sedentarismo. La explosión masiva de la tasa mundial de obesidad es una gran responsable del aumento en la diabetes, y se calcula que hasta el 80% de los casos nuevos de diabetes pueden ser atribuidos a este factor. Pero además, es importante la distribución corporal de la grasa: para cualquier grado de obesidad, cuanto más grasa visceral tiene un individuo mayor es el riesgo de que desarrolle una diabetes(16). Con respecto al sedentarismo, las personas que hacen actividad física tienen menos riesgo de sufrir diabetes; aunque una parte de esa diferencia puede deberse a que al hacer ejercicio se disminuye de peso, el sedentarismo parece ser un factor independiente(16).

Resistencia insulínica

Se dice que hay resistencia insulínica cuando las concentraciones normales de insulina no llegan a producir una respuesta biológica normal. Se la puede medir mediante el índice HOMA (*homeostasis model assessment insulin resistance*). La fórmula para calcularlo es(1): (insulina en ayunas, en pmol/l) x glucemia en ayunas (mmol/l) / 22,5.

Diabetes inducida por fármacos

Varias drogas pueden empeorar o precipitar una hiperglucemia a través de distintos mecanismos, que incluyen una toxicidad directa sobre las células β pancreáticas (como la ciclosporina), o un empeoramiento de la resistencia insulínica (como los glucocorticoides o las altas dosis de diuréticos tiazídicos). Se ha reportado la aparición de hiperglucemia tanto con antipsicóticos típicos como atípicos. Estas drogas no son tóxicos directos de las células β , pero se asocian con un aumento de peso significativo, por lo que se presumió que el mecanismo subyacente sería un aumento de la resistencia insulínica. Sin embargo, dado que no existe una relación directa entre el aumento de peso y el desarrollo de diabetes, se piensa que estarían involucrados otros mecanismos.

Antipsicóticos y diabetes

Prevalencia de la diabetes mellitus en pacientes esquizofrénicos antes de la introducción de los antipsicóticos: Como ya se mencionó, la esquizofrenia parece ser en sí misma un factor de riesgo para la diabetes mellitus tipo 2. Desde 1926 se empezaron a documentar diferencias en el metabolismo de la insulina en pacientes con o sin esquizofrenia(17). En 1945, en pacientes esquizofrénicos que no estaban tomando ningún antipsicótico se vio una reacción atípica a la prueba de tolerancia a la glucosa(17). La prevalencia de diabe-

tes entre los esquizofrénicos puede ser 2 a 4 veces mayor que en la población general. Muchos esquizofrénicos tienen antecedentes familiares de diabetes. Podría haber una predisposición genética, desenmascarada por los hábitos poco saludables de estos pacientes, como la dieta inadecuada, el sedentarismo y el tabaquismo(3, 13, 14).

Antipsicóticos típicos y diabetes mellitus: Luego de la introducción de las fenotiazinas en 1956, las tasas de prevalencia de la diabetes tipo 2 en pacientes esquizofrénicos aumentaron llamativamente, de un 4,2% en 1954 a un 17,2 % en 1966(14, 17). A esta alteración se la llamó "diabetes fenotiazínica". Sin embargo, debido a la impresionante mejoría psiquiátrica que evidenciaron los pacientes, se consideró en ese momento que la aparición de diabetes mellitus era un efecto adverso menor(17). Los AP típicos más frecuentemente asociados con diabetes mellitus fueron la clorpromazina y la tioridazina(17).

Antipsicóticos atípicos y diabetes mellitus: Es difícil establecer la verdadera prevalencia de diabetes con cada AP atípico dado que no se ha hecho una investigación adecuada, y se depende principalmente del reporte de casos clínicos. En una revisión de los reportes de hiperglucemia, exacerbación de diabetes tipo 1 y 2, aparición de diabetes tipo 2, y de cetoacidosis diabética durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos desde 1994, la clozapina aparece como el agente más frecuentemente asociado, seguida por la olanzapina. Los casos asociados con quetiapina, risperidona, ziprasidona o aripiprazol son menos frecuentes(7, 9, 17). Sin embargo, otros datos muestran un riesgo creciente de diabetes con el uso de antipsicóticos, sin diferencias entre típicos y atípicos. En el 2003 la *Food and Drug Administration* de los EE.UU. (FDA) recomendó que el prospecto de todos los antipsicóticos atípicos debe incluir una advertencia sobre su asociación con hiperglucemia y diabetes(14).

La mayoría de los estudios muestra que los antipsicóticos que inducen un mayor aumento de peso se asociarían con un riesgo aumentado de diabetes mellitus(6). Sin embargo, en aproximadamente el 25% de los pacientes en los que se producen alteraciones en la glucemia no se encuentra aumento de peso.

Un factor común entre la clozapina, la olanzapina y los antipsicóticos fenotiazínicos es su estructura molecular tricíclica. Por lo tanto, una hipótesis es que el metabolismo de la glucosa de los pacientes con esquizofrenia es particularmente sensible a drogas con esta estructura química(17).

En la Tabla 4 se enumeran los posibles mecanismos involucrados en la producción de hiperglucemia con el uso de antipsicóticos atípicos, y en la Tabla 5 se mencionan los factores de riesgo para desarrollar diabetes(14).

Evolución de las alteraciones de la glucemia inducidas por antipsicóticos: El momento de aparición de las alteraciones se suele ubicar entre los 10 días y los 18 meses de iniciado el tratamiento, aunque aparentemente el riesgo es mayor en los primeros 6 meses. En la mayoría de los casos la hiperglucemia es independiente de la dosis, es reversible con la discontinuación del tratamiento, y reaparece con la reintroducción del fármaco(7, 14, 17).

Monitoreo de la glucemia en pacientes medicados con

Tabla 4
Posibles mecanismos para la producción de hiperglucemia por antipsicóticos atípicos(1, 7, 9, 17)

Disminución de la sensibilidad tisular a la insulina
Aumento de la resistencia insulínica
Efectos sobre los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos
Aumento de peso
Efectos sobre la leptina
Inhibición del transportador de glucosa
Pancreatitis aguda
Efecto inhibitorio directo sobre las células beta
Hiperprolactinemia

antipsicóticos: Si bien no existe un consenso total, durante el tratamiento con cualquier antipsicótico se recomienda hacer una medición de la glucemia basal y cada 4 a 6 meses; a los pacientes con alto riesgo de presentar diabetes mellitus, se sugiere medirles, además, la hemoglobina glicosilada cada 3 meses(13, 17), y darles recomendaciones para no aumentar (o para disminuir) de peso, mejorar la calidad de la dieta (disminuir las calorías y el contenido graso de la dieta, y aumentar la ingesta de fibras, frutas y verduras, preferir los carbohidratos complejos antes que los simples, evitar bebidas azucaradas), y disminuir el sedentarismo (hacer ejercicio durante por lo menos 10 a 15 minutos cada día)(13); el ejercicio y las modificaciones en la dieta mejoran la sensibilidad a la insulina(26).

Si durante el tratamiento con antipsicóticos se detecta hiperglucemia, se debe hacer una prueba de tolerancia oral a la glucosa(17), y los pacientes con alteración en esta prueba deben ser controlados para

Tabla 5
Factores de riesgo para desarrollar diabetes(14)

- Antecedentes familiares
- Obesidad
- Aumento de la edad
- Raza (en personas de raza blanca el riesgo aumenta en los mayores de 40 años, pero en negros o asiáticos el riesgo aumenta a partir de los 25 años cuando tienen un antecedente familiar de primer grado, o un IMC > 25 kg/m², o vida sedentaria, o hipertensión arterial, o han tenido enfermedades cardiovasculares)
- Tabaquismo
- Dieta (alta en carbohidratos)
- Sedentarismo
- Drogas diabetogénicas (por ejemplo corticosteroides)
- ¿Esquizofrenia?

Tabla 6
Valores deseables de lípidos plasmáticos

<i>Colesterol LDL</i>	
< 100	Óptimo
100-129	Cercano a lo óptimo
<i>Colesterol total</i>	
< 200	Deseable
<i>Colesterol HDL</i>	
< 40 en hombres	Deseable
< 50 en mujeres	Deseable
<i>Triglicéridos</i>	
< 150 mg/dl	Óptimo

vigilar el desarrollo de una diabetes tipo 2 o de alguna complicación diabética.

Conducta a seguir ante la aparición de diabetes: A todos los pacientes con diabetes tipo 2 se les deben dar consejos sobre el estilo de vida, particularmente sobre la dieta y el ejercicio(13). Si estos cambios no generan mejoría en 3 meses, habitualmente el paso siguiente es farmacológico. Las alternativas incluyen cambiar de antipsicótico, o continuar con el mismo junto con un hipoglucemiante(17). La decisión de si agregar un hipoglucemiante o cambiar de antipsicótico debe tomarse conjuntamente con el diabetólogo; lo primordial es mantener bajo control la esquizofrenia(3, 13).

Antidepresivos y diabetes

Las tasas de depresión en pacientes diabéticos (15 a 25%) son mucho mayores que en la población general. Sin embargo, la principal preocupación sobre el tratamiento antidepresivo es que varios de estos fármacos (por ejemplo los antidepresivos tricíclicos ATC y los inhibidores de la monoaminoxidasa IMAO) pueden provocar hiperglucemia, tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos, y presentar importantes interacciones con los hipoglucemiantes orales. Los estudios más recientes han demostrado que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son mejores antidepresivos para pacientes diabéticos porque interfieren menos con el control de la glucemia. Algunos estudios preclínicos mostraron que algunos ISRS pueden disminuir la glucemia.

En ratas, la sertralina aumenta la secreción de insulina estimulada por glucosa, sin producir cambios en la sensibilidad periférica a la insulina.

En pacientes diabéticos, la fluoxetina mejora el control glucémico, aumenta la pérdida de peso y puede ser seguida por una menor dosis de insulina o de hipoglucemiantes orales. Sin embargo, puede ser que sus efectos beneficiosos en la disminución de la dosis de los hipoglucemiantes se deba a un aumento de la sensibilidad de los receptores insulínicos hepáticos y periféricos, y a un aumento en la actividad de la glucógeno sintasa quinasa, sin cambios en la insuliniemia(12, 26).

La paroxetina también parece tener un efecto beneficioso sobre la glucemia y el metabolismo glucídico en pacientes con diabetes tipo 2(26).

En un estudio a doble ciego realizado con pacientes depresivos no diabéticos se comparó el resultado de la administración de fluoxetina (40 mg/d) o de imipramina (75 a 200 mg/d) durante 8 semanas sobre la glucemia en ayunas. En el grupo tratado con fluoxetina la glucemia disminuyó, y en el tratado con imipramina aumentó. Los cambios estuvieron dentro de los rangos normales y no parecieron ser clínicamente significativos, pero podrían tornarse clínicamente significativos en pacientes con niveles normales pero altos o bajos de glucemia, o en aquellos con factores de riesgo de desarrollar diabetes. Los autores recomiendan que en estos casos sería conveniente monitorear la glucemia en ayunas regularmente(10).

Dislipemias

Conceptos generales

En la Tabla 6 se pueden observar los valores deseables de lípidos en plasma. La hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia son factores independientes de riesgo para enfermedad cardiovascular. Adicionalmente, la hipertrigliceridemia se asocia con un aumento de las tasas de pancreatitis(7). Ha habido hallazgos interesantes que sugieren que un colesterol bajo podría ser un factor de riesgo para depresión y suicidio. Estudios de prevención primaria diseñados para reducir los niveles de colesterol mediante dieta, fármacos, o ambos, encontraron que estas medidas –pensadas para disminuir la mortalidad por enfermedad cardíaca– tuvieron como consecuencia un aumento en el número de muertes por suicidio(23). Otro estudio encontró que la depresión era 3 veces más frecuente en ancianos a los que se les disminuyó el colesterol(22), y en otro se vio que los hombres con menores niveles de colesterol total tenían el doble de posibilidades de haber practicado intentos de suicidio graves(11). Otra evidencia de que una alteración en el metabolismo de los lípidos puede estar relacionada con la depresión es que hay estudios que mostraron una modificación en la relación entre ácidos grasos poliinsaturados omega-3/ omega-6 en pacientes depresivos, así como una disminución en los ácidos grasos omega-3 en los fosfolípidos séricos y los ésteres de colesterol(15, 18).

Antipsicóticos e hiperlipemia

Muy poco tiempo después de su aparición en el mercado se vio que las fenotiazinas aumentaban los niveles séricos de triglicéridos y de colesterol total, pero con mayor efecto sobre los TG(21). Por otro lado, los primeros estudios con butirofenonas en la década del '60 mostraron que estos compuestos producían un efecto mínimo o levemente favorable sobre los niveles séricos de lípidos en los pacientes esquizofrénicos(21).

En la década del '90 se comenzaron a publicar casos de hipertrigliceridemia asociada con algunos antipsicóticos atípicos (clozapina y olanzapina), sin di-

ferencias significativas en los niveles de colesterol(21). En un estudio randomizado con pacientes esquizofrénicos tratados con diferentes antipsicóticos, se observaron cambios estadísticamente significativos en los niveles de triglicéridos en ayunas luego de aproximadamente tres semanas de tratamiento, con diferencias entre los distintos fármacos. El tratamiento con olanzapina se asoció con un aumento de TG del 31%, y el uso de quetiapina con uno del 18% (ambos significativos). El tratamiento con ziprasidona se asoció con una disminución del 28%, y el haloperidol con un decremento del 18% (ambos también significativos). El tratamiento con risperidona no produjo una disminución significativa(7). También se observaron modificaciones en el colesterol total en ayunas: la olanzapina y la tioridazina causaron una elevación significativa, y la ziprasidona y el haloperidol una disminución significativa. En cuanto al colesterol LDL, la tioridazina provocó un aumento significativo y la quetiapina y el haloperidol una disminución(7). Este estudio fue realizado a corto plazo, por lo que no se pudo evaluar el efecto sobre los lípidos a largo plazo. Tampoco se tomó en cuenta la adiposidad como variable.

En otro estudio se midieron los niveles de lípidos en ayunas antes y después de un tratamiento de un año con olanzapina o con risperidona. Se encontraron diferencias significativas, ya que los pacientes tratados con olanzapina tuvieron un aumento promedio de 104,8 mg/dl, y los que recibían risperidona un incremento de 31,7 mg/dl. Los niveles de colesterol aumentaron un promedio de 30,7 mg/dl con olanzapina, y de 7,2 mg/dl con risperidona(20).

En un estudio reciente(1) se comparó a pacientes tratados con olanzapina o con risperidona, con un grupo control (no diabético). En los dos grupos tratados con atípicos se encontraron índices de masa corporal (IMC) y medidas de circunferencia abdominal similares, y mayores que los del grupo control. Aun así, en los pacientes tratados con olanzapina se encontró que los niveles de colesterol total, LDL y TG eran más altos, pero sin diferencias significativas con el grupo control. La aparición de dislipemias no siempre está asociada con el aumento de peso(21).

Mecanismos vinculados con la hipertrigliceridemia

Aún no se conocen, pero vale la pena notar que los antipsicóticos atípicos que ejercen efectos significativos sobre los niveles de TG son compuestos dibenzodiazepínicos. La clozapina, la olanzapina y la quetiapina poseen una estructura de 3 anillos similar a la de las fenotiazinas, y también comparten con ellas la propensión a elevar los niveles de TG, con menos efectos sobre el colesterol(21). El aumento de la resistencia a la insulina puede conducir a aumentos en los niveles de glucosa y de lípidos. La disminución de la sensibilidad de los tejidos adiposos a la insulina se caracteriza por una alteración de la capacidad de disminuir la lipólisis, por lo que aumentan los ácidos grasos libres circulantes que, habitualmente, se detectan como una elevación de los TG plasmáticos.

El aumento de la adiposidad, especialmente de la visceral abdominal, también se asocia con un au-

mento en el colesterol LDL y una disminución del HDL.

Curso temporal de la hiperlipemia

Con las drogas de tipo dibenzodiazepínico (fenotiazinas, clozapina, olanzapina y quetiapina) se puede observar un curso clínico bastante característico. El pico del aumento habitualmente aparece durante el primer año de tratamiento, seguido por una disminución y una posterior estabilización, aunque hay importantes variaciones interindividuales. Se propone entonces realizar un monitoreo basal antes del inicio del tratamiento, y luego trimestral, de los niveles de colesterol y de TG en ayunas durante el primer año de tratamiento con cualquier AP con estructura relacionada con las dibenzodiazepinas(21). Como el uso de risperidona, ziprasidona y aripiprazol se asocia con menos efectos sobre los lípidos séricos, debería ser suficiente un control anual(21). Otros autores(19) sugieren realizar un monitoreo semestral para todos los antipsicóticos.

Tratamiento de la hiperlipemia

Aunque existen recomendaciones generales, no hay recomendaciones especiales para las personas que están tomando antipsicóticos. La dieta y el ejercicio físico son estrategias aceptadas, pero no fáciles de llevar a cabo(28). Cuando la dieta y el ejercicio físico no alcanzan, o cuando la concentración de TG supera los 500 mg/dl (que pone al paciente en riesgo de pancreatitis) se emplea la farmacoterapia(21). La mayoría de las estatinas se metabolizan a través del CYP450 3A4, lo que puede generar interacciones con dosis altas de AP como clozapina, olanzapina y quetiapina, que también utilizan parcialmente esta vía.

Antidepresivos e hiperlipemia

Pocos estudios examinaron la relación entre los niveles de colesterol y el tratamiento antidepresivo. Dado que existe una asociación entre aumento de peso y aumento de los lípidos séricos, es razonable suponer que los antidepresivos que producen un aumento de peso se asociarán también con aumentos en el colesterol total, LDL y TG. En una revisión sobre el tema(2) se encontró que los ATC, particularmente la amitriptilina, se asociaban con aumento de peso. En un estudio(25) se encontró que los pacientes tratados con amitriptilina tenían un 6% de aumento de peso y un 10% de aumento del colesterol, comparados con los tratados con bupropión. En otro estudio(29) se observó un aumento en la relación colesterol total/colesterol HDL luego del tratamiento con imipramina. En un estudio abierto realizado con nortriptilina en pacientes mayores de 60 años se observó un aumento significativo en VLDL y TG, sin cambios en HDL, LDL o colesterol total(27).

Hay alguna evidencia de que la venlafaxina puede aumentar los niveles de colesterol sérico(2). Por el contrario, la trazodona, ya sea sola, asociada con fluoxetina, o con pindolol, no parece afectar los niveles de colesterol total, HDL, la relación colesterol total/HDL u otras variables lipídicas(18).

En la revisión ya mencionada se vio que los ISRS en general no alteran significativamente el colesterol(2), y hay estudios en los cuales estos antidepresivos parecen mejorar el perfil lipídico (la fluoxetina puede producir una disminución en los TG sin cambios en el colesterol; la fluvoxamina puede disminuir el colesterol total, disminución que puede resultar significativa con respecto al placebo en pacientes que tenían hipercolesterolemia)(8, 24).

En un estudio(23) se encontró que la mirtazapina, comparada con placebo, puede aumentar de manera significativa a las 4 semanas, el peso y el colesterol total en ayunas, sin cambios significativos en los TG, el colesterol HDL, LDL o la relación colesterol total/coles-terol HDL (indicador más sensible). Los autores de este estudio concluyen que, en los pacientes con alto riesgo de hiperlipemia o de enfermedad coronaria, convendría monitorear el peso y los lípidos durante el tratamiento con mirtazapina.

Antiepilépticos e hiperlipemia

El efecto de este grupo de fármacos sobre los niveles de TG y colesterol ha sido estudiado principalmente en pacientes con epilepsia.

La carbamazepina (CBZ) aumenta el colesterol to-

tal debido principalmente a un aumento del HDL. Este aumento se produce durante las primeras semanas de tratamiento, persiste durante el mismo y re-vierte en las primeras semanas luego de la discontinuación. Un estudio prospectivo a 5 años de pacien-tes tratados con CBZ reveló un aumento transitorio en el colesterol LDL y los TG en el primer año de tra-tamiento; cuando se reemplazó CBZ por oxcarbaze-pina, los niveles totales de colesterol disminuyeron, pero los de HDL y de TG no cambiaron(19).

En mujeres con obesidad y ovarios poliquísticos o hiperandrogenismo tratadas con ácido valproico (AVP) también se encontró un aumento en los nive-les séricos de TG y bajo HDL en relación con el coles-terol total. Esto es consistente con resistencia insulí-nica en esta población. En otras poblaciones, el AVP no parece contribuir a dislipemias clínicamente sig-nificativas(19).

La lamotrigina y el topiramato, en estudios peque-ños y reportes de casos, no parecieron afectar los ni-veles de lípidos plasmáticos.

Actualmente no hay recomendaciones de monito-rear los niveles de lípidos séricos en pacientes que re-ciben antiepilépticos. En pacientes identificadas con ovarios poliquísticos o hiperandrogenismo, sí con-viene monitorear(19) ■

Referencias bibliográficas

- Almérés N, Després JP, Villeneuve J, Demers MF, Roy MA, Cadrin C, Mottard JP, Bouchard RH. Development of an atherogenic metabolic risk factor profile associated with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 557-564
- Andrews JM, Nemeroff CB. Contemporary management of depression. *Am J Med* 1994; 97: 24S-32S
- Ashim S, Warrington S, Anderson IM. Management of diabetes mellitus occurring during treatment with olanzapine: reporte of six cases and clinical implications. *J Psychopharmacol* 2004; 18(1): 128-132
- Basu R, Brar JS, Chengappa R, John V, Parepally H, Gershon S, Schlicht P, Kupfer D. The prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizoaffective disorder-bipolar subtype. *Bipolar Disorders* 2004; 6: 314-418
- Buse JB. Metabolic side effects of antipsychotics: focus on hyperglycemia and diabetes. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (suppl 4): 37-41
- Caro JJ, Ward A, Levinton C, et al. The risk of diabetes during olanzapine use compared with risperidone use: a retrospective database analysis. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 1135-1139
- Casey DE, Haupt DW, Newcomer JW, Henderson DC, Sernyak MJ, Davidson M, et al: Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (suppl 7): 4-18
- De Zwann M, Nutzinger DO. Effect of fluvoxamine on total serum cholesterol levels during weight reduction. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 346-348
- Furstenberg I, Toron D, Umansky R, Harman-Boehm I. Atypical antipsychotics and diabetes mellitus: an association. *IMAJ* 2004; 6: 276-279
- Ghaeli P, Shahsavand E, Mebashi M, Kamkar MZ, Sadeghi M, Dashi-Khavidaki S. Comparing the effects of 8-week treatment with fluoxetine and imipramine on fasting blood glucose of patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24(4): 386-388
- Golier JA, Marzuk PM, Leon AC, et al. Low serum cholesterol level and attempted suicide. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 419-423
- Gomez R, Huber J, Lhullier F, Barros HMT. Plasma insulin levels are increased by sertraline in rats under oral glucose overload. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2001; 34: 1569-1572
- Gough S, Peveler R. Diabetes and its prevention: pragmatic solutions fo people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2004; 184 (suppl 47):s106-s111
- Haddad PM. Antipsychotics and diabetes: review of non-prospective data. *Br J Psychiatry* 2004; 184 (suppl 47):s80-s86
- Hibbeln JR, Salem N Jr. Dietary polyunsaturated fatty acids and depression: when cholesterol doesn't satisfy. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 1-9
- Holt RIG. Diagnosis, epidemiology and pathogenesis of diabetes mellitus: an update for psychiatrists. *Br J Psychiatry* 2004; 184: s55-s63
- Lindenmayer JP, Nathan AM and Smith R. Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl 23): 30-38
- Maes M, Smith R, Christophe A, et al. Lower serum high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in major depression and in depressed men with serious suicidal attempts: relationship with immune-inflammatory markers. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95: 212-221
- McLaren KD, Marangell LB. Special considerations in the treatment of patients with bipolar disorder and medical co-morbidities. *Annals of General Hospital Psychiatry* 2004; 3(1): 7
- Meyer JM. A retrospective comparison of weight, lipid and glucose changes between risperidone- and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 425-433
- Meyer JM. Effects of atypical antipsychotics on weight and serum lipid levels. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl 27): 27-34
- Morgan RE, Palinkas LA, Barrett-Connor EL, et al. Plasma cholesterol and depressive symptoms in older men. *Lancet* 1993; 341: 75-79
- Nicholas LM, Ford AL, Esposito SM, Ekstrom RD, Golden RN. The effects of mirtazapine on plasma lipid profiles in healthy subjects. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 883-889
- O'Kane M, Wiles PG, Wales JK. Fluoxetine in the treatment of obese type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 1994; 11: 105-111
- Othmer E, Othmer SC, Stern WC, et al. Long-term efficacy and safety of bupropion. *J Clin Psychiatry* 1983; 44: 153-156
- Paile-Hyvärinen M, Wahlbeck K, Eriksson J. Quality of life and metabolic status in mildly depressed women with type 2 diabetes treated with paroxetine: a single-blind randomised placebo controlled trial. *BMC Family Practice* 2003; 4: 7
- Pollock BG, Perel JM, Paradis CF, et al. Metabolic and physiologic consequences of nortriptyline treatment in the elderly. *Psychopharmacol Bulletin* 1994; 30: 145-150
- Saari K, Koponen H, Laitinen J, Jokelainen J, Lauren L, Isohanni M, Lindeman S. Hyperlipidemia in persons using antipsychotic medication: a general population-based birth cohort study. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 547-550
- Yeragani VK, Pohl R, Balon R, et al. Increased serum total cholesterol to HDL-cholesterol ratio after imipramine. *Psychiatry Res* 1990; 32: 207-209

Trastornos hepáticos inducidos por psicofármacos

Carlos A. Lamela

Médico Psiquiatra. Director CIDEPP (Centro Integral de Psiquiatría y Psicología). Secretario del Capítulo de Psicofarmacología de APSA Vicepresidente de APNA (Asociación de Psicofarmacología y Neurociencia Argentina)
Alvarez Jonte 139. Ramos Mejía. Pcia. de Buenos Aires. Int. Pagano 2848. Moreno Pcia. de Buenos Aires. Tel/fax: 0237-4625268.
clamela@oeste.com.ar

Introducción

Desde la década del '50, con la aparición de los primeros psicofármacos, hasta la actualidad, el tratamiento de las enfermedades mentales se vio modificado profundamente. El tratamiento farmacológico de los trastornos mentales, es hoy, gracias al numeroso arsenal de drogas con que contamos, uno de los pilares de la terapéutica.

La continua investigación, y la consiguiente aparición de nuevas drogas a disposición del médico, se han ido incrementando en forma exponencial. Acompañando al obvio beneficio que esto implicó, también ha ido aumentando la aparición de nuevos y variados efectos adversos. El médico debe estar atento para el reconocimiento temprano, y el tratamiento de dichas situaciones.

Más que nunca, el precepto hipocrático "*primum non nocere*" hoy está vigente.

Entre los efectos adversos que producen los psicofármacos, debemos estar atentos a la posible aparición de cuadros de hepatotoxicidad. De hecho, la hepatotoxicidad es la primera causa de retiro del mercado de una droga ya aprobada.

En los EE.UU. las reacciones adversas hepáticas representan más del 50% de los casos de insuficiencia hepática aguda, y más del 75% de las reacciones hepáticas idiosincrásicas culminan en trasplante hepático o muerte(11). Como estos cuadros pueden estar causados por un número elevado de drogas y por una multiplicidad de mecanismos, es necesario un alto índice de sospecha para su diagnóstico temprano.

Comenzaré haciendo una breve revisión del rol del hígado en el metabolismo de los fármacos para luego ver cuáles son los posibles mecanismos implicados en la hepatotoxicidad.

El hígado es el responsable de la concentración y metabolización de la mayoría de las drogas y toxinas que ingresan al organismo. Estos compuestos son procesados por una variedad de enzimas solubles y de membrana, especialmente vinculadas al retículo endoplasmático. Cada droga posee su vía enzimática específica de biotransformación, involucrando uno o más sistemas. Los cuatro grandes tipos de productos que pueden derivar del metabolismo de los fármacos son:

- los metabolitos inactivos (la mayor parte de las veces),
- los metabolitos con actividad farmacológica (igual, mayor o menor que el fármaco original),
- una droga activa a partir de la administración de una prodroga, y por último
- un metabolito tóxico(16).

Este último punto, es el que considero importante y el que desarrollaré en este artículo.

La mayoría de las drogas y toxinas son filtradas por el riñón o excretadas por la bilis; ambos mecanismos requieren que las drogas sean hidrosolubles. La mayoría de las drogas que se absorben en el tracto GI son liposolubles, pero son transformadas en hidrosolubles por el metabolismo hepático. Los procesos hepáticos de metabolización de drogas son las oxidaciones, reducciones, hidrólisis y la conjugación. Estos procesos enzimáticos son agru-

Resumen

El incremento en el desarrollo y prescripción de nuevos psicofármacos en el tratamiento de las enfermedades mentales, trajo aparejado también el incremento de nuevos y más frecuentes efectos adversos. La hepatotoxicidad producida por drogas, especialmente las reacciones idiosincrásicas, debe ser sospechada y detectada a tiempo, debido a su carácter impredecible y severo. Se revisa el rol del hígado en la metabolización de los fármacos, los distintos mecanismos de hepatotoxicidad de los principales grupos psicofarmacológicos, y las características clínicas de estos cuadros.

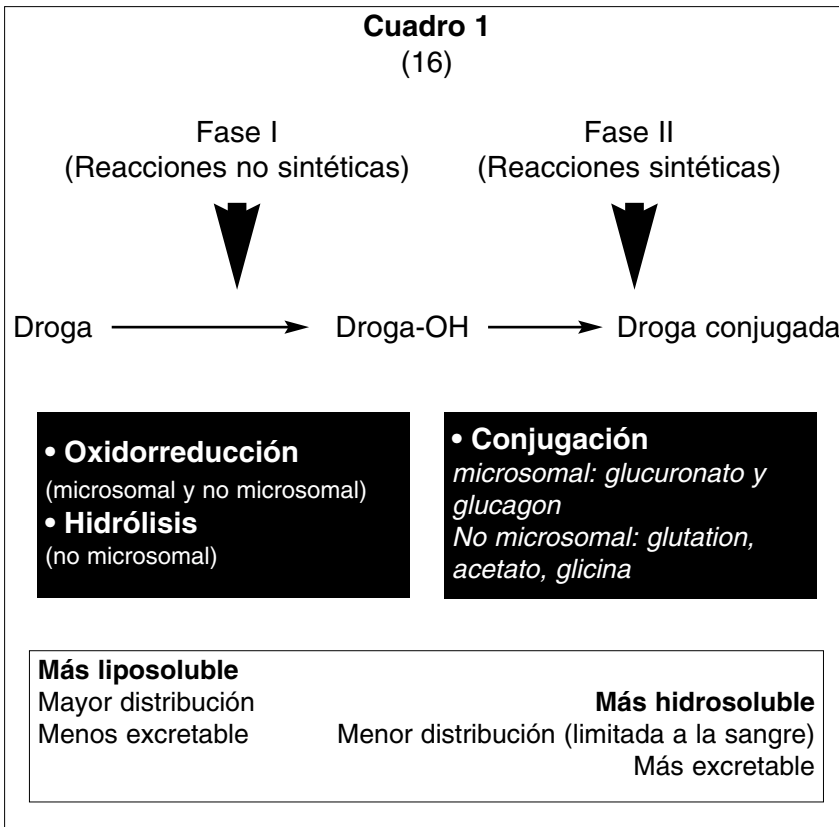
Palabras clave: Psicofármacos – Hepatotoxicidad – Trastorno hepático inducido por drogas

DRUG-INDUCED LIVER DISEASE

Summary

The increase in the research, development and prescription of new psychotropic drugs used to treat mental illness, generated new and more frequent side effects. Drug-induced hepatotoxicity, in particular the idiosyncratic reactions, should be anticipated and diagnosed at an early stage due to their sudden and severe effects. We analyze the role of the liver in the drug metabolism, the different mechanisms of drug-induced hepatotoxicity of the main psychotropic drugs groups, and their clinical features.

Key words: Psychotropic agents – Hepatotoxicity – Drug-induced liver



pados en las llamadas reacciones de fase I y II.

Fase I: en estas reacciones, un grupo polar se agrega al compuesto lipofílico por oxidación, reducción, o hidrólisis para facilitar su hidrosolubilidad. Este grupo de reacciones es catalizado predominantemente por la superfamilia de citocromos (CYP) (Cuadro 1). La mayoría de los CYP se encuentran localizados en el retículo endoplasmático o en el lado citoplasmático de la membrana. Hay aproximadamente 30 isoformas agrupadas en 10 familias. Las familias 4 a 10 están altamente especializadas en el metabolismo de compuestos endógenos, y no son inducibles por compuestos exógenos. Las otras 3 familias (CYP 1, 2 y 3) son las más importantes para la metabolización hepática de drogas exógenas y toxinas.

Los factores que alteran la actividad de estas enzimas tienen la capacidad potencial de incrementar la toxicidad de un compuesto, ya sea por disminuir su conversión en un metabolito no tóxico, o por incrementar su conversión en un metabolito tóxico. Algunos ejemplos de los factores que alteran los sistemas citocromales son:

- *La dieta*: inductores del CYP1A2 (verduras crucíferas, carnes asadas); inhibidores del CYP3A (jugo de pomelo).
- *La desnutrición*: la actividad citocromal es afectada por la ingesta de proteínas y por el grado de desnutrición. Además se reduce la disponibilidad del glutatión, resultando en una disminuida protección frente a metabolitos tóxicos.
- *La ingesta crónica de alcohol* (por el mismo mecanismo que la desnutrición).
- *La presencia de otras drogas*: inductores e inhibidores enzimáticos. La inhibición enzimática puede revestir importancia clínica cuando no hay vías metabólicas alternativas para una droga potencialmente tóxica.

• *La edad*: En los niños se pueden observar reacciones adversas por inmadurez de los sistemas de detoxificación de drogas (salicilatos y valproato) y, en los ancianos, por la convergencia de dos importantes factores (la disminución de la actividad de los CYP y la disminución en la producción de albúmina), que incrementan la disponibilidad de droga libre para ser metabolizada.

• *Los factores genéticos*: el 1% de la población posee polimorfismo genético que afecta a las enzimas CYP (aumenta o inhibe su acción). Esto ha sido bien estudiado en las subfamilias CYP2E1 (que metaboliza el alcohol) y CYP2D6 (que es responsable de la metabolización de muchas drogas) Esta variabilidad genética podría explicar algunas reacciones de hipersensibilidad a drogas específicas.

• *Trastornos hepáticos subyacentes*: dependiendo del tipo y severidad del trastorno hepático, las enzimas pueden estar sin alteración, reducidas o muy reducidas(9).

Mecanismos de la hepatotoxicidad por fármacos

La mayoría de los cuadros hepatotóxicos por drogas conduce a la necrosis del hepatocito; en menor proporción puede producirse daño en los conductos biliares o canalículos (colestasis), daño en las células endoteliales vasculares (trastornos venooclusivos), o por

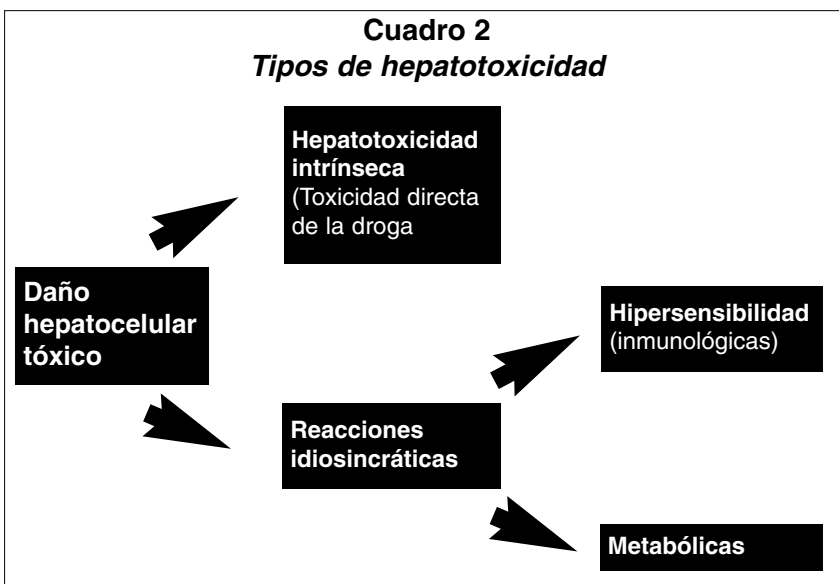


Tabla 1
Reacciones hepáticas idiosincráticas y células afectadas (10)

Tipo de reacción	Efecto sobre la célula	Ejemplos de drogas
Hepatocelular	Efecto directo o por producción de un complejo droga-enzima que conduce a disfunción celular, alteración de la membrana, respuesta citolíticas mediadas por células T.	Trazodona, nefazodona, venlafaxina, isoniazida, diclofenac, lovastatina.
Colestasis	Daño en la membrana canalicular y transportadores.	Clorpromazina, eritromicina y sus derivados, estrógenos.
Inmunoalérgicas	El complejo droga-enzima en la superficie celular, produce la inducción de respuestas Ig E.	Fenitoína, halotano, sulfametoxazol.
Grasa microvesicular	Alteración de la cadena respiratoria mitocondrial, oxidación, que conduce a la acidosis láctica y acumulación de triglicéridos.	Ácido valproico, aspirina, tetraciclinas.
Colapso vascular	Isquemia o injuria por hipoxia.	Cocaína, ácido nicotínico, anfetaminas.
Mixto	Lesión citoplasmática e injuria canalicular, daño directo del conducto biliar.	Carbamazepina, ciclosporina, amoxicilina-clavulanato.

último, pueden observarse patrones mixtos de lesión.

Como muestra el Cuadro 2 la hepatotoxicidad por drogas se divide en intrínsecas y reacciones idiosincráticas.

Hepatotoxicidad intrínseca (toxicidad directa de la droga)

Es una hepatitis tóxica, producida por hepatotóxicas que llevan a la necrosis del hepatocito (el compuesto químico en sí mismo, o uno de sus metabolitos, interactúa con uno o más de los constituyentes celulares, produciendo una secuencia de eventos que finaliza con la muerte celular). Es dosis dependiente, y presenta un período de latencia corto y constante para todas las personas. En el hepatograma, las transaminasas están típicamente aumentadas (8 a 500 veces los valores normales), y la fosfatasa alcalina aumentada 1 a 2 veces su valor normal. En los casos severos la mortalidad es muy alta. Como se puede observar, este tipo de hepatotoxicidad es *previsible*, debido a que una determinada droga, utilizada en una determinada dosis, va a producir a todas las personas que sean expuestas a ella fenómenos hepatotóxicos. Por lo tanto, la mayoría de las drogas intrínsecamente hepatotóxicas han sido removidas del mercado por las agencias reguladoras (ej. cloroformo), o todavía siguen siendo utilizadas ya que sólo producen hepatotoxicidad en dosis muy altas, (ej. acetaminofeno).

Reacciones idiosincráticas

La mayoría de las drogas, siendo utilizadas en *dosis terapéuticas*, pueden producir en forma *infrecuente* (1/1000-1/100.000) daño hepático. Esto confiere a las reacciones idiosincráticas, a diferencia del

grupo anterior, una característica típica que es la *impredecibilidad*. Presentan un patrón específico de lesión, para cada droga o clase de droga. Tienen un período de latencia variable, entre 5 a 90 días, y son frecuentemente fatales si se continúa con la administración del fármaco. Si la droga es readministrada, la aparición de la reacción presenta una corta latencia.

Este es el tipo de reacción que debemos siempre sospechar, estar alertas ante la aparición de sintomatología que pueda hacer pensar en el comienzo de un cuadro de toxicidad hepática (veremos más adelante la presentación clínica). Recordemos nuevamente que se dan de una manera impredecible en algunos pacientes, utilizando un fármaco que generalmente no produce esta reacción y en la dosis indicada. La Tabla 1 muestra el mecanismo de hepatotoxicidad intrínseca involucrado en los distintos tipos de lesión producida por psicofármacos.

Las reacciones idiosincráticas se dividen en:

A. Por hipersensibilidad (inmunológicas)

- Hay evidencia clínica e histológica de la clásica hipersensibilidad.
 - Fiebre, rash, linfadenopatías y severo daño hepático.
 - Biopsia: inflamación hepática eosinofílica y granulomatosa con necrosis del hepatocito y colestasis.
- Aparece luego de 1 a 5 semanas de exposición al fármaco.
 - Lenta resolución (sugiere que el alérgeno permanece en la superficie del hepatocito durante semanas a meses).
 - Presenta una rápida recurrencia de los síntomas al readministrarse la droga en las primeras dosis.

B. Metabólicas

- Se producen debido a un aberrante metabolismo de la droga en individuos susceptibles.

Tabla 2
Anticonvulsivantes y hepatotoxicidad: factores de riesgo y riesgo relativo

Factores de riesgo	Riesgo relativamente alto	Riesgo relativamente bajo	Sin reportes
<ul style="list-style-type: none"> • Edad <10 años. • Terapias combinadas. • Inducción enzimática. • Compromiso hepático. 	<ul style="list-style-type: none"> • Valproato. • Carbamazepina. 	<ul style="list-style-type: none"> • Lamotrigina. • Topiramato. 	<ul style="list-style-type: none"> • Gabapentin.

- Reflejan la propensión a producir metabolitos tóxicos a partir de un compuesto en mayor grado que en otros pacientes.

- Ejemplos: isoniacida, ketoconazol, diclofenac, disulfiram, valproato, amiodarona.

- El tiempo de exposición previo varía entre semanas y meses.

- La reaparición del trastorno ocurre entre días y semanas luego de la reexposición.

- El patrón de hipersensibilidad está ausente.

Revisaremos ahora cada uno de los grupos farmacológicos que utilizamos actualmente en psiquiatría, evaluando las diferentes formas de hepatotoxicidad que cada uno presenta.

Anticonvulsivantes

El uso de los anticonvulsivantes en psiquiatría se ha ido incrementando en los últimos tiempos.

La mayoría de los anticonvulsivantes son metabolizados –al menos parcialmente– en el hígado, por lo tanto son, como grupo, potencialmente hepatotóxicos. Si bien con su administración es común la elevación transitoria de las enzimas hepáticas, las fallas severas son infrecuentes. Se han reportado cuadros de hepatotoxicidad severa, aunque poco frecuentes, con valproato, carbamazepina, lamotrigina y topiramato. La Tabla 2 muestra el riesgo relativo de cada uno de los anticonvulsivantes y los factores de riesgo.

Se han detectado, también, casos fatales en individuos sanos, que no presentaban factores de riesgo

Si bien hay reportes de hepatotoxicidad con lamotrigina (6 reportes de hepatitis aguda), cabe aclarar que en todos los casos los pacientes se hallaban recibiendo conjuntamente otras drogas antiepilépticas (ácido valproico o carbamazepina). Con el topiramato ocurrió algo similar: se reportó un solo caso de toxicidad hepática severa, un cuadro de insuficiencia hepática aguda, que requirió trasplante. También en este caso, el topiramato estaba asociado a carbamazepina(3, 12). Los dos anticonvulsivantes que presentan un mayor riesgo de producir hepatotoxicidad son: el ácido valproico (principalmente) y la carbamazepina.

Los dos principales mecanismos de hepatotoxicidad son:

1. La toxicidad directa de la droga o su metabolito. Este es el caso de, por ejemplo, el 4-en-valproato, metabolito del valproato, que se convierte en tóxico cuando alcanza concentraciones inusuales, ya sea

por inmadurez hepática (en hepatopatías) o en administración de altas dosis de valproato.

2. El otro mecanismo es la toxicidad por hipersensibilidad (anteriormente descripta). Se piensa que es debida a la formación de metabolitos, que modifican las proteínas celulares en forma irreversible. Se cree que estas proteínas modificadas inducirían una respuesta autoinmune por parte del organismo. También se ha asociado la terapia con ácido valproico con la depleción de carnitina, que puede alterar la función mitocondrial(13). La carnitina es un cofactor esencial en la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos(5). Por esta razón, el suplemento de carnitina ha sido de utilidad en casos de severa hepatotoxicidad, especialmente en niños de alto riesgo. Debido al alto costo de este tratamiento, y a la ausencia de beneficio en poblaciones de bajo riesgo, no se lo recomienda de rutina al administrar ácido valproico(4).

Un dato a recordar es que los anticonvulsivantes aromáticos pueden reaccionar entre sí en forma cruzada (70-80% fenitoína, fenobarbital, primidona y carbamazepina)

En cuanto al valproato, debemos tener en cuenta que el riesgo se incrementa en menores de 10 años y especialmente en los menores de 2 años. Otros factores que incrementan el riesgo al administrar valproato, es la utilización de múltiples anticonvulsivantes, trastornos metabólicos congénitos, desórdenes convulsivos severos sumados a retardo mental y trastorno orgánico cerebral. En estos casos es vital administrar el valproato con extremo cuidado y como único agente. En la medida que se incrementa la edad, el riesgo de hepatotoxicidad disminuye. Los primeros seis meses de tratamiento, son los que revisten mayor riesgo, por lo que se debe controlar la función hepática previamente a la administración de la droga y periódicamente durante su administración (especialmente durante los seis primeros meses). La educación de los pacientes y sus allegados es vital para la detección y el manejo temprano.

Antidepresivos

Un daño hepático significativo ha sido asociado con algunos de los viejos antidepresivos, tales como los IMAO, particularmente la iproniazida. Los antidepresivos tricíclicos han sido implicados predominantemente en injurias de tipo colestática, con ocasionales descripciones de colestasis prolongada y síndrome de borramiento del conducto biliar (*va-*

nishing bile duct syndrome)(1, 7). Los ISRS son actualmente los anti-depresivos más frecuentemente prescritos. Si bien se han encontrado alrededor de un 0,5% de hepatogramas anormales en pacientes que toman fluoxetina a largo plazo, los cuadros de hepatotoxicidad son raros(6). La mayoría de los reportes ha correspondido a injuria hepatocelular aguda, que ocurre usualmente en un período que comprende desde las primeras semanas de tratamiento al primer año de comenzado el mismo. Llama la atención que en los estudios publicados hay una muy baja incidencia de hepatotoxicidad por ISRS, mientras las agencias regulatorias que monitorean los fármacos reciben múltiples reportes de hepatitis aguda por fluoxetina y otros ISRS. La respuesta posible está, en que la mayoría de los estudios con antidepresivos no se extiende por más de 8 semanas, mientras que los cuadros de hepatotoxicidad presentan una larga latencia antes de manifestarse(3). Aun así los antidepresivos, como grupo, han sido asociados a una baja incidencia de daño hepático idiosincrático que, en pocas excepciones, conduce a un uniforme y característico tipo de daño, o colestático o hepatocelular.

Un estudio del Instituto de Farmacoepidemiología de la Universidad de Valladolid, que ponderó la incidencia acumulativa de reacciones adversas hepáticas con antidepresivos basándose en el reporte espontáneo de efectos adversos, encontró que las tasas de reportes asociados a los distintos antidepresivos fue parecida en un rango de 1,28 casos por 100.000 pacientes/año a 4 por 100.000 (ubicándose la sertralina en el nivel inferior y la clomipramina en el nivel superior). Todos los demás antidepresivos, quedaban incluidos dentro de este rango excepto la nefazodona, que se apartaba claramente de la media, con la altísima incidencia de 28,96 casos/100.000. Han ido apareciendo a nivel mundial nuevos reportes de insuficiencia hepática, incluyendo casos de daño hepático irreversible, durante la administración de nefazodona, un antagonista 5HT₂, y débil inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina(2). En general estos cuadros comienzan entre la 7ª y la 28ª semanas de iniciado el tratamiento. Actualmente el prospecto de este fármaco presenta un "black box" advirtiendo sobre el riesgo de administrar nefazodona en pacientes con enfermedad hepática activa o con un elevado nivel de transaminasas basales, y la necesidad de estar alerta sobre la posible aparición de sintomatología que sugiera alteración del funcionamiento hepático, de reportar al médico tratante de ésta y de la suspensión inmediata del medicamento(14). En varios países ha sido retirado del mercado por esta razón.

Ansiofármacos y antipsicóticos

Las benzodiacepinas presentan una muy baja inci-

Cuadro 3 Diagnóstico de un trastorno hepático por drogas

- Dificultoso el diagnóstico de certeza.
- En todo paciente con una disfunción hepática debe sospecharse la posibilidad de una reacción a drogas.
- Historia farmacológica meticulosa.
- Descartar otras causas de disfunción hepática:
 - Hepatitis virales.
 - Hipotensión.
 - Daño hepático o de la vía biliar por abuso de alcohol.
- La valoración causal es dificultosa, especialmente cuando el paciente recibe varios fármacos simultáneamente.

dencia de hepatotoxicidad. Dentro de este grupo sólo dos compuestos, no disponibles en Argentina, el clotiazepam (hepatitis severa) y el bentazepam (hepatitis crónica), presentaron una hepatotoxicidad significativa.

Dentro de los antipsicóticos, la colestasis ha sido un efecto adverso bien conocido. Reportes de colestasis se han registrado para drogas tales como clorpromazina, haloperidol, proclorperazina y sulpirida. El pronóstico de recuperación hepática es bueno, aunque en un porcentaje de individuos afectados (7% con clorpromazina), se registró colestasis prolongada y síndrome del borramiento del conducto biliar.

Opuestamente, con los antipsicóticos atípicos (clozapina, olanzapina y risperidona) se registraron pocos casos de lesión hepatocelular(3).

¿Como detectar clínicamente el comienzo de un trastorno hepático por psicofármacos?

Como señalé anteriormente, al producirse las reacciones idiosincráticas en forma excepcional, independiente de la dosis administrada e impredecible es importante la sospecha de un cuadro de hepatotoxicidad en cualquier paciente que se encuentre tomando un psicofármaco y que presente la sintomatología que describiremos. No sólo el médico debe estar atento, sino que el paciente y sus familiares deben ser alertados para la pronta detección de los síntomas de comienzo.

El cuadro clínico es similar al de una hepatitis viral, caracterizado por un rápido comienzo de malestar, apatía, disminución del apetito, náuseas, vómitos, fiebre y, en muchas oportunidades, ictericia.

En cuanto al laboratorio, si predomina la injuria al hepatocito, hay típicamente un aumento de las transaminasas (generalmente quintuplicando o más sus valores normales). En cambio, si predomina la colestasis, se produce un aumento de la fosfatasa alcalina y de la bilirrubina. En la mayoría de los pacientes están ausentes los signos de reacciones alérgicas.

En este estadio, la pronta detección junto con la discontinuación del fármaco, son esenciales para la evolución favorable del cuadro.

Un cuadro de insuficiencia hepática aguda se puede desarrollar luego de una semana o más de la evolución del trastorno, especialmente si el paciente

continuó tomando el fármaco. La muerte no es un desenlace poco frecuente, y los ancianos son una población que se encuentra en especial riesgo(10, 15).

En el Cuadro 3, se resumen los puntos más importantes del diagnóstico.

Por último ¿qué debemos considerar para evaluar la posible hepatotoxicidad de un psicofármaco? Algunos elementos que ayudan a la correcta asociación entre la sintomatología de hepatotoxicidad y la posible causalidad farmacológica son:

- La relación temporal entre la administración del fármaco y el cuadro tóxico.
- El curso posterior a la suspensión de una droga.
- La presencia de factores de riesgo.
 - Uso de alcohol.
 - Embarazo.
 - Ancianos.

- El uso concomitante de otras drogas que aumenta la probabilidad de cuadros tóxicos.

- La exclusión de otras causas no farmacológicas de hepatitis.

- Los antecedentes personales de efectos tóxicos con un agente particular.

- Respuesta frente a la reexposición al fármaco (si es que la hubo).

Por último, si la administración de un psicofármaco estuvo asociada a un cuadro de hepatopatía, la consideración de su posible readministración sólo puede considerarse si el diagnóstico de hepatotoxicidad por drogas es altamente cuestionable y si no hay otra droga disponible para el tratamiento de una enfermedad grave ■

Referencias bibliográficas

1. Anderson BN, Henrikson IR. Jaundice and eosinophilia associated with amitriptyline. *J Clin Psychiatry* 1978; 39:730-731.
2. Carvajal Garcia-Pando A et al. Hepatotoxicity associated with the new antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:135-137.
3. Chitturi S, George J. Hepatotoxicity of commonly used drugs. *Seminars in liver disease* 2002; vol 22 (2):177-178.
4. Coulter DL. Carnitine deficiency in epilepsy: risk factors and treatment. *J Child Neurol* 1995; 10 (suppl2):S32-S39.
5. Coulter DL. Carnitine, valproate, and toxicity. *J Children Neurol* 1991; 6:7-14.
6. FriedenberG FK, Rothstein KD. Hepatitis secondary to fluoxetine treatment (letter). *Am J Psychiatry* 1996; 153:580.
7. Horst DA, Grace ND, Le Comte PM. Prolonged cholestasis and progressive hepatic fibrosis following imipramine therapy. *Gastroenterology* 1980; 79:550-554.
8. Hunt CM, Westerkam WR, Stave GM. Effect of age and gender on the activity of human hepatic CYP3A. *Biochem Pharmacol* 1992; 44:275.
9. Larson A. Drugs and the liver: Metabolism and mechanisms of injury. *Up To Date* 2002;1-4.
10. Lee W, Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003, 349:474-485.
11. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, McCashland TM, Shakil AO, Hay JE, Hynan L, Crippin JS, Blei AT, Samuel G, Reisch J, Lee WM; U.S. Acute Liver Failure Study Group.. Results of prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care center in the United States. *Ann Intern Med* 2002; 137:947-954.
12. Overstreet K, Costanza C, Behling C, Hassanin T, Masliah E.. Fatal progressive hepatic necrosis associated with lamotrigine treatment. *Digestive Diseases and Sciences* 2002; (4)-9:1921-1925.
13. Raskind JY, El-Chaar GM. The role of carnitine supplementation during valproic acid therapy. *Ann Pharmacother* 2000; 34:630-638.
14. Schatzberg A, Nemeroff C. *Textbook of Psychopharmacology*, 3 ed. 2004: pag 321.
15. Swann A Major system toxicities and side effects of anticonvulsants. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl 14):16-21.
16. Zieher LM, *Colección de farmacología: Farmacología general*, 2ª Edición, 1998; pag.10 Buenos Aires.

Efectos de los psicofármacos en el feto y el recién nacido

Consecuencias del tratamiento de los trastornos psiquiátricos durante el embarazo y la lactancia.

Silvina Mazaira

*Médica especialista en psiquiatría. Jefa de trabajos prácticos de la Primera Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina, UBA.
Av. Córdoba 1752 2° B. (1055) Capital Federal. Telefax: 4813-7077 E-mail: smazaira@arnet.com.ar*

Introducción

El manejo de la patología psiquiátrica durante el embarazo y el puerperio representa una situación compleja que desafía al psiquiatra a maximizar su criterio clínico. Como la edad reproductiva de la mujer coincide con los picos de mayor incidencia de los trastornos psiquiátricos(3, 36, 42), la variable del embarazo no es una rareza, sino más bien una eventualidad esperable en algún momento en una paciente mujer. Los posibles escenarios en los que nos encontraríamos ante esta situación serían: la consulta previa a la concepción, la consulta urgente en las primeras semanas del embarazo en una mujer que está recibiendo psicofármacos, la exacerbación de la patología mental anterior o su inicio durante el embarazo o el puerperio y la evaluación de realizar tratamiento profiláctico en una paciente embarazada con antecedentes de patología puerperal(50).

La realización de estudios controlados en esta población de pacientes es éticamente inviable, siendo

la mayoría de los trabajos publicados reportes de casos clínicos. A su vez, la falta de consistencia metodológica hace que sea difícil comparar los estudios y sacar conclusiones unánimes (particularmente en los estudios referidos al pasaje de un medicamento a la leche materna). Además a veces resulta muy difícil establecer la relación causal de una malformación congénita, ya que las madres pueden haberse expuesto a más de un medicamento o a alguna otra sustancia tóxica durante la gestación (el consumo de alcohol, sedantes o cigarrillos muchas veces no es referido por las pacientes estudiadas)(37, 49). Por otro lado, la patología psiquiátrica de por sí también complica el desarrollo de un embarazo y el pronóstico obstétrico, una variable generalmente no tomada en cuenta(64, 73).

Evaluación del riesgo: el riesgo cero no existe

La correcta evaluación del caso de una paciente

Resumen

El manejo de los trastornos psiquiátricos durante el embarazo y el puerperio confronta al psiquiatra a una compleja situación clínica. La utopía del riesgo cero deberá ser reemplazada por un abordaje más realista en el que se consideren los riesgos de tomar una conducta conservadora (y enfrentar las consecuencias de la patología mental no tratada), o de una intervención psicofarmacológica conociendo los efectos que los psicofármacos pueden provocar en el feto o el neonato. Los antidepresivos y los antipsicóticos típicos parecen ser drogas seguras en el primer trimestre del embarazo. Las benzodiazepinas y los estabilizadores del humor se asocian con la aparición de malformaciones teratogénicas luego de su uso en el primer trimestre. En el presente artículo se describen las particularidades farmacocinéticas del embarazo y el recién nacido, y los lineamientos generales del abordaje farmacológico en este tipo de pacientes. Por último, se realiza una revisión bibliográfica sobre los efectos de los diferentes grupos de psicofármacos sobre el desarrollo fetal, su pasaje a la leche materna y el impacto en el recién nacido.

Palabras clave: Embarazo – Puerperio – Teratogenia – Lactancia – Antidepresivos – Antipsicóticos, Benzodiazepinas – Estabilizadores del ánimo.

EFFECTS OF PSYCHIATRIC DRUGS ON THE FETUS AND NEWBORN. CONSEQUENCES OF THE TRATMENT OF PSYCHIATRIC DISORDERS DURING PREGNANCY AND LACTATION

Summary

The management of mental disorders during pregnancy and the postpartum period confronts the psychiatrist to a complex clinical situation. The zero risk utopia should be changed for a more realistic approach which considers the risks of having a conservative conduct (assuming the consequences of the untreated mental disorders) or making a psychopharmacological intervention knowing the expectable effects on the fetus and the offspring. The antidepressants and the conventional antipsychotics seem to be safe drugs in the first trimester of pregnancy. The benzodiazepines and the mood stabilizers are linked with the appearance of teratogenic malformations after the first trimester exposure. In the present article, the pharmacokinetic peculiarities of the pregnancy and the newborn and the general considerations of the psychopharmacological management of this kind of patients are described. At last, there is a review of the literature about the effects of the different groups of psychiatric drugs on the fetal growth, their passage to maternal milk and their impact on the newborn.

Key words: Pregnancy – Puerperium – Teratology – Breast feeding – Antidepressants – Antipsychotics – Benzodiazepines – Mood stabilizers.

Tabla 1

Días posteriores a la concepción	Sistema orgánico desarrollado
10 a 32	Desarrollo y cierre del SNC
20 a 56	Sistema cardiovascular
42 a 63	Labios y paladar
24 a 56	Miembros

psiquiátrica embarazada implica reconocer que la exposición del feto ocurrirá siempre, ya sea por el uso de un medicamento durante algún momento del embarazo, o si se decide no seguir ese camino, por el impacto de la patología mental no tratada. Suspender abruptamente la medicación en el caso de conocer la noticia del embarazo no elimina el riesgo de exposición, sino que simplemente permuta el riesgo asociado al uso de psicofármacos por el de la patología psiquiátrica no tratada. Además, la población occidental tiene una incidencia de malformaciones congénitas que oscila entre el 2 y el 5%, y alcanza hasta un 12% al considerar sólo las malformaciones menores(22). Todas estas consideraciones no resultan nunca redundantes al intentar ser lo más claros posibles frente a la embarazada y su entorno. Es recomendable que la información referente al riesgo del tratamiento esté escrita, y se plasme en la historia clínica el correspondiente consentimiento informado firmado por la paciente y un familiar, ya que por los motivos anteriormente enunciados no existe un consenso unívoco ni protocolos de tratamiento estandarizados para abordar esta problemática(45).

La patología psiquiátrica supone un impacto negativo en el desarrollo de la gestación, y en el establecimiento del normal vínculo de la madre con el bebé. La manía en el embarazo, y la esquizofrenia se vinculan con los siguientes riesgos: mayor consumo de tabaco, alcohol y drogas ilícitas, aumento del riesgo de contraer enfermedades de transmisión sexual (incluyendo HIV) por la promiscuidad asociada, mayor exposición a situaciones de violencia física potencial, mayor predisposición a padecer situaciones estresantes (pérdida del trabajo, vivienda o soporte social), mayor riesgo de internaciones largas, disminución de los cuidados prenatales, menor aporte nutricional, mayor incidencia de prematuridad y mayor riesgo de psicosis puerperal (en los trastornos afectivos)(50, 72, 73). Por su parte, la depresión no tratada se asocia con retardo del crecimiento intrauterino, menor circunferencia cefálica, mayor riesgo de prematuridad, aumento de la concentración de cortisol y catecolaminas en la madre, con el posible impacto negativo que esto supone en el desarrollo del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal del bebé(57). Los recién nacidos de madres deprimidas presentan menor expresividad facial, orientación cefálica, desarrollo psicomotor y menos llanto(21, 52). Vemos entonces que en cualquier decisión que tomemos asumimos un riesgo, y concluimos que el ansiado riesgo cero, no existe.

Repaso de embriología

Conviene recordar el momento de la gestación en el que se desarrollan los sistemas orgánicos más frecuentemente involucrados en las malformaciones teratogénicas provocadas por los psicofármacos, para evitar decisiones intempestivas y evaluar correctamente el riesgo asociado a su empleo en esa etapa del embarazo (Tabla 1)(78).

Con respecto al sistema nervioso central, es importante destacar que su desarrollo no concluye en el primer trimestre, sino que continúa la diferenciación celular y la mielinización durante toda la gestación, siendo otro factor a tener en cuenta en la prescripción a lo largo de todo el embarazo.

Efecto de los medicamentos según el momento de la exposición

Durante las dos primeras semanas de gestación: en este período se produce un efecto del todo o nada. Las células embrionarias son multipotenciales, es decir que si la droga afecta sólo a alguna de ellas, las otras células pueden reemplazarla; si se afectan todas se producirá la muerte del embrión previa a la nidación(32).

Durante el período de organogénesis (semanas 3 a 12 de gestación). *Teratogenia (del griego teratos: monstruo):* es el riesgo de provocar malformaciones morfológicas macroscópicas en el feto por la exposición a un fármaco en el período de organogénesis(32, 74). Es importante destacar que existe un riesgo en la población general de padecer malformaciones congénitas, que no se asocia con el uso de medicamentos durante el embarazo, y en el que la causa permanece incierta (entre un 3 y un 5% en la población occidental)(58, 65).

Durante el período de crecimiento y diferenciación (Teratogenia conductual): se refiere a las alteraciones funcionales, bioquímicas o histológicas que acontecen luego del período de organogénesis, durante el segundo y tercer trimestres, que no se acompañan de alteraciones morfológicas macroscópicas y que pueden ocasionar alteraciones conductuales a largo plazo (por ejemplo: problemas del aprendizaje, retrasos madurativos)(75).

Durante el período prenatal (Toxicidad perinatal): resulta de los efectos directos o indirectos que puede presentar el neonato ocasionados por el uso de una droga en el tercer trimestre del embarazo (reacciones adversas, síndromes de abstinencia neonatales)(74).

Clasificación del riesgo fetal

La *Food and Drug Administration* (F.D.A., EE.UU.) introdujo en 1979 un sistema de categorización de los medicamentos según el riesgo fetal asociado con su empleo durante el embarazo, como se muestra en la Tabla 2(43, 45, 66). Esta clasificación es orientativa, y actualmente está siendo cuestionada porque puede llevar a conclusiones apresuradas al englobar en una misma categoría a medicamentos con una experiencia de uso clínico totalmente diferente(29, 50).

Tabla 2
Sistema de clasificación de los psicofármacos de la F.D.A.
según el riesgo asociado a su uso durante el embarazo

Categoría	Interpretación	Psicofármacos
A	Estudios controlados demuestran ausencia de riesgo.	Ninguno
B	No hay evidencia de riesgo en humanos pero los datos son insuficientes.	Bupropión, buspirona, clozapina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, zolpidem
C	El riesgo no puede ser descartado. Faltan estudios adecuados en humanos, y los estudios en animales evidencian riesgo fetal o faltan. Existe la chance de daño fetal, pero los beneficios potenciales pueden justificar su uso.	Citalopram, clorimipramina, desipramina, mirtazapina, IMAO, nefazodona, trazodona, venlafaxina, olanzapina, risperidona.
D	Evidencia positiva de riesgo en humanos El beneficio potencial de su uso durante el embarazo puede sobrepasar el riesgo.	Alprazolam, diazepam, litio, valproato, clonazepam, carbamazepina.
X	Contraindicado en el embarazo. Estudios en humanos y/o animales demuestran clara evidencia de riesgo fetal significativo.	Flurazepam, quazepam, temazepam, triazolam.

Cambios farmacocinéticos del embarazo y particularidades del neonato

Durante el embarazo ocurren una serie de cambios fisiológicos en el cuerpo de la mujer que repercuten en la farmacocinética de las drogas. La mayoría de los fármacos atraviesan la placenta y llegan a la circulación fetal por difusión simple. El vaciamiento gástrico se encuentra enlentecido(66, 71, 74), el volumen de distribución está aumentado alrededor de un 50%, como consecuencia del aumento de la volemia, la grasa corporal total y el agua corporal total, y de la unidad feto-placentaria(66, 74). Las drogas tienen, entonces, menores concentraciones plasmáticas que en las mujeres no embarazadas. Por este motivo es que se suele aumentar las dosis de los psicofármacos prescritos con el transcurso del embarazo, para lograr concentraciones plasmáticas efectivas(65). También disminuye la capacidad de unión de las proteínas plasmáticas, lo que aumenta la fracción libre de los fármacos, que es la porción farmacológicamente activa(65, 66). El metabolismo hepático se encuentra inducido por acción de la progesterona, con el consecuente aumento en la velocidad de eliminación de algunas drogas(29). El filtrado glomerular se incrementa en promedio un 50%, alcanzando su máximo en el tercer trimestre(71).

El feto sintetiza menos proteínas que el adulto, por lo que aumenta la fracción de droga libre. Además, algunas drogas se unen con menor afinidad a las proteínas fetales que a las de la madre, exponiéndose el feto a mayores concentraciones relativas de droga libre(74). El feto posee un sistema de eliminación de drogas muy inmaduro(66).

Por otro lado, el feto presenta un mayor gasto cardíaco y una mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica(50, 66). En consecuencia, el feto se expone a niveles plasmáticos mayores que los maternos, y a mayores concentraciones en el sistema nervioso central.

El recién nacido presenta las siguientes características(15, 16, 23, 66): pH gástrico mayor, enlentecimiento de la motilidad intestinal, mayor permeabilidad tisular (mayor absorción de drogas), menor fracción de droga unida a proteínas (lo que aumenta la fracción de droga libre), sistema metabólico inmaduro (al nacimiento 20% de los valores del adulto, los sistemas oxidativos maduran a la edad de tres meses), filtrado glomerular y secreción tubular renal más lentos. La resultante de tales modificaciones será la obtención de mayores concentraciones plasmáticas y la prolongación de la vida media de las drogas administradas al neonato(26). Por lo tanto, en el caso de prescribir un psicofármaco a una mujer que amamante será absolutamente necesario el seguimiento clínico minucioso y frecuente del recién nacido para controlar el desarrollo evolutivo y prevenir o detectar la aparición de reacciones adversas a la medicación indicada(37). Si sobrevienen síntomas de toxicidad en el bebé la droga deberá ser suspendida inmediatamente.

Aspectos generales del tratamiento farmacológico en una paciente embarazada

Los objetivos del tratamiento psiquiátrico en una paciente embarazada apuntan al alivio sintomático

más que a lograr una completa remisión de la patología en cuestión(45). Las estrategias no farmacológicas, desde la psicoterapia a la internación, son alternativas que se evalúan para el tratamiento durante el primer trimestre(48). En general el tratamiento farmacológico se reserva para las pacientes más graves, en las cuales los beneficios potenciales sobrepasan los posibles riesgos asociados con el uso de los medicamentos(45). Siempre que sea posible, se recomienda evitar el uso de fármacos durante el primer trimestre(2, 10).

En el caso de implementar un tratamiento psicofarmacológico, es preferible fraccionar las dosis, para evitar los picos plasmáticos elevados (porque se supone que tienen menor impacto sobre el feto que una única toma diaria). Las dosis deberán ser lo más bajas posibles, pero efectivas (aunque por el aumento del volumen de distribución, hacia el final del embarazo en general se requieran dosis aún mayores que en las mujeres no grávidas). También se sugiere la terapia con monodrogas, para evitar la suma de riesgos aportados por los distintos agentes farmacológicos(54). Los medicamentos más nuevos no son una buena opción, porque al tener menos tiempo de utilización, cuentan con menos casos expuestos y sus efectos son más impredecibles en este tipo de pacientes(65).

Esta es una situación en la que la relación médico - paciente juega un papel central, siendo el pilar del trabajo clínico. La información detallada de las posibilidades de tratamiento, y de los riesgos asociados al mismo, es una tarea fundamental a nuestro cargo, en la que se intenta lograr el consenso necesario para adoptar la decisión terapéutica mediante el continuo diálogo con la paciente y sus familiares y el resto del equipo de salud (obstetra, partera, neonatólogo, pediatra)(44, 45).

Efectos de los psicofármacos en el feto y el recién nacido

1. Antidepresivos

• Embarazo:

Antidepresivos tricíclicos: Como lo demuestran numerosos trabajos, el uso de antidepresivos tricíclicos no se relaciona con una mayor incidencia de malformaciones teratogénicas(3, 9, 11, 63, 65, 66). Tampoco se han encontrado mayores alteraciones neuroconductuales en hijos de madres tratadas con estos agentes, comparadas con mujeres sin tratamiento(55, 56). Por el contrario, el desarrollo emocional, cognitivo y conductual de los niños puede verse afectado por la relación establecida con una madre depresiva. Por ejemplo, se han descrito en hijos de madres depresivas alteraciones en la regulación de los afectos, en el vínculo afectivo y en el temperamento, depresión y niveles menores de desarrollo cognitivo(55).

Se han reportado síndromes perinatales en los recién nacidos expuestos al uso de estos agentes durante la gestación, consistentes en irritabilidad, efectos anticolinérgicos, convulsiones, taquicardia, cianosis, distress respiratorio, mioclonías y disminución de la

alimentación(3, 4, 7, 48, 65). Estos síntomas generalmente son transitorios y reversibles. Algunos autores aconsejan suspender el antidepresivo tres semanas antes de la fecha probable de parto para disminuir la incidencia del síndrome de abstinencia neonatal. Esta estrategia es controvertida porque deja sin cobertura antidepresiva a la mujer en un momento crítico por la posibilidad de recaídas como es el puerperio inmediato(53, 76).

Entre los antidepresivos tricíclicos se prefiere el uso de la desipramina y la nortriptilina, ya que estos fármacos generalmente son mejor tolerados que las aminas terciarias, al provocar menos hipotensión y menos reacciones adversas anticolinérgicas(43). Si una mujer recibe antidepresivos tricíclicos durante el embarazo, la dosis deberá reducirse un 30% inmediatamente después del parto, para evitar la aparición de síntomas de toxicidad luego de la abrupta reducción del volumen de distribución que ocurre en este momento(75).

ISRS: Si bien el uso de este grupo de fármacos ha ido aumentando paulatinamente en los últimos años, la experiencia con respecto a su seguridad durante el embarazo es limitada, aunque los datos son alentadores, ya que no existen reportes de teratogenia asociada al uso de este tipo de antidepresivos(5, 48, 53, 77). De las drogas del grupo, la fluoxetina es la más estudiada. Su empleo durante el embarazo tampoco se asocia con un mayor riesgo de teratogenia ni alteraciones en el neurodesarrollo(20, 55). En cuanto a los síndromes perinatales, existe cierta controversia, ya que en algunos reportes de casos y en un estudio prospectivo se asoció el empleo de fluoxetina en el tercer trimestre con distress respiratorio, bajo puntaje de Apgar, dificultades en la alimentación, nerviosismo, y bajo peso al nacimiento (esto último podría ser secundario a un menor incremento ponderal en las madres tratadas con fluoxetina)(7). Un reporte vincula el uso de paroxetina en el embarazo y la aparición de hemorragia subaracnoidea neonatal (por la posibilidad de afectar la coagulación)(58, 62). Simon y colaboradores (2002) encontraron una asociación entre el uso de fluoxetina en cualquier momento del embarazo y una mayor incidencia de prematuridad. Por el contrario, en otros estudios prospectivos no se detectaron síntomas perinatales ni mayores complicaciones con el uso de fluoxetina(53). Como la fluoxetina posee una vida media larga, si se emplea durante el final de la gestación, el recién nacido puede tener dificultades para metabolizarla y así generar síntomas de toxicidad. Por esta razón algunos autores sugieren disminuir lentamente la dosis de fluoxetina y luego suspenderla unos días antes del parto. En un estudio prospectivo realizado en Suecia que reportó 969 casos de exposición prenatal a antidepresivos (citalopram, paroxetina, sertralina y fluvoxamina), las tasas de complicaciones perinatales y teratogenia fueron similares a las de la población general(30).

IMAO: El uso de fenelzina en animales se asoció con teratogenia. Además un estudio realizado en mujeres tratadas con tranilcipromina reportó aumento de la incidencia de malformaciones. A estos datos se agrega el potencial riesgo de precipitar una crisis hi-

pertensiva por desarreglos en la dieta indicada (síndrome tiramínico), o por interacciones medicamentosas (con útero-inhibidores). Por tal motivo, el uso de IMAO debe evitarse durante el embarazo(53, 66, 68).

Otros antidepresivos: Los datos existentes con venlafaxina, mirtazapina, bupropión, nefazodona, tianeptina, reboxetina y milnacipram, si bien son poco numerosos debido al menor tiempo de uso en comparación con los antidepresivos más antiguos, no arrojan tasas de teratogenia mayores que las esperadas para la población general(8, 30).

• **Lactancia**

Todos los antidepresivos se excretan en leche materna, en bajas concentraciones. Generalmente son bien tolerados por los niños de madres medicadas, siendo baja la incidencia de reacciones adversas ocasionadas por este grupo de fármacos en general(1). La elección del agente en particular se hace siguiendo las mismas pautas que para el tratamiento de la depresión en general, haciendo hincapié en la buena respuesta previa y el perfil de reacciones adversas(18, 38). Los fármacos antidepresivos son compatibles con la lactancia materna pero la decisión de suspender o mantener la lactancia deberá realizarse en cada caso individualmente tomando en cuenta la gravedad de la depresión y el deseo de amamantar de la madre y la familia (relación riesgo – beneficio).

Entre los antidepresivos se prefiere a los ISRS (sertralina, paroxetina y fluoxetina), a dosis plenas y con la misma duración de tratamiento que para un episodio depresivo mayor en otra etapa de la vida(38, 67, 51, 52). La fluoxetina, al tener la vida media más larga, tiene el potencial de generar más acumulación en la madre y el lactante. Su uso ha sido vinculado con la aparición de cólicos, diarrea e irritabilidad en niños. Según el cociente entre la concentración del antidepresivo en leche / concentración del antidepresivo en plasma, la paroxetina sería el ISRS con un cociente más bajo, seguida por fluvoxamina, fluoxetina, sertralina y por último citalopram(59). Los antidepresivos tricíclicos se mantienen en una segunda línea, ya que se asocian más frecuentemente con sedación excesiva y efectos adversos anticolinérgicos (también aquí se eligen las aminas secundarias: desipramina, nortriptilina)(51, 52).

2. Antirrecurrenciales

• **Embarazo**

Litio: En general, se estima el riesgo de padecer malformaciones teratogénicas asociado al uso de litio durante el embarazo en un valor entre 4 y 12%(25). Su utilización durante el primer trimestre se vincula con la aparición de anomalías cardíacas, entre ellas la malformación de Ebstein (con alteración de la válvula tricúspide, dilatación del ventrículo derecho y en ocasiones comunicación inter-ventricular). En los reportes de la década del 70, este riesgo se encontraba sobredimensionado, pero posteriormente estos datos fueron reevaluados y actualmente se estima la prevalencia de presentar esta patología en 0,1% (riesgo de 1:1000 en niños de

madres expuestas al litio contra 1:20000 en la población general). En el segundo y tercer trimestres el litio favorece el desarrollo de bocio fetal, arritmias cardíacas de todo tipo y diabetes insípida nefrogénica(9, 11, 19, 34, 58, 66). Está descrito un síndrome de toxicidad prenatal (síndrome del niño sin tono muscular o “floppy baby”) asociado al uso de litio en el tercer trimestre, que se caracteriza por alteraciones del tono muscular (hiper o hipotonicidad) y cianosis(19, 33, 34). Si una paciente tratada y estabilizada con litio queda embarazada, podrían seguirse diferentes conductas evaluando en qué momento se conoce la noticia del embarazo y la gravedad del cuadro. Si se mantiene el litio habrá que regular la dosis de acuerdo a la litemia (seguramente será necesario subirla progresivamente por el aumento del volumen de distribución), reduciendo un 20 a 30% de la dosis 2 a 3 semanas antes del parto, para evitar los fenómenos de toxicidad en el recién nacido y la madre. Además se sugiere que la dosis sea repartida entre 3 a 4 tomas diarias para generar menores picos plasmáticos. Entre las semanas 16 y 18 de gestación deberá efectuarse una ecografía de alta resolución con ecocardiografía fetal para detectar la presencia de alguna anomalía cardíaca. También el control clínico y el monitoreo de la litemia (al comienzo mensualmente y hacia el final semanalmente) deberán ser rigurosos(7, 21).

Ácido valproico: El ácido valproico presenta una incidencia de malformaciones congénitas del 11%. Entre ellas: espina bífida (1 a 5%), malformaciones congénitas menores craneofaciales, cardiovasculares, digitales y urogenitales. Se postula la existencia de un síndrome fetal por valproato compuesto por características fenotípicas, malformaciones congénitas y alteraciones cognitivas(50). Durante el segundo y tercer trimestres se han reportado casos de trombocitopenia, alteraciones de la función plaquetaria y disminución de los factores K dependientes de la coagulación, con la consecuente probabilidad de hemorragias intrauterinas, que si comprometen el sistema nervioso central pueden ocasionar déficits neurológicos importantes. También se han descrito casos de hipoglucemia, hepatotoxicidad y coagulopatías en los recién nacidos de madres tratadas con ácido valproico(9, 11, 19, 68, 69). Se propone que los riesgos se minimizan utilizando dosis menores a 1000 mg/d, con niveles plasmáticos menores a 70 µg/ml, divididos en varias tomas(25).

Carbamazepina: En el primer trimestre del embarazo, la carbamazepina se asocia con un riesgo de espina bífida del 1% (el riesgo en la población general es de 0,03%). También se enumeran malformaciones craneofaciales (especialmente paladar hendido), microcefalia e hipoplasia ungueal (incidencia del 5,7% de malformaciones congénitas)(25). En los otros dos trimestres puede ocasionar retardo del crecimiento intrauterino, hemorragias fetales y los consiguientes déficits funcionales.

Si se prescriben ácido valproico o carbamazepina, se debe suplementar con ácido fólico (5 mg/d) desde tres meses antes de la concepción hasta la semana 14 de embarazo según fecha de última menstruación, y con vitamina K (10 a 20 mg/ vía oral) durante el último mes de embarazo, y 1 mg IM al recién

nacido inmediatamente después del parto(54). También se recomienda realizar una ecografía de alta resolución con ecocardiografía fetal entre las semanas 16 a 18, dosaje de _fetoproteína y amniocentesis si fuera necesario para detectar defectos del cierre del tubo neural. En este caso también se indican el control clínico y el monitoreo de los niveles plasmáticos de las drogas.

Otros antirrecurrenciales: Con estas nuevas drogas existe poca experiencia de uso en el embarazo. Por otro lado los estudios en animales, si bien son útiles para clarificar ciertos aspectos de la farmacocinética y toxicidad de las drogas, no son exactos predictores de la teratogenia en humanos. Por tal motivo, su uso no es conveniente en pacientes embarazadas. En cuanto a la lamotrigina, un estudio prospectivo sobre su empleo en el primer trimestre arrojó que el riesgo de teratogenia era de 1,8%(25). Como se ha observado que la lamotrigina disminuye las concentraciones de folato en ratas (inhibe la enzima dihidrofólico reductasa), debe considerarse el suplemento de ácido fólico en mujeres en edad fértil que consuman lamotrigina(33). Se han descripto anomalías craneofaciales y esqueléticas y disminución del peso fetal en animales con el topiramato(25).

• **Lactancia**

El puerperio es una época de intensa inestabilidad para las mujeres bipolares, que tienen una probabilidad de recurrencia del 20 al 50%(27, 31, 42, 47). Por eso algunos autores aconsejan iniciar la profilaxis con un estabilizador del ánimo inmediatamente después del parto(27), lo que reduciría el porcentaje al 10%(23).

El litio alcanza altas concentraciones en leche materna, llegando al 40 a 50% de la concentración plasmática materna. Requiere el monitoreo de las litemias en la madre y el bebé, así como también el control de ambos a través del hemograma, la función renal y la función tiroidea (este control implica exponer al recién nacido a una cantidad de exámenes invasivos). Hay que vigilar estrechamente la aparición de síntomas de toxicidad por litio en el lactante, conjuntamente con el pediatra y la familia, lo que presupone la psicoeducación de los padres y la necesidad de una familia continente. Otro dato clínico de relevancia es el nivel de hidratación del recién nacido, ya que pequeños cambios provocados por eventualidades como la fiebre pueden alterar la litemia, generando síntomas de toxicidad. Además es preciso recordar que los medicamentos habitualmente prescritos a los bebés, como el ibuprofeno, pueden interactuar con el litio aumentando la litemia. Por lo tanto, se recomienda suspender la lactancia al medicar con litio a una mujer que amamanta(6, 9, 23, 34, 41).

El ácido valproico y la carbamazepina, si bien son drogas compatibles con la lactancia materna(9), no están libres de riesgos para el recién nacido. El ácido valproico presenta un bajo pasaje a leche materna, llegando hasta un 10% de la concentración plasmática materna. Generalmente es bien tolerado, aunque existen reportes de reacciones adversas graves en niños amamantados cuyas madres recibían este compuesto, como anemia y trombocitopenia reversibles

luego de la suspensión del fármaco. A su vez el riesgo de hepatotoxicidad fatal por ácido valproico es mayor en niños menores de 2 años(61). Con respecto a la carbamazepina, los niveles en leche alcanzados son más variables, con un rango que oscila entre el 7 al 95% de los niveles plasmáticos de la madre. Su uso se ha asociado al desarrollo de hepatitis colestática e insuficiencia hepática reversibles luego del retiro de la carbamazepina. En el caso de utilizar estos compuestos es necesario un control periódico de la madre y del bebé (monitoreo de los niveles plasmáticos, de la función hepática y hemograma)(15, 16, 19, 23, 69). Los nuevos antirrecurrenciales no cuentan con la suficiente experiencia de uso en estas pacientes, de tal manera que se desconocen sus efectos a largo plazo y se desaconseja su empleo durante la lactancia(12).

3. Antipsicóticos durante el embarazo y la lactancia

• **Embarazo**

Antipsicóticos típicos: En contraste con otras clases de psicofármacos, los antipsicóticos típicos cuentan con una gran base de datos acerca de los riesgos que implica su uso durante el embarazo. Algunos autores vinculan el empleo de antipsicóticos de baja potencia con un mayor riesgo de teratogenia que los de alta potencia. El uso de fenotiazinas (particularmente clorpromazina) durante el primer trimestre se asocia con un leve aumento (del 0,4%) en el riesgo de anomalías congénitas(60). Además estas drogas generan una serie de reacciones adversas desfavorables para la embarazada: hipotensión, excesiva sedación, taquicardia, alteraciones gastrointestinales. Con respecto al haloperidol y la trifluoperazina no ha podido demostrarse ningún efecto teratogénico(7, 66), aunque otros autores cuestionan los estudios involucrados ya que involucraron pacientes con hiperemesis gravídica que recibían dosis promedio de 1 mg/día, sustancialmente menores que las usadas en pacientes psicóticas(60). El consumo de antipsicóticos durante el segundo y tercer trimestres genera síntomas extrapiramidales (temblor, inquietud, movimientos anormales, hipertonia muscular, hiperreflexia), anticolinérgicos (obstrucción intestinal) e ictericia neonatal observables en el recién nacido, que con el tiempo desaparecen aunque pueden durar varios meses(7, 66). No se ha establecido la aparición de alteraciones neuroconductuales a largo plazo por el uso de antipsicóticos en el embarazo(22, 65). Las presentaciones de depósito deberán evitarse para no exponer al feto a posibles fenómenos de toxicidad.

Antipsicóticos atípicos: Los antipsicóticos atípicos, al ser agentes más nuevos, poseen menos datos disponibles en lo referente a su seguridad durante el embarazo. Teniendo en cuenta estas reservas, la clozapina, la risperidona y la olanzapina no se vincularon claramente con la aparición de ninguna anomalía congénita(14, 28). Se publicó un reporte de un caso de agenesia del cuerpo calloso en un bebé expuesto intra útero a risperidona(25). Si bien la clozapina parece ser una droga bastante segura en el embarazo (clasificada como categoría B), su empleo no sería recomendable por el riesgo asociado

de agranulocitosis. Existen también algunos reportes en los cuales se agravó o apareció una diabetes gestacional en pacientes tratadas con clozapina(25). También con olanzapina es importante tener en cuenta este factor, ya que el aumento de peso podría complicar el desarrollo del embarazo en pacientes predispuestas (hipertensas, obesas o diabéticas)(40).

• **Lactancia**

Las drogas más estudiadas son el haloperidol y la clorpromazina. Los antipsicóticos se excretan en leche materna en muy bajas cantidades, y los trabajos sobre el tema no reportan complicaciones a largo plazo por el uso de estas drogas durante la lactancia. Igualmente, existe el riesgo de que el lactante presente síntomas extrapiramidales y sedación(41, 70). Con respecto a los antipsicóticos atípicos, se tendrá la misma precaución que durante el embarazo, al no disponerse de suficiente experiencia clínica para promover su uso en el puerperio. Por consiguiente, se sugiere suspender la lactancia en caso de prescribirlos(35, 70). No obstante, en los reportes de casos de niños expuestos a olanzapina, no se mencionan alteraciones a corto ni largo plazo(28). La clozapina, con su potencial de causar agranulocitosis, no es una alternativa segura si se quiere mantener la lactancia.

4. Benzodiazepinas

• **Embarazo**

Si bien hubo algunos estudios en la década del 70 que reportaron una asociación entre el uso de benzodiazepinas en el primer trimestre del embarazo y la aparición de labio leporino y paladar hendido en el bebé(39), estos datos fueron luego cuestionados(13, 22, 24). En esta línea de pensamiento, estudios más recientes arrojan una incidencia de malformaciones congénitas del 0,4 al 0,7%. Si bien el riesgo existe, parece ser de menores proporciones que el sospechado anteriormente (la incidencia de este tipo de malformaciones en la población general es del 0,06%). Igualmente, es preferible evitar su empleo en el primer trimestre del embarazo, por lo menos hasta la 10ª semana, que es cuando se cierra el paladar(35). En el recién nacido las benzodiazepinas pueden generar sedación, síntomas de dependencia y un síndrome de abstinencia neonatal, caracterizado por hipertensión, hiperreflexia, inquietud, irritabilidad, convulsiones, sueño alterado, temblor, llanto incontrolable, sacudidas musculares, bradicardia, cianosis, distensión abdominal. Estos síntomas pueden aparecer inmediatamente después del parto hasta 3 semanas más tarde, y durar varios meses, dependiendo del grado de dependencia y del perfil farmacocinético del compuesto(7). Cuando las benzodiazepinas se usan en los momentos cercanos al parto (a veces se indican en pacientes con eclampsia, en pacientes con mucha ansiedad motora, para inhibir la musculatura pélvica o para dismi-

nuir la necesidad de analgésicos) pueden generar un cuadro neonatal conocido como "floppy infant syndrome" (síndrome del niño sin tono muscular), que se describe con apnea, relajación muscular, succión débil, depresión neurológica, bajos puntajes de Apgar e hipotermia(35, 46). El efecto de las benzodiazepinas en el desarrollo psicomotriz permanece controvertido, ya que algunos estudios en animales reportan retrasos madurativos(50). Así, las benzodiazepinas (en bajas dosis y por tiempo limitado), parecen ser menos riesgosas al principio que al final del embarazo(22).

• **Lactancia**

El manejo de la ansiedad durante el puerperio se apoya fundamentalmente en estrategias psicoterapéuticas efectivas como la psicoterapia cognitivo conductual, técnicas de relajación o la disminución del estrés al que se somete la paciente(46). Si éstas resultaran insuficientes, pueden utilizarse las benzodiazepinas sintomáticamente (lorazepam, temazepam, oxazepam) y en dosis bajas, y recordando que estos fármacos generan sedación, tendencia al sueño y dificultades para regular la temperatura en neonatos. Las benzodiazepinas se encuentran en leche materna en porcentajes variables, y es importante considerar que los recién nacidos las metabolizan más lentamente, por lo cual su acumulación y su potencial toxicidad son mayores. Atendiendo a estos reparos, es preferible evitar en estas pacientes el diazepam (por las reacciones adversas) y el alprazolam (por el síndrome de abstinencia en lactantes)(16, 37).

5. Otros agentes

Drogas utilizadas para tratar los síntomas extrapiramidales: Estos fármacos (trihexifenidilo, benzotropina) deben ser evitados durante el embarazo porque se asocian con malformaciones teratogénicas y con la aparición de síntomas anticolinérgicos en el recién nacido (retención urinaria y obstrucción intestinal)(37). La difenhidramina se relacionó con mayor riesgo de paladar hendido y síntomas de abstinencia neonatales. Estudios en animales reportaron malformaciones cardiovasculares luego de la utilización de amantadina. Las alternativas para manejar los síntomas extrapiramidales incluyen estrategias como disminuir la dosis o cambiar por un antipsicótico con otro perfil de reacciones adversas(17).

Conclusiones

Para finalizar este recorrido, algunos puntos merecen remarcar: se prefiere utilizar las drogas más conocidas y con mayor tiempo de experiencia clínica (no innovar en este terreno), asumir que no existe una conducta libre de riesgos, y generar consenso e incluir a la paciente (en todos los casos que sea posible), la familia y el equipo de salud en la elección del abordaje terapéutico ■

Referencias bibliográficas

1. Aichhorn W, Whitworth A, Weiss U, Stuppaek Ch. Mirtazapine and breast-feeding. *Am J Psychiatry* 2004; 161 (12): 2325
2. Altshuler L, Cohen L, Szuba M, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996; 153 (5): 592-606
3. Altshuler L, Hendrick V, Cohen LS. Course of mood and anxiety disorders during pregnancy and the postpartum period. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (suppl 2): 29-33.
4. Altshuler L. "Antidepressant therapy during pregnancy". In *Antidepressant therapy during the childbearing years*, Industry Supported Symposium in the 154th *APA Annual Meeting*, May 7 and 8 2001, New Orleans, Louisiana, USA
5. Altshuler L. Overview: The use of SSRIs in depressive disorders specific to women. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (suppl 7): 3-8
6. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 1994; 93 (1):137-150
7. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. Use of psychoactive medication during pregnancy and possible effects on the fetus and newborn. *Pediatrics* 2000; 105 (4): 880-887
8. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2002, 159 (4) supplement
9. Arana G, Rosenbaum J. *Handbook of psychiatric drug therapy*. Fourth Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000
10. Austin MP, Mitchell PB. Psychotropic medications in pregnant women: treatment dilemmas. *Med J Aust* 1998; 169: 428-431
11. Baldessarini R. "Fármacos y tratamiento de los trastornos psiquiátricos" (Capítulo 19). En: Goodman & Gilman: *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 9ª edición, México: Mc Graw-Hill Interamericana, 1996
12. Bar-Oz B, Nulman I, Koren G, Ito S. Anticonvulsants and breast-feeding. A critical review. *Paediatr Drugs* 2000; 2 (2): 113-126
13. Bergman U, Rosa FW, Baum C, Wiholm BE, Faich GA. Effects of exposure to benzodiazepine during fetal life. *Lancet* 1992; 340: 694-696
14. Biswas PN, Wilton LV, Pearce GL, Freemantle S, Shakir SAW. The pharmacovigilance of olanzapine: results of a post-marketing surveillance study on 8858 patients in England. *J Psychopharmacology* 2001; 15 (4): 265-271
15. Buist A. Treating mental illness in lactating women. *Medscape Women's health* 6 (2), 2001. Disponible en: URL:<http://www.medscape.com/Medscape/WomensHealth/journal/2001/v06.n02/wh7632.rand/wh7632.rand-01.html>
16. Burt V, Suri R, Altshuler L, Stowe Z, Hendrick V, Muntean E. The use of psychotropic medications during breast-feeding. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (7): 1001-1009
17. Burt V, Hendrick V. Psychiatric assessment of female patients. En: Hales RE, Yudofsky SC, Talbott JA. *The American psychiatric Press Textbook of Psychiatry*. 3rd edition. American Psychiatric Press, Inc., Washington DC, 1999
18. Burt V, Stein K. Epidemiology of depression throughout the female life cycle. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (suppl 7): 9-15
19. Calabrese J, Frye M: Anticonvulsants in bipolar disorder. Course at the 153rd *APA Annual Meeting*, May 2000, Chicago, USA
20. Calil HM. Fluoxetine: a suitable long-term treatment. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl 22): 24-29
21. Cohen LS, Rosenbaum JF. Psychotropic drug use during pregnancy: weighing the risks. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (suppl 2): 18-28
22. Costa LG, Steardo L, Cuomo V. Structural effects and neurofunctional sequelae of developmental exposure to psychotherapeutic drugs: experimental and clinical aspects. *Pharmacological Rev* 2004; 56: 103-147
23. Chaudron L, Jefferson J: Mood stabilizers during breastfeeding: A review. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (2): 79-90
24. Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JMR, Power JDB, Koren G, Einarson TR. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ* 1998; 317 (7162): 839-843
25. Ernst CL, Goldberg JF. The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (suppl 4): 42-55
26. Fernández L. Trastornos psiquiátricos en el embarazo y el puerperio. *Revista Argentina de Psicofarmacología* 1996; 3 (9): 18-25
27. Freeman MP, Wosnitzer Smith K, Freeman SA, McElroy S, Kmetz GF, Wright R et al. The impact of reproductive events on the course of bipolar disorder in women. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 284-287
28. Goldstein DJ, Corbin LA, Fung MC. Olanzapine-exposed pregnancies and lactation: early experience. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20 (4): 399-403
29. Hansen WF, Yankowitz J. Pharmacologic therapy for medical disorders during pregnancy. (Recommending medications during pregnancy: an evidenced-based approach). *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45 (1): 136-152
30. Hendrick V, Altshuler L. Management of major depression during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2002; 159 (10): 1667-1673
31. Hendrick V. The treatment of postpartum depression: risks and benefits to mother and child. In *Antidepressant therapy during the childbearing years*, Industry Supported Symposium in the 154th *APA Annual Meeting*, May 7 and 8 2001, New Orleans, Louisiana, USA
32. Iannantuono R, Tessler J. "Farmacología clínica". En: Zieher LM (director), Alvano S, Iannantuono R (editores). *Farmacología general. Colección de Farmacología*. Primera Edición. Grafica Atiko, Buenos Aires, 1997
33. Iqbal MM, Gundlapalli SP, Ryan WG, Ryals T, Passman TE. Effects of antimanic mood-stabilizing drug son fetuses, neonates, and nursing infants. *South Med J* 2001; 94(3): 305-322
34. Jufe GS, Mazaira S. "Farmacología del litio". En: Zieher LM (ed): *Psiconeurofarmacología clínica y sus bases neurocientíficas*. 3ª edición. Gráfica Siltor, Buenos Aires, 2003
35. Jufe GS. *Psicofarmacología práctica*. Editorial Polemos, Buenos Aires, 2001
36. Kaplan H, Sadock B: *Tratado de Psiquiatría* /VI. Editorial Inter-Médica, Buenos Aires, 1997
37. Kohen D. Psychotropic medication in pregnancy. *Advances in Psychiatric Treatment* 2004, vol 10: 59-66
38. Kornstein SG. The evaluation and management of depression in women across the life span. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl 24): 11-17
39. Laegreid L, Olegard R, Walstrom J, Conradi N. Teratogenic effects of benzodiazepine use during pregnancy. *J Pediatr* 1989; 114: 126-131
40. Littrell KH, Jonson CG, Peabody CD, Hilligoss N. Antipsychotics during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2000; 157 (8): 1342
41. Llewellyn A, Stowe ZN. Psychotropic medications in lactation. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (suppl 2): 41-52.
42. Llewellyn A, Stowe Z, Nemeroff Ch: Depression during pregnancy and the puerperium. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl 15): 26-32
43. Marcus S, Flynn HA, Young E, Ghaziuddin N, Mudd S. Recurrent "Depression in women throughout the life span". En: Greden JF (editor): *Treatment of Recurrent Depression* (Review of Psychiatry Series, vol 20 (5); Oldham JM y Riba MB, series editors) Washington, DC, American Psychiatric Publishing, 2001

Efectos adversos endócrinos de los psicofármacos

Irene María Elenitza

Médica Especialista en Psiquiatría. Médica de Planta del Hospital de Emergencias Psiquiátricas "Torcuato de Alvear", Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Vidal 2027, 6° D (1428). Tel: 4786-1219. E-mail: irene@reme.com.ar

Los efectos adversos endócrinos de los psicofármacos surgen de su acción sobre distintos ejes hormonales. Estas drogas modifican en forma directa o indirecta los mecanismos regulatorios de dichos ejes. En este artículo examinaremos los mecanismos de producción, las consecuencias clínicas y el tratamiento de los efectos adversos endócrinos de los psicofármacos sobre la prolactina, el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal y el eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo.

Efectos sobre la prolactina

La prolactina es una proteína polipeptídica (PM 23.000) y la hormona principal de la lactogénesis. Es sintetizada y secretada por las células lactotrofas de la anterohipófisis. Su secreción es episódica, con niveles más altos durante la noche. Los niveles basales de prolactina varían de acuerdo al sexo y la edad del individuo (Tablas 1 y 2)(11, 12, 14, 33).

Una gran variedad de factores endógenos y exógenos puede afectar la secreción de esta hormona.

Los agentes endógenos que regulan la secreción de

prolactina son liberados o actúan a través del hipotálamo, alcanzando la hipófisis a través del sistema portal hipofisario (Figura 1)(12, 14).

El factor inhibidor más importante de la liberación de prolactina es la secreción tónica de dopamina. La dopamina es liberada por la parte anterior del hipotálamo y, a través del tracto tuberoinfundibular se une a los receptores dopaminérgicos (D₂) localizados en las células lactotrofas de la hipófisis, inhibiendo la secreción de prolactina. Ésta, a su vez, incrementa directamente la actividad de las neuronas dopaminérgicas a nivel del hipotálamo medial, creando así un sistema de regulación de retroalimentación negativa de los niveles de prolactina circulantes(11, 14, 21, 28, 29).

Hiperprolactinemia

La hiperprolactinemia se define por niveles de prolactina superiores a 20 ng/ml en el hombre y 25 ng/ml en la mujer. Es el trastorno más común del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal y puede responder a causas fisiológicas (embarazo, lactancia, sueño, actividad sexual, estrés), enfermedades médicas (tumores hipota-

Resumen

Los psicofármacos afectan los mecanismos regulatorios de diferentes ejes neuroendócrinos. Este capítulo examina las interacciones entre psicofármacos y prolactina, eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo y eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. La hiperprolactinemia puede causar galactorrea, amenorrea, disfunción sexual, trastornos en la espermatogénesis y aumento en el riesgo de osteoporosis y fracturas. Los antipsicóticos atípicos producen menos hiperprolactinemia que los antipsicóticos convencionales. El litio posee importantes efectos sobre la función tiroidea. Durante el tratamiento con litio, los pacientes con enfermedad afectiva presentan en diferentes grados y combinaciones, niveles disminuidos de hormonas tiroideas y evidencia clínica de hipotiroidismo subclínico, hipotiroidismo clínico y bocio. Reportes recientes de la literatura sugieren que el ácido valproico puede estar relacionado con el síndrome de ovarios poliquísticos. Hasta tanto se disponga de mayor cantidad de datos, las mujeres que comiencen tratamiento con esta droga deben ser advertidas sobre la posibilidad de efectos adversos endocrinológicos.

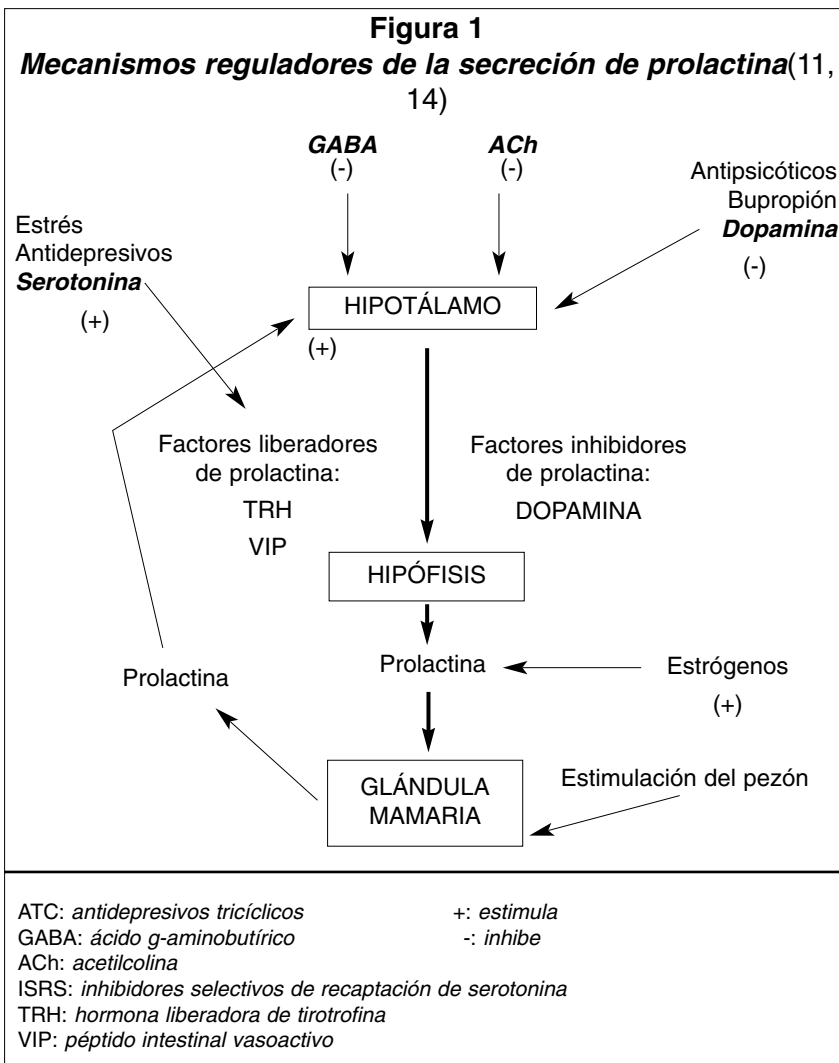
Palabras clave: Psicofármacos – Ejes neuroendócrinos – Drogas antipsicóticas – Prolactina – Litio – Ácido valproico

ENDOCRINOLOGIC SIDE EFFECTS OF PSYCHOTROPIC DRUGS

Summary

Psychotropic drugs affect the regulatory mechanisms of different neuroendocrine axis. This chapter reviews the interactions between psychotropic drugs and prolactin, the hypothalamic-pituitary-thyroid axis and the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. Hyperprolactinemia can cause galactorrhea, amenorrhea, sexual dysfunction, impaired spermatogenesis and increased risk for osteoporosis and fractures. Atypical antipsychotics cause less hyperprolactinemia than conventional antipsychotics. Lithium has important effects on thyroid function. During lithium treatment, affectively ill patients show, in varying degrees and combinations, reduced levels of thyroid hormones and clinical evidence of subclinical hypothyroidism, overt hypothyroidism and goiter. Recent literature reports suggest that valproic acid, may be associated with polycystic ovarian syndrome. Until additional data is available, women starting valproate therapy should be warned about the possibility of endocrinology side effects.

Key words: Psychotropic drugs – Neuroendocrine axis – Antipsychotic drugs – Prolactin – Lithium – Valproic acid



Actualmente se la considera la causa más importante de hiperprolactinemia persistente en mujeres eumenorreicas(2, 13, 14, 28).

Hiperprolactinemia inducida por drogas antipsicóticas

Es el efecto adverso endócrino más difundido de los psicofármacos, frecuentemente subdiagnosticado y que origina serias consecuencias clínicas tanto a corto como a largo plazo (Tablas 3 y 4). No se produce tolerancia a los efectos de la hiperprolactinemia inducida por psicofármacos. Las cifras de hiperprolactinemia inducida por antipsicóticos han demostrado ser superiores en mujeres que en hombres. Niveles de prolactina superiores a 30-60 ng/ml con frecuencia se acompañan de síntomas clínicos(3, 21, 23).

Como ya se mencionó, la prolactina estimula la liberación de dopamina. Ésta, a su vez, inhibe la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH), alterando la secreción y liberación de las hormonas folículo estimulante (FSH) y luteinizante (LH). La consecuencia primaria de esta inhibición es el hipogonadismo, que produce deficiencia estrogénica en la mujer y de testosterona en el hombre. Los síntomas clínicos del hipogonadismo en la mujer son: irregularidades menstruales, infertilidad, abortos espontáneos, disfunción sexual, galactorrea, ginecomastia, atrofia de órganos sexuales y osteoporosis. En los hombres, la prolactina se concentra en los testículos y disminuye la producción y motilidad espermática; las consecuencias clínicas más comunes de la hiperprolactinemia son: disfunción eréctil y eyaculatoria, disminución de la libido, impotencia parcial o completa y ginecomastia(5, 12, 14, 21, 23, 28, 29, 33).

Los pacientes tratados con antipsicóticos pueden presentar también alteraciones en la densidad mineral ósea (DMO). Este es uno de los efectos adversos evidenciables a largo plazo y que puede resultar en fracturas, osteopenia y osteoporosis(11). El grado de pérdida ósea está en relación con la duración del hi-

lámicos o hipofisarios) y farmacológicas (antidepresivos y antipsicóticos típicos y atípicos). La hiperprolactinemia es más frecuente en mujeres y pacientes jóvenes que en hombres(11, 14); causa el 9% de las amenorreas y el 70% de las amenorreas/galactorreas en mujeres en edad fértil, y genera el 5% de los casos de impotencia e infertilidad en hombres(28).

Existen diferentes isoformas de la prolactina: prolactina monomérica, gran prolactina (*big prolactin*) y macroprolactina (gran gran prolactina -*big big prolactin*-). Esta última surge de la unión de la prolactina con anticuerpos IgG; este complejo no puede unirse al receptor de la prolactina y por lo tanto no genera síntomas de hiperprolactinemia. La macroprolactina no afecta el control pituitario de la secreción de prolactina, y su aumento no precisa tratamiento especí-

Tabla 1
Niveles séricos de prolactina en mujeres(12)

Edad / Fase del ciclo	nm/L	ng/L
recién nacida	< 20	< 500
1 a 5 meses de vida	0,27- 0,64	6- 14
infancia	0,18- 0,36	4- 8
fase folicular	< 0,9	< 20
fase lútea	< 1,8	< 40

Tabla 2
Niveles séricos de prolactina en hombres(12)

Edad	nm/L	ng/L
recién nacido	6,8- 8,6	141- 189
1 a 5 meses de vida	0,27- 0,64	6- 14
infancia	0,18- 0,36	4- 8
adulto	< 0,7	< 15

Tabla 3 Efectos clínicos de la hiperprolactinemia a corto plazo(21)	
Mujeres	Hombres
Trastornos menstruales	↓ libido
Galactorrea	Disfunción eréctil
Disfunción sexual	Disfunción eyaculatoria
Infertilidad	↓ espermatogénesis
Agrandamiento mamario	Ginecomastia
↓: <i>disminución</i>	

Tabla 3 Efectos clínicos de la hiperprolactinemia a largo plazo (21)	
Mujeres	Hombres
↓ DMO	↓ DMO
¿Enfermedad cardiovascular?	¿Enfermedad cardiovascular?
¿Cáncer mamario?	
¿Depresión?	¿Depresión?
DMO: <i>densidad mineral ósea</i>	
↓: <i>disminución</i>	

pogonadismo, en cambio los resultados de los estudios que intentaron establecer un correlato entre el nivel de hiperprolactinemia y la densidad ósea son controvertidos(24). La disminución de la DMO se puede generar por un reducido pico de masa ósea o por una prematura aceleración de la pérdida ósea, dependiendo del momento en que ocurre la hiperprolactinemia (adolescencia o adultez). La hiperprolactinemia sin hipogonadismo asociado no implica riesgo de osteoporosis(23).

La galactorrea es más frecuente en mujeres premenopáusicas, en las que tienen hijos y en las que presentan amenorrea crónica inducida por drogas antipsicóticas. Estas últimas pacientes presentan galactorrea espontánea en un 10 a un 57%. En los hombres también puede evidenciarse galactorrea inducida por antipsicóticos, con menor frecuencia que en las mujeres(5, 33).

Algunos estudios asociaron el aumento de prolactina con un incremento en el riesgo de presentación de cáncer mamario en mujeres pero, hasta el momento, estos resultados no son concluyentes. La asociación entre enfermedad cardiovascular e hiperprolactinemia actualmente se encuentra en investigación, del mismo modo que la asociación entre hiperprolactinemia, hipoestrogenismo y trastornos afectivos(11, 14).

Antipsicóticos típicos (AT)

Los AT elevan las concentraciones plasmáticas de prolactina entre 2 y 10 veces, dependiendo de la dosis de la droga. Este efecto adverso se puede encontrar hasta en el 95% de los pacientes tratados(5, 14, 21, 27). El mecanismo de producción es el bloqueo de receptores D₂ a nivel del tracto túberoinfundibular, con pérdida de la normal supresión de la prolactina por la dopamina(3, 28). El aumento de prolactina está relacionado con un porcentaje de ocupación del receptor D₂ del 50 al 75%(5, 23).

El tiempo que media entre la iniciación del tratamiento con haloperidol y la elevación de la prolactina es aproximadamente de 6 a 9 días; el aumento inicial es seguido por una meseta. Luego de interrumpido el tratamiento, los niveles de la hormona retornan a su nivel basal entre las 48 hs y las 3 semanas. Si el antipsicótico es de depósito, los niveles de prolactina pueden tardar hasta 6 meses en normalizarse(14, 33).

En mujeres tratadas con estas drogas la prevalencia de irregularidades menstruales y de galactorrea es del 26 al 91% y del 19% respectivamente(23).

Antipsicóticos atípicos (AA)

Los AA difieren entre sí respecto a la acción sobre la secreción de prolactina, reflejando esto las diferentes afinidades de estas drogas sobre el receptor D₂ y serotoninérgico 2 (5-HT₂)(23, 29, 31). Los síntomas de hiperprolactinemia se reportaron hasta en un 50% de pacientes (hombres y mujeres) en tratamiento con antipsicóticos atípicos (9). Comparativamente con los AT, estas drogas producen aumentos de prolactina menos prominentes y menos disfunción sexual(7, 11, 12, 28).

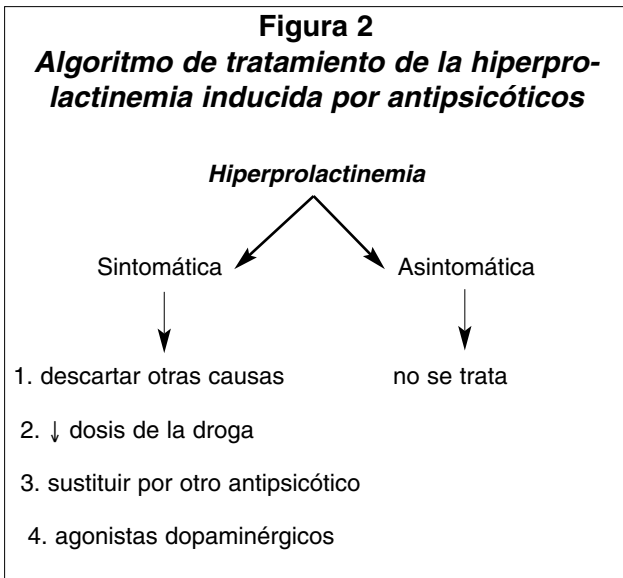
Los AA aumentan los niveles de prolactina en forma dosis dependiente en las primeras 5 horas luego de ingerir la droga, descendiendo a las 24/48 hs. La risperidona es la excepción a este patrón, ya que produce aumentos de prolactina significativos y sostenidos a lo largo del tiempo. Las irregularidades menstruales con esta droga se presentan en el 8 al 48% de mujeres tratadas. Comparativamente con el haloperidol y la risperidona, la olanzapina produce menor aumento de prolactina(21, 23). El mecanismo por el cual el aumento de prolactina por AA es transitorio aún no está claro. Algunos autores lo atribuyen a las diferencias en la constante de disociación del receptor D₂ entre los distintos AA(17, 23, 31). Se observa un riesgo decreciente para producir aumento de prolactina entre los diferentes AA, en el siguiente orden: risperidona, olanzapina, ziprasidona, quetiapina y clozapina(15).

Tratamiento de la hiperprolactinemia inducida por drogas antipsicóticas

Antes de iniciar el tratamiento con una droga antipsicótica se debe interrogar al paciente acerca de la presencia de disfunción sexual, infertilidad, galactorrea, amenorrea, disfunción eréctil o eyaculatoria. Además de la anamnesis se requiere un examen físico de rutina que examine los pechos en el hombre y las mamas en la mujer.

¿Qué conducta se deberá tomar frente a la aparición de síntomas clínicos atribuibles a hiperprolactinemia inducida por antipsicóticos? (Fig.2)

1. Descartar otras causas de aumento de prolactina.
2. Reducir la dosis del antipsicótico. Esta medida no siempre es efectiva, ya que pueden empeorar los síntomas de la enfermedad psiquiátrica.
3. Si no es posible reducir la dosis, se debe sustituir



la droga por otra que no aumente los niveles de prolactina. Se sugiere sustituir por quetiapina (la clozapina no es de primera elección debido a los efectos adversos hematológicos). Cuando se cambia un AT por un AA, los niveles de prolactina pueden tardar hasta 3 meses en normalizarse(8, 18, 19).

4. Agregar agonistas dopaminérgicos. Los más utilizados son: bromocriptina (7,5-15 mg/d), cabergolina (0,5 a 1 mg por semana) o amantadina (200-300 mg/d)(7, 18, 23, 27, 28).

5. Solicitar RMN cuando a pesar del tratamiento los niveles de prolactina no retornan a cifras basales.

La hiperprolactinemia asintomática no precisa tratamiento.

Efectos sobre el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal

Estudios realizados en mujeres epilépticas en edad fértil evidenciaron que el tratamiento a largo plazo con ácido valproico (AVP) incrementaba el riesgo de hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos (PCO).

No existen hasta el momento estudios controlados que hayan evaluado estos trastornos endocrínicos en pacientes psiquiátricas medicadas con AVP a largo plazo (no epilépticas), pero existen algunos datos que refieren que el tratamiento crónico con AVP se asocia a un incremento en la tasa de efectos adversos endócrinos tales como irregularidades menstruales e hiperandrogenismo(30).

Tabla 5 Criterios diagnósticos de PCOS(16)
1. Hiperandrogenismo con o sin manifestaciones dérmicas (hirsutismo, acné, distribución pilosa masculina)
2. Irregularidades menstruales (oligomenorrea, amenorrea)
3. Ausencia de otros trastornos asociados con PCOS
4. Presencia de ovarios poliquísticos por ultrasonografía
PCOS: <i>síndrome de ovario poliquístico</i>

PCO y síndrome de ovario poliquístico (PCOS): ¿cuál es la diferencia?

Se denomina PCO a la presencia de por lo menos 10 folículos subcapsulares de 2 a 8 mm de diámetro agrupados en el estroma ovárico engrosado. No se trata de una condición intrínseca patológica; hasta un 25% de pacientes que poseen PCO no presentan trastornos endócrinos ni irregularidades menstruales.

Por otro lado, el PCOS constituye un síndrome clínico, reportado inicialmente por Stein y Leventhal en 1935 (Tabla 5)(16). Del 2 al 7% de mujeres en edad reproductiva presentan este síndrome, que clínicamente se evidencia por hirsutismo y alteraciones en el ciclo menstrual(22, 30).

Etiología del PCOS

La etiología de este síndrome es desconocida, pero se han destacado posibles factores de riesgo para su desarrollo: predisposición genética, falla ovárica, epilepsia, obesidad e insulino-resistencia. Actualmente la teoría etiopatogénica más aceptada es la presencia de una disfunción ovárica primaria(16, 22, 30).

¿Cuál es la asociación entre AVP y PCOS?

La literatura científica aporta datos que señalan una primera asociación entre hiperandrogenismo, PCO y epilepsia, dejando de lado la posibilidad de considerarlos efectos adversos a largo plazo de alguna medicación anticonvulsivante(30).

De todos modos, el AVP puede incrementar el riesgo para el desarrollo de PCO/PCOS. Esta droga produce aumento de peso (en un 44 a un 57% de las pacientes tratadas), irregularidades del ciclo menstrual, hiperinsulinemia e hiperandrogenismo. Todas esas condiciones se encuentran dentro de los factores de riesgo para PCOS(8, 22, 30). Además, el AVP actúa modulando la neurotransmisión gabaérgica, y esto también contribuiría al desarrollo de PCO/PCOS, ya que el GABA interfiere con la liberación de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), afectando así la secreción de hormona luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH).

Por último, el AVP posee un efecto directo sobre la formación de andrógenos ováricos, ya sea por inhibición de la conversión de testosterona en estradiol o por la estimulación de la producción de andrógenos ováricos. Altos niveles de testosterona detienen la maduración folicular y pueden eventualmente contribuir al desarrollo de PCO(8).

Recomendaciones para el uso de AVP en mujeres en edad fértil

No existen hasta el momento guías consensuadas sobre este tema. El AVP no se encuentra contraindicado en mujeres menores de 20 años, pero éstas deben ser consideradas un grupo de particular riesgo para quienes el tratamiento a largo plazo con la droga será cuidadosamente evaluado. En caso de iniciar el tratamiento con esta droga, algunos autores(8) recomiendan solicitar previamente un dosaje de testosterona libre, de dehidroepiandrosterona (DEA) y una

Tabla 6
Concentración plasmática de las hormonas tiroideas(26)

T4: 5 a 10 µg/dl T4 libre: 0,9 a 1,9 ng/dl T3: 88 a 162 ng/dl T3 libre: 250 a 550 pg/dl TSH: 0,4 a 4,6 µU/mL
T4: tiroxina T3: triiodotironina TSH: tirotrófina

ecografía ginecológica, para descartar presencia de hiperandrogenismo o PCO.

Si aparecen signos clínicos de hiperandrogenismo o PCOS en pacientes bipolares en tratamiento con AVP, considerar el cambio de medicación(8, 30).

Efectos sobre el eje hipotálamo- hipófiso- tiroideo

La síntesis y liberación de tiroxina (T4) y triiodotironina (T3) por la glándula tiroides son reguladas por la tirotrófina (TSH), hormona secretada por la anterohipófisis. La biosíntesis y liberación de TSH por las células tirotróficas es modulada por la hormona liberadora de tirotrófina (TRH), secretada por el núcleo paraventricular del hipotálamo. La TRH también estimula la liberación de prolactina por las células lactotrofas de la hipófisis. La T4 y la T3 ejercen una retroalimentación negativa sobre las células tirotróficas, generando una disminución en la síntesis y liberación de TSH y de TRH(5, 19).

Los niveles plasmáticos de TSH cercanos al límite superior del rango (>3 mU/L) pueden indicar disfunción tiroidea leve con riesgo de progresión hacia un hipotiroidismo, especialmente si se detectan anticuerpos positivos. En esos casos se reitera el dosaje de TSH agregando el de T4 libre (Tabla 6)(26).

Litio

El litio afecta la función tiroidea a diferentes niveles (Tabla 7). Frente a la acción del litio sobre la glándula se desencadenan mecanismos compensatorios que previenen el desarrollo de hipotiroidismo en la mayoría de los pacientes. Pero cuando están presentes factores de riesgo adicionales, ya sea extrínsecos o intrínsecos (deficiencias inmunitarias), estos mecanismos compensatorios pierden su efectividad, pudiendo aparecer consecuencias clínicas relevantes(6, 10, 32).

Durante el tratamiento con litio los pacientes pueden presentar hipotiroidismo, hipotiroidismo subclínico y bocio, disminución de los niveles de T4 y T3, aumento de TSH e hiperrespuesta de TSH a la estimulación por TRH. Es importante destacar que todos los efectos del litio sobre la tiroides son reversibles al interrumpir el tratamiento con la droga(3, 25).

El hipotiroidismo subclínico es el efecto adverso endócrino más frecuente (5 al 23% de pacientes en tratamiento) del litio sobre la tiroides(3). Por año, el 5 al 10 % de pacientes con hipotiroidismo subclí-

Tabla 7
Efecto del litio sobre la glándula tiroides(25)

El litio interfiere en la síntesis y liberación de las hormonas tiroideas, actuando sobre distintos procesos:

1. Recaptación de yodo por parte de la glándula tiroides
2. Iodinación de la tirosina, por inhibición de la activación de la adenililciclase tiroidea, que media la acción de la TSH sobre la glándula
3. Liberación de T4 y T3
4. Inhibición del pasaje de T4 a T3

TSH: tirotrófina
T4: tiroxina
T3: triiodotironina

co puede progresar hacia un hipotiroidismo franco. Esto es más frecuente en aquellos pacientes con enfermedades crónicas progresivas y en los que presentan niveles de TSH por encima de 10 µU/L(20).

El riesgo de progresión hacia un hipotiroidismo clínico en pacientes que están en tratamiento con litio es mayor en los que presentan una función tiroidea comprometida previamente al tratamiento o que poseen antecedentes familiares de enfermedad tiroidea. Estos pacientes presumiblemente no podrán poner en marcha los mecanismos compensatorios glandulares(4).

El lapso entre el inicio de tratamiento con litio y la aparición de hipotiroidismo varía entre el 6° y el 18° mes de tratamiento, según diferentes autores(3, 15, 27).

En pacientes que toman litio la prevalencia de hipotiroidismo clínico es del 8 al 34%(26). Es más frecuente en mujeres que en hombres, y la prevalencia

Tabla 8
Recomendaciones para el inicio y el seguimiento de pacientes tratados con litio(3)

Antes de iniciar el tratamiento:

1. Realizar examen físico
2. Interrogar al paciente acerca de antecedentes personales y/o familiares de patología tiroidea
3. Dosaje plasmático de TSH y T4 libre
4. Interrogar al paciente acerca de la toma simultánea de otras drogas_a

Durante el tratamiento:

1. Primeros 6 meses de tratamiento con litio: dosaje de TSH cada 3 meses
2. Luego de los primeros 6 meses de tratamiento con litio: dosaje de TSH cada 6 a 12 meses
3. Reiterar dosaje de TSH ante el surgimiento de sintomatología depresiva, síntomas de hipotiroidismo, refractariedad al tratamiento

a: la administración de carbamazepina puede ocasionar una reducción en los niveles de TSH

TSH: tirotrófina
T4: tiroxina
hp: hipotiroidismo

se incrementa con la edad (mayores de 40 años), la duración del tratamiento con litio y en los pacientes bipolares con ciclado rápido(4, 5, 20).

Es de fundamental importancia la evaluación de la función tiroidea del paciente previamente y durante el tratamiento con la droga(3) (Tabla 8).

El bocio no siempre se asocia con hipotiroidismo(5). Aproximadamente entre un 3 a 15% de pacientes en tratamiento con litio desarrollan bocio(3, 4). Se trata de un bocio difuso no tóxico. Las hormonas tiroideas son normales y la evolución esperable es que remita el bocio en forma espontánea luego de unos años de tratamiento con litio(3, 6, 27).

Carbamazepina y oxcarbazepina

Las dosis altas de la carbamazepina (CBZ) pueden disminuir la concentración plasmática de T4 libre y total en pacientes con trastornos afectivos, y producir una menor respuesta de la TSH a la TRH. Estas alteraciones se deberían al aumento del *clearance* hepático de T4 pero no de T3, y a la acción de la carbamazepina a

nivel central reduciendo la secreción de TSH por parte de la hipófisis(3, 25). Cuando se combina esta droga con litio, la disminución de la TSH puede velar el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico(6). No es frecuente la aparición de hipotiroidismo con carbamazepina, pero ante la reaparición de síntomas depresivos en pacientes en tratamiento con la droga, lo aconsejable es solicitar un dosaje de hormonas tiroideas(4, 5, 20).

La oxcarbazepina posee igual efecto sobre la tiroidea que la CBZ(3).

Antidepresivos

La desipramina puede aumentar levemente la TSH, la T3 y la T4 o, por el contrario, al igual que la imipramina puede disminuir la T4 e incluso la T3. Probablemente esto se deba a la formación de un complejo dentro de la glándula tiroidea entre el iodo molecular y las drogas o sus metabolitos. No es necesario monitorear la función tiroidea cuando se usan estas drogas(3, 25) ■

Referencias bibliográficas

- Alexiadis M, Whitehorn D, Woodley H, Kopala L. Prolactin elevation with quetiapine. *Am J Psychiatry* (Letters to the editor) 2002; 159 (9): 1608.
- Amadori P, Dilberis C, Marcolla A. All the studies on hyperprolactinemia should not forget to consider the possible presence of macroprolactinemia. *European Journal of Endocrinology* (Letters to the editor) 2004; 150: 93-94.
- Antunez PB. "Efectos endocrinológicos de los psicofármacos". En: *Colección de farmacología. Psiconeurofarmacología clínica y sus bases neurocientíficas* (3ra edición). Buenos Aires, editado por Prof. Dr. Luis María Zieher, Gráfica Siltor, 2003.
- Arana GW, Rosenbaum JF. *Handbook of psychiatric drug therapy* (4th edition). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
- Bezchlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ. *Clinical handbook of psychotropic drugs* (12th revised edition). Canada, Hogrefe & Huber Publishers, 2002.
- Bocchetta A, Mossa P, Velluzzi F, Mariotti S, Del Zompo M, Loviselli A. Ten year follow up of thyroid function in lithium patients. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21 (6): 594-598.
- Cavallaro C, Cocchi F, Angelone SM, Lattuada E, Smeraldi E. Cabergoline treatment of risperidone-induced hyperprolactinaemia: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 187-190.
- Ernst CL, Goldberg JF. The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (4): 42-55.
- Goff DC. "Risperidone". En: *Textbook of psychopharmacology* (3th edition). Schatzberg AF, Nemeroff ChB (eds). Washington DC. The American Psychiatric Publishing, Inc., 2004.
- Gyulai L, Bauer MS, García-España F, Cnaan A, Whybrow PC. Thyroid hypofunction in patients with rapid-cycling bipolar disorder after lithium challenge. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 899-905.
- Halbreich U, Kinon BJ, Gilmore JA, Kahn LS. Elevated prolactin levels in patients with schizophrénia: mechanisms and related adverse effects. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 53-67.
- Hamner M. The effects of atypical antipsychotics on serum prolactin levels. *Annals of Clinical Psychiatry* 2002; 14 (3): 163-173.
- Hattori N. Macroprolactinemia: a new cause of hyperprolactinemia. *J Pharmacol Sci* 2003; 92: 171-177.
- Hummer M, Huber J. Hyperprolactinaemia and antipsychotic therapy in schizophrénia. *Curr Med Res Opin* 2004; 20 (2): 189-197. Disponible en: http://www.medscape.com/viewarticle/468929_print.
- Jufe G. *Psicofarmacología Práctica*. Buenos Aires, Polemos, 2001.
- Kaltsas GA, Isidori AM, Gordon MB, Grossman AB. Secondary forms of polycystic ovary syndrome. *Trend in Endocrinology and Metabolism* 2004; 15 (5): 204-208.
- Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 360-369.
- Keller R, Mongini F. Switch to quetiapine in antipsychotic agent-related hyperprolactinaemia. *Neurol Sci*, 2002; 23: 233-235.
- Kingsbury SJ, Castelo C, Abulseoud O. Quetiapine for olanzapine-induced galactorrhea. *Am J Psychiatry* (Letters to the editor) 2002; 159 (6): 1061.
- Kleiner J, Altshuler L, Hendrik V, Hershman JM. Lithium induced subclinical hypothyroidism: review of the literature and guidelines for treatment. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (4): 249-255.
- Maguire GA. Prolactin elevation with antipsychotic medications: mechanisms of action and clinical consequences. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (4): 56-62.
- McIntyre RS, Mancini DA, McCann S, Srinivassan J, Kennedy SH. Valproate, bipolar disorder and polycystic ovarian syndrome. *Bipolar Disorder* 2003; 5: 28-35.
- Misra M, Papakostas GI, Klibanski A. Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin bone metabolism. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (12): 1607-1618.
- Naidoo U, Goff DC, Klibanski A. Hyperprolactinaemia and bone density: the potential impact of antipsychotic agents. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 97-108.
- O'Connor D, Gwirtsman H, Loosen PT. "Thyroid function in psychiatric disorders". En: *Psychoneuroendocrinology. The scientific basis of clinical practice*. Wolkowitz O, Rothschild AJ (eds). Washington DC. The American Psychiatric Publishing, Inc., 2003.
- Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *The Lancet* 2004; 363: 793-803.
- Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista Ch. *Manual of clinical psychopharmacology* (4th edition). Washington DC. The American Psychiatric Publishing, Inc., 2003.
- Serri O, Chik CL, Ur E, Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ* 2003; 169 (6): 575-581.
- Smith S. Effects of antipsychotics on sexual and endocrine function in women: implications for clinical practice. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23 (1): 27-31.
- Soares JC. Valproate treatment and the risk of hyperandrogenism and polycystic ovaries. *Bipolar Disorder* 2000; 2: 37-41.
- Turrone P, Kapur S, Seeman MV, Alastair JF. Elevation of prolactin levels by atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2002; 159 (1): 133-135.
- Valle J, Ayuso-Gutierrez JL, Ayuso-Mateos JL. Evaluation of thyroid function in lithium-naive bipolar patients. *Eur Psychiatry* 1999; 14: 341-345.
- Wieck A, Haddad PM. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in women: pathophysiology, severity and consequences. *British Journal of Psychiatry* 2003; 182: 199-204.

Efectos adversos de los psicofármacos sobre las funciones sexuales

Alexis Mussa

Médico Especialista en Psiquiatría. Jefe de Trabajos Prácticos de la 1° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Av. Córdoba 1584 7°A (1055) Buenos Aires. E-mail: amussa@intramed.net

Introducción

Consideraciones generales

La disfunción sexual (DS) asociada con el tratamiento psicofarmacológico es un evento relativamente frecuente que genera malestar en los pacientes, disminuyendo habitualmente la adherencia al tratamiento. La evaluación apropiada de la función sexual comienza con un entendimiento de las fases del ciclo de respuesta sexual. Estas fases incluyen deseo, excitación, orgasmo y resolución (Gráfico 1). Además, la satisfacción también es importante con respecto a la actividad sexual. Las DS pueden categorizarse de acuerdo a la fase del ciclo de respuesta sexual con la cual interfieran(6, 30, 53):

- Deseo (libido), manifestado por fantasías acerca de la actividad sexual y/o el deseo de mantener actividad sexual. Incluye componentes fisiológicos, cognitivos y conductuales.
- Excitación, reflejada por una sensación subjetiva de placer sexual, con cambios fisiológicos concomitantes, como pueden ser la erección en el hombre y la lubricación, vasodilatación e ingurgitación de genitales externos en la mujer.
- Orgasmo, definido como el pico de placer sexual con liberación de la tensión sexual, asociado con contracciones rítmicas de estructuras reproductivas y

perineales, y cambios cardiovasculares y respiratorios. Las mujeres potencialmente pueden experimentar múltiples orgasmos, ya que no poseen un período refractario postorgásmico.

Al hacer referencia a función y DS, particularmente en relación con la enfermedad psiquiátrica y su tratamiento, resulta de utilidad una adecuada definición de estos términos. Queja sexual es sólo un expresión de insatisfacción o de dolor en relación al sexo. Por el contrario, DS es una alteración de una o más fases del ciclo de respuesta sexual, o dolor sexual que afecta una de esas fases. Finalmente, trastorno sexual define una DS que cumple con los criterios del DSM-IV para trastorno sexual (disfunción sexual más malestar significativo o conflicto interpersonal)(6, 36). En la Tabla 1 se describen los problemas sexuales de más frecuente observación en la práctica clínica.

La determinación de una DS en un paciente con un padecimiento psiquiátrico puede ser muy difícil de realizar, debiendo incluir el diagnóstico diferencial(64, 143) si la DS es primaria (ej. trastorno por deseo sexual hipoactivo), asociada a un trastorno médico general (ej. diabetes), asociada a tratamiento de un trastorno médico general (ej. antihipertensivos), asociada a un trastorno psiquiátrico (ej. depresión) o asociada a tratamiento de un trastorno psiquiátrico (ej. antidepresivos).

Resumen

Se han reportado alteraciones de la función sexual normal con muchas clases de fármacos. Los psicofármacos, entre ellos los antidepresivos y los antipsicóticos, también se han asociado con efectos adversos sexuales. Los mecanismos fisiológicos básicos de las fases sexuales normales (libido, excitación y orgasmo), y como estos mecanismos pueden ser alterados por algunos psicotrópicos, le brindan al psiquiatra un marco conceptual para poder emplearlos, minimizando los eventos adversos sexuales al comenzar y continuar un tratamiento. El manejo exitoso de las manifestaciones adversas sexuales durante el tratamiento comienza con un abordaje sistemático a los fines de determinar el tipo de disfunción sexual, los factores contribuyentes y, finalmente, estrategias de manejo que deben ser ajustadas para cada paciente en forma individual. Este trabajo proporciona guías para la evaluación, prevención y tratamiento de los efectos adversos sexuales asociados con el tratamiento antidepresivo y antipsicótico.

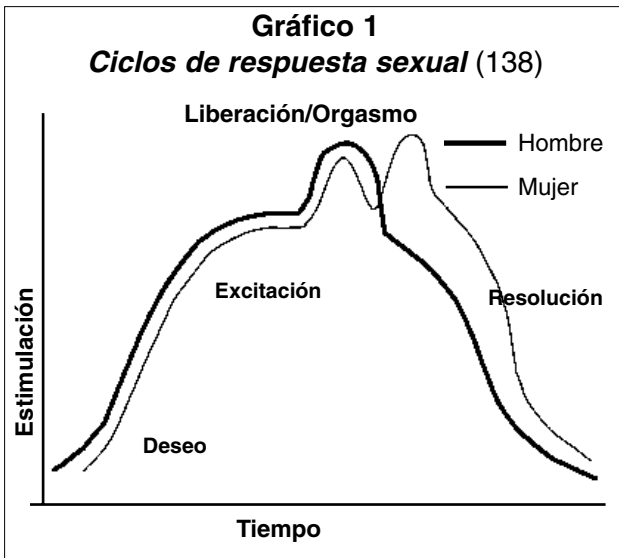
Palabras clave: Disfunción sexual – Antidepresivos – Antipsicóticos – Tratamiento

SIDE EFFECTS OF THE PSYCHIATRIC DRUGS ON THE SEXUAL FUNCTIONS

Summary

Several groups of pharmacological agents have been reported to disrupt normal sexual function. Psychotropic medications, such as antidepressants and antipsychotics, have also been associated with sexual side effects. The procedure by which, the basic physiologic mechanisms of the normal sexual phases (libido, arousal, and orgasm) are disrupted by some psychotropics provide a framework to minimize sexual side effects when initiating and continuing treatment. Successful management of sexual complaints during treatment should begin with a systematic approach to determine the type of sexual dysfunction, potential contributing factors, and finally delineating strategies that should be tailored to the individual patient. This article provides guidelines for the assessment, management, and prevention of sexual side effects associated with antidepressant and antipsychotic treatment.

Key words: Sexual dysfunction – Antidepressants – Antipsychotics – Treatment



La función sexual debe ser establecida durante la entrevista inicial para poder determinar un valor de referencia basal para cada paciente, permitiéndole de esta manera al psiquiatra determinar si el paciente es sexualmente activo y/o si la DS es parte del perfil clínico presentado por el paciente(86, 139). Igualmente, es importante valorar la importancia del funcionamiento sexual al seleccionar un psicofármaco, y reevaluarlo periódicamente durante el curso del tratamiento, pudiendo de esta forma detectarse cualquier problema que pudiera surgir. Generalmente los efectos adversos sexuales inducidos por fármacos comprometen más de una fase.

La etiología de la DS es generalmente multifactorial: médica, inducida por sustancias o psicosocial/situacional, o debida a una combinación de estos factores(35, 116, 171). La diferenciación de los síntomas inducidos por el tratamiento de aquellos provocados por la enfermedad puede constituir un desafío diagnóstico.

A pesar de su incuestionable validez e importancia, no se describirán los abordajes no farmacológicos de las DS, por escapar los mismos a los objetivos de este trabajo.

Tabla 1
Diferentes problemas sexuales

- A nivel del deseo: disminución de la libido
- A nivel de la excitación
 - Excitación sexual inhibida
 - Disminución de la sensibilidad genital
 - Disfunción eréctil
 - Dificultades para alcanzar/mantener lubricación vaginal
- A nivel del orgasmo
 - Retraso de orgasmo/eyacuación
 - Anorgasmia parcial/completa
 - Eyacuación precoz
- A nivel de la satisfacción
- Dolor (asociado con la actividad sexual con el orgasmo)

Fisiología de la función sexual

Existen variados mecanismos fisiológicos involucrados en las fases de respuesta sexual, que generalmente ejercen sus actividades en forma combinada. Los principales son: en la fase de deseo, la testosterona y la dopamina; en la fase de excitación, el estímulo central y táctil, los sistemas parasimpático y simpático (en menor medida), el óxido nítrico y la neurotransmisión dopaminérgica central; en la fase de orgasmo, la oxitocina, la serotonina, la dopamina, el estímulo a-adrenérgico (en la emisión de esperma) y el parasimpático (en la eyacuación)(34, 36, 92, 110). El entendimiento del mecanismo fisiológico relacionado con el orgasmo es todavía rudimentario.

Los efectos del estrógeno y la progesterona corresponden principalmente al género femenino, mientras que los efectos periféricos de la testosterona sobre la estructura genital corresponden principalmente al género masculino.

• Fármacos que comprometen la actividad sexual

Como fuera mencionado, la DS asociada a fármacos es de frecuente observación en la práctica clínica. Se han informado DS con más de 100 drogas no psicotrópicas. En la Tabla 2 se enumeran algunos fármacos de uso corriente en psiquiatría que pueden comprometer la actividad sexual.

1. Prevalencia de disconformidad en la esfera sexual en la población general

Según un estudio publicado en 1999(82), en la población general el 43% de 1749 mujeres y el 30% de 1410 hombres manifestaron quejas en el área sexual. En las mujeres se observó que la prevalencia de problemas sexuales disminuía con la edad, excepto los relacionados con la lubricación y la excitación asociados con la menopausia. Las mujeres jóvenes describieron dificultades con el deseo sexual y dificultad para alcanzar el orgasmo. Por el contrario, los hombres reportaron dificultades en la erección, que aumentan con la edad y, en menor medida, menos deseo.

2. Evaluación de la función sexual

La valoración del funcionamiento sexual es compleja. Los pacientes no informan espontáneamente a sus médicos de una DS, por cuestiones personales vincula-

Tabla 2
Disfunción sexual asociada a fármacos

- Antidepresivos
- Antipsicóticos
- Litio, carbamazepina
- Psicoestimulantes
- Sustancias de abuso
- Esteroides
- Antihipertensivos (ej. b-bloqueantes)
- Bloqueantes H2
- Antiparkinsonianos

das al comportamiento sexual, o por miedo, vergüenza o ignorancia. Además, los pacientes no esperan mucha ayuda al respecto de parte de sus médicos(88, 102, 142). Como resultado de todo lo descripto, las estimaciones disponibles de la magnitud de los problemas sexuales, asociados o no a medicación psicotrópica, no son absolutamente confiables. Existen escalas que evalúan específicamente la función sexual. Dos de las más utilizadas son la Escala de experiencias sexuales Arizona ("Arizona Sexual Experience Scale-ASEX")(90), que con 5 preguntas mide el deseo sexual, la facilidad para la excitación y el orgasmo, y la satisfacción con respecto a este último; y el Cuestionario de cambios en el funcionamiento sexual ("Changes in Sexual Functioning Questionnaire-CSFQ")(31), que con 14 preguntas cuantifica el placer sexual, el deseo en términos de frecuencia e interés, la activación/excitación/estimulación y el orgasmo. Existen otras herramientas también utilizadas, el Inventario sexual Rush ("Rush Sexual Inventory-RSI")(170); la Entrevista para funcionamiento sexual Derogatis ("Derogatis Interview for Sexual Functioning-Short Report-DISF-SR")(45); y el Cuestionario de DS relacionadas con psicotrópicos ("Psychotropic-Related Sexual Dysfunction Questionnaire-PRSexDQ"), que consta de 7 ítems relacionados con DS, y posee la particularidad de haber sido desarrollada en castellano(102).

3. Evaluación clínica basal en presencia de disfunción sexual

Para poder realizar una adecuada evaluación se debe contar con(35, 41, 116):

- *Antecedentes del paciente*, que incluyen los antecedentes psiquiátricos, la historia de la DS actual, la historia sexual, el uso de sustancias, los antecedentes médicos, las medicaciones recibidas y la revisión de factores de riesgo concurrentes.

- *Examen físico* que incluya: signos vitales (para evaluar hipertensión); signos de disfunción tiroidea, diabetes, alcoholismo, aterosclerosis, dislipemias, anemia, neuropatía periférica, evidencia de hiperprolactinemia o hipogonadismo, examen genitourinario.

- *Exámenes de laboratorio*, en los cuales se solicitará hemograma completo, glucosa (HbGA1c en diabéticos), perfil lipídico, función tiroidea, prolactina, testosterona, alcoholemia, pesquisa de tóxicos en orina.

4. Consecuencias potenciales de la disfunción sexual.

La emergencia o empeoramiento de una DS preexistente generalmente es acompañada de cambios psicológicos y conductuales. Algunas consecuencias potenciales son(28, 50):

- Malestar psicológico.
- Calidad de vida reducida.
- Autoestima comprometida.
- Dificultades relacionales.
- Sentimientos de rechazo en la pareja.
- Disminución en la motivación para acercarse a la pareja o para buscar pareja.
- Falta de adherencia al tratamiento farmacológico.

• Funcionamiento sexual y antidepresivos

Los cambios en la función sexual pueden ser síntomas de la depresión. Si la DS es un componente del

cuadro afectivo, puede revertirse junto con la sintomatología anímica. Sin embargo, la aparición o exacerbación de DS como efecto adverso del tratamiento antidepresivo (AD) ha sido informada con drogas de todas las clases de AD, incluyendo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos (ATC) e inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)(32, 64, 71, 102). Un paciente deprimido puede no preocuparse por una DS que surge durante la etapa aguda del tratamiento con antidepresivos. Sin embargo, durante el tratamiento crónico, especialmente si la respuesta al tratamiento es buena, la DS prolongada constituye un problema de importancia que puede contribuir a la falta de cumplimiento con el esquema farmacológico indicado(64, 136).

La relación entre DS y depresión es bidireccional y compleja, sin resultar clara una relación causal. El estrés y la ansiedad que acompañan a una DS pueden ocasionar una depresión en forma secundaria, o la DS puede ser uno de los síntomas de un trastorno depresivo, o ambas condiciones pueden coexistir, estando o no relacionadas entre sí(136). Enunciado de otra forma: la presencia de una alteración en una de estas áreas (la esfera anímica y el funcionamiento sexual) puede ser causa, consecuencia o modificar a la otra(134, 148).

1. Prevalencia de disfunciones sexuales asociadas a depresión y a antidepresivos

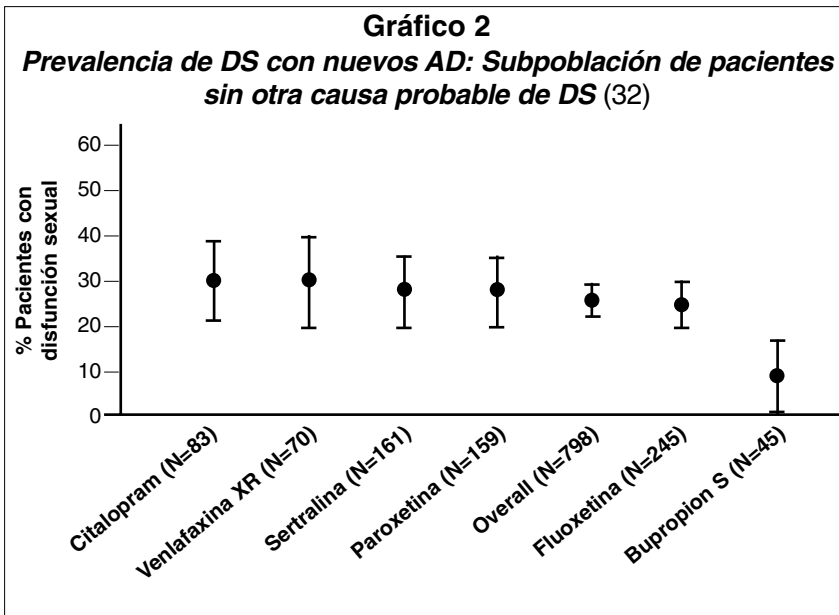
Entre el 46% y el 80% de los pacientes deprimidos reportan disminución del interés sexual o algún grado de DS(70, 105, 136, 169). Dentro de este grupo de pacientes, es importante determinar cuáles de ellos padecen DS inducidas por antidepresivos (AD). Una dificultad al abordar este ítem es que la DS a menudo está subdiagnosticada. Existen resistencias de parte de los pacientes y de los profesionales a encarar este tema. En un estudio realizado en España(103) en 344 pacientes que tomaban un ISRS, sólo el 14% informó espontáneamente alguna DS, mientras que casi el 60% de los mismos pacientes informó alguna DS al ser preguntados directamente acerca de esto. Cuando se mantiene una entrevista con un paciente que recibe un psicofármaco, es útil recordar esta enorme diferencia en la prevalencia de DS de acuerdo al método de abordaje. Se han hallado diferencias en frecuencia e intensidad en DS entre hombre y mujeres que reciben AD serotoninérgicos (ver más adelante en el texto).

Al informar los pacientes acerca de una DS solamente en respuesta a una pregunta directa, es de utilidad poseer un método sistemático para obtener información en referencia a la historia sexual del paciente. Las preguntas básicas se enumeran en la Tabla 3.

En forma general, los AD se pueden dividir en dos grandes grupos de acuerdo a la incidencia de DS que presenta cada uno de ellos:

- A. Mayor incidencia de DS: Antidepresivos tricíclicos (ATC), IMAO, ISRS, venlafaxina
- B. Menor incidencia de DS: bupropión, mirtazapina, nefazodona, trazodona, amineptino, tianeptino, moclobemida, desipramina, reboxetina.

A pesar de estar descriptos estos eventos colaterales con todos los AD, es desde la introducción de los ISRS que la detección y estudio de las DS ha merecido especial atención. Los primeros ensayos clínicos



pre y post lanzamiento de los ISRS informaban raramente cualquier DS asociada. De hecho, inicialmente la incidencia reportada de DS con fluoxetina en ensayos controlados fue de 1,9%(135), probablemente debido al hecho de que no se utilizaron cuestionarios validados o estructurados. Con posterioridad, al evaluarse en forma sistemática la incidencia de efectos adversos sexuales, la proporción hallada fue mucho mayor(79, 102, 103, 105, 136).

En un estudio observacional del año 2002 que involucró más de 6000 pacientes ambulatorios(32) destinado a detectar la prevalencia de DS entre los diferentes nuevos antidepresivos utilizando el CSFQ, se observó que en general los ISRS y la venlafaxina presentaron mayores efectos adversos sexuales que el bupropión y la nefazodona. En el Gráfico 4 se muestran los resultados, discriminando la subpoblación

que no tenía otras probables causas de DS. En esta investigación un porcentaje significativo de pacientes que recibió mirtazapina presentó DS, pero el número total de pacientes a los que se les administró esta droga fue bajo y fue un subgrupo de pacientes probablemente más graves, refractarios a otros tratamientos. Dependiendo del AD utilizado, la prevalencia de DS (discriminando otras causas) se ubicó entre el 7% y el 30%. Además en este trabajo se determinó que los psiquiatras subestimaron la incidencia de DS entre sus pacientes tratados con AD.

Se ha informado que la paroxetina, debido quizás a su alta potencia para inhibir la recaptación de 5HT y por su capacidad para inhibir la óxido sintetasa, podría tener

una mayor incidencia de efectos adversos sexuales, comparándola con otros ISRS(170). Sin embargo, este hecho no se observó en una comparación entre los diferentes ISRS(163) ni en el estudio observacional descrito en el párrafo anterior(32). También se reportó una incidencia levemente inferior de DS con fluoxetina en comparación con otros ISRS. Esta diferencia podría explicarse porque esta droga tendría una cierta actividad bloqueante de los receptores postsinápticos 5-HT_{2A}(102).

2. Factores de riesgo de disfunción sexual asociada a antidepresivos

Los factores de riesgo que aumentaron las posibilidades de presentar este efecto adverso se enumeran en la Tabla 4(34). Es importante aclarar que la mayor incidencia de DS en personas casadas probablemente se deba a la influencia negativa que ejerce el estado depresivo sobre la relación de pareja; además, el grupo de pacientes casados presentó una edad promedio mayor que el grupo de pacientes solteros. Los factores de riesgo no asociados a DS con AD fueron: el sexo del paciente, la raza y la duración del tratamiento.

3. Mecanismos involucrados

Los mecanismos fisiológicos involucrados en los efectos de los ISRS en la función sexual no se encuentran del todo establecidos. Numerosos sistemas han sido implicados en el proceso, incluyendo los serotoninérgicos, dopaminérgicos y colinérgicos, además de la prolactina y el óxido nítrico (ON)(102, 103).

En general, la serotonina ejerce un rol inhibitorio sobre la función sexual, por lo tanto los fármacos

Tabla 3
Preguntas acerca de la historia sexual (139)

1. ¿Se siente satisfecho con su vida sexual?
2. ¿Ha notado algún problema sexual? (Describir)
3. ¿Ha notado alguna disminución en el deseo? (Describir)
4. ¿Ha tenido dificultades para alcanzar una erección/lubricación vaginal? (Describir)
5. ¿Ha experimentado problemas para alcanzar el orgasmo/eyaculación? (Describir)
6. ¿Siente que su orgasmo es menos placentero?
7. ¿Experimenta DS en todas las situaciones?
 - ¿Excitación espontánea intacta?
 - ¿Deseo cuando no interactúa con su pareja?
 - ¿Erecciones matutinas? (hombres)
8. Los síntomas, ¿comenzaron antes o coincidentemente con la enfermedad?, ¿comenzaron antes o después de iniciado el tratamiento?
9. Si fueron inducidos por el tratamiento, ¿aparecen o empeoran luego de un aumento de dosis?
10. ¿Hubo algún cambio luego de discontinuar la medicación?

que aumentan la actividad serotoninérgica, como los ISRS, conducen a alguna forma de DS. Existe evidencia de que en el cerebro la serotonina provoca un descenso en los niveles de dopamina, neurotransmisor asociado a mejoría en el funcionamiento sexual. Aparentemente aquellos agentes que inhiban la recaptación dopaminérgica (bupropión) presentarían una incidencia menor de DS(36, 136). La nefazodona y la mirtazapina por un lado aumentan el tono serotoninérgico, pero por otro, poseen propiedades bloqueantes de los receptores 5-HT₂ postsinápticos, los que al estimularse provocarían alteraciones en la eyaculación y el orgasmo. Además la nefazodona produce un metabolito (m-CPP) que es un estimulante del receptor 5-HT_{2C}, el que aparentemente mejora la función sexual(102). La hiperprolactinemia, que puede ser una consecuencia del uso de ISRS(66), se asocia con un marcado efecto negativo en el deseo sexual y la performance en hombres.

Ciertos ISRS son inhibidores potentes de la síntesis de ON (ej. paroxetina), siendo este elemento un elemento crítico en la transducción de señales intracelulares que median la erección peneana.

La neurotransmisión noradrenérgica influiría favorablemente sobre la actividad sexual. Una prueba indirecta de ello son los reportes aislados de mejoría en dicha función al llevar la dosis de venlafaxina al punto donde se hace más evidente la inhibición de la recaptación noradrenérgica(71), mientras que la incidencia de DS asociada a reboxetina es menor que la de los ISRS(61, 106). Más aún, algunos de los antídotos farmacológicos utilizados para revertir la DS facilitan este sistema de neurotransmisión (ver más adelante en el texto).

4. Eventos adversos sexuales más frecuentes

En la Tabla 5 se describen los efectos adversos sexuales más comunes reportados durante el tratamiento con AD(48, 102, 147), siendo menos comunes la anestesia genital, el priapismo, el aumento de la libido, la disminución del volumen eyaculatorio, el orgasmo doloroso y el orgasmo espontáneo. A menudo, la DS asociada a AD se manifiesta con más de una de las disfunciones descritas(77, 102).

Se ha descripto que, comparados con mujeres, los hombres experimentan un mayor compromiso en la fase de deseo, mientras que no se detectarían diferencias significativas entre los dos sexos en la afición que provocan los AD en las áreas de excitación y orgasmo(71). Otros autores describen también una mayor incidencia de DS provocadas por AD en hombres que en mujeres, aunque se informa una mayor severidad en el género femenino(69, 103, 169). Un estudio reciente(102) reportó que los hombres experimentan una mayor incidencia de DS que las mujeres, a pesar de que éstas experimentaron mayor intensidad en reducción de la libido, retraso del orgasmo y anorgasmia. Sin embargo, este hallazgo no fue el mismo que mostró un estudio de prevalencia a gran escala, que utilizó un instrumento específico para cada género(32).

La dosis del AD es un aspecto a considerar, ya que si bien la curva dosis-respuesta es relativamente plana con respecto a eficacia, los efectos adversos (como la DS) se correlacionan fuertemente con la dosis(66).

Tabla 4
Factores de riesgo en disfunción sexual inducida por antidepresivos (34)

- Edad (mayor de 50 años)
- Estado civil casado
- Menor educación formal
- No empleado en tiempo completo
- Uso de tabaco (6-20 cigarrillos por día)
- Alta dosis diaria de antidepresivo
- Medicaciones concomitantes
- Enfermedades comórbidas que causen disfunción sexual
- Historia previa de eventos adversos inducidos por antidepresivos
- Historia de disfrutar poco o no disfrutar sexualmente
- Considerar "poco" o "nada" importante el funcionamiento sexual

5. Abordaje de disfunciones sexuales inducidas por antidepresivos

En la Tabla 6 se enumeran las principales opciones de tratamiento.

– *Disminución de dosis del antidepresivo:*

La disminución de la dosis del AD puede mejorar la función sexual, ya que la mayoría de los AD deteriora esta función a medida que aumenta la dosis(34, 50, 139, 171). El potencial resultado negativo de esta estrategia es la posibilidad de reemergencia de los síntomas depresivos si la dosis se transforma en subterapéutica.

– *Cambio de antidepresivo. Agregado de otro antidepresivo como antídoto:*

La comprensión de los diferentes efectos que generan los distintos AD sobre los neurotransmisores involucrados en la función sexual, provee una base racional para optar por fármacos que eviten o eliminen la DS asociada a AD. Además, estudios observacionales y análisis de datos sugieren diferencias entre los AD en la incidencia y riesgo de DS(16, 32, 100, 102, 103). Los AD más estudiados a los fines de evitar o eliminar (rotando o agregando otro AD) estos efectos son el bupropión(9, 30, 69, 89, 146), la nefazodona(52, 132, 169), y la mirtazapina(57), y en menor medida, la moclobemida(71), la trazodona(55) y la tianeptina. Aparentemente los problemas sexuales inducidos por ISRS no mejoran cuando se cambia a otro ISRS. En comparación con los ISRS, la nefazodona, el bupropión y la mirtazapina presentan menor incidencia de DS. Con excepción de un ensayo reciente de bupropión(33), su utilización como antídoto farmacológico todavía no se apoya firmemente en ensayos randomizados controlados con placebo. Además, al sustituir un AD que haya tenido eficacia antidepresiva por otro fármaco con menores posibilidades de inducir DS, sin bien simplifica el esquema al administrar sólo una droga (a diferencia de agregar un antídoto), se corre el riesgo de perder eficacia terapéutica. Sin embargo, la utilización de estas tres drogas (bupropión, nefazodona, mirtazapina) constituye

Tabla 5
Disfunciones sexuales más comunes asociadas al tratamiento antidepresivo (48, 102, 147)

- Disminución de la libido
- Disfunción eréctil
- Dificultades en la excitación
- Retraso del orgasmo
- Disfunción eyaculatoria (retraso)
- Anorgasmia

una alternativa interesante y útil en el manejo de las DS(77). Más adelante en el texto se enumeran otras opciones de tratamientos agregados al esquema AD para revertir la DS en hombres y mujeres. La administración de un fármaco como antídoto puede realizarse de manera continua o discontinua (según necesidad). La forma discontinua es relativamente más sencilla, con menos efectos colaterales, facilita el cumplimiento con el tratamiento, posee un importante efecto placebo y reduce los costos económicos. Sin embargo, resta espontaneidad a la iniciación de la actividad sexual.

– *Esperar desarrollo de tolerancia a efectos adversos:*

La DS relacionada con AD usualmente se presenta al comienzo del tratamiento. La remisión espontánea o el desarrollo de tolerancia a la DS pueden ocurrir, aunque es inusual, aun después de años de tomar AD(8). Se postula que aproximadamente el 20% de los pacientes puede desarrollar tolerancia o remisión. Si esto no ocurriera en un lapso de 4 meses, es conveniente emplear otra estrategia de tratamiento de la DS(34, 171). Esperar y ver que sucede no aparenta constituir una estrategia terapéutica práctica en aquellos pacientes muy afectados por su DS.

– *Dosificación discontinua (“drug holidays”):*

Algunos autores aconsejan discontinuar la medicación después de la dosis del jueves a la mañana y reiniciar el domingo al mediodía, generalmente anticipando la actividad sexual. Este esquema de dosificación discontinua o días de descanso (“*drug holidays*”) puede resultar de utilidad con paroxetina, sertralina y venlafaxina, por su vida media de eliminación relativamente breve. Otros autores desaconsejan esta estrategia dado que podrían exacerbarse los síntomas basales; además sostienen que favorecería el incumplimiento del tratamiento.(120, 138, 143).

Una alternativa de abordaje vinculada es la de mantener relaciones una hora antes o una hora después de la toma diaria de la medicación, ya que es el momento del día en el cual los niveles plasmáticos del AD están en su punto más bajo(139).

6. Efectos terapéuticos de los antidepresivos sobre las disfunciones sexuales

Se describen a continuación de manera sintética algunas situaciones clínicas en las cuales el agregado de un AD, además de mejorar aspectos sexuales en forma secundaria a la mejoría anímica, puede mejorar el funcionamiento sexual *per se*.

Como fuera señalado, por su baja incidencia (y en algunos casos, reversión) de DS son de utilidad el bupropión(9, 30, 33, 69, 89), la nefazodona(52, 132), la mirtazapina(57) y la trazodona(55).

Al observarse en muchos casos la prolongación del tiempo de eyaculación con la administración de diversos ISRS(163), se ha ensayado con éxito la utilización de los mismos en el tratamiento farmacológico de la eyaculación precoz(165): fluoxetina(62, 68, 83, 109, 168), paroxetina(4, 109, 158) y sertralina(15, 22, 91), además de clomipramina(4, 158). Un metaanálisis que incluyó 79 estudios reveló que la eficacia global de estos AD es comparable, aunque la paroxetina ejerce el mayor retraso en la eyaculación(165).

• Disfunción sexual asociada a antipsicóticos

Todos los antipsicóticos (AP) se asocian con efectos adversos sexuales de diversos tipos. El perfil de eventos adversos estará determinado por la afinidad de cada fármaco por los distintos receptores involucrados, y por el aumento de la prolactina que provoque cada agente. A pesar de ello, no existe evidencia que indique que puedan predecirse efectos adversos específicos.

La investigación de DS en pacientes con psicosis, especialmente en mujeres, no ha tenido amplio desarrollo, aunque existen datos que sugieren que es frecuente y estresante(166). Es razonable esperar que esta disfunción desempeñe un rol importante en la determinación del cumplimiento del esquema farmacológico, aunque no se ha desarrollado investigación formal que dé cuenta de esta relación. La prevención y el tratamiento de los efectos adversos sexuales, además de mejorar la adherencia al tratamiento AP, hace lo propio con la autoestima y la calidad de vida de los pacientes esquizofrénicos(13).

Existe cierta controversia acerca del funcionamiento sexual pre-tratamiento en pacientes esquizofrénicos. Mientras que los pacientes no medicados tienden a experimentar una reducción de la libido, probablemente como resultado de su enfermedad primaria y sus consecuencias sociales, otras disfunciones sexuales y reproductivas no son típicas en estos pacientes(1). Sin embargo, se acepta que la DS es peor en medicados con AP que en aquellos pacientes no medicados(3, 154). Cuando los niveles de prolactina son altos, los efectos adversos sexuales y repro-

Tabla 6
Tratamiento de las disfunciones sexuales inducidas por antidepresivos

- Intentar evitar el problema
- Intervenciones no farmacológicas (psicoterapéuticas)
- Esperar tolerancia a efectos adversos
- Reducción de dosis del antidepresivo
- Dosificación discontinua (“drug holidays”)
- Cambio de antidepresivo
- Administración de otro fármaco (“antídoto”) en forma continua o discontinua (según necesidad)

ductivos generalmente se hacen presentes(104), aunque se han reportado datos contradictorios provenientes de una gran población estudiada(73). En general, la incidencia de DS (incluyendo irregularidades menstruales) varía del 30% al 60%(41).

En resumen, la DS asociada a AP se manifiesta en los hombres como pérdida de la libido, disfunción eréctil (DE), alteraciones en la eyaculación y priapismo(13). Con casi todos los AP se ha reportado priapismo(40, 130), una erección peneana persistente, prolongada, usualmente dolorosa, no asociada a estímulo sexual. Es el resultado de una alteración en los mecanismos regulatorios normales que inician y mantienen la flaccidez peneana. Este efecto adverso, si bien infrecuente con el empleo de AP, requiere una evaluación de emergencia, pudiendo ocasionar secuelas a largo plazo potencialmente graves, incluyendo DE debido a la isquemia y fibrosis de los cuerpos cavernosos. Actualmente se considera que el priapismo inducido por AP es causado por el antagonismo α 1-adrenérgico de estos fármacos. Dentro de los AP convencionales, la clorpromazina y la tioridazina tienen la mayor afinidad por este receptor, siendo la risperidona la de mayor afinidad entre los atípicos.

La eyaculación retrógrada se observa especialmente con tioridazina(76). El mecanismo involucrado parece estar mediado en parte por los receptores α ₁-adrenérgicos.

Mecanismos involucrados en las disfunciones sexuales inducidas por antipsicóticos

Se postulan en forma esquemática los siguientes mecanismos como responsables de las afecciones que pudieran surgir en cada una de las fases sexuales en pacientes que reciben AP(13, 41, 166):

- Deseo: hiperprolactinemia e hipogonadismo, sedación por bloqueo histaminérgico, bloqueo dopaminérgico central, en forma secundaria a síntomas negativos, en forma secundaria a disfunción en excitación u orgasmo, factores psicológicos asociados a aumento de peso o a estigmatización.

- Excitación: bloqueo colinérgico, hiperprolactinemia e hipogonadismo, bloqueo dopaminérgico central, bloqueo adrenérgico.

- Orgasmo: bloqueo adrenérgico, hiperprolactinemia e hipogonadismo, bloqueo de los canales de calcio, bloqueo colinérgico.

La evidencia que indica que la hiperprolactinemia puede ocasionar DS es más consistente en hombres que en mujeres. El aumento de esta hormona se observa con todos los antipsicóticos típicos (especialmente con los de alta potencia), y dentro de los atípicos, con la risperidona y la amisulprida. Además existe una relación directa con la dosis empleada del AP(104, 166).

Abordaje de los efectos sexuales inducidos por antipsicóticos

La progresión de medidas de tratamiento más conservadoras a otras más radicales depende de muchos factores, incluyendo la posibilidad de incumplimiento, la severidad de los efectos adversos, y el grado de compromiso de la calidad de vida del paciente.

Las principales estrategias de tratamiento de la DS inducida por AP son la reducción de la dosis, el cambio a otro AP, la discontinuación y la adición de un agonista dopaminérgico. Sin embargo, todas estas estrategias, con excepción del cambio a otro AP, aumentan el riesgo de reemergencia de los síntomas psicóticos en pacientes estabilizados. En la Tabla 7 se enumeran las principales opciones para el manejo de estos eventos(41, 114).

Se postula la administración de bromocriptina para la corrección de la hiperprolactinemia, monitoreando cuidadosamente la reemergencia de síntomas psicóticos(97). Para contrarrestar el mismo desequilibrio hormonal responsable de la DS, también se postula el empleo de amantadina(13). A pesar de no estar relacionado con el mecanismo ocasionante de la DS, el sildenafil revirtió casos aislados de DE asociada a antipsicóticos típicos(21, 80). En un ensayo abierto que incluyó a 10 pacientes con DE inducida por olanzapina, el sildenafil resultó eficaz y bien tolerado(12). Otro ensayo abierto, en 12 pacientes esquizofrénicos tratados con risperidona, indicó que el sildenafil es un agente útil para el tratamiento de la DE(13).

• Fármacos que mejoran la actividad sexual en hombres

1. Inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5)

El óxido nítrico (ON) es un mediador fundamental en la vasodilatación peneana responsable de la erección. El ON utiliza GMPc como segundo mensajero, el que es degradado por fosfodiesterasas. Al inhibirse la degradación de GMPc, éste permanece en el sitio de acción (cuerpos cavernosos), aumentando su actividad vasodilatadora con la consecuente erección(24). El sildenafil es uno de los inhibidores de la PDE-5. Estos inhibidores son fármacos que, al inhibir a la PDE-5 en el cuerpo cavernoso, generan relajación del músculo liso y aumento del flujo de sangre, logrando alcanzar o mantener la erección peneana(95, 120, 148).

En las Tablas 8 y 9 se describen las principales características farmacocinéticas y los efectos adversos informados con los tres fármacos inhibidores de la PGE-5. Este grupo de fármacos tiene como importante característica común el hecho de no causar erección en ausencia de estimulación sexual. Se los describe a continuación:

A. Sildenafil

Es un fármaco rápidamente absorbido, con una t_{max} menor a 1 hora. Su vida media de eliminación se sitúa entre las 3 y 5 horas. Tiene como efectos adversos más frecuentes: cefalea, rubor, dispepsia, rinitis y alteraciones visuales (color azulado). Está formalmente contraindicado en pacientes que reciben nitritos, por haberse registrado cuadros sincopales que provocaron la muerte(25, 38, 39, 46, 59, 74, 87).

Las dosis utilizadas varían de 25 a 100 mg en una única toma(94), preferentemente lejos de las comidas(115), momentos antes de mantener una relación sexual. En pacientes ancianos y en pacientes con daño hepático o renal la farmacocinética se ve modifi-

Tabla 7
Tratamiento de las disfunciones sexuales inducidas por antipsicóticos

- Modificación de los factores de riesgo
- Esperar disminución de las manifestaciones adversas
- Reducción de la dosis del antipsicótico
- Cambio de antipsicótico
- Administración de agente dopaminérgico
- Administración de otro fármaco
- Interconsulta con endocrinólogo/urólogo

cada, sugiriéndose una dosis inicial de 25 mg(107).

Presenta eficacia en DE de variadas etiologías(47, 54, 59, 85, 131, 161); eficacia en pacientes depimidos con DE, en los cuales se observó una mejoría en los síntomas depresivos y en la calidad de vida(148); eficacia en pacientes deprimidos con DS inducida por AD(51, 117, 118, 120, 144, 171); eficacia y seguridad en ancianos con DS inducida por AD(2); utilidad en pacientes esquizofrénicos con DE tratados con AP(12, 13); y se ha propuesto para algunos casos de eyaculación precoz(99). La eficacia descrita, sumada a la relativa seguridad observada en millones de pacientes desde su aprobación por la FDA en marzo de 1998 para el tratamiento de la DE, convirtieron a este fármaco en un agente de primera línea para esta indicación.

B. Vardenafil

Sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas son similares al sildenafil. Se utiliza en dosis única de 5 a 20 mg. Posee una tmax de 40 minutos, su vida media se sitúa entre 4 y 5 horas. Como efectos adversos se pueden observar: cefalea, rubor, congestión nasal, dispepsia. Se encuentra contraindicada

do en pacientes que reciben nitritos. Se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la DE(51, 63, 65, 111, 124, 126, 156).

C. Tadalafil

Posee dos diferencias significativas con el sildenafil. Por un lado, es 780 veces más selectivo para la PDE-5 que para la PDE-6, lo que puede dar cuenta de la menor incidencia de efectos colaterales oftalmológicos; también difiere en su afinidad por la PDE-11, que por el contrario se asocia con la mayor incidencia de reportes de dolores de espalda. Por otro lado, su vida media es mucho mayor, 17 horas, lo que le confiere una duración de acción más prolongada. Con una toma de 20 mg pueden observarse efectos hasta 36 horas luego de la administración. Con la excepción de los oftalmológicos, los efectos adversos son similares al sildenafil: cefalea, rubor, dispepsia, migraña, rinitis. No se han registrado eventos cardiovasculares significativos en 4000 pacientes, aunque de todos modos la combinación con nitritos está absolutamente contraindicada. Se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la DE(23, 26, 51, 125, 145, 162).

2. Apomorfina

Es un fármaco agonista dopaminérgico con afinidad por los receptores D1 y D2. Estos receptores dopaminérgicos ubicados en núcleos del hipotálamo y mesencéfalo intervendrían en la función eréctil.

Presenta una formulación sublingual (2 ó 3 mg), detectándose en plasma 10 a 15 minutos luego de la administración. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 40-60 minutos, sin embargo, se ha informado un comienzo de acción más breve (20 minutos aproximadamente). Presenta una vida media de eliminación de 3 horas, no pareciendo ser necesario el ajuste de la dosificación en ancianos (98), aunque sea lo recomendable con todos los fár-

Tabla 8
Características farmacocinéticas de los inhibidores de la PDE-5 utilizados en el tratamiento de la disfunción eréctil (51)

Parámetro	Sildenafil	Vardenafil	Tadalafil
Dosis oral (mg)	25-100	20	20
tmax (min)	60	40-60	120
Vida media (hs)	3-5	4-5	17
Concentración máxima (mg/L)	411	17	378
Área bajo la curva (mg.h/L)	1691	67	8066
Volumen de distribución (L)	105	208	63
Interacción con las comidas	Sí con dieta rica en grasas; posiblemente con dieta pobre en grasas	Mínima con dieta pobre en grasas; retraso en tmax con dieta rica en grasas	No
Interacción con alcohol	No	No	No
Edad > 65 años	Vida media ↑ Puede ser necesario ajuste de dosis	Vida media ↑ Puede no ser necesario ajuste de dosis	Vida media ↑ Puede no ser necesario ajuste de dosis

Nota: PDE-5 = fosfodiesterasa tipo 5.

macos en esta subpoblación.

Para que el medicamento sea efectivo, al igual que con los inhibidores de la PGE-5, se requiere que exista algún grado de estimulación sexual.

Los efectos adversos más comunes son: náuseas, síncope, cefalea, rubor y congestión nasal(5, 108).

3. Fentolamina

Es un fármaco con propiedades bloqueantes de los receptores adrenérgicos α_1 y α_2 . Al ocurrir la detumescencia peneana por medio de la estimulación adrenérgica, contrayéndose las arterias cavernosas y el músculo liso trabecular, se postula que el antagonismo de dicha estimulación favorecería la erección. Se utilizan 80 mg por vía oral, siendo sus efectos colaterales más frecuentes la congestión nasal, los mareos y las cefalea(20, 137, 172).

4. Testosterona

Considerando el rol que desempeña en las diversas fases del ciclo sexual, se ha intentado su empleo para revertir DS de diversas etiologías. Ha demostrado ser de utilidad en cuadros clínicos de hipogonadismo, donde mejora la libido, el humor, la vitalidad y la energía, sin obtenerse los mismos resultados favorables en la erección. Para estos fines, no estaría recomendado su uso en pacientes con función hormonal conservada, siendo complejo e incierto su uso en dosis suprafisiológicas(43, 127, 128, 140, 149, 151, 157, 167).

Existen fórmulas parenterales y en parches. Los eventos adversos reportados con más frecuencia con su uso son: poliglobulia, ginecomastia, retención hídrica, irritabilidad, acné, alopecia, atrofia testicular, ginecomastia, cáncer prostático, alteraciones anímicas y conductuales.

5. Otros agentes

Se han intentado con resultados diversos los siguientes compuestos para el tratamiento de DS de variadas etiologías, incluyendo DS asociadas a psicofármacos (AD especialmente):

- Yohimbina(77)
- Prostaglandina E-1(72)
- Granisetron(112, 113)
- Ciproheptadina(81) Nefazodona(132) Mianserina(77)
- Bupropión(30, 42, 89) Mirtazapina(57) Buspirona(78) Pramipexol(155)
- Ginkgo biloba(7, 49, 19, 58, 133) Amantadina(152)

6. Otras técnicas de administración

Existen múltiples mecanismos (químicos, protési-

Tabla 9
Efectos adversos reportados en estudios comparando inhibidores de la PDE-5 con placebo(23, 25, 51, 59, 63, 124)

Efecto adverso	Porcentaje de pacientes					
	Sildenafil 25-100mg	Placebo	Vardenafil 5-20mg	Placebo	Tadalafil 2,5-20mg	Placebo
Cefalea	14-30	4-6	6,8-15,3	3,9	7-21	6
Rubor	13-27	1-2	10,2-11,3	0,7	1-5	2
Dispepsia	2-16	1-2	0,7-6,7	0	1-17	2
Rinitis o congestión nasal	1-11	2	2,8-7,3	3,3	4-6	4
Náuseas	1-6	1	NI	NI	NI	NI
Mareos	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Alteraciones visuales	0-11	≤2	<1-2	0	0,1	0
Dolor de espalda	0-6	2	NI	NI	3-9	5
Mialgias	NI	NI	NI	NI	1-7	2
Bostezos	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Somnolencia	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Faringitis	NI	NI	NI	NI	NI	NI

Nota: NI = No informado.

cos, mecánicos) ensayados para el tratamiento de la DE(84, 101, 123). Sólo dos de estos dispositivos serán comentados:

a. *Inyección intracavernosa*, conteniendo combinaciones variables de alprostadil (PGE₁ sintética), papaverina y fentolamina. Tiene efectividad (erección) en el 70% al 80% de los pacientes. Es relativamente incómoda y exige conocimiento de la técnica de aplicación. Sus complicaciones incluyen: priapismo, dolor peneano y fibrosis. Por lo mencionado, a pesar de su efectividad, la tasa de discontinuación es alta(56, 153).

b. *Alprostadil intrauretral*. Se aplica la droga intrauretralmente por medio de un dispositivo especial, evitándose algunos de los eventos adversos de la inyección. Presenta menos efectos colaterales (dolor peneano, hipotensión, mareo), pero una tasa de respuesta más baja (65%)(56, 122).

7. Terapia génica en investigación

Se observó que la inyección intracorporal de ADNc hSlo en ratas produce alteraciones en la función peneana. Este gen codifica para el canal de K+Ca²⁺-dependiente (maxi-K+), que modula la relajación del músculo liso corporal. Luego de la inyección y ante estimulación nerviosa, aumenta la presión intracavernosa. Este efecto se mantiene hasta 4 meses(29, 150).

• Fármacos que mejoran la actividad sexual en mujeres

Existe una cantidad considerablemente menor de investigación publicada en mujeres que presentan DS y en los tratamientos implementados para DS asociada o no a fármacos.

1. Estrógenos

La administración exógena de estrógenos puede aumentar o disminuir la libido y el funcionamiento sexual. Considerando además los efectos adversos potenciales de los estrógenos, su empleo debe ser cuidadosamente analizado en forma individual. Se observa(17, 18, 110):

- La acción feminizante de los estrógenos ejerce un efecto beneficioso a nivel psicológico.
- Activación de oxitocina en cerebro y vagina.
- Estimulación de la producción de ON.
- Elevación de proteínas de unión.
- Puede precipitarse una disminución de testosterona libre.

Existen presentaciones orales, parches transdérmicos, cremas vaginales y anillo intravaginal.

2. Testosterona

Como fue señalado, esta hormona endógena es esencial para el deseo y la excitación sexual en las mujeres. Su deficiencia se asocia con menor respuesta en todas las fases del ciclo sexual. Las dosis a emplear son mucho menores que en hombres(18, 129, 159, 160):

- Testosterona tópica: 0,25 – 0,8 mg/día.
- Metiltestosterona oral: 0,25 – 0,8 mg/día.
- Parches transdermales: sólo 4 horas.
- Sublingual.

3. Sildenafil y otros inhibidores de la PDE-5

Existen cada vez más publicaciones que contemplan el uso de sildenafil para DS en mujeres. El aumento del flujo sanguíneo vaginal, la mayor sensibilidad en el clítoris y el aumento de la lubricación vaginal reportados apoyarían esta indicación(121).

Se enumeran a continuación algunos resultados de estos trabajos y reportes aislados:

- Mejoraron 9 de 10 mujeres con anorgasmia asociada a AD(121).
- Mejoraron 2 mujeres con DS asociada a AD(119).
- Mejoró 1 mujer con DS asociada a fenelzina(60).
- Mejoró 1 mujer con anorgasmia asociada a paroxetina(10).
- Mejoró el 88% de 31 mujeres con DS asociada a AD(141).
- En 33 mujeres postmenopáusicas, sin AD, se observó cambios en la lubricación vaginal y mayor sensibilidad en el clítoris, pero no mejoró significativamente la función sexual(67).
- Mejoró DS en mujeres con esclerosis múltiple(44).
- Se reportó mejoría en la excitación en mujeres postmenopáusicas con DS.
- Se reportó mejoría en las experiencias sexuales de mujeres sanas.

A pesar de observarse en estas publicaciones una aparente eficacia del sildenafil en diferentes grupos de mujeres con DS, todavía son datos muy preliminares que exigen confirmación en ensayos clínicos controlados, a fines de determinar la eficacia real y la seguridad del fármaco.

También se ha reportado el uso exitoso de varde-nafil para revertir anorgasmia inducida por ISRS(11).

4. Otros agentes

Al igual que en hombres, se han ensayado con resultados dispares los siguientes compuestos para el tratamiento de DS de variadas etiologías, incluyendo DS asociadas a psicofármacos (AD especialmente):

- Progesterona(17)
- Prostaglandina E-1(18)
- Fentolamina(17)
- Dehidropiandrosterona(27)
- Cafeína(19)
- Damiana(17)
- Gingko biloba(37)
- Ginseng(17)
- Metilfenidato
- Dextroanfetamina(19, 58, 133)
- Efedrina(93)
- Apomorfina(18, 108)
- L-arginina(17)
- Amantadina(96)
- Bupropión(9, 30, 33, 89)
- Nefazodona(132)
- Mirtazapina(57)
- Trazodona(55)
- Buspirona(78,96)

Muchos de estos fármacos provocaron mejorías inespecíficas en el tratamiento de DS, pero dada la magnitud de la respuesta al placebo en esta clase de indicación, serían de relativa importancia aquellos estudios que no presentan un grupo control como comparador.

• Conclusiones

Mientras que en el pasado usualmente no se consideraba al riesgo de DS en la selección de un psicofármaco, los datos publicados en los últimos años (especialmente en referencia a AD) indican que este riesgo debe ser tenido en cuenta más seriamente. La presencia de una DS en el transcurso de un tratamiento psicofarmacológico implica casi necesariamente una estrategia de abordaje de los eventos adversos. Uno de los elementos más influyentes en la recurrencia y recaída de un trastorno psiquiátrico es la falta de adherencia al tratamiento, y una de las razones más importantes para una pobre adherencia es una DS.

La incidencia de DS secundaria al uso de AD está siendo subestimada por los psiquiatras, siendo claramente el efecto adverso más frecuente con ISRS y venlafaxina. Hasta ahora, los psiquiatras le han prestado poca atención a este problema debido a una combinación de varios factores, como los pocos reportes espontáneos de este evento adverso por parte de los pacientes, la creencia falsa de que la depresión es la única causa de la DS, y la experiencia limitada de los médicos en el manejo terapéutico de estos pacientes.

El tratamiento de las DS inducidas por psicofármacos debe incluir una historia sexual completa a los fines de determinar el tipo de disfunción y los efectos sobre el deseo, la activación, el orgasmo y la

satisfacción. Asimismo, se deben investigar los potenciales factores contribuyentes, y diseñar una estrategia terapéutica para cada paciente en forma individual.

Finalmente y a modo de resumen puede señalarse:

- La enfermedad psiquiátrica se asocia con DS.

- La farmacoterapia puede contribuir aún más al desarrollo de DS.

- Es necesario discutir con los pacientes su funcionamiento sexual.

- Existen tratamientos eficaces para las DS inducidas por la medicación ■

Referencias bibliográficas

- Aizenberg D, Modai I, Landa A, et al. Comparison of sexual dysfunction in male schizophrenic patients maintained on treatment with classical antipsychotics versus clozapine. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:541-544.
- Aizenberg D, Weizman A, Barak Y. Sildenafil for selective serotonin reuptake inhibitor-induced erectile dysfunction in elderly male depressed patients. *J Sex & Marital Ther* 2003; 29:297-303.
- Aizenberg D, Zemishlany Z, Dorfman-Etrog P, et al. Sexual dysfunction in male schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1995; 56:137-141.
- Althof SE, Levine SB, Corty EW, et al. A double-blind crossover trial of clomipramine for rapid ejaculation in 15 couples. *J Clin Psychiatry* 1995; 56:402-407.
- Altwein JE, Keuler FU. Oral treatment of erectile dysfunction with apomorphine SL. *Urol Int* 2001; 67:257-263.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
- Ashton AD, Ahrens K, Gupta S, et al. Antidepressant-induced sexual dysfunction and ginkgo biloba. *Am J Psychiatry* 2000; 157:836-837.
- Ashton AK, Rosen RC. Accommodation to serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J Sex Marital Ther* 1998; 24:191-192.
- Ashton AK, Rosen RC. Bupropion as an antidote for serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 112-115.
- Ashton AK. Sildenafil treatment of paroxetine-induced anorgasmia in a woman. *Am J Psychiatry* 1999; 156:800.
- Ashton AK. Vardenafil reversal of female anorgasmia. *Am J Psychiatry* 2004; 161:2133.
- Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E. Sildenafil use in patients with olanzapine-induced erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2002; 14:547-549.
- Aviv A, Shelef A, Weizman A. An open-label trial of sildenafil addition in risperidone-treated male schizophrenia patients with erectile dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:97-103.
- Balachandra K. Re: treatment of premature ejaculation with paroxetine hydrochloride as needed: 2 single-blind placebo-controlled crossover studies. *J Urol* 2001; 166:2325.
- Balbay MD, Yidiz M, Salvarci A, et al. Treatment of premature ejaculation with sertraline. *Int Urol Nephrol* 1998; 30:81-83.
- Balon R: Los efectos de los antidepresivos en la sexualidad humana: diagnóstico y manejo actuales. *Psiquiatría y Salud Integral* 2002; 2: 67-77.
- Bartlik B, Goldberg J. Female sexual arousal disorder. En: Leiblum SR, Rosen RC (Eds.). Principles and practice of sex therapy. 3rd edition. New York: The Guilford Press, 2000. Pág. 85-117.
- Bartlik B, Kaplan P, Kaminetsky J, et al. Medications with the potential to enhance sexual responsivity in women. *Psychiatric Annals* 1999; 28:46-52.
- Bartlik BD, Kaplan P, Kaplan HS. Psychostimulants apparently reverse sexual dysfunction secondary to selective serotonin reuptake inhibitors. *J Sex Marital Ther* 1995; 21:264-271.
- Becker AJ, Stief CG, Machtens S, et al. Oral phentolamine as treatment for erectile dysfunction. *J Urol* 1998; 159:1214-1216.
- Benatov R, Reznik I, Zemishlany Z. Sildenafil citrate (Viagra) treatment of sexual dysfunction in a schizophrenic patient. *Eur Psychiatry* 1999; 14:353-35.
- Biri H, Isen K, Sinik Z, et al. Sertraline in the treatment of premature ejaculation: a double-blind placebo controlled study. *Int Urol Nephrol* 1998; 30:611-615.
- Brock GB, McMahon CG, Chen KK, et al. Efficacy and safety of tadalafil in the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. *J Urol* 2002;168:1332-8.
- Burnett AL. Nitric oxide in the penis: physiology and pathology. *J Urol* 1997; 157:320-324.
- Carson CC, Burnett AL, Levine LA, et al. The efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in clinical populations: an update (review). *Urology* 2002; 60(2 suppl 2):12-27.
- Carson CC, Rajfer J, Eardley I, et al. The efficacy and safety of tadalafil: an update. *BJU Int* 2004; 93:1276-1281.
- Casson PR, Straughn AB, Umstot ES, et al. Delivery of dehydroepiandrosterone to premenopausal women: effects of micronization and nonoral administration. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 174:649-653.
- Cavagna NS, Sapetti A. El paciente medicado con sildenafil y su pareja: reacciones y fantasías. *Revista Argentina de Psiquiatría Forense, Sexología y Praxis* 2001; 4:80-83.
- Christ GJ, Rehman J, Day N, et al. Intracorporeal injection of hSlo cDNA in rats produces physiologically relevant alterations in penile function. *Am J Physiol* 1998; 275(2 Pt 2): H604-H608.
- Clayton AH, McGarvey EL, Abouesch A, et al. Substitution of SSRI with bupropion sustained release following SSRI-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 185-190.
- Clayton AH, McGarvey EL, Clavet GJ. The Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ): Development, reliability, and validity. *Psychopharm Bull* 1997; 33:731-745.
- Clayton AH, Pradko JE, Croft HA, et al. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:357-366.
- Clayton AH, Warnock JK, Kornstein SG, et al. A placebo-controlled trial of bupropion SR as an antidote for selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:62-67.
- Clayton AH. Female sexual dysfunction related to depression and antidepressant medications. *Curr Womens Health Rep* 2002; 2:182-187.
- Clayton AH. Recognition and assessment of sexual dysfunction associated with depression. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(suppl 3):5-9.
- Clayton AH. Sexual function and dysfunction in women. *Psychiatr Clin North Am.* 2003; 26:673-82.
- Cohen A, Bartlik B. Ginkgo biloba for antidepressant-induced sexual dysfunction. *J Sex Marital Ther* 1998; 24:139-143.
- Cohen JS. Comparison of FDA reports of patient deaths associated with sildenafil and with injectable alprostadil. *Ann Pharmacother* 2001; 35:285-288.
- Cohen JS. Should patients be given an initial low test dose of sildenafil?. *Drug Saf* 2000; 23:1-9.
- Compton MT, Miller AH. Priapism associated with conventional and atypical antipsychotic medications: a review. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:362-366.
- Compton MT, Miller AH. Sexual side effects associate with conventional and atypical antipsychotics. *Psychopharmacology Bull* 2001; 35:89-108.
- Crenshaw TL, Goldberg JP, Stern WC. Pharmacologic modification of psychosexual dysfunction. *J Sex Marital Ther* 1987; 13:239-252.
- Daly RC, Schmidt PJ, Roca CA, et al. Testosterone's effects not limited to mood. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:403-404.
- Dasgupta R, Wiseman OJ, Kanabar G, et al. Efficacy of sildenafil in the treatment of female sexual dysfunction due to multiple sclerosis. *J Urol* 2004; 171:1189-1193.
- Derogatis LR. The Derogatis Interview for Sexual Functioning (DISF/DISF-SR): an introductory report. *J Sex Marital Ther* 1997; 23:291-304.
- Eardley I, Ellis P, Boolell M, et al. Onset and duration of action of sildenafil for the treatment of erectile dysfunction. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53(suppl 1):61-65.
- Eardley I, Morgan R, Dinsmore W, et al. Efficacy and safety of sildenafil citrate in the treatment of men with mild to moderate erectile dysfunction. *Br J Psychiatry* 2001; 178:325-330.
- Ekselius L, von Knorring L. Effect on sexual function of long-term

- treatment with selective serotonin reuptake inhibitors in depressed patients treated in primary care. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21:154-160.
49. Ellison JM, DeLuca P. Fluoxetine-induced genital anesthesia relieved by ginkgo biloba extract. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:199-200.
 50. Fava M, Rankin M. Sexual functioning and SSRIs. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(suppl 5):13-16.
 51. Fazio L, Brock G. Erectile dysfunction: management update. *CMAJ* 2004; 170:1429-1437.
 52. Ferguson JM, Shrivastava RV, Stalh SM, et al. Reemergence of sexual dysfunction inpatients with major depressive disorder: double-blind comparison of nefazodone and sertraline. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:24-29.
 53. Ferguson JM. The effects of antidepressants on sexual functioning in depressed patients: a review. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(suppl 3):22-34.
 54. Garg R, Khaishghi A, Dandona P. Sildenafil for diabetic men with erectile dysfunction. *JAMA* 1999; 282:939-940.
 55. Gartrell N. Increased libido in women receiving trazodone. *Am J Psychiatry* 1986; 143:781-782.
 56. Gauthier A, Rutchik SD, Winters JCh, et al. Relative efficacy of sildenafil compared to other treatment options for erectile dysfunction. *South Med J* 2000; 93(10):962-965.
 57. Gelenberg AJ, McGahuey C, Laukes C, et al. Mirtazapine substitution in SSRI-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:356-360.
 58. Gitlin MJ. Treatment of sexual side effects with dopaminergic agents. *J Clin Psychiatry* 1995;56:124.
 59. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1998; 338:1397-1404.
 60. Gupta S, Masand P, Ashton AK, et al. Phenelzine-induced sexual dysfunction treated with sildenafil. *J Sex Marital Ther* 1999; 25:131-135.
 61. Habberfellner EM. Sexual dysfunction caused by reboxetine. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35:77-78.
 62. Haensel SM, Klem TM, Hop WC, et al. Fluoxetine and premature ejaculation: a double-blind, crossover, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 72-77.
 63. Hellstrom WJ, Gittelman M, Karlin G, Segerson T, Thibonnier M, Taylor T, et al; Vardenafil Study Group. Sustained efficacy and tolerability of vardenafil, a highly potent selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in men with erectile dysfunction: results of a randomized, double-blind, 26-week placebo-controlled pivotal trial. *Urology* 2003;61(4 suppl 1):8-14.
 64. Hirschfeld RMA. Care of the sexually active depressed patient. *J Clin Psychiatry* 1999, 60(suppl 17):32-35.
 65. Jackson G. Vardenafil – PDE5 inhibitor number 3. *Int J Clin Pract* 2004; 58:229.
 66. Jufe G. *Psicofarmacología práctica*. Buenos Aires: Polemos, 2001.
 67. Kaplan Sa, Reis RB, Kohn IJ, et al. Safety and efficacy of sildenafil in postmenopausal women with sexual dysfunction. *Urology* 1999; 53:481-486.
 68. Kara H, Aydin S, Agargun MY, et al. The efficacy of fluoxetine in the treatment of premature ejaculation: a double-blind placebo controlled study. *J Urol* 1996; 156:1631-1632.
 69. Kavoussi RJ, Segraves RT, Hughes AR, et al. Double-blind comparison of bupropion sustained release and sertraline in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 1997; 58:532-537.
 70. Kennedy SH, Dickens SE, Eisfeld BS, et al. Sexual dysfunction before antidepressant therapy in major depression. *J Affect Disord* 1999; 56:201-208.
 71. Kennedy SH, Eisfeld BS, Dickens SE, et al. Antidepressant-induced sexual dysfunction during treatment with moclobemide, paroxetine, sertraline, and venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:276-281.
 72. Kim E, Mc Vary KT. Topical prostaglandin-E1 for the treatment of erectile dysfunction. *J Urol* 1995; 153:1828-1830.
 73. Kleinberg DL, Davis JM, de Coster R, et al. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19:57-61.
 74. Kloner RA, Mitchell M, Emmick JT. Cardiovascular effects of tadalafil. *Am J Cardiol* 2003; 92:37-46.
 75. Kloner RA. Cardiovascular risk and sildenafil. *Am J Cardiol* 2000; 86(2A):57-61.
 76. Kotin J, Wilbert DE, Verburg D, et al. Thioridazine and sexual dysfunction. *Am J Psychiatry* 1976; 133:82-85.
 77. Labbate LA, Croft HA, Oleshansky MA. Antidepressant-related erectile dysfunction: management via avoidance, switching antidepressants, antidotes, and adaptation. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(suppl 10):11-18.
 78. Landen M, Eriksson E, Agren H, et al. Effect of buspirone on sexual dysfunction in depressed patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19:268-271.
 79. Landen M, Högberg P, Thase ME. Incidence of sexual side effects in refractory depression during treatment with citalopram or paroxetine. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:100-106.
 80. Lare SB, Labbate LA. Sildenafil and erectile dysfunction. *Am J Psychiatry* 2000; 157:2055-2056.
 81. Lauerma H. Successful treatment of citalopram-induced anorgasmia by cyproheptadine. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 93:69-70.
 82. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999; 281:537-544.
 83. Lee HS, Song DH, Kim CH, et al. An open clinical trial of fluoxetine in the treatment of premature ejaculation. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16:379-382.
 84. Lewis RW. Erectile Dysfunction. Update and options in primary care. *South Med J* 2001; 94:888.
 85. Lipshultz LL, Kim ED. Treatment of erectile dysfunction in men with diabetes. *JAMA* 1999; 281:465-466.
 86. Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med* 2000; 342:1802-13.
 87. Marmor MF, Kessler R. Sildenafil (Viagra) and ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 1999; 44:153-162.
 88. Marwick C. Survey says patients expect little physician help on sex. *JAMA* 1999; 281:2173-2174.
 89. Masand PS, Ashton AK, Gupta S, et al. Sustained-release bupropion for selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Am J Psychiatry* 2001; 158:805-807.
 90. McGahuey CA, Gelenberg AJ, Laukes CA, et al. The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): reliability and validity. *J Sex Marital Ther* 2000; 26:25-40.
 91. McMahon CG. Treatment of premature ejaculation with sertraline hydrochloride. *J Urol* 1998; 159:1935-1938.
 92. Meston CM, Frohlich PF. The neurobiology of sexual function. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:1012-1030.
 93. Meston CM, Heiman JR. Ephedrine-activated physiological sexual arousal in women. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:652-656.
 94. Meuleman E, Cuzin B, Opsomer RJ, et al. A dose-escalation study to assess the efficacy and safety of sildenafil citrate in men with erectile dysfunction. *BJU Int* 2001; 87:75-81.
 95. Michelakis E, Tymchak W, Archer S. Sildenafil: from the bench to the bedside. *CMAJ* 2000; 163: 1171-1175.
 96. Michelon D, Bancroft J, Targum S, et al. Female sexual dysfunction associated with antidepressant administration: a randomized, placebo-controlled study of pharmacologic intervention. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 239-243.
 97. Miller DE, Sebastian SC. Olanzapine-induced hyperprolactinemia and galactorrhea reversed with addition of bromocriptine: a case report. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:269-270.
 98. Miron VG, Stief CG. Efficacy of apomorphine SL in erectile dysfunction. *BJU Int* 2001;88(suppl 3):25-9.
 99. Mitka M. Researchers seek new uses for sildenafil. *JAMA* 2003; 289:2784-2786.
 100. Modell JG, Katholi ChR, Modell JD, et al. Comparative sexual side effects of bupropion, fluoxetine, paroxetine, and sertraline. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61:476-487.
 101. Montague DK, Barada JH, Belker AM, et al. Clinical guidelines panel on erectile dysfunction: summary report treatment of organic erectile dysfunction. *J Urol* 1996; 156:2007-2011.
 102. Montejó AL, Llorca G, Izquierdo JA, et al. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(suppl 3):10-21.
 103. Montejó-González AL, Llorca G, Izquierdo JA, et al. SSRI-induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. *J Sex Marital Ther* 1997; 23:176-194.
 104. Montgomery J, Winterbottom E, Jessani M, et al. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenia: association with typical and atypical antipsychotic treatment. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:1491-1498.
 105. Montgomery SA, Baldwin DS, Riley A. Antidepressant medications: a review of the evidence for drug-induced sexual dysfunction. *J Affect Disord* 2002; 69:119-40.
 106. Montgomery SA. Predicting response: noradrenaline reuptake inhibition. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14(suppl 1):21-26.
 107. Muirhead GJ, Wilner K, Colbur W, et al. The effects of age and renal and hepatic impairment on the pharmacokinetics of sildenafil. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53(suppl 1): 21-30.
 108. Mulhall JP. Sublingual apomorphine for the treatment of erectile dysfunction. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11:295-302.
 109. Murat Basar M, Atan A, Yildiz M, et al. Comparison of sertraline to fluoxetine with regard to their efficacy and side effects in the treatment of premature ejaculation. *Arch Esp Urol* 1999; 52:1008-1011.
 110. Murphy M. The neuroendocrine basis of sexuality and organic dysfunction. En: Freeman H, Pullen I, Stein G, et al. (Eds.). *Seminars in psychosexual disorders*. Glasgow: *The Royal College of Psychiatrists*, 1998. Pág. 1-29.
 111. Nagao K, Ishii N, Kamidono S, et al. Safety and efficacy of vardenafil in patients with erectile dysfunction: result of a bridging study in Japan. *Int J Urol* 2004; 11:515-524.

112. Nelson EB, Keck PE, McElroy SL. Resolution of fluoxetine-induced sexual dysfunction with the 5-HT₃ antagonist granisetron. *J Clin Psychiatry* 1997; 58:496-497.
113. Nelson EB, Vikram NS, Jeffrey AW, et al. A placebo-controlled, crossover trial of granisetron in SSRI induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:469-473.
114. Niccolai Costa AM, Silva de Lima M y col: Manejo clínico de las disfunciones sexuales inducidas por antipsicóticos en la esquizofrenia. *Psiquiatría y Salud Integral* 2002; 2(3): 67-72.
115. Nichols DJ, Muirhead GJ, Harness JA. Pharmacokinetics of sildenafil after single oral doses in healthy male subjects: absolute bioavailability, food effects and dose proportionality. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53(suppl 1):5-12.
116. NIH Consensus Development Panel on Impotence. Impotence. *JAMA* 1993; 270:83-90.
117. Nurnberg HG, Gelenberg A, Hargreave TB, et al. Efficacy of sildenafil citrate for the treatment of erectile dysfunction in men taking serotonin reuptake inhibitors. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1926-1928.
118. Nurnberg HG, Hensley PL, Gelenberg AJ, et al. Treatment of antidepressant-induced sexual dysfunction with sildenafil. *JAMA* 2003; 289:56-64.
119. Nurnberg HG, Hensley PL, Lauriello J, et al. Sildenafil for women patients with antidepressant-induced sexual dysfunction. *Psychiatr Serv* 1999; 50:1076-1078.
120. Nurnberg HG, Hensley PL. Sildenafil citrate for the management of antidepressant-associated erectile dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(suppl 10):19-25.
121. Nurnberg HG, Lauriello J, Hensley PL, et al. Sildenafil for sexual dysfunction in women taking antidepressants. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1664.
122. Padma-Nathan H, Hellstrom WJG, Kaiser FE, et al. Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. *N Engl J Med* 1997. 336:1-7.
123. Padma-Nathan H. Challenges and solutions in the treatment of erectile dysfunction. www.medscape.com. Release date: September 10, 2001.
124. Porst H, Rosen R, Padma-Nathan H, et al. The efficacy and tolerability of vardenafil, a new, oral, selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in patients with erectile dysfunction: the first at-home clinical trial. *Int J Impot Res* 2001;13:192-199.
125. Porst H. Expanding treatment options for erectile dysfunction. www.medscape.com. Release date: March 27, 2002.
126. Pryor J. Vardenafil: update on clinical experience. *Int J Impot Res* 2002; 14(suppl 1):65-69.
127. Rabkin JG, Rabkin R, Wagner GJ. Testosterone's effects not limited to mood. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:403-404.
128. Rabkin JG, Wagner GJ, Rabkin R. A double-blind, placebo-controlled trial of testosterone therapy for HIV-positive men with hypogonadal symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:141-147.
129. Rako S. Testosterone deficiency and supplementation for women: matters of sexuality and health. *Psychiatric Annals* 1999; 29:23-26.
130. Reeves RR, Mack JE. Priapism associated with two atypical antipsychotic agents. *Pharmacother* 2002; 22:1070-1073.
131. Rendell MS, Rajfer J, Wicker PA, et al. Sildenafil for treatment of erectile dysfunction in men with diabetes. *JAMA* 1999; 281: 421-426.
132. Reynolds RD: Sertraline-induced anorgasmia treated with intermittent nefazodone. *J Clin Psychiatry* 1997; 58:89.
133. Roeloffs C, Bartlik B, Kaplan PM, et al. Methylphenidate and SSRI-induced sexual side effects: *J Clin Psychiatry* 1996;57:548.
134. Roose SP. Treating sexual dysfunction: Psychiatry's role in the age of sildenafil. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(suppl 5):3-4.
135. Rosen RC, Lane RM, Menza M. Effects of SSRIs on sexual function: a critical review. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19:67-85.
136. Rosen RC, Marin H. Prevalence of antidepressant-associated erectile dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (suppl 10):5-10.
137. Rosen RC, Phillips NA, Gendrano NC, et al. Oral phentolamine and female sexual arousal disorder: a pilot study. *J Sex Marital Ther* 1999; 25:137-144.
138. Rothschild AJ. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: efficacy of a drug holiday. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1514-1516.
139. Rothschild AJ. Sexual side effects of antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(suppl 11): 28-36.
140. Rubinow DR, Schmidt PJ. Androgens, brain, and behavior. *Am J Psychiatry* 1996; 153:974-984.
141. Salerian AJ, Deibler WE, Vittone BJ, et al. Sildenafil for psychotropic-induced sexual dysfunction in 31 women and 61 men. *J Sex Marital Ther* 2000; 26:133-140.
142. Sapetti A. "La consulta sexológica". En: *El sexo y el varón de hoy*. Buenos Aires: Emecé Editores, 2001. Pág. 238-245.
143. Sapetti A. Los nuevos antidepresivos y las disfunciones sexuales. *Actualización en Psiquiatría* 2004; 2:25-29.
144. Schaller J, Behar D. Sildenafil citrate for SSRI-induced sexual side effects. *Am J Psychiatry* 1999; 156:156-157.
145. Seftel AD, Wilson SK, Knapp PM, et al. The efficacy and safety of tadalafil in United States and Puerto Rican men with erectile dysfunction. *J Urol* 2004; 172:652-657.
146. Segraves RT, Kavoussi R, Hughes AR, et al. Evaluation of sexual functioning in depressed outpatients: a double-blind comparison of sustained-release bupropion and sertraline treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20:122-128.
147. Segraves RT: Antidepressant-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(suppl 4):48-54.
148. Seidman SN. Exploring the relationship between depression and erectile dysfunction in aging men. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(suppl 5):5-12.
149. Seidman SN. The aging male: androgens, erectile dysfunction, and depression. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(suppl 10):31-37.
150. Schenk G, Melman A, Christ G. Gene therapy: future therapy for erectile dysfunction. *Curr Urol Rep* 2001; 2:480-487.
151. Shores MM, Mocerri VM, Sloan KL, et al. Low testosterone levels predict incident depressive illness in older men: effects of age and medical morbidity. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:7-14.
152. Shrivastava RK, Shrivastava S, Overweg N, et al. Amantadine in the treatment of sexual dysfunction associated with selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15:83-84.
153. Slob AJ, Verhulst AC, Gijs L. Intracavernous injection during diagnostic screening for erectile dysfunction; five year experience with over 600 patients. *J Sex Marital Ther* 2002; 28:61-70.
154. Smith S, O'Keane V, Murray R. Sexual dysfunction in patients taking conventional antipsychotic medication. *Br J Psychiatry* 2002; 181: 49-55.
155. Sporn J, Ghaemi SN, Sambur MR, et al. Pramipexole augmentation in the treatment of unipolar and bipolar depression: a retrospective chart review. *Ann Clin Psychiatry* 2000; 12:137-140.
156. Stark S, Sachse R, Liedl T, et al. Vardenafil increases penile rigidity and tumescence in men with erectile dysfunction after a single oral dose. *Eur Urol* 2001; 40:181-188.
157. Sternbach H. Age-associated testosterone decline in men: clinical issues for psychiatry. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1310-1318.
158. Strassberg DS, de Gouveia Brazao CA, Rowland KL, et al. Clomipramine in the treatment of rapid (premature) ejaculation. *J Sex Marital Ther* 1999; 25:89-101.
159. Tuiten A, Van Honk J, Koppeschaar H, et al. Time course of effects of testosterone administration on sexual arousal in women. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:149-153.
160. Tuiten A, van Honk J, Verbaten R, et al. Can sublingual testosterone increase subjective and physiological measures of laboratory-induced sexual arousal?. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:465-466.
161. Vitezic D: A risk-benefit assessment of sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *Drug Saf* 2001; 24:255-265.
162. Von Keitz A, Rajfer J, Segal S, et al. A multicenter, randomized, double-blind, crossover study to evaluate patient preference between tadalafil and sildenafil. *Eur Urol* 2004; 45:499-509.
163. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, et al. Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 274-281.
164. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH. Ejaculation-retarding properties of paroxetine in patients with primary premature ejaculation: a double-blind, randomized, dose-response study. *Br J Urol* 1997; 79: 592-595.
165. Waldinger MD, Zwinderman AH, Schweitzer DH, et al. Relevance of methodological design for the interpretation of efficacy of drug treatment of premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Impot Res* 2004; 16:369-381.
166. Wieck A, Haddad PM. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in women: pathophysiology, severity and consequences: Selective literature review. *Br J Psychiatry* 2003; 182:199-204.
167. Yates W. Testosterone is psychiatry: risks and benefits. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:155-156.
168. Yilmaz U, Tatlisin A, Turan H, et al. The effects of fluoxetine on several neurophysiological variables in patients with premature ejaculation. *J Urol* 1999; 161:107-111.
169. Zajecka J, Dunner DL, Gelenberg AJ, et al. Sexual function and satisfaction in the treatment of chronic major depression with nefazodone, psychotherapy, and their combination. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:709-716.
170. Zajecka J, Mitchell S, Fawcett J. Treatment-emergent changes in sexual function with selective serotonin reuptake inhibitors as measures with the Rush Sexual Inventory. *Psychopharmacol Bull* 1997; 33:755-760.
171. Zajecka J. Strategies for the treatment of antidepressant-related sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(suppl 3):35-43.
172. Zornotti AW. Experience with buccal phentolamine mesylate for impotence. *Int J Impot Res* 1994; 6:37-41.

Síndromes catastróficos secundarios a antidepresivos

Aspectos farmacológicos y médico-legales

Esteban Toro-Martínez

Psiquiatra Forense del Poder Judicial de la Nación. JTP de la 1era Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina UBA. Docente Autorizado del Departamento de Salud Mental, Facultad de Medicina, UBA. E-mail: etoro@fibertel.com.ar

Introducción

En este artículo se considera *síndromes catastróficos secundarios a antidepresivos* a aquellas constelaciones de signos y síntomas que, desencadenadas como consecuencia de una modificación en la dosis o por la interacción con otra nueva droga o alimentos, poseen una evolución fulminante en caso de no ser detectadas y tratadas a tiempo. El objetivo de este artículo es revisar las características farmacodinámicas, farmacocinéticas, moleculares, clínicas y terapéuticas de las dos reacciones catastróficas secundarias a antidepresivos más frecuentes: el *síndrome tiramínico* y el *síndrome serotoninérgico*, como así también las asociaciones más comunes involucradas en la producción de las mismas. El estudio de éstas puede contribuir a los fines de justipreciar y diferenciar dentro del arsenal terapéutico a un grupo de fármacos o asociaciones de otros, garantizando una prescripción segura tanto desde la perspectiva clínica como médico-legal. Para esto último se propone un análisis del marco normativo y jurisprudencial de la responsabilidad médica como así también se brindan recomendaciones de carácter general y particular para este tipo de prescripciones.

IMAOs y la “reacción del queso”

Los IMAOs (inhibidores de la enzima monoaminoxidasa) fueron reconocidos como fármacos antidepresivos efectivos para el tratamiento de la depresión a fines

de la década de 1950(6). La primera referencia documentada corresponde a un reporte acerca de la eficacia de la *iproniazida* –un antituberculoso– como agente elevador del ánimo en pacientes que padecían tuberculosis(6). Luego dos estudios confirmaron que dicho agente presentaba propiedades antidepresivas en sí y otro demostró que producía inhibición de la enzima monoaminoxidasa (MAO) tanto *in vivo* como *in vitro* con capacidad de revertir la depresión inducida por reserpina(14, 26). Desde una perspectiva histórica aquella droga fue pionera de un nuevo grupo –los IMAOs– ya que luego fue dejada de lado por producir hepatotoxicidad. Los IMAOs pueden dividirse

Según su estructura química: en 1) hidrazínicos: isocarboxazida, fenelzina y 2) no hidrazínicos: tranilcipromina; *Según su capacidad temporal de inhibición:* 1) irreversibles (inhibición enzimática suicida)¹: isocarboxazida, fenelzina y tranilcipromina² y 2) reversibles: moclobemida; y *Según su selectividad:* 1) No selectivos: isocarboxazida, fenelzina y tranilcipromina y 2) Selectivos: moclobemida (IMAO-A), selegilina (IMAO-B)(3, 12).

1. La irreversibilidad está producida por la formación de enlaces covalentes en el sitio activo de la enzima que explica la larga duración del efecto a pesar de la corta vida media que alguna de las drogas presentan (por ejemplo: fenelzina y tranilcipromina).

2. Para algunos es un inhibidor reversible lento puesto que la actividad MAO se recupera antes de las dos semanas que se requiere para síntesis de una nueva enzima.

Resumen

En este artículo se consideran *síndromes catastróficos secundario a antidepresivos* a aquellas constelaciones de signos y síntomas que se desencadenan como consecuencia de una modificación en la dosis o de la interacción con otra nueva droga o alimentos y que poseen una evolución fulminante en caso de no ser detectadas y tratadas a tiempo. El objetivo de este artículo es revisar las características farmacodinámicas, farmacocinéticas, moleculares, clínicas y terapéuticas de las dos reacciones catastróficas secundarias a antidepresivos más frecuentes: el *síndrome tiramínico* y el *síndrome serotoninérgico* como así también las asociaciones más comúnmente involucradas en la producción de las mismas. Por último se propone un análisis del marco normativo y jurisprudencial de la responsabilidad médica como así también se brindan recomendaciones de carácter general y particular para este tipo de prescripciones.

Palabras clave: Síndromes catastróficos – Síndrome tiramínico – Síndrome serotoninérgico – IMAOs – Responsabilidad médica

TYRAMINE AND SEROTONIN SYNDROMES. PHARMACOLOGICAL, MEDICAL AND LEGAL REMARKS

Summary

The tyramine syndrome and the serotonin syndrome are a complex of signs and symptoms that are thought to be largely attributable to drug-drug interactions or drug-food interactions that enhances norepinephrine or serotonin activity. This article reviews: pharmacological basis of those syndromes; clinical features; forbidden foods, drug-drug interactions, and treatment options. Finally a set of legal recommendations are proposed to avoid liability litigations.

Key words: Tyramine syndrome – Serotonin syndrome – MAOIs – Malpractice – Liability litigation

Los IMAOs irreversibles han recibido durante cuatro décadas el reconocimiento de su incuestionable eficacia antidepresiva, pero su uso despertó precauciones al punto de verse relegado a una segunda y luego tercera línea en la jerarquía de la prescripción por su famoso efecto adverso denominado "síndrome del queso" que puede ocurrir en algunos pacientes (no en todos) por la potenciación del efecto vasopresor de algunas aminas como por ejemplo la tiramina (presente en numerosos tipos de alimentos)(17). En consecuencia, se ha recomendado para los pacientes medicados con un IMAO irreversible la restricción de un número variable de alimentos, en función de sus contenidos en tiramina. Sin embargo, a mayor extensión de la prohibición menor será la tasa de adherencia a la misma. Entonces este grupo de medicamentos se fue transformando en algo así como la clase de fármacos que el clínico ofrece al paciente al tiempo que lo invita a rechazarlo. Esta es, a grandes trazos, la situación actual en una Medicina amenazada por los juicios de *mala praxis* que se ha denominado *defensiva*(42).

Síndrome tiramínico: características clínicas

El "síndrome tiramínico" o "reacción del queso" consiste en un episodio hipertensivo maligno paroxístico producto del exceso de tiramina en el terminal sináptico como resultado de la inhibición de la MAO (enzima de la cual esta sustancia es sustrato preferencial). La tiramina, amina simpaticomimética de acción indirecta presente en numerosos alimentos, no es degradada por la MAO hepática que se encuentra inhibida. Entonces es captada por el terminal presináptico, desde donde desplaza a la noradrenalina provocando su liberación sin que ésta sea previamente metabolizada. A diferencia de la liberación generada por conducción nerviosa, ésta no requiere de calcio(3, 12, 17, 20).

El episodio se caracteriza por hipertensión, cefalea occipital, cefalea pulsátil intensa, sensación de presión en la cabeza, palpitaciones, náuseas, vómitos, aprehensión, escalofríos, entumecimiento de extremidades, transpiración e inquietud. En el examen físico se destacan: rigidez de cuello, palidez, fiebre, pupilas dilatadas y agitación motora. La reacción se inicia entre los 20 y los 60 minutos transcurridos desde la ingesta de alimentos. En los casos extremos produce hiperpirexia, hemorragia cerebral, alteración de la conciencia y muerte. Esta última es extremadamente infrecuente (0,01%-0,02% de los que toman tranilcipromina)(3, 12, 17, 20, 34). En el diagnóstico diferencial debe considerarse la cefalea histamínica, que se acompaña de hipotensión, cólicos, diarrea, sialorrea y lagrimeo(13).

El tratamiento clásico consiste en la administración de fentolamina 5 mg (IV) o nifedipina, cuya latencia de comienzo del efecto es de 5 minutos(2, 17, 20). Algunos autores recomiendan que el paciente medicado con un IMAO porte consigo una cápsula de 10 mg de esta última y que la muerda (deglutiendo su contenido) en caso de presentar síntomas mientras acude a la emergencia(20).

A todo paciente que esté tomando IMAOs y manifieste algún síntoma de cefalea (occipital, pulsátil o presión en la cabeza) se le deberá realizar un registro de presión y no se lo debe medicar nunca con meperidina (ver próxima sección)(3).

Interacciones Dietarias de los IMAOs

Los IMAOs potencian el efecto vasopresor de la tiramina hasta 20 ó 30 veces(12, 20). El mínimo de tiramina presente en una ingesta con capacidad para producir la reacción oscila entre 6 y 10 mg. Por arriba de 25 mg la misma es letal(12, 20). En los últimos años algunas prohibiciones dietarias se han relativizado desde el momento en que se han descrito cantidades variables de la amina en los distintos alimentos y variaciones interindividuales e intraindividuales en los pacientes(2). En líneas generales la restricción en la dieta incluyen: todo tipo de quesos (excepto cottage y cremoso), vino tinto, jerez, licores, arenques en escabeche, frutas secas, levaduras de cerveza, habas, hígado de pollo y vaca, productos fermentados. Otros incluyen restricción de bebidas alcohólicas, café, yogurt, salsa de soja, palta y banana. Pero es un dato reconocido que sólo la ingesta de grandes cantidades de café es capaz de producir reacciones tiramínicas(12). La recomendación práctica para quien prescriba estos fármacos es seguir los criterios de ordenamiento de los alimentos en función de los contenidos de tiramina (Tabla N° 1)(20).

Interacciones droga-droga responsables del síndrome tiramínico

Las interacciones farmacodinámicas son numerosas debido a la extensa inhibición a la que las enzimas MAO están sometidas y a la amplia distribución que las mismas tienen en el organismo. Las áreas de cuidado cuando se prescriban este tipo de fármacos son: A) medicamentos de venta libre que posean aminas simpaticomiméticas de acción indirecta y que el paciente subestime como fármacos verdaderos ("antigripales") y B) medicaciones psicofarmacológicas(12). A continuación se detallan las interacciones responsables del "síndrome tiramínico"(2, 3, 12, 17, 20):

1. *Aspartamo*: combinado con hidratos de carbono incrementa la concentración del aminoácido tirosina. Se ha descrito concomitante al uso de tranilcipromina.

2. *Anestésicos generales y locales*: los IMAOs inhiben el metabolismo de los anestésicos generales provocando hipertermia e hipertensión, aunque pueden producir hipotensión. El efecto tiramínico por interacción con anestésicos locales dentales se debe a la interacción con las aminas vasopresoras con la que los mismos vienen combinados. Si bien esta reacción es controvertida para las aminas simpaticomiméticas directas, existen reportes anecdóticos de crisis hipertensivas.

3. *Antidepresivos*

a) *antidepresivos tricíclicos (ATC)*: es una interacción peligrosa, pero no contraindicada en términos absolutos. El mayor riesgo es el de ocasionar un síndrome serotoninérgico (ver más adelante), pero puede producir una reacción hipertensiva. La amitriptilina, la trimipramina y la nortriptilina son los más seguros.

b) *IMAO*: se han descrito síndromes hipertensivos por insuficiente período de lavado de la medicación cuando se produjo un cambio de un IMAO a otro.

4. *Antihipertensivos*: con reserpina se ha reportado la reversión del efecto y con a-metil-dopa muerte súbita.

5. *Antiparkinsonianos*: se ha reportado reacción tiramínica a la combinación l-dopa/IMAOs no selectivos, por eso su administración es más segura con selegilina

Tabla 1
Instrucciones acerca de alimentos y bebidas para el paciente que toma un IMAO

<p>Alimentos que poseen altos contenidos de tiramina y se deben evitar: Lácteos: Evitar los quesos añejados o fuertes (por ejemplo cheddar, mozzarella, parmesano, gruyère, brie, camembert, roquefort) y los de pasta (tipo Filadelfia), incluidos los alimentos que tienen queso en su preparación (pizza). Los quesos cremosos tienen cantidades insignificantes. Bebidas: Se deben evitar los vinos chianti, la cerveza tirada, el vino tinto y las cervezas caseras y vinos caseros. Carne: Evitar arenques en escabeche o adobados, y cualquier carne mal conservada o añejada (salchichas, salame, etc.). Se pueden consumir los hígados de ternera o de pollos frescos, pero se deben evitar los patés de hígado que no lo estén. Frutas y verduras: Evitar las habas y la cáscara de la banana, lo mismo que las paltas. Levaduras y extractos de la carne: Se los debe evitar, pero no hay problema con las salsas hechas con jugo de carne asada o cruda. Otros: Salsa de soja.</p>
<p>Alimentos que contienen tiramina y de los cuales se debe evitar un consumo excesivo: Ciruelas, cerdo curado, chucrut, espinacas. Se pueden consumir con moderación (un vaso) vino blanco y cervezas no alcohólicas.</p>
<p>Alimentos que contienen cantidades mínimas de tiramina: Bananas (excepto la cáscara), chocolate (se ha reportado sólo un caso de cefalea tras su ingesta), quesos cremosos, berenjena, jugos de frutas, pulpo, tomate, vinagre, yogurt. Entre las bebidas alcohólicas más seguras están la ginebra, el vodka y otras bebidas blancas.</p>

(IMAO-B). También se ha comunicado una posible interacción vasopresora entre amantadina y fenelzina.

6. *Bloqueantes beta:* el uso de propranolol en conjunto con estas drogas ha provocado importantes reacciones hipertensivas, por lo que se recomienda su utilización en dosis bajas. Como posible mecanismo de acción se ha postulado que el bloqueo β (el agonismo β ejerce un efecto vasodilatador) deja sin contrapuesto el estímulo α -adrenérgico vasopresor.

7. *Buspirona:* el laboratorio patrocinante informó sobre 6 casos de hipertensión provocados por la combinación de ambas drogas.

8. *Aminas simpaticomiméticas de acción directa:* la información es controvertida. Se han realizado experiencias en las que la administración en bolo de catecolaminas no produjo crisis hipertensivas en pacientes que ya recibían IMAOs. Se postula que son menos peligrosas que las indirectas en tanto no requieren de los depósitos presinápticos para provocar su efecto ni dependen de la MAO para su metabolización(39).

9. *Aminas simpaticomiméticas de acción indirecta:* producen la crisis hipertensiva por la movilización desde los depósitos presinápticos de noradrenalina y dopamina. Las siguientes son ejemplos de este grupo con capacidad efectiva y reportada de producir síndromes tiramínicos: anfetamina, ciclopentamina, metaanfetamina, efedrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, l-dopa, dopamina, mefentermina, fentermina, metaraminol, metilfenidato y tiramina. Las más peligrosas son la efedrina, la pseudoefedrina y la fenilpropanolamina.

Recomendaciones clínicas y médico-legales al momento de la prescripción de los IMAOs

Se recomienda instruir al paciente acerca de las restricciones alimentarias que deberá respetar para no incluir en su dieta alimentos ricos en tiramina y para que consulte inmediatamente o se traslade a una sala de

emergencias si presenta cefalea (sobre todo en la nuca), mareos o vértigos, enrojecimiento facial, palpitaciones, entumecimiento o insensibilidad de manos o pies, dolor o rigidez de cuello, fotofobia, dolor precordial, náuseas o vómitos(20).

Por razones de carácter ético-jurídicas que se detallarán en la última sección de este artículo, el paciente deberá ser informado por escrito de las restricciones dietéticas y medicamentosas, siendo especialmente recomendable con este grupo de fármacos que firme un *consentimiento informado*. Es recomendable que se le entregue una lista de alimentos y de drogas para que la pueda consultar en forma permanente.

Síndrome serotoninérgico

La serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT) fue descubierta en 1948, siendo bien conocidas desde entonces sus múltiples funciones en condiciones psiquiátricas y no psiquiátricas: ansiedad, depresión, agresión, dolor, sueño, apetito, migraña y emesis(18). El desarrollo de los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS), de los antipsicóticos atípicos y el abuso recreacional ilícito del éxtasis y sustancias similares pusieron en la mira de los investigadores a dicho sistema de neurotransmisión a lo largo de la década de 1990. Pero antes, en la farmacoterapéutica de los años 1960 se había comenzado a utilizar el l-triptofano como psicofármaco, apareciendo entonces las primeras descripciones de signos y síntomas centrales asociados al mismo, ya sea por su uso en altas dosis o combinado con IMAOs; litio o ATC: delirium, agitación, hipertensión generalizada, sudoración, inquietud, diarrea, hiperreflexia, coma y muerte(41). Insel (1982) describió por primera vez el síndrome en seres humanos y luego Sternbach (1991) propuso una definición operacionalizada del mismo(25, 41):

Crterios para el diagnóstico del síndrome serotoninérgico (SS)(41)

A. Presentación, en forma coincidente con la adición o el aumento de dosis de un conocido agente serotoninérgico sobre un régimen establecido de medicación, de al menos tres de los siguientes elementos sintomáticos.

1) Cambios del estatus mental: confusión, hipomanía. 2) Agitación. 3) Mioclonía. 4) Hiperreflexia. 5) Diaforesis. 6) Temblor. 7) Escalofríos. 8) Diarrea. 9) Incoordinación. 10) Fiebre. B. Que el síndrome no pueda ser atribuido a otras etiologías (infecciones, endocrinopatías, procesos oncológicos, uso de sustancias).

C. Descartar el uso previo de neurolépticos o el incremento de su dosis en forma previa al inicio de este síndrome.

En consecuencia el SS es definido como un estado tóxico causado por el incremento de la actividad serotoninérgica, que resulta a menudo de la combinación de agentes serotoninérgicos con IMAOs (ver interacciones droga-droga) que se manifiesta por síntomas neuromusculares (inquietud, temblor, rigidez, sacudidas de cabeza y marcha inestable), temperatura elevada, hiperreflexia, mioclonías, arritmias cardíacas, colapso y muerte(2). El cuadro se puede complicar además con coagulación vascular diseminada e insuficiencia renal mioglobulínica(30). El síndrome se manifiesta dentro de las 2 horas posteriores a la administración de la primera dosis del agente precipitante. Cuando se suspende la toma de este último, el cuadro se autolimita en las 6 a 24 hs. La distribución por sexos es 1:1 y se presenta en un rango de edad comprendido entre los 20 y los 68 años. El SS obliga a su rápido reconocimiento, prevención y tratamiento. El diagnóstico diferencial más importante es con el síndrome neuroléptico maligno(2, 12, 41).

Fisiopatología y tratamiento

El conjunto de la literatura señala a la hiperactivación de las vías serotoninérgicas como la responsable de la producción del SS. Los modelos en ratas reprodujeron la constelación de signos y síntomas luego de ser tratadas con IMAOs, inhibidores de la recaptura de serotonina y agonistas serotoninérgicos(41). Si bien el mecanismo exacto continúa en revisión todos los hallazgos señalan la activación del receptor 5-HT_{1A} como responsable, al menos en gran parte, del SS, siendo su ubicación preferencial la porción caudal del tronco cerebral y la médula espinal(41). Es importante señalar que se considera indispensable para la producción del mismo que la MAO-A y MAO-B estén inhibidas, mientras que no sería necesario el aumento de serotonina extracelular(2, 3, 12). Tampoco se ha podido dilucidar con claridad el rol de otras catecolaminas puesto que la interacción l-dopa/ IMAOs produce un síndrome similar al que resulta de la asociación l-triptofano/ IMAOs que también responde a metilsergida(38, 41, 15, 23). También se ha descrito que el fenotipo metabolizador intermedio del CYP 2 D6 puede predisponer a SS al afectar la biotransformación de drogas serotoninérgicas(37).

El tratamiento más eficaz es su diagnóstico precoz y la suspensión inmediata del agente precipitante. Se recomiendan medidas generales de sostén (físicas destinadas a disminuir la hipertermia, ventilación artificial en casos de compromiso respiratorio, anticonvulsivantes para las convulsiones, clonazepam para las mioclo-

nías y nifedipina para la hipertensión)(2, 41). Si las medidas generales junto con la suspensión del agente "ofensor" no resultaran suficientes está indicada la administración de drogas que presenten capacidad para bloquear receptores 5-HT: ciproheptadina en dosis de 4 a 8 mg V. O., clorpromazina intramuscar (equivalente a la primera como antagonista de 5-HT_{1A}; 5-HT_{2A} y 5-HT_{2B}); propranolol y metilsergida(2, 41). Se recomienda no reexponer al paciente al mismo agente luego de su supresión puesto que se ha reportado la reaparición del SS(2, 41, 50).

Interacciones droga-droga que pueden producir SS

IMAOs + hipnoanalégsicos: meperidina, dextrometorfano, tramadol, codeína, morfina; IMAOs + ATC; IMAOs + trazodona/nefazodona; IMAOs + ISRS/venlafaxina; IMAOs + bromocriptina/l-dopa; IMAOs + l-triptofano; IMAOs +buspirona; IMAOs + éxtasis; Litio + ISRS/venlafaxina; ISRS + anfetaminas; ISRS + buspirona; ISRS + hipnoanalégsicos; ISRS + l-triptofano; ISRS + haloperidol; ISRS + ATC; tramadol + ISRS; ISRS + otros antidepresivos serotoninérgicos (trazodona/venlafaxina); ISRS + olanzapina; venlafaxina+ maprotilina + reboxetina; linezolid + venlafaxina; bupropión + ISRS; venlafaxina +tramadol+mirtazapina; l-dopa/carbidopa + bromocriptina; triptofano +trazodona(4, 11, 12, 16, 18, 20, 22-25, 28, 31, 32, 34, 37, 40, 41 44-48).

Recomendaciones clínicas y médico-legales relacionadas con el SS

Debe tenerse presente que el SS es la consecuencia de un sinergismo que no puede preverse exactamente, pero pueden preverse algunas de las condiciones en que podría producirse, lo cual obliga a una prescripción racional, justificada, con escalamiento progresivo de la dosis y fundamentalmente consentida por el paciente. El consentimiento informado en casos como éste en tanto y en cuanto puede ser el resultado de un aumento de la dosis o del agregado de un medicamento, no puede dejarse fijado en un momento dado. En este caso el consentimiento debe ser entendido como un proceso permanente y dialogado en el escenario de la relación médico-paciente.

Síndromes catastróficos. Aspectos médico legales Responsabilidad. Responsabilidad médica

Un principio jurídico general establece que las personas deben responder por los daños que ocasionen a un tercero, variando el fundamento de dicha obligación en función de la intención o no del autor(1, 35, 36). Esta obligación de responder es la *responsabilidad*. El modelo doctrinario vigente considera que el médico tiene responsabilidad médica (culposa) en la asistencia de un paciente, como forma particular de la *responsabilidad profesional*, la cual implica un ámbito diferente al de la responsabilidad general (en donde quedarán comprendidos los actos ilícitos, cometidos con intención o dolo). Por lo tanto la *responsabilidad médica* presentará las siguientes características(43):

– será a título de culpa (impericia, negligencia, imprudencia, inobservancia de reglamentos y deberes a su cargo);

– la Justicia no debatirá de igual a igual las nociones científicas sino las elementales y fundamentales;
 – el prestigio del arte médico o de una especialidad no es lo que se juzga, puesto que no se concluye de lo singular a lo general.

La *responsabilidad* significa calidad o condición de responsable, e implica la obligación de reparar y satisfacer por sí o por otro, toda pérdida, daño o perjuicio que se hubiera ocasionado. Como concepto jurídico, expresa: *todos los hombres son responsables de los actos ejecutados con discernimiento, intención y libertad*(7, 8, 49).

Siguiendo una de las concepciones jurídicas clásicas, que divide las obligaciones en aquellas que son de Medios y las que son de Resultado, se considera a la obligación de los psiquiatras como de Medios. Por lo tanto el psiquiatra deberá ofrecer empeño y técnica al paciente, de modo que se compromete a la instrumentación de su saber y proceder al servicio de la salud del enfermo(33).

Aspectos penales y civiles de la responsabilidad

El Código Penal a través de los artículos 84 (homicidio culposo), 94 (lesiones: daños en el cuerpo, o en la salud: culposas) y 203 (transmisión de enfermedades y envenenamiento), hace referencia a delitos de responsabilidad profesional, cometidos en el ejercicio médico, en los que, como se planteaba anteriormente, hay capacidad y obligación de representarse el resultado(10). La consideración de la dimensión civil resulta de interés ya que puede dictaminar responsabilidad aún cuando el médico resulte sobreesido en el juicio penal, puesto que la sentencia es no vinculante(9).

Del análisis del contenido de los artículos 901, 902, 909, 512 y 1113 del Código Civil se comprende que la responsabilidad civil surge de un daño que guarde una relación de causalidad con el accionar médico, es solidaria entre los miembros de un equipo y la institución en donde se desempeña, se encuentra calificada por la especial relación médico-paciente (con especial atención a la condición de experto del profesional) y exige diligencia en la correcta atención del enfermo de acuerdo al momento, características y medios disponibles en que la misma se realizó(9, 10, 43).

Delimitación de la Responsabilidad Médica

Delimitación jurídica: mala praxis. Iatrogenia

En el campo médico se ha denominado mala praxis al daño que se produce por el accionar del profesional. Este término procede de un neologismo inglés *malpractice*, que hace referencia a aquellas acciones médicas incorrectas que han producido un daño, colocando al profesional ante una responsabilidad legal. Si bien este término es el que se ha difundido en nuestro medio bajo el rótulo de “juicios de mala praxis”, la denominación correcta en nuestro sistema jurídico es la de *Juicios de responsabilidad médica*(43). Es importante establecer la diferencia que existe entre la *responsabilidad médica culposa* y la *iatrogenia*. Mientras que en la primera el daño o menoscabo se produce como consecuencia de la acción culposa (sin pericia, negligente o imprudente), en la segunda la acción que provoca el daño deriva de una conducta adecuada. De este modo se define a la *iatrogenia* como la lesión o en-

fermedad que por el ejercicio profesional correcto produce el médico en la salud del paciente. La *iatrogenia no genera responsabilidad* y por su condición de no previsible o inevitable se considera *fortuita, imprevista e inevitable* y asimilable al hecho fortuito que estipula el artículo 514 del Código Civil (*lo que no ha podido preverse o que previsto no ha podido evitarse*)(9, 35).

La Responsabilidad Médica comienza cuando se terminan los fundamentos científicos.

Deontología y Ética

La responsabilidad médica tiene además sus fuentes en otros dos cuerpos doctrinarios, distintos del jurídico. Estos son el deontológico y el bioético.

La *Deontología* (*deontos: deber/ logos: tratado*) es la ciencia que se ocupa del correcto actuar del profesional y de sus deberes. Por su parte la *ética*, que etimológicamente denota moral o costumbre, es la disciplina que versa sobre lo bueno y lo malo, sobre el deber y la obligación moral(19). De este modo la *“ética es la ciencia de la moral, y la moral la práctica de la ética”*(29). El campo de acción del psiquiatra, en donde se aplicará el neuropsicofármaco, se encuentra comprendido en una rama de la Ética que ha dado en llamarse *bioética*. Esta última ha sido definida por Von Rensselaer (*“Bioética: un puente hacia el futuro”*, 1971) como *“el estudio sistemático de la conducta humana en el área de las ciencias de la vida, y la atención de la salud, en tanto que dicha conducta es examinada a la luz de los principios y valores morales”*(35). Los principios de la bioética que sustentan la práctica profesional actual y enmarcan la especial relación médico-paciente se apoyan en una tríada constituida por:

- *beneficencia (no-maleficencia)*: obligación moral del médico quien debe procurar el bien del paciente acorde al principio hipocrático de *“primun non nocere”*.
- *autonomía*: derecho del paciente a la libertad de decisión y en el caso de su incapacidad, el de su familia.
- *justicia*: es un principio de orden social, que en su sentido originario implicaría dar a cada uno lo suyo o recibir lo que corresponde. En un sentido amplio también alude a la sociedad misma como protagonista y como contexto de la relación médico-paciente.

Estos principios interactúan en un sentido dinámico y con igual jerarquía. De los mismos se desprenden las reglas que rigen el accionar del profesional de salud:

- *La confidencialidad*
- *La veracidad*
- *El consentimiento informado* o información consentida: en el cual se requiere que la información sea comprendida por el paciente, que el consentimiento sea voluntario, y que el paciente tenga capacidad para consentir(8). La noción de *consentimiento informado* actual propone que el mismo *“es una declaración de voluntad efectuada por un paciente, por lo cual luego de brindársele una suficiente información, referida al procedimiento o intervención que se le propone como médicamente aconsejable, éste decide prestar su conformidad y someterse a tal procedimiento o intervención”*(8, 43). De manera que la información debe consistir en lo que considera la comunidad científica, lo que la persona razonable desea saber y lo que un paciente individualmente necesita y desea saber. En nuestro sistema jurídico la capacidad de brindar consentimiento responsable exige la posibilidad de intención, decisión y libertad en la elección(8, 43).

Desde la perspectiva médico-legal, el clínico (y en este caso el psiquiatra) que no obtenga el consentimiento de su práctica por parte del paciente a su cargo, será responsable por los daños que se produzcan como consecuencia de su intervención, por correcta que ésta haya sido.

De este modo, lo que con consentimiento podría ser iatrogenia, (como se ha visto, exenta de responsabilidad), devendrá en culpa en caso de que el procedimiento no fuera consentido, respetando los principios arriba señalados.

Existen excepciones a esta regla, como la intervención en urgencia (*estado de necesidad*) que amenaza la vida del sujeto, y lo que se ha dado en llamar el *privilegio terapéutico*, en el cual el clínico retiene cierta información, puesto que la revelación de ésta en forma completa podría resultar en sí misma perjudicial para la salud del paciente. Al respecto es interesante recordar que cuando Eugene Bleuler acuñó el término iatrogenia, lo hizo para hacer referencia a “los trastornos psíquicos originados o generados en el enfermo por actitudes o explicaciones del médico sobre la afección que padece”(19).

Derechos de los pacientes(43)

1. Derecho a la información: diagnóstico, características y modalidades del tratamiento, variables, riesgos y beneficios, alternativas. Pronósticos con cada técnica.
2. Derecho a un tratamiento adecuado, que involucre el deber de idoneidad objetiva del profesional.
3. Derecho a rehusar un determinado tratamiento.
4. Derecho a un correcto y completo registro en la historia clínica.
5. Derecho a un apropiado control del tratamiento.
6. Derecho a que se eviten conductas auto o heteroagresivas previsibles.
7. Derecho a un racional proceso de internación.

Obligaciones de los pacientes(43)

1. Concurrir a las sesiones en la medida de sus posibilidades.
2. Cumplir con las indicaciones administradas o sugeridas.
3. No abandonar el tratamiento.
4. Abonar los honorarios pactados.

Deberes de los profesionales(43)

Deber de asistencia: tratamiento

Debe considerarse con relación al tratamiento, el ámbito, la modalidad de aplicación del mismo y los diferentes tipos: ambulatorio, internación, psicoterapéuticos, psicofarmacológicos, electroconvulsivantes, quirúrgicos e hipnosis(8, 43).

Los profesionales deberán respetar la voluntad de los pacientes, de modo que evitarán así demandas y querrelas judiciales.

Para ello, además de actuar y cumplir con las obligaciones del contrato que rigen las relaciones profesionales, es deber ineludible dejar documentado por escrito todas sus actuaciones. Las notas explicativas en la histo-

ria clínica, sobre las decisiones asistenciales o terapéuticas son de valor incalculable para otro profesional que atienda al paciente y al mismo tiempo como posible justificación de sus actos ante una acción jurídica. La falta de información escrita ha sido causa condenatoria en algunas sentencias contra médicos.

La elección de la terapéutica debe respetar que: 1) los riesgos o efectos secundarios se encuentren en proporción a los efectos benéficos de acuerdo al principio hipocrático de “*primun non nocere*” (primero no hacer daño); 2) el método terapéutico sea conocido por el profesional que lo aplica; 3) el profesional posea la capacidad suficiente para implementar la técnica elegida; 4) se informe en forma detallada acerca del tratamiento a efectuar; dicha información versará sobre la metodología, la técnica, objetivos, duración, dosis, contraindicaciones, efectos secundarios, riesgos e incompatibilidades; 5) el profesional no abandone el tratamiento de un paciente y lo deje desasistido.

Recomendaciones generales

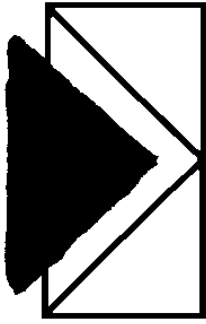
En EE. UU., las fallas en la medicación constituyen un motivo frecuente de sentencias de “mala praxis” contra médicos. Las causas más frecuentemente invocadas incluyen(43): incompatibilidad con otras drogas; el descuido al ordenar la medicación adecuada; prescripción excesiva; falta de notificación de los efectos adversos; falta de consentimiento informado; falta de advertencia respecto de terapias alternativas; consecuencias probables de aceptar o rechazar el tratamiento.

El paciente debe ser informado sobre la propuesta terapéutica, el número de tomas y las dosis correspondientes por escrito, los efectos adversos/secundarios/colaterales y complicaciones que puedan aparecer, las circunstancias que se contraindican, cuidado del régimen de vida; los riesgos inherentes al tratamiento; incompatibilidades e interacciones con otros fármacos o sustancias; alternativas existentes al tratamiento propuesto, riesgos de no aceptar el tratamiento indicado; asimismo, debe brindar por escrito su consentimiento.

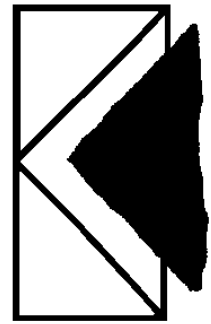
El tratamiento médico, tal como es entendido en la actualidad por los cuerpos doctrinarios éticos y jurídicos, debe conceptualizarse como una relación contractual y horizontal, en donde cada parte involucrada tiene derechos y obligaciones específicos. El incumplimiento puede dejar sin efecto la obligación recíproca que funda el contrato. El tratamiento psicofarmacológico, como variedad del médico, no escapa a los lineamientos generales recién expuestos. Del análisis de los fallos de responsabilidad médica, donde la culpa ha sido fehacientemente reprochada al galeno, se evidencia que la mayoría de las causas se fundamenta en una mala relación entre el profesional y su paciente. Mala relación caracterizada, más allá de la violación de reglas de cortesía y humanidad, *por la falta de transmisión de la información, la no obtención del consentimiento al tratamiento y las desprolijidades en el registro en la historia clínica como en la documentación brindada al enfermo*(8, 27, 43, 44) ■

Referencias bibliográficas

- Achaval A. *Manual de Medicina Legal*. Editorial Policial. Policía Federal Argentina. Buenos Aires, 1979.
- Ayd FJ. *Lexicon of Psychiatry, Neurology and the Neurosciences*. (2nd Edition). Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia. USA. 2000.
- Baldessarini R. "Fármacos y tratamiento para trastornos psiquiátricos: depresión y trastornos de ansiedad". En Goodman and Gillman. *Las Bases farmacológicas de la Terapéutica*, Ed: Hardman J, Limbird L (10° Edición), vol:1. McGraw Hill Interamericana. Mexico D. F, Mexico. 2003.
- Bertolin-Guillen JM, Climent-Diaz B, Navarre-Gimeno A. Serotonin syndrome due to association of venlafaxine, meprotiline and reboxetine (letter). *Eur Psychiatry* 19 (7): 456-457, 2004.
- Blackwell B, Marley E, Price J, et al. Hypertensive interactions between monoamine oxidase inhibitors and food stuffs. *Br J Psychiatry* 113: 349-365, 1967.
- Bloch RG, Doonief AS, Buchberg AS et al. The clinical effect of isoniazida and iproniazida in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med* 40:881-900, 1954.
- Cabello V. *Psiquiatría Forense en el Derecho Penal*. Editorial Hammurabi. Buenos Aires, 1984.
- Carrasco Gómez JC. *Responsabilidad Médica y Psiquiatría 2ª Edición*. Editorial Colex, Madrid. 1998.
- Cesura AM, Pletscher A. The new generation of monoamine oxidase inhibitors. *Prog Drug Res* 38: 171-297, 1992.
- Código Civil de la República Argentina*. Editorial AZ. Buenos Aires. Argentina, 2005.
- Código Penal de la Nación*. Editorial AZ. Buenos Aires. Argentina, 2005.
- Chopra P, NgC, Schweitzer I. Serotonin syndrome associated with fluoxetine and olanzapine (case report). *World J Biol Psychiatry* 5 (2): 114-115, 2004.
- Creelman W, Ciralulo DA. "Monoamine oxidase inhibitors". En Ciraulo DA, Shader RI, Greenblatt DJ, Creelman W (editores) *Drug Interactions in Psychiatry* (2nd Ed). Williams and Wilkins Baltimore, USA, 1995.
- Cooper AJ. MAO inhibitors and headache (letter). *BMJ* 2:420, 1967.
- Crane GE. Iproniazida (Marsilid) phosphate, a therapeutic agent for mental disorders and debilitating disease. *Psychiatry Research Reports* 8: 142-152, 1957.
- Deakin JFW, Green AR. The effects of putative 5-Hydroxytryptamine antagonists on the behavior produced by administration of tranlycypromine al l-tryptophan or tranlycypromine and L-Dopa to rats. *Br J Pharmacol* 64:201-209, 1978.
- De la Torre R, Farre M, Roset Pn, Pizarro N et al. Human pharmacology of MDMA: pharmacokinetics, metabolism, and disposition. *Ther Drug Monit* 26(29): 137-144, 2004.
- Del Río J. "Fármacos antidepresivos y antimaniacos". En *Farmacología Humana*. (4ª Edición). Dir: Flores J. Masson. Barcelona. 2003.
- Drugs acting on 5-hydroxytryptamine receptors (editorial). *Lancet* 2: 717-719, 1989.
- Ferrater Mora J. *Diccionario de Filosofía*. Editorial Alianza. Madrid. España, 1990.
- Jufe G: *Psicofarmacología Práctica*. Polemos. Buenos Aires. Argentina. 2001.
- Jones SL, Athan E, O' Brien D. Serotonin syndrome due to co-administration of linezolid and venlafaxine (letter). *J Antimicrob Chemother* 54(4): 844-845, 2004.
- Gillman PK. Serotonin syndrome due to co-administration of linezolid and venlafaxine. *J Antimicrob Chemother* 54(4): 844-845, 2004.
- Green AR, Kelly PH. Evidence concerning involvement of 5-hydroxytryptamine n locomotor activity produced by amphetamine or tranlycypromine-l-dopa. *Br J Pharmacol* 57: 141-147, 1976.
- Houlihan Dj. Serotonin syndrome resulting from coadministration of tramadol, venlafaxine and mirtazapine. *Ann Pharmacother* 38(3): 411-413, 2004.
- Insel TR. Possible development of the serotonin syndrome in man. *Am J Psychiatry* 139: 954-955, 1982.
- Kline NS. Clinical experience with iproniazid (Marsilid). *J Clin Exp Psychopathol* 19 (suppl 1): 72-78, 1958.
- Kraut AJ. *Responsabilidad Profesional de los Psiquiatras*. Ediciones La Rocca. Buenos Aires, 1998.
- Mahlberg R, Kunz D, Sasse J, Krichleinder J. Serotonin syndrome with tramadol and citalopram (letter). *Am J Psychiatry* 161: 1129, 2004.
- Mainetti JA. *Bioética Sistemática*. Editorial Quiron. La Plata. Buenos Aires, 1991.
- Mendelson G. Narcotics and monoamine oxidase-inhibitors (letter). *Med JAust* 1:400, 1979.
- Miller F. Disseminated intravascular coagulation and acute myoglobinuric renal failure: a consequence of the serotonergic syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 11: 277. 278-1991.
- Mittino D, Mula M, Monaco F. Serotonin syndrome associated with tramadol-sertraline coadministration (letter). *Clin Neuropsychopharmacol* 27 (3) 120-151, 2004.
- Montanes-Rada F, Bilbao-Garay J, de Lucas-Taracena MT et al. Venlafaxine, serotonin syndrome, and differential diagnosis (letter): *J Clin Psychopharmacol* 25(1): 101-102, 2005.
- Mosset Iturraspe J, Lorenzetti R. *Contratos Médicos*. Editorial La Rocca. Buenos Aires, 1991.
- Munhoz RP. Serotonin syndrome induced by a combination of bupropion and SSRIs. *Clin Neuropharmacol* 27(5): 219-222, 2004.
- Patitó JA. *Medicina Legal*. Ediciones Centro Norte. 1° Edición. Buenos Aires, Argentina. 2000.
- Rojas N. *Medicina Legal*. Segunda Edición, Tomo II. El Ate-neo, Buenos Aires. 1942.
- Sato A, Okura Y, Minagawa S et. al. Life-threatening serotonin syndrome in a patient with chronic heart failure and CYP2 D6 * 1/ * 5. *Mayo Clin Proc* 79 (11): 1444-1448, 2004.
- Shioda K, Nisijima K, Yoshino T et al. Extracellular serotonin, dopamine and glutamate levels ar elevated in the hypothalamus in a serotonin síndrome animal model induced by tranlycypromine and fluoxetine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28(4): 633-640, 2004.
- Simpson GM, Gatz SS. Comparison of the pressor effect of tyramine after treatment with phenelzine and moclobemide in healthy male volunteers. *J Clin Pharm Ther* 52: 286-291, 1992.
- Stack CG, Rogers P, Linker SPK. Monoamine oxidase inhibitors and anesthesia: a review. *Br J Anaesth* 60: 222-227, 1988.
- Sternbach H. The Serotonin Syndrome. *Am J Psychiatry* 148: 705-713, 1991.
- Stingo N, Avigo L, Zazzi C, Gatti C. *Responsabilidad Profesional en Salud Mental. Consideraciones legales*. Vertex, Rev. Arg. de Psiquiatría, 1993.
- Stingo N, Toro Martínez E, Zazzi C. *Responsabilidad Médica en Neuropsicofarmacología* (I). Psicofarmacología. Publicación universitaria de psicofarmacología y neurociencia 13:17-21.
- Stingo N, Toro Martínez E, Zazzi C. *Responsabilidad en Neuropsicofarmacología* (II). Psicofarmacología. Publicación universitaria de psicofarmacología y neurociencias. 16: 16-21.
- Tahir N. Serotonin syndrome as a consequence of drug-resistant infections: and interaction between linezolid and citalopram. *J Am Med Dir Assoc*. 5 (2): 111-113, 2004.
- Thomas CR, Rosenberg M, Bythe V et al. Serotonin syndrome and linezolid (letter). *J Am Acad Adolesc Psychiatry* 43 (7): 790, 2004.
- Tomaselli G, Modestin J. Repetition of serotonin syndrome after reexposure to SSRI - a case report (letter). *Pharmacopsychiatry* 37(5): 236-238, 2004.
- Wells DG. MAOI revisited. *Can J Anaesth* 36:64-74, 1989.
- Yungano A, López Bolado J, Poggi V, Bruno A. *Responsabilidad Profesional de los Médicos*. Editorial Universidad. Buenos Aires, 1992.



confrontaciones



Inmunidad social

Eduardo Keller Sarmiento

Médico Psiquiatra. Malasia 879 Dto. "A", Buenos Aires. Tel.: 4771-2488 – 15-4445-1495. E-mail: eduardo@kellersarmiento.com.ar

La ciencia consiste en sustituir el Saber que parecía seguro por una teoría, o sea, algo problemático

Introducción

El concepto de "Inmunidad Social" surge como una propuesta teórico-técnica que desarrollamos para poder fundamentar los promisorios resultados que conseguimos cuando, a partir de los '90, empezamos a tratar a pacientes con problemáticas orgánicas (específicamente cuadros autoinmunes) con nuestros métodos de trabajo del campo psicoterapéutico. Nuestra metodología de trabajo estaba centrada sobre el análisis situacional en grupo, un enfoque propio del campo psicoterapéutico, desarrollado por nosotros desde los '80. Estos resultados eran las evoluciones favorables de estos cuadros clínicos, poco esperables dentro de los criterios convencionales de comprensión de estos procesos. A partir de aquellos, nos formulamos una serie de preguntas. El objetivo de esta presentación es mostrar las respuestas que tuvimos que ir dando para poder explicar lo logrado.

La principal cuestión que surge es la de si es posible incidir sobre el proceso de una enfermedad orgánica desde un instrumental psicoterapéutico. En términos más generales, se trata del desarrollo de estrategias que nos permitan un abordaje de lo corporal desde una visión social. Tal cual está planteada la operatoria médica en la actualidad es algo muy difícil de realizar, ya que ésta funciona de un modo cerrado, impidiendo la entrada de otros enfoques. Sin embargo, ha habido a lo largo del siglo XX una multiplicidad de intentos. Un recorrido por estos esquemas, que van desde la primera comprensión que hace Freud de la *parálisis histérica*, pasando por el *enfoque psicossomático* de los '50 de F. Alexander, la *noción de estrés* de Seyle y el *enfoque psicossocial* de Engel, hasta el reciente desarrollo en *Psiconeuroinmunobiología* de los '80, nos muestran la enorme dificultad que ha tenido la psicología para incluirse en el paradigma médico(2). Suerte que

también corrieron las ciencias sociales. Tanto en el intento frustrado de Virchow en 1848 por generar un paradigma social como modelo productor de patologías(27), como en el famoso informe Black(1) que desarrollaron los laboristas luego de la Segunda Guerra Mundial, en Inglaterra, donde se mostraba cómo los factores sociales incidían causalmente en las enfermedades.

La medicina rechaza estos enfoques porque considera que el cambio del significado social de un síntoma no cambia la base orgánica de la enfermedad. Estos supuestos médicos, impiden los abordajes sociales a la enfermedad orgánica en nuestra cultura. Esto implica, que el acceso a la cognición corporal está vedado a las ciencias sociales, funcionando así como una limitación epistemológica para desarrollar un paradigma alternativo.

A principios de los '90, se empieza a incrementar la cantidad de casos, poniendo esto al descubierto la insuficiencia de las respuestas terapéuticas. Éstas, los medicamentos inmunosupresores que sólo funcionan como un paliativo sin modificar el problema de fondo y además provocan serias consecuencias, no estaban dando, ni dan hoy, soluciones a esta problemática. Se empieza a producir un resquebrajamiento en la rigidez del paradigma médico, implicando una modificación substancial, y todavía no concluida, del encuadre conceptual (carga teórica) que se tenía de lo inmunológico, para intentar dar cuenta de la anomalía de este paradigma cual es la problemática autoinmune.

Ahí fue cuando empezamos a trabajar con estos pacientes, desarrollando experiencias de trabajo conjunto (pacientes, inmunólogos y nosotros) que parecían imposibles hasta hace poco tiempo atrás. Al obtener resultados positivos, nos vimos en la obligación de desarrollar una serie de hipótesis que articulamos en el concepto de *inmunidad social*.

Con el fin de articular la pregunta fundante de nuestro trabajo –la posibilidad de enfocar con un encuadre terapéutico de grupo un problema de índole orgánica– hubo que desarrollar una lógica a recorrer que debe in-

cluir las siguientes etapas. Hay que partir de A) la *problemática autoinmune en el marco del funcionamiento del sistema inmunológico* (SI) y de la *concepción cognitiva* en el mismo (Cohen); para incluir B) lo *cognitivo en el marco de la mediación semiótica*, desarrollando las líneas dentro de la semiótica que permitirían realizar esto; para plantear luego C) las *limitaciones de validez de la semiótica verbal* implícitas en esos planteos y las diferencias con el encuadre semiótico con que nosotros abordamos la inmunidad social (básicamente de tipo no verbal, es decir, de la imagen y de lo corporal).

Desarrollo del tema

A. El sistema inmunológico y la problemática autoinmune

Las enfermedades autoinmunes se pueden definir como provocadas por el desarrollo de fenómenos auto-reactivos hacia las propias células del organismo, reaccionando frente a ellas como lo harían ante un cuerpo ajeno o extraño(4). Desde 1956 en que se comprueba el carácter autoinmune de la tiroiditis de Hashimoto, han aparecido una creciente cantidad de cuadros clínicos, habitualmente de un carácter polimórfico, que cursan tanto como procesos generales (lupus eritematoso, artritis reumatoidea, etc.) como localizados en un solo órgano. Estos procesos autoinmunes han llegado a tener una importancia creciente en la práctica médica, pudiéndose decir que ocupan una gran parte de la casuística nosológica en la actualidad. Junto a este aumento de casos existe una clara conciencia de la alta incidencia en ellos de factores psicosociales, habitualmente planteados como estrés y referidos a la forma de vida del paciente, aspecto este último ligado estrechamente a problemas de relación con su entorno. La imposibilidad de poder integrar este conjunto de circunstancias ha planteado una enorme dificultad de la comprensión y abordaje de este proceso por parte de los inmunólogos. La visión infecciológica de la enfermedad, que ve al SI fundamentalmente como un sistema defensivo, sólo puede ver a lo autoinmune como un fenómeno anormal. Para poder incorporarlo como un fenómeno normal, hubo que introducir profundas modificaciones en los supuestos –paradigmáticos– que intentan explicar el 51.

En este sentido, se puede ver la historia de las transformaciones de las teorías sobre el funcionamiento del SI(24), como la de los diferentes modos de aproximación a una comprensión del fenómeno autoinmune. Del horror autotóxico planteado por Ehrlich en 1906, se ha llegado a la creciente aceptación actual, a partir de los '90, de la normalidad de lo autoinmune(9). Este proceso coincide con la evolución en la comprensión del funcionamiento del sistema. En principio, éste estuvo centrado sobre la articulación antígeno-anticuerpo, a partir de la teoría instructiva de Haurowitz en 1930, superada luego por la de la Selección Clonal(3) y su comprensión de la deleción de los linfocitos autorreactivos en el timo, como primera explicación del fenómeno autoinmune, a partir de la discriminación de lo propio y lo ajeno que realizaría este órgano. Esta última diferenciación pasa a ser el modelo central de la comprensión de su operatoria. Sin embargo lo hace todavía de un modo mecánico y rígido viendo a lo propio (*self*) como fijo e inmodificable.

Luego de pasar por la teoría en Red de Jerne(17) y su visión de que las respuestas inmunológicas aparecen como el resultado de interacciones complejas entre los elementos del sistema, pero que no consiguió variar la comprensión de lo autoinmune como anormal, Cohen(7) llega a plantear un enfoque alternativo a Burnet. A partir de la creciente aparición de fenómenos autorreactivos en casi todas las células inmunológicas, crea su enfoque cognitivo del proceso inmunológico(14) colocando en el centro de su comprensión al fenómeno autoinmune. Este enfoque plantea que a los fines de mantener la integridad molecular del organismo, el SI combina información innata y somática usando un lenguaje químico para establecer el significado funcional de los antígenos. Esto lo lleva a salir de las anteriores propuestas que centraban su análisis sobre los componentes del sistema –antígenos y anticuerpos– a un planteo de síntesis e integración.

En este sentido se puede definir la teoría de Cohen como la de una creación de significado como centro de la interpretación inmune. Hablar de significado y de su interpretación implica la interpolación de un nivel de procesamiento informacional entre el observador (*self*) y lo observado, entre antígeno y respuesta inmune. Por lo tanto el significado es referencial y contingente. Es decir, que el antígeno y su contexto son transcritos internamente al lenguaje químico del sistema inmune. Esto lo lleva a cuestionar el criterio, común a todas las comprensiones anteriores, de que el *self* –lo propio– permanece fijo e inamovible desde el comienzo de la vida.

Esto lo lleva a incluir en éste, tanto funciones innatas inespecíficas como autorrepresentaciones de las transformaciones somáticas que llegan hasta el presente. La estructura conceptual para el proceso de discriminación *self*-no *self* debería incluir tanto mecanismos innatos –la inmunidad natural– como el sistema adaptativo de reconocimiento de antígenos –lo somático generado en cada individuo– de tipo combinatorio(20). Como un elemento central en esta concepción aparece lo autoinmune como lo que permite el autorreconocimiento de las transformaciones del *self*, manteniendo la autoidentidad del mismo, pasando a ser una importante propiedad del sistema inmune en la regulación del sí-mismo.

Es interesante ver el giro copernicano que hace Cohen en su comprensión del concepto del *self*. El antígeno es colocado en un marco de significación cuyo referente es el propio *self*. Pero no hay ninguna distinción de tipo antigénico entre el *self* y el *no-self*. El *self*, como la vida, es una propiedad emergente. El sistema combinatorio linfocitario –lo somático– es el que da la referencia de la definición del *self*, siendo por lo tanto éste, no algo fijo y definido para siempre, sino que es un emergente de este proceso de significación del antígeno. Este es el contexto de la respuesta inmunológica que otorga significación al antígeno. En este sentido funciona como el referente externo de éste. La diferencia central entre las teorías anteriores con respecto a la de Cohen es que en aquellas el *self* es algo dado, ligado muy estrechamente a lo genético y que enfrenta al antígeno de un modo fijo, a su vez claramente diferenciado como lo extraño, también en sí; en cambio, para Cohen el *self* está en una permanente construcción, desarrollándose aleatoriamente en el proceso inmunológico de significación antigénica. Este proceso es crítico dado que el antígeno en tanto información sólo tiene significado si el

receptor (el *self*) hace algo basado en ese significado. En este sentido Cohen plantea que la experiencia sólo puede ser experiencia de algo. “A menos que uno no tenga una noción de lo que está buscando, uno no lo conoce cuando ve a ese algo. La realidad en sí no está dividida, es el observador el que necesita categorías preformadas que dividan la realidad en partículas utilizables”(8). Esta cita de Cohen muestra claramente su comprensión de lo cognitivo y la relación que establece con el proceso de significación inmunológica.

B. La cuestión semiótica en la que está colocado este enfoque cognitivo

Para poder incluir lo cognitivo de Cohen en un enfoque semiótico hay que tener en cuenta que lo cognitivo y lo semiótico generalmente son tomados como campos no integrados, tal como muchas posiciones sobre lo cognitivo lo muestran como un proceso individual, el de la relación sujeto-objeto. Pero también pueden ser vistos integradamente a través de la mediación semiótica de lo cognitivo. En la línea de los seguidores de esta forma de articulación entre lo cognitivo y el proceso de la significación, es que decidimos colocar al enfoque de Cohen en el campo de la semiótica. Este es un espacio teórico central en la comprensión epistemológica del quehacer científico del siglo XX, marcando todas las problemáticas del devenir de la ciencia en el marco de las crisis sociales y políticas que se dieron en el mismo. De este campo científico quisiéramos poner el acento sobre tres aspectos que hacen a esta captación semiótica de lo cognitivo en Cohen. Éstos tienen distintos desarrollos en el proceso de constitución de esta disciplina:

1. Por un lado está lo que se podría llamar el núcleo central que la distingue como tal. Es la ciencia que estudia la construcción del significado a través de los signos, entendiendo al mismo como algo que, basado sobre una convención, refiere a algo distinto de él. La semiótica reconoce como objeto al papel del signo en la constitución del mundo y más precisamente en la constitución de las acciones y del tiempo, para lo cual es central en su carga teórica la transformación del objeto en signo(10).

El enfoque semiótico fue pensado originalmente como perteneciente al específico sistema humano de significación, acorde con los principios de F. de Saussure y su visión de la semiología como el estudio de la vida de los signos en sociedad. Esa visión toma al lenguaje verbal como modelo semiótico, correspondiendo al giro lingüístico en el campo de la filosofía. En años más recientes, bajo la influencia de Peirce, se ha extendido el uso del concepto de signo y semiosis como acción de los signos o como procesamiento e interpretación de los signos, interesándose por el signo con una historia propia que se remonta al *semeion* (signo) de la filosofía griega. Esta línea está menos ligada a lo verbal y tiene que ver con un enfoque más lógico, permitiendo un mayor campo de aplicación(22).

Estas dos corrientes semióticas han discrepado durante mucho tiempo en el planteamiento de sus respectivas estrategias cognitivas. Una –de Saussure-Hjelmslev-Greimas– está más articulada en la narratividad, lo figurativo, los tropos mientras que la otra –Peirce-Eco– asigna al movimiento entre los signos una estrategia eminentemente inferencial. Para Peirce un signo remite a otro signo mediante inferencias (abducción) mientras

que para Greimas lo hace por metáfora o relato(12). Otra diferencia que las separa es el carácter del signo: para De Saussure es diádico (significante-significado) ligado a lo literario. Por eso su enfoque es de tipo glosomático. Para Peirce el signo, es decir, *algo que está en lugar de otra cosa bajo un aspecto o cualidad*, tiene un carácter triádico: el representamen (lo primero), el objeto (lo segundo) y el interpretante (lo tercero). Este último es el mediador, presentando una similitud lógica con el desarrollo de lo observacional. El signo está referido a la acción, ligándose esto a la posibilidad del interpretante de ser real o virtual. En la perspectiva de este trabajo lo real es lo visible y lo virtual el lo no-visible.

2. Hay un segundo desarrollo, propio del campo de la sociología; es la generación de una alternativa de tipo semiótica, a la sociología positivista vigente. Esta última lleva a considerar como hechos a una serie de supuestos no reconocidos como tales; esto es, debido a la creencia que tiene un positivista de estar en contacto con la “realidad” y por lo tanto, de este contacto “directo” con ésta, emergen las verdades de sus conclusiones. Para poder lograr esto debe mantener el supuesto metodológico de la neutralidad observacional del científico –la objetividad– para lo cual tiene que estar colocado fuera del espacio experimental y, por lo tanto, de lo experiencial. Al excluir lo observacional se generan serias dificultades en la comprensión de lo social, dado que hay que incluir acriticamente la noción de individuo vigente en la sociedad moderna en pleno proceso de transformación capitalista.

Durkheim, uno de los fundadores de esta disciplina, plantea que lo social debe ser algo externo al individuo. Esta noción, propia de la modernidad y por lo tanto, heredera del dualismo mente-cuerpo cartesiano, queda fuera de las condiciones de procesamiento social y por lo tanto, inmovilizado y sin posibilidades de ser modificado por las transformaciones sociales. Es interesante la visión que tiene Durkheim sobre el papel del cuerpo en los criterios cognitivos de este individuo así constituido. La base del yo es el cuerpo, siendo lo inmodificable y que mantiene la identidad; en cambio la mente es lo social –lo móvil– compartido con los demás(26). Esta visión del cuerpo como lo permanente, puede ser vista como producto de la referencia creciente que empiezan a tener las Ciencias Sociales con respecto a la Biología. Esto es notorio, sobre todo, en el naciente campo de la Psicología. Desde este supuesto quedan como espacios totalmente separados y sin ninguna posibilidad de intercambio, la medicina y la psicología basadas en estos supuestos, como lo hemos planteado anteriormente. La psicología social, al estar fundada en la misma matriz, a la cual se agrega la mirada positivista sobre lo social, funciona como el modelo de la comprensión –incomprensión, dicho más estrictamente– de los fenómenos grupales en el campo de la psicoterapia.

El cuestionamiento de esta comprensión del papel del cuerpo, propia de la modernidad, como referencia de lo social y de lo mental es lo que plantea la posibilidad de desarrollar esta alternativa en el campo de lo social. No casualmente este cuestionamiento toma la forma de un planteo semiótico, dado que éste no funciona bajo la matriz cognitiva de la modernidad: desde algo fijo (el *self*) se puede conocer lo cambiante (el no-*self*). Este es la misma conclusión que surge del planteo de Cohen en el campo de la inmunología.

Esta visión alternativa al enfoque positivista, surge a comienzos del siglo XX, a través de una serie de corrientes en las ciencias sociales cuyo denominador común es el estar basadas en lo que se llamó una ciencia unificada de lo social, de base semiótica(13). Ésta estaba basada fundamentalmente en la obra de Wittgenstein(28), que plantea la construcción del significado por el uso y no por algo preexistente al mismo. Esto permite la realización del giro pragmático que permite pasar a un criterio semiótico de lo social. Esta posición apunta al núcleo duro de la ciencia de base positivista, la objetividad, vista como algo propio del objeto a estudiar, permitiendo por lo tanto la exclusión del observador del campo. Esta posición externa al campo le permite una neutralidad valorativa sobre el significado de su quehacer científico. La modificación de este planteo pasaría para nosotros, por un reformulación de este criterio observacional, uno de los puntos críticos de nuestro trabajo, que nos ha conducido a la concepción actual sobre los criterios semióticos no verbales. Uno de los problemas que conlleva este replanteo es que propone una reformulación epistemológica, que implica una toma de posición (política) sobre su actividad.

3. El tercer desarrollo, la Biosemiótica(15), implica la creación de un paradigma semiótico en el campo de la Biología Teórica. Esto está ligado a que en los últimos años se ha producido un giro en el modo de estudiar los problemas de la significación, extendiéndose su uso al campo de la Biología, la biosemiosis. Ésta, derivada de la semiótica de Peirce, abarcaría la descripción teórica de los procesos semióticos en los fenómenos de la vida, llegando a una visión general semiótica de la misma. A partir de la descripción del ADN la noción de organización viviente ha substituido a la de materia viva. La idea de un código genético operando en el núcleo de lo viviente como sustrato y potencialidad de lo orgánico, equivale a reconocer que un determinado objeto puede tornarse significativo para una estructura capaz de leerlo de un modo preestablecido, incluso en el contexto de lo inorgánico. Así se confiere a la vida una connotación que la transfiere en su esencia íntima al terreno de lo intencional, del proyecto y de algún modo, al ámbito de lo artificial y del diseño. En este sentido la semiótica reconoce como objeto al papel del signo en la constitución del universo y más precisamente, en la constitución de las acciones y del tiempo. Este enfoque permite la inclusión en Biología de nociones como significado, signo, propósito, valor, etc., dando así nuevas líneas de acercamiento hacia comprensiones teóricas ligadas a lo teleológico tales como adaptación, progreso evolucionista, etc.(11).

Cercanos a los planteos actuales de la Biosemiótica se encuentran los desarrollos de la escuela de Tartu en Estonia con Lotman, Ivanov y otros(25). Ellos son los creadores de la teoría de los Sistemas Modelizantes. Es desde esta formulación que se plantea para esta escuela semiótica, la diferencia entre un primero y un segundo sistema de señalización. El segundo, lo comunicacional, es propiamente verbal y el primero es el que se compara con los animales, y es de tipo corporal.

Sin embargo para nuestro propósito de poder fundar un camino que nos permita unir lo corporal, en tanto enfermedad, con una operatoria en el campo de la psicoterapia de grupo, este planteo semiótico con que se apunta a englobar a lo cognitivo de Cohen se nos presenta como incompleto, pues nos faltan todavía una se-

rie de elementos a cubrir. Esto se nos aparece, en primera instancia, como la fuerte limitación que plantea la semiótica verbal, para completar este desarrollo.

C. Limitaciones de la semiótica verbal, vistas desde los márgenes de validez de esta disciplina y el desarrollo actual de nuestro trabajo

Las limitaciones de la semiótica verbal, a que hacemos referencia, no aparecen como problemas en el núcleo de desarrollo de esta disciplina, sino que éstas se hacen visibles en los márgenes de la misma, en dos lugares, significativos, como son 1) la psicología del desarrollo del niño antes de la aparición de la palabra –antes de los tres años– y 2) en el desarrollo de la significación de lo corporal en el proceso de la enfermedad y de la salud.

1. Una primera limitación aparece en la Psicología del Desarrollo del niño hasta los tres años, la etapa preverbal. Sobre esta etapa hay dos escuelas en pugna: la de Piaget, quien plantea una diferencia entre conocimiento y semiótica. El primero, centrado sobre el conocimiento individual, según el cual éste se da como resultado del encuentro solitario de un sujeto con el medio. A su vez lo semiótico, además de su carácter individual, aparece como un instrumento exclusivamente representacional, siendo los símbolos vehículos de pensamiento y no como instrumentos de comunicación. Por lo tanto para esta escuela, habría dos mundos, uno formado por las personas, el mundo social, que se origina a partir de la interacción de los niños con las personas y el otro compuesto por los objetos, el mundo físico, que da origen a lo cognitivo a partir de la interacción solitaria del niño con ese mundo físico, de donde extrae los significados y las convenciones que emergen de ese encuentro directo(23).

La teoría de Vygotski(29), plantea el conocimiento como semióticamente mediado, articulando unitariamente objeto y semiosis (signo). Estos últimos tienen una especificidad independiente del lenguaje, permitiendo esto la aparición de otros sistemas no lingüísticos que no pueden reducirse a él. Es a partir de esto último que permite el desarrollo de otras semióticas distintas a la verbal para poder explicar el desarrollo del conocimiento y del lenguaje en el niño. Es sólo de esta segunda posición que es posible incluir al planteo de Cohen de un modo operativo para el desarrollo de nuestra propuesta sobre lo corporal.

2. Con el problema de la significación de los signos corporales en los procesos de la salud y la enfermedad, entramos en nuestros desarrollos actuales sobre la problemática de la semiótica corporal. En este punto tendríamos tres temas entrelazados, en relación a la problemática de la salud. Estos temas son: a) lo corporal como fuente de la información sobre la situación donde uno se encuentra, b) el concepto de acción situada y c) el de red, como la metodología que nos permitiría articular lo corporal con la construcción significativa que un grupo hace del espacio en el que opera.

a. Con respecto a lo corporal como fuente de información situacional, vemos la mirada médica como una restricción de los posibles significados que el cuerpo de una persona podría tener en un determinado momento. Esta mirada, llamada semiología médica, selecciona como significativos a ciertos signos corporales que tienen

valor clínico, dejando por fuera de la misma a otros que remitirían a una significación situacional o del entorno social. Pero justamente esta información de la situación en que está inserta, es la que una persona necesita para permitirle desarrollar una acción específica en relación a su entorno social. En el caso de ser considerado enfermo con el criterio antes señalado, su acceso al resto de su información corporal se vuelve inaccesible, restringiéndose, por lo tanto, su acción social operativa.

En esa situación, el significado corporal de sus síntomas no tiene un sentido propio para él a pesar de tener un sentido clínico; de ahí que cuando refiere la historia de su enfermedad, en ella su corporalidad es significada con una mirada que no le es propia. Esto lo remite a los criterios de curación médicos, a los cuales no tiene posibilidad de acceso y menos aún, capacidad de poderlos observar de un modo crítico. Esta restricción hace que lo que aparece como cuerpo en nuestra cultura sea en realidad una construcción literaria del mismo, siendo esto válido tanto para lo vivencial como para la imagen corporal. La ruptura de esta restricción aparece como el primer elemento a resolver en la búsqueda de una salida a lo corporal como fuente de información válida para uno.

Esta restricción de la semiología médica es propia de las limitaciones de la semiótica verbal y que comparte con el resto de las ciencias herederas de la Modernidad y que toman como principio el planteo de Descartes, fundante de este tipo de cultura. Éste coloca al pensamiento (la palabra) como lo único de lo que no se puede dudar; en cambio el cuerpo y sus vivencias no ofrecen certezas al igual que la imagen, ya que en este campo no se diferencia la percepción de la alucinación. En esta propuesta liminar de la Modernidad sólo la palabra (y su semiótica) tienen validez, no ocurriendo lo mismo con el cuerpo y la imagen, que al ser invalidadas no han podido plantearse unas semióticas adecuadas a sus características, ya que los presupuestos de ésta impiden el desarrollo de otras semióticas posibles. Este creciente predominio de la palabra se hace crítico en un determinado estadio del proceso de hominización del hombre –correspondiente al momento, hace unos 10.000 años, de la revolución neolítica– en que se pasó de vivir en grupos no mayores de 70 personas a formar grandes conglomerados humanos para cuyo control social y político esta semiótica era fundamental. Esta nueva “realidad” era la de los primeros imperios, que tenían que tener una realidad social unificada (por la palabra).

Para nosotros la comprensión de la enfermedad debe ser vista como un lenguaje corporal de base situacional que debe ser descifrado y comprendido por la persona a los fines de su sanación. Ello implica la posibilidad de entender en sus términos vitales qué le está pasando, es decir, que tipo de significación tienen para él los síntomas que está viviendo, a partir del tipo de información que le está dando su cuerpo. Esto le permitiría tomar decisiones con respecto a lo que le pasa y así modificar su acción sobre su entorno en un sentido que lo aleje de sus condiciones de enfermar. Analizamos esta información excluida de la significación médica sobre el cuerpo, a través de lo que llamamos semiótica corporal.

Esta información existe pero está desorganizada pues ha perdido sus condiciones de significación. Podría ser recuperable si se logran rearmar las condiciones de construcción de la significación situacional original. Estas condiciones están encuadradas por la semiótica cor-

poral. Esta información desorganizada aparece en los relatos de los pacientes, pero referida como anécdotas sin significado. Son circunstancias que aparecen ligadas a la aparición de los síntomas o a su modificación, pero que fueron descartadas como signos válidos cuando fue construido el significado del síntoma. Es por ello que no forman parte de la historia que la persona tiene de su enfermedad. Esta exclusión es posible porque al hacerse en el marco de la semiótica verbal, este tipo de recortes en la construcción significativa no se hacen aparentes.

Para hacer aparecer esta información hay que hacerle reaprender a articular vivencias corporales con situaciones sociales, de las que están actualmente semióticamente desconectadas. Esto debe hacerse a través de una exploración que permita una rearticulación de las mismas. A estos dos aspectos, aunque integrados e indisolubles, convendría analizarlos por separado a los fines de su mejor comprensión.

La recuperación del cuerpo y sus vivencias tiene que ver con el rescate de lo experiencial que, en nuestra cultura moderna, es descalificado por la visión positivista sobre el cuerpo, centrada sobre la dicotomía cartesiana mente/cuerpo. Es por esto que para la Modernidad, lo experiencial no es la base de la racionalidad del mundo sino más bien todo lo contrario, apareciendo como tal sólo en los períodos románticos, de profunda irracionalidad. Esto es cuestionado sólo por la fenomenología, movimiento filosófico de finales del siglo XIX y de la primera mitad del XX, fundamentalmente por la obra de Merleau Ponty(21), quien pone el acento en el compromiso corporal a los fines de comprender el surgimiento del sujeto cognoscente. Así como se habla de un giro lingüístico en la obra de Frege y de Saussure, por esa misma época, se podría hablar de un giro corporal en el caso de estos autores fenomenológicos. Pero lo interesante de Merleau Ponty es que considera al cuerpo como fuente de información para la persona, estando aquél habitualmente desapercibido –cuando no da señales extrañas de tipo sintomatológico– y que sólo aparece en la enfermedad. Pero allí no es reconocido como propio sino bajo la forma del discurso médico.

Por otra parte, lo situacional, o condiciones de entorno, son también de muy difícil análisis en nuestra cultura, ya que lo social, desde la perspectiva positivista, es visto como un objeto natural y externo a la persona, vista ésta a su vez, desde una perspectiva individual. Este entorno funciona como un espacio-tiempo organizado, con las características de una “realidad” homogénea y fija para todos. Es muy útil aquí considerar la metáfora de un posible robot enviado a Marte, cosa muy posible de realizar en un tiempo próximo. Aquél, por la distancia a la Tierra, no podría funcionar con un operador a distancia (habría como mínimo 20 minutos entre ida y vuelta de la información) y por lo tanto, habría que agregarle un mecanismo autónomo de manejo en el terreno. Esto se lograría con un procesador de tipo red neuronal en cada una de sus 6 patas para que le organice la acción en forma autónoma en cada una de ellas. Cada una de las patas tendría una “realidad” distinta, diversidad que no afectaría al movimiento del robot. Lo interesante es que quien sí necesita una realidad unificada de por dónde transita el móvil, es el operador en Tierra, es decir, un hombre (norteamericano por más señas). Esta unificación se haría a través de un dispositivo que arma un *mix* computacional de la información de

los procesadores de cada una de las patas(6). Esta unificación permitiría el control externo de este aparato. Esta realidad unificada, el *mix* de las otras seis realidades locales ¿existe realmente o sólo existen las otras seis realidades? ¿Qué es lo que existe “realmente”?

Dejando de lado esta interesante cuestión ontológica, podríamos decir que los seres humanos, por lo menos desde que existe nuestra cultura, funcionamos al igual que el operador en Tierra, con una realidad unificada y homogénea, organizada por la semiótica verbal, siendo nuestro sistema mental, y específicamente el cerebro, el dispositivo unificador de nuestras distintas realidades locales, realidades locales cuyo funcionamiento nos muestra claramente el sistema inmunológico. Los supuestos de la semiótica verbal que permiten esto son: el carácter fijo de los criterios de significación del signo con respecto a lo significado; el planteo de la representación como modelo central de tal proceso; la desaparición de la visibilidad del carácter mediador de dicha semiótica apareciendo entonces, a consecuencia de esto, la relación del observador (sujeto) y de lo observado (objeto) desnudas de toda organización semiótica; la necesidad de crear una “realidad” artificial que sostenga este carácter representativo y al objeto construido dentro de ella y, al mismo tiempo, hacer invisible al sujeto para sí mismo, invisibilizando en este proceso las condiciones políticas desde donde éste habla. Es a esta última realidad que hacemos referencia con la metáfora del robot en Marte. Y a la “realidad” unificada de su entorno. Este planteo unificador no es muy distinto al de la globalización neoliberal actual y a la hegemonía, en sentido gramsciano, que la fundamenta.

Este espacio literalizado está estructurado en términos de juegos de poder, lo argumental, permitiendo esta literalización la coherentización de este espacio, llevando a un aplanamiento del mismo. Esto lleva a una simulación de que el espacio es isótropo, que no tiene caminos ni paredes. Esta argumentalización del espacio marca muy rigidamente su posibilidad de moverse en él, ya que es solo posible hacerlo por los caminos de lo verbal, ligados a la organización del poder. Sólo en estas condiciones de organización del espacio es posible el planteo cognitivo sujeto-objeto puro o “natural”, dado que lo social está invisibilizado en él. Convendría aclarar que para nosotros lo social no es un problema meramente cuantitativo ligado a la cantidad de gente, sino que la aparición de lo social está ligada, en su mínima expresión, con la aparición de un tercero, interpretante semiótico u observador, como hecho político de posibilidad crítica de la relación observada y de los juegos argumentales estructurantes de la misma. Al observador en este contexto semiótico verbal, solo le quedan dos posibilidades: o quedar excluido –objetividad positivista– o incluirse acriticamente. Esta última posibilidad es la que plantea el enfoque sistémico de Bateson y von Foester(5).

Para poder recuperar la información desorganizada por la semiótica verbal hay que salir de la misma y poder plantear otra forma de organización del espacio-tiempo social en donde el observador esté presente y pueda operar. Esta reorganización del espacio la pensamos a través del desarrollo de lo que llamamos semiótica de la imagen. Aquí la diferenciamos al igual que en la semiótica corporal de los desarrollos hechos a mediados de los `50 sobre una comprensión literaria de la imagen y el cuerpo, construidos sobre la base de la semiología de F. de Saussure. La

semiótica de la imagen parte del hecho de que en toda imagen está presente el lugar desde donde fue construida. Esta organización del espacio de la imagen, que comenzó en el Renacimiento con el desarrollo de la perspectiva, no tuvo, sin embargo, la posibilidad de desarrollar un criterio observacional propio, debido al carácter algebraico que adquirió su matematización perdiendo sus características de geometrización de tipo topológico, que hubiera permitido este desarrollo observacional como un proceso autónomo(16). En este punto, nuestro encuadre centrado sobre la comprensión de lo grupal como no individual, nos permitiría poder hacer un análisis bastante ceñido del funcionamiento del mismo. Desde esta perspectiva integrativa estarían dadas las condiciones para poder recuperar la información corporal en términos de una semiótica propia.

b. El concepto de acción situada(13), es decir, la articulación de la acción ligada a esta comprensión de lo corporal en términos de una organización del espacio propia, es lo que nos permite un pasaje del punto anterior al desarrollo actual de nuestra noción de red. El concepto central de acción está aquí ligado a un enfoque semiótico de tipo pragmático. Está ligado a formas de organización del espacio que permitan transformar síntomas corporales en criterios observacionales, que posibiliten una reorganización del espacio en función de modificaciones corporales ligadas a criterios de sanación y no de enfermedad. Es decir, transformar la enfermedad en acción organizativa y modificadora del espacio.

c. Con la noción de red apuntamos al desarrollo instrumental que articule lo corporal con la construcción significativa que un grupo hace del espacio social en que actúa. Esto nos llevó a plantearnos las modificaciones a hacer en nuestra metodología de trabajo anterior para dar cuenta de esta adecuación a esta línea de recuperación de la información corporal en el marco de procesos orgánicos de enfermedad. Veníamos desarrollando el Análisis Situacional en Grupo como primera aproximación a la comprensión del fenómeno grupal, objetivo primero de nuestra tarea desde mediados de los `70. A su vez desarrollamos técnicamente la figura, siendo ésta, muy sintéticamente, un momento muy especial en una dramatización en un grupo terapéutico, el de la elección de las personas para armar la escena a trabajar. Es un momento muy marcado por los fenómenos de tipo tele, descriptos muy claramente por Moreno. Si se congela el proceso en ese momento y no se da ningún tipo de información verbal sobre datos de los personajes de la anécdota, se produce una posibilidad de trabajar en un planteo semiótico abierto. Esta posibilidad es muy difícil de mantener de modo operativo en un marco terapéutico, problema ya visto por el propio Moreno y que estaba ligada al hecho del manejo básicamente verbal de la psicoterapia, planteada fundamentalmente por el psicoanálisis.

Actualmente, una vez *instalada* una figura en un grupo, nos interesa investigar las condiciones estructurales que dan cuenta de la organización argumental, el papel de la comunicación entre los miembros de la figura operando en un grupo, es decir, del intercambio situacional y de sus condiciones de posibilidad, tanto de lo verbal (semiótica verbal) como lo de no-verbal (semiótica de imagen y corporal) y por fin, tal vez lo más importante, las características de aprendizaje que todo esto implica para un grupo y que nosotros, posteriormente, apunta-

mos a tratar bajo la forma de aprendizaje en red. Cuando hablamos de aprendizaje nos estamos refiriendo al proceso de acumulación de información ligada a la transformación del espacio grupal.

Con respecto a lo técnico el proceso estaría ligado al desarrollo de un elemento teórico con una compleja carga teórica como es la noción de red. Esta noción surge luego del recorrido que hacemos sobre la obra de Wittgenstein, que toma su forma más acabada en el trabajo que presentamos, en el Congreso de APSA sobre este tema(18). Con esta herramienta, tratamos de mantener las condiciones situacionales del modo más estable posible, para permitirnos desarrollar estos aspectos recién planteados. Para entender este proceso de aprendizaje tenemos en mente la noción computacional de red neuronal, que se ajusta bastante a estos criterios. En el marco de esta propuesta instrumental de la problemática de construcción de la persona y por lo tanto, de su transformación corporal, es vista desde la perspectiva semiótica, como mediada por los códigos de su entorno social. El punto diferencial de la problemática semiótica social es que está intrínsecamente ligada a un sistema observacional.

Al comienzo la red era armada a los fines de poder acompañar alguna situación particular de algún miembro del grupo y la tarea se terminaba cuando la situación se resolvía. En esas primeras experiencias el acompañamiento no implicaba cambios para los integrantes que participaban. Pero, con el tiempo se estabilizaron los trabajos y, entonces, se empezó a plantear como tarea central de la red, la transformación de todos los miembros. En ese punto se hicieron manifiestas las características estructurales de funcionamiento de sus integrantes, características que había que modificar para avanzar en la transformación de la red. Esto a su vez lle-

vó a que la tarea grupal estuviera más centrada en el análisis del funcionamiento de las redes que del análisis de las problemáticas individuales de sus integrantes, En esta línea fuimos desarrollando una serie de instrumentos destinados a ir enriqueciendo el crecimiento y la comunicación de información entre sus miembros. Entre ellos aparece el uso de la imagen como central en este momento.

Con el tiempo y en función de la complejidad que iba adquiriendo la tarea por la creciente preeminencia de las problemáticas corporales de sus integrantes, fuimos incorporando a médicos en distintos tipos de relación con la tarea, incorporación que enriqueció la misma pero que nos obligó a un rigor de trabajo muy alto. Actualmente tenemos un criterio de trabajo, sometido a permanente revisión que articula lo grupal y las redes en la búsqueda de la mayor desargumentalización posible en esta tarea. Para nosotros es crítico mantener el mayor grado de autonomía posible en la misma. Un aspecto muy interesante es el hecho de que transformaciones significativas de los cuadros clínicos se acompañan, la mayoría de las veces, de una manifiesta modificación en los criterios observacionales de las personas que están haciendo modificaciones de sus cuadros orgánicos.

Hasta este momento tenemos varios pacientes con francas recuperaciones o mantenimientos no esperables en su evolución clínica, pero entendemos que para una real posibilidad de diálogo con el mundo médico necesitamos una casuística que tenga términos cuantitativamente objetivables. A tal fin, estamos organizando una experiencia hospitalaria a comenzar en marzo del 2004, con pacientes autoinmunes, específicamente lupus eritematosos, donde trabajaremos con los mismos criterios con que se evalúan el resto de los resultados terapéuticos en ese campo ■

Referencias bibliográficas

- Bartley et al. *Beyond the Black Report in The Sociology of Health Inequalities*, Blackwell Pub., Londres, 1998
- Bonet J, y Luchina C. *La integración mente-cuerpo: La historia del concepto, Nuestra propuesta de trabajo, en Estrés y procesos de enfermedad*, Biblos, Buenos Aires, 1998.
- Burnet M. "El mecanismo de la Inmunidad" en Investigación y Ciencia, *Colección Temas*, Nº 25, 3er trimestre del 2001, Barcelona
- Celada A. *Inmunología Básica*, Labor, Barcelona, 1994.
- Ceruti M. en *El ojo del Observador - Contribuciones al Constructivismo* Gedisa, Barcelona, 1994
- Clark A. *Estar ahí*, Paidós, Barcelona, 1999
- Cohen I. et al. "Immune information, self-organization and meaning" en *International Immunology*, vol. 10, Nº 6, pp. 711-717, Oxford, 1998
- Cohen I. *Tending Adam's Garden: evolving the cognitive immune self*, Academic Press, 2000
- Cohen I. et al. "Regulation of Autoimmune Disease", en http://bioinfo.Weizmann.ac.il/_ls/irun_cohen.html, 2003
- Eco U. *Semiótica y Filosofía del Lenguaje*, Lumen, Barcelona, 1990
- Esté A. *Cultura replicante, El orden semiocentrista*. Gedisa, Barcelona, 1997
- Fabbi P. Metáforas y cognición en *El giro semiótico*, Gedisa, Barcelona, 2000
- Fornel M. et Quéré, L. "Présentation" en *La logique des situations*, EHESS, Paris, 1999.
- Hershberg U. et al. "The Immune System and Other Cognitive Systems" en *Complexity*, Vol. 6, nº 6, 2001
- Hoffmeyer J. "Biosemiotics" en <http://www.zbi.ee/uexkull/bio-semiotics/Jespintr.him>, 2003
- Ibáñez J. *El regreso del sujeto- La investigación social de segundo orden*, Siglo XXI, Madrid, 1994
- Jacquemart F. "Réseau idiotypique et complexité en immunologie", en *Les théories de la complexité*, Colloque de Cerisy, autour de l'œuvre d'Henry Atlan, Seuil, Paris, 1991
- Keller Sarmiento E. *La noción de red en las ciencias sociales*, Primer Premio Científico - XV Congreso Argentino de Psiquiatría (APSA)
- Mancuso H, y otros. "Significado, comunicación y habla común: La cuestión de la alienación lingüística" en Wittgenstein y Gramsci, *Ludwig Wittgenstein Nuevas Lecturas*, Edición Previa, Buenos Aires, 1995
- Marchalonis J, et al. "Natural recognition repertoire and the evolutionary emergence of the combinatorial immune system". *FASEB J* 16, 842-848 (2002)
- Merleau-Ponty M. *Fenomenología de la Percepción*, Fondo de Cultura Económica, México, 1957
- Peirce Ch. *The Collected Papers Of Charles Sanders Peirce* Editorial Crítica, Barcelona, 1988
- Rodríguez C, y Moro C. "Introducción" en *El mágico número tres*, Paidós, Barcelona, 1999
- Roitt I. *Inmunología Fundamentos*, Panamericana, Buenos Aires, 2003
- Sebeok T. "The Estonian connection" en *Sign Systems Studies* 26, 1998
- Tiryakian E. *El individuo y la sociedad en Sociologismo y existencialismo*, Amorrortu, Buenos Aires, 1962
- Testa M. *Pensar en Salud*, Lugar Editorial, Buenos Aires, 1993
- Tozzi V. "Wittgenstein y la sociología del conocimiento" en *El giro pragmático en la filosofía*, Gedisa, Barcelona, 2003
- Vygotski L. *Pensamiento y Lenguaje*, Fausto, Buenos Aires, 1999

lecturas y señales



LECTURAS

Armando Bauleo y Sebastián A. Alvano, Avatares de la clínica Un proyecto de complementariedad entre neurociencia y psicoanálisis. MEDiCiencia, Buenos Aires, 2004, 178 págs.

Desde el Prefacio del libro que comentamos aquí los autores comunican que su investigación parte de las necesidades que les ha planteado la clínica. Este anclaje en la realidad que le plantean sus pacientes es la garantía de una búsqueda que seleccione preguntas concretas entre la innumerable serie que podría plantearse en ambas disciplinas. Pero, cabe señalar antes de entrar en el análisis de la obra que hay un punto que seguramente debió ser despejado antes de lanzarse a la escritura. Quizás es tácito por su obviedad, pero debemos mencionarlo por que hay quienes han partido en otra dirección. Nos referimos al hecho de que si Sebastián Alvano y Armando Bauleo se decidieron por intentar una complementariedad entre las neurociencias y el psicoanálisis (como anuncia el título de la obra) es porque consideran que no existe una total inconmensurabilidad entre ambas disciplinas. O, dicho de otra manera, porque parten de la idea de que el foso entre lo que algunos han dado en diferenciar radicalmente –y un poco provocativamente también– como “neurociencias” y “logociencias” no es definitivamente insalvable.

Por otro lado, la clínica tiene sentido cuando está animada de una voluntad de intervención terapéutica, y éste fue también otra motivación del encuentro intelectual entre Alvano y Bauleo.

Para comenzar, haciendo gala de

una correcta manera de conducir su trabajo, los autores plantearon los límites del campo y el método a emplear: no habría invasión de pertinencias disciplinares –el diseño mismo de la obra lo muestra: a las páginas escritas por Alvano le suceden las de Bauleo, sin mezclar sus voces, diciendo lo propio desde su “lugar” en las teorías, lanzando sus conceptos para que sean escuchados elaborativamente por el portavoz de la otra disciplina y, a la inversa, volviéndose permeables al discurso del otro–, no habría traducciones fáciles de un discurso a otro –no se trata en este libro de pegar un salto al vacío como el de los que pretenden justificar infelices apresuramientos con neologismos desprovistos de rigor tales como “neuropsicoanálisis”– ni reducción de conceptos de una disciplina a la otra –para lo cual se insiste en la necesidad de situarse en una postura dialéctica manteniendo la identidad en la diversidad–. Cabe señalar aquí que en su Prólogo el Secretario de Ciencia y Técnica de la Universidad de Buenos Aires, Jorge Medina, profesor adjunto de Fisiología e Investigador Superior del Conicet señala, en coincidencia con nuestra perspectiva, que el libro asume exitosamente uno de los principales desafíos de esta frontera del conocimiento ya que logra “entrelazar” –dice– a las neurociencias con el psicoanálisis sin perder sus respectivas individualidades.

En otras palabras, los autores reconocieron que no estamos aún (y quizás no estemos ni se deba estarlo en el futuro, agregamos nosotros) en condiciones de una fusión trans o meta disciplinaria que unifique la psicología con las neurociencias, de la misma manera que no es correcta la absorción de la psicología por parte de la biología (cualquiera sea la apresurada opción monista que se quiera avanzar para dar cuenta ya del problema). Si se acepta, entonces, que no hay posibilidad en la actualidad de una fusión ni de una dominación entre estas disciplinas sólo queda la al-

ternativa del diálogo inter-teórico. Se trata de un trabajo realizado desde los “vértices” que propuso Bion, como lo menciona Simon Daniel Kipman en su Introducción, que nos invitan, al pretender el conocimiento de un objeto, a saltar a diversas posiciones para “mirarlo” desde cada una, en la convicción de nunca terminar de “conocerlo”, al tiempo que nos sabemos atravesados en nuestro pensamiento consciente por la dimensión inconsciente y los ECROs (en el sentido pichoniano del término) que sedimentaron en nuestra mente a lo largo de nuestra existencia. Pensamiento complejo caro a Edgard Morin uno de los referentes epistemológicos confesados por los autores de “Avatares de la clínica...”. Ejercicio narcisista de renuncia a la totalidad y lo permanente para aceptar una epistemología más humilde, más próxima a la dimensión humana de la inevitable ignorancia; y resistente a la seducción de la orgullosa ciencia contemporánea.

Podemos decir, que en el momento actual existen suficientes evidencias para reflexionar sobre estos tópicos asumiendo que la subjetividad –el avatar de constituirnos como sujetos conscientes de nuestra condición de ser seres vivos hablantes, sexuados y mortales– se construye a partir de las experiencias tempranas, y el pensamiento y las emociones constituyen un resultado evolutivo del que resulta un sistema abierto en permanente intercambio con el medio ambiente físico y sobretodo cultural.

Y es aquí en donde nos adentramos en el meollo del texto. Primero Alvano desgrana uno a uno los conceptos básicos, útiles por su aplicación a la clínica, que la neurociencia contemporánea nos ofrece para interpretar los fenómenos clínicos. El procesamiento de las emociones, la neuroplasticidad, el estrés, el daño orgánico que implica el mismo, las afectaciones de la memoria y los aportes de la terapéutica psicofarmacológica desfilan uno a uno, explicados en forma

concisa y didáctica ante los ojos del lector. Luego viene el salto al otro “vértice”. Bauleo visita los conceptos centrales de la obra (complementariedad, complejidad, acción de los fármacos) reflexionando sobre ellos desde la perspectiva psicoanalítica con una singular pertinencia y profundidad. Ningún comentario, por completo que se pretenda puede sustituir la lectura concienzuda de esta partes centrales de la obra que presentamos. Pero digamos para terminar que creemos vislumbrar, además, una dimensión política y ética en la manera con la que Alvano y Bauleo se hacen cargo de su tarea. Massimo De Bernardinis Director de la Unidad Funcional Multiprofesional de Salud Mental de Florencia, Italia, señala en una carta a Armando que se reproduce al principio de la obra que el libro tiene la cualidad de no ser sectario, no cede a las tentaciones simplificadoras e invita a soportar la incertidumbre “que prece- de el encuentro con una novedad posible”. Alguien ha afirmado que los tiempos que corremos son muy parecidos, para quien los quiera y los pueda mirar de frente, al Renacimiento en cuanto a la necesidad de re-fundar, en el acmé de la civilización (¿civilización?) post-industrial un discurso sobre el mundo y el hombre que reorganice su convivencia política y lo reconcilie con la naturaleza revisando la escala de valores que lo guía. En este nuevo punto del espiral histórico parece evidente que el psicoanálisis y las neurociencias tienen su aporte que hacer y el libro que presentamos está inserto en ese proyecto complementario.

J. C. Stagnaro

Carpintero, Enrique y Vainer, Alejandro. Las huellas de la memoria. Psicoanálisis y salud Mental en la Argentina de los '60 y los '70. Tomo I: 1957-1969 Topía Editorial, Buenos Aires, 2004, 411 págs.

Hay libros que inauguran la exploración de un tema. Esta obra de Carpintero y Vainer es uno de ellos. Un gran fresco de la historia del campo del psicoanálisis y la Salud Mental en nuestro país se despliega en él. Los lectores de *Vertex* ya tuvieron, en nuestro número pasado un adelanto que presentamos bajo la forma de reproducción de un fragmento del texto. Los autores de “*Las huellas de la memoria*”, ambos psicólogos y psicoanalistas, de generaciones diferentes, escribieron este libro con la intención

de poner en juego un “pensamiento crítico que permita revisar el pasado reciente”, ya que entienden, en tanto psicoanalistas, que “sin una elaboración de la propia historia es imposible un futuro”. Los más jóvenes que lean esta saga encontrarán la información de las vicisitudes que constituyen el antecedente inmediato de sus prácticas actuales. Podrán rastrear así algunas claves indispensables para comprender la realidad que les toca vivir. Para los más viejos, aquellos que vivimos los acontecimientos relatados, en su totalidad o en alguno de sus tramos, el libro de Alejandro y Enrique actualiza vivencias conmovedoras, que contribuyen a retomar un trabajo elaborativo en lo individual y a profundizar la crítica política del pasado que nos tocó protagonizar. Tareas ambas indispensables para construir el presente y proyectar el futuro de nuestro campo de trabajo.

El libro comienza estudiando los acontecimientos que rodearon al golpe de Estado que derrocó a Juan Domingo Perón en 1955 y a la creación del Instituto Nacional de Salud Mental que “nominó de otra forma lo que hasta ese momento era dominio de la psiquiatría”. Ese momento inaugural fue sucedido por múltiples experiencias asistenciales que pusieron en juego la aplicación del psicoanálisis en los servicios hospitalarios –es muy interesante el análisis que se hace en este libro de la experiencia del Lanús y de su conductor–, la introducción de las comunidades terapéuticas, el desarrollo de las técnicas grupales y, en especial, de los grupos operativos creados por Enrique Pichon Rivière (y el pasaje conceptual de este último del psicoanálisis a la psicología social), y la entrada de la enseñanza de Lacan en la Argentina.

Simultáneamente, se da cuenta en el texto de otros fenómenos que jalonaron el campo: la creación de la Asociación Psicoanalítica Argentina, la aparición de la profesión de psicólogo, la agremiación y politización creciente de psiquiatras y psicólogos –en el seno de la Federación Argentina de Psiquiatras (FAP) y de la Asociación de Psicólogos de Buenos Aires– que acarrearón polémicas, escisiones y duros enfrentamientos, al vaivén de las tomas de posición política, que diferentes personas y grupos fueron adoptando al calor de las luchas sociales y golpes de Estado. El primer tomo de la obra de Carpintero y Vainer, cierra con la gran pueblada que constituyó el “Cordobazo”.

Lejos de limitarse a la historia in-

terna los autores optan por integrarla con los eventos nacionales e internacionales que contextualizaron los acontecimientos estudiados, tejiendo así una trama inteligible de fenómenos que reubican cada hecho del campo del psicoanálisis y la Salud Mental en una causalidad múltiple y nos ofrecen un ejercicio que sirve como modelo para analizar nuestro presente. Aplicando, así, una metodología de orden descriptivo explicativo, logran detectar y describir las causas fundamentales que originaron los fenómenos estudiados.

Para alcanzar su cometido, Carpintero y Vainer, desarrollaron una vasta tarea documental: utilizaron fuentes primarias de archivos dispersos fundamentales (como el de la Federación Argentina de Psiquiatras), entrevistaron a numerosos protagonistas de los hechos, revisaron, sistemáticamente, la colección de las revistas de psiquiatría y psicología y los libros relativos al tema aparecidos en el período que estudiaron y cotejaron sus opiniones con otras obras más recientes.

La prosa llana y directa, contundente en la argumentación y concluyente en las afirmaciones posee un ritmo que atrapa. El lector se siente llevado en vilo por el relato, por momentos, vertiginoso.

La historia que relata el libro se centra muy especialmente en lo ocurrido en Buenos Aires. En ese sentido los colegas del interior podrían sentirse poco incluidos en la obra, aunque es cierto que la mayor parte de lo acontecido, lo más determinante podríamos afirmar, se produjo en la Capital y que mucho de lo acaecido en otros lugares del país, excepción hecha de Rosario y Córdoba, fue llevado por los intelectuales porteños al interior; tal fue el caso de la “experiencia Rosario” o el de la colonia de Federal, en Entre Ríos. Además, de no haber tenido esa intención enciclopédica, el proyecto, por las inmensas dificultades que hubiera debido resolver en la búsqueda documental y testimonial, se hubiera hecho, probablemente, imposible de abarcar. Y de aquí surge otro comentario a hacer: el texto que analizamos viene a proponer un cierto ordenamiento del campo que estudia, a ofrecer una propuesta de periodización, a marcar un sólido contrapunto –por momentos coincidente, por momentos polémico– con los aportes de conocidos autores como Hugo Vezzetti, Mariano Plotkin, Germán García, Hugo Klappenbach, Antonio Gentile y Lu-

cía Rossi, entre otros, que incursionaron en el tema, y, por lo tanto, invita a que nuevas investigaciones lo retomen, analizando porciones más pequeñas, períodos de tiempo más breves o realidades más locales y/o específicas a fin de confluir, progresivamente, en un vasto programa de investigación sobre la historia *psi* en la Argentina.

Algo de eso se viene haciendo, también, en la serie de Encuentros Argentinos de Historia de la Psiquiatría, la Psicología y el Psicoanálisis desde hace casi diez años. El libro de Vainer y Carpintero constituye, desde ya, un aporte fundamental a esa reflexión colectiva.

En suma, el libro que comentamos se instala en nuestro medio como un aporte militante para una política de la memoria. Apunta a generar un relato sobre nuestro pasado inmediato desde una perspectiva ideológica declarada, e intervenir, así, en la construcción simbólica de ese pasado desdibujando los límites con el presente. En consecuencia, el análisis de los acontecimientos que ofrecen sus páginas puede ser empuñado como herramienta para el diseño de la acción futura.

Todo lo dicho corresponde al período 1957-1969 que se presenta en el primer tomo de la obra. Tendremos que esperar hasta mediados de

año para internarnos en la segunda parte, el Tomo II, que incluye la exploración del tramo que incluye los años de plomo: la dictadura militar de Videla y sus secuaces que enlutó a nuestro país y, muy particularmente, al campo de los trabajadores de la Salud Mental con la instalación del Terrorismo de Estado. Lo esperamos con gran expectativa, mientras releemos esta primera parte de una obra que ya es indispensable para todos los profesionales *psi*, pero también para todos los que se interesan en la historia y los desarrollos culturales en la Argentina.

Juan Carlos Stagnaro

SEÑALES



**Reunión Regional de la Asociación Mundial de Psiquiatría
"Alianza Global en Adicciones y Trastornos de Personalidad"
IX Congreso Mundial sobre Trastornos de Personalidad
VII Conferencia Anual de ISAM
XXI Congreso Argentino de Psiquiatría**

19 - 20 de abril de 2005, Buenos Aires, Argentina (Sede: Biblioteca Nacional)

21 al 24 de abril de 2005, Mar del Plata, Argentina (Sede: Sheraton Hotel)

Inscripción

	Hasta el 15/02/2005	16/02/2005 al 15/03/2005	A partir del 15/03/2005
Socios APSA y Estudiantes	\$ 150	\$ 180	\$ 210
NO Socios	\$ 250	\$ 300	\$ 330

<http://www.apsa.org.ar> Rincón 355. Tel.: 4952-1249, Ciudad de Buenos Aires



**IX Congreso Internacional sobre Trastornos de la Personalidad
de la ISSPD
"Personalidad y diversidad cultural"**

En el marco del XXI Congreso Argentino de Psiquiatría de APSA
Mar del Plata, 21-24 de abril de 2005



Presidente: Néstor Koldobsky

Comité Organizador: Claudia Astorga, Adhelma Pereira

Asociación de
Psiquiatras
de América Latina



Co-auspician



World Psychiatric
Association

Instituto pre Congreso, Bueno Aires 19-20-abril 2005

19 de abril de 2005	19 de abril de 2005
9.00 a 13.00 Hs. John Gunderson (EE.UU.) <i>Tratamiento de los Trastornos Borderline de la Personalidad</i>	9.00 a 13.00 Hs. Larry Siever (EE.UU.) <i>Aspectos biológicos y Trastornos de la Personalidad</i>
14.00 a 18.00 Hs. Marsha Linehan (EE.UU.) <i>Tratamiento de Trastornos de la Personalidad con DBT</i>	14.00 a 18.00 Hs. Peter Tyrer (Reino Unido) <i>Tratamiento de Trastornos de la Personalidad</i>
20 de abril de 2005	20 de abril de 2005
9.00 a 13.00 Hs. Michael Stone (EE.UU.) <i>Tratamiento de pacientes difíciles con Trastornos de la Personalidad</i>	9.00 a 13.00 Hs. Erik Simonsen (Dinamarca) Néstor Koldobsky (Argentina) Moderador: Césare Maffei (Italia) <i>Clasificación de los Trastornos de Personalidad – aspectos categoriales y dimensionales</i>

Congreso, Mar del Plata, 21-24 Abril 2005

Cursos Intra-Congreso

1. Curso sobre **"Guía Práctica de la APA para el tratamiento de los TBP"** - John Oldham (USA)
2. Curso sobre **"Terapia de Esquema"** - David Bernstein / Jeffrey Young (USA)
3. Curso **"Psicopatía, su naturaleza y evaluación"** - Robert Hare (Canadá)
4. Curso **"Impulsividad y TP"** - Ernest Barratt, Frederick Moeller, Alan Swann (USA)
5. Curso sobre **Narcisismo** - Elsa Ronningstam (USA)
6. Curso sobre **"Psicoterapia Enfocada en Transferencia"** - Otto Kernberg (USA)
7. Curso sobre **"Tratamiento de Pacientes con Trastornos de la Personalidad"** - Arthur Freeman (USA)
8. Curso sobre **"Terapia Conductual Dialéctica"** - Marsha Linehan (USA)

Aranceles e Informes en: <http://www.isspd2005.com.ar>

Índice alfabético de autores

Volumen XV, 2004

- Allegri, RF., Ver Pollero, A.
 Apfelbaum, S., Gagliesi, P., *El Trastorno Límite de la Personalidad: consultantes, familiares y allegados*, N° 58, pág. 295
 Barcala, A., Ver Torricelli, F.
 Berrios, GE., *La epistemología y la historia de la psiquiatría*, N° 55, pág. 29
 Brissaud, E., *La ansiedad paroxística*, N° 57, pág. 227
 Buchovsky, S., Ver Leiderman, E. A.
 Bustin, J., Ver Strejilevich S.
 Camprubi, M., Suffriti, M., *Abordaje terapéutico de la depresión en pacientes con enfermedad cardíaca*, N° 57, pág. 218
 Capello, OJ., Ver Dimov, J.
 Caso de Leveratto, B., Ver Dimov, J.
 Cereseto, M., Ver Ferrero, A.
 Conti, N. A., Stagnaro, J. C., *Personalidad normal y patológica y Trastorno borderline de la personalidad: un enfoque histórico-nosográfico*, N° 58, pág. 267
 Dimov, J., Capello, OJ., Caso de Leveratto, B., Neuman, V., Retondano, RA., Silvani de Capello, SM., Etchegoyen, RH., *Angustia, nostalgia y melancolía. Algunas notas sobre el psicoanálisis y el tango*, N° 57, pág. 222
 Dratcu, L., *Tratando la depresión. Los secretos y los trucos del oficio*, N° 57, pág. 196
 Dubrovsky, B., *Neurobiología de los síndromes depresivos y de estrés. Enfocado sobre los neuroesteroides y los neuroesteroides activos*, N° 57, pág. 183
 Ellenberger, HF., *La ilusión de una clasificación psiquiátrica*, N° 55, pág. 58
 Etchegoyen, RH., Ver Dimov, J.
 Fantín, J. C., Fridman, P., Raggi, S., Trimboli, A., *Estudio epidemiológico sobre la variación de la demanda en salud mental en las últimas décadas*, N° 58, pág. 245
 Ferrari, HA., *La contribución del psicoanálisis a la medicina*, N° 57, pág. 231
 Ferrero, A., Cereseto, M., *Neurotransmisión glutamatérgica, depresión y antidepresivos*, N° 56, pág. 91
 Ferrero, A., Cereseto, M., *Excitotoxicidad: teorías y enfermedades relacionadas*, N° 58, pág. 251
 Fridman, P., Ver Fantín, J. C.
 Fuentenebro de Diego, F., Huertas García-Alejo, R., *Historia de la Psiquiatría en Europa. Modos de hacer historia de la Psiquiatría*, N° 55, pág. 23
 Gagliesi, P., Ver Apfelbaum, S.
 Gauld, J., Ver McIntosh, I.
 Giménez, M., Ver Pollero, A.
 Giordano, S., Ver Leiderman, E. A.
 Golse, B., *"El bebé nos abre una puerta"*, Entrevista, por Wintrebert D., N° 56, pág. 140
 Gómez FM., *Experiencias tempranas y entorno: su impacto en el neurodesarrollo y la creación de los procesos mentales*, N° 56, pág. 105
 Gorodisch, R., *Exclusión social endémica y desarrollo temprano "Made in Chacarita"*, N° 56, pág. 115
 Grippo B., Ver O'Donnell, AM.
 Hirst M., Ver McIntosh, I.
 Hoff, P., *La psiquiatría como ciencia clínica. De Emil Kraepelin al neokraepelinismo*, N° 55, pág. 42
 Huertas, García-Alejo, R., Ver Fuentenebro de Diego, F., Lanteri-Laura, G., *La noción de epistemología regional en psiquiatría*, N° 55, pág. 38
 Jiménez, M., Ver Leiderman, E. A.
 Keegan E., *Abordaje cognitivo del trastorno límite de la personalidad*, N° 58, pág. 287
 Koldobsky, N. M. S., *Actualidad de los Trastornos de la personalidad. Entrevista*, N° 58, pág. 309
 Leiderman, EA., Triskier, FJ. *Actitudes, conductas alimentarias y rasgos obsesivo-compulsivos en adolescentes de la ciudad de Buenos Aires*, N° 57, pág. 175
 Leiderman, E. A., Buchovsky, S., Jiménez, M., Nemirovsky, M., Pavlovsky, F., Giordano, S., Lipovetzky, G., *Diagnóstico y Tratamiento del Trastorno Borderline de la personalidad: Una encuesta a profesionales*, N° 58, pág. 280
 Lipovetzky, G., Ver Leiderman, E. A.
 Márquez, C., *Estrés y cognitivismo*, N° 57, pág. 213
 Mazaíra, S., *Tratamiento farmacológico del trastorno límite de la personalidad*, N° 58, pág. 303
 Meléndez, L., *Los indígenas y la locura*, N° 58, pág. 10
 McIntosh, I., Swanson, V., Gauld, J., Hirst M., *Informe sobre actitudes hacia viajar en avión posteriores a los atentados terroristas del 11 de septiembre de 2001*, N° 56, pág. 99
 Nemirovsky, M., Ver Leiderman, E. A.
 Neuman, V., Ver Dimov, J.
 O'Donnell, AM., Grippo B., *Desnutrición, medio ambiente y desarrollo infantil*, N° 56, pág. 130
 Pavlovsky, F., Ver Leiderman, E. A.
 Pellegrini, J., *Crisis social, Derechos Humanos y Hospital Público*, N° 56, pág. 147
 Pérez, J., *La relación entre depresión y enfermedad cerebrovascular: aspectos clínicos y biológicos*, N° 58, pág. 259
 Pollero, A., Giménez, M., Allegri, RF., Taragano, FE., *Trastornos neuropsiquiátricos en pacientes con Enfermedad de Alzheimer*, N° 55, pág. 5
 Raggi, S., Ver Fantín, J. C.
 Retondano, RA., Ver Dimov, J.
 Rodríguez Biglieri, R., *Terapia cognitiva en pacientes con rumiaciones obsesivas*, N° 56, pág. 85
 Silvani de Capello, SM., Ver Dimov, J.
 Spector R., *W. Bion y su contribución al debate Natura vs. Nutura. Desarrollo temprano y psicosis*, N° 56, pág. 136
 Slucki, D., Wikinski, M., *Una aproximación psicoanalítica a las personalidades límite*, N° 58, pág. 274
 Stagnaro, JC., *Recobrar la libertad de pensamiento. Entrevista a Juan Garrabé*, N° 55, pág. 48
 Stagnaro, J. C., Ver Conti, N. A.
 Strejilevich S., Bustin, J., *Estamos anclados en sistemas nosológicos caducos. Reportaje a Víctor Peralta*, N° 55, pág. 67
 Suárez Richards, M., *Concordancia en el tratamiento de la esquizofrenia*, N° 57, pág. 165
 Suffriti, M., Ver Camprubi, M.
 Swanson, V., Ver McIntosh, I.
 Taragano, FE., Ver Pollero, A.
 Torricelli, F., Barcala, A., *Epidemiología y Salud Mental: un análisis imposible para la Ciudad de Buenos Aires*, N° 55, pág. 10
 Trimboli, A., Ver Fantín, J. C.
 Triskier, FJ. Ver Leiderman, EA.
 Wikinski, S., *Depresión y ansiedad: de la clínica al tratamiento farmacológico*, N° 57, pág. 208
 Wikinski, M., Ver Slucki, D., Zan, F., *Importancia del apego en el desarrollo del aparato psíquico*, F. N° 56, pág. 121
 Zysman, S., *Psicoanálisis y Epistemología. Desarrollo mental y producción de teorías*, N° 55, pág. 59

Suplemento I al Volumen XV

Trastornos de ansiedad, neurosis: clínica y terapéutica

- Bauducco, R., Capellino, R., Camacho, N., Sotelo, D., *Descripción del uso de Benzodiazepinas en el Hospital Neuropsiquiátrico Provincial de Córdoba*, pág. 45
 Epstein, AJ., *El problema de la validación de las neurosis freudianas en los sistemas diagnósticos actuales*, pág. 12
 Halsband, SA., *Ansiedad y Alcoholismo*, pág. 16
 Hornstein, C., *Ansiedad-Estrés y Enfermedad Cardiovascular: Un abordaje interdisciplinario*, pág. 21
 Kabanchik, A., Toll, G., Segall, D., Arienza, J., Dobrenky de Rudoy, S., *Valor del dosaje de receptores de interleukina-2 en pacientes mayores de 60 años con Depresión sin tratamiento*, pág. 41
 Kuschnir, J., *Trastornos del sueño y trastornos de pánico*, pág. 32
 Lagomarsino, AJ., *¿Psicoterapia o psicofármacos? Ocho criterios para pensar*, pág. 35
 Rilla Manta, L., Barenbaum, RD., *Nuevos blancos moleculares en el tratamiento farmacológico de los trastornos de ansiedad*, pág. 5
 Wikinski, S., *Psicofármacos: ¿cura o recurso?*, pág. 38